

TC
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTA
BİYOKİMYA ve KLİNİK BİYOKİMYA BÖLÜMÜ
ŞEF V.: Uzm. Dr. Sacide ATALAY

İKİ FARKLI CİHAZDA cTnI ÖLÇÜM DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bülent SAKA

İstanbul – 2004

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar-ŞEKİLLER ve GRAFİKLER LİSTESİ	vi
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
II. I. Akut Koroner Sendromlar	2
II.I.A. Tanım	2
II.I.B. Patofizyoloji	2
II.I.C. Koroner Aterosklerozda Risk Faktörleri	5
II.I.D. Akut Koroner Sendrom Tipleri	18
II.I.E. Akut Koroner Sendromlarda Kardiyak Belirteçler	22
III. MATERYAL VE METOD	
32	
IV. BULGULAR ve İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	36
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	43
VI. ÖZET	50
VII. VII. KAYNAKLAR	52

ÖNSÖZ

Biyokimya ve klinik biyokimya dalında, ihtisas süresinde, eğitim ve çalışmalarında, bilgi ve deneyimlerini bize aktarmadaki anlayış ve özverisinden dolayı değerli hocam Şef. V.Sn.Uz. Dr. Sacide ATALAY'a, tez çalışmalarında ve ihtisasım süresinde ilgi ve desteklerini gördüğüm Başasistanlarımızdan Uz. Dr. Mehmet Murat YEKREK ve Uz. Dr. Saadet KURÇENLİ ile uzmanlarımızdan Uz. Dr. Adile AKTAŞ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince, eğitimime katkılarında dolayı öncelikle Başasistanlarımızdan Uz. Dr. Didem ÖZKAZANÇ olmak üzere, çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen, bilgilerini bizden esirgemeyen tüm uzmanlarımıza; asistan olduğum sürece bilgilerini benimle paylaşan, öncelikle Dr. Abdullah ELÇİ, Dr. Reyhan ÖZDEN BAŞAK olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve laboratuvarında beraber çalıştığım bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim

Asistanlık eğitimimin her aşamasında sabrı s ve manevi destekleğini esirgemeyen hakkını ödeyemeyeceğim hayat arkadaşım Dr. Selva ÇINAROĞLU SAKA ve hayatıma renk ve mutluluk kattığı için oğlum Ömer SAKA'ya, bugünlere gelmemdeki emeklerini unutamayacağım, öncelikle annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Bülent SAKA

KISALTMALAR:

AKS	Akut koroner sendrom
KKH	Koroner kalp hastalığı
USAP	Unstable angina pectoris
AMI	Akut miyokard infarktüsü
CTnI	Kardiyak troponin I
CTnT	Kardiyak troponin T
CK	Kreatinin kinaz
CK-MB	Kreatinin kinaz-MB
Lp	Lipoprotein
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL-C	LDL kolesterol
VCAM-1	Damar hücresi adezyon molekülü-1
TNF-α	Tümör nekrozis faktör- α
NO	Nitrik oksit
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
EKG	Elektrokardiyografinin
T-C	Total kolesterol
HT	Hipertansiyon
DM	Diabetes mellitus
HDL-C	HDL kolesterol
HHS	Hiperhomosisteinemi
ÖRT	Östrojen replasman tedavisi
TG	Trigliserid
NCEP	National Cholesterol Education Program
KB	Kan basıncı

BMI	Vücut kitle indeksi
hsCRP	Yüksek sensitiviteli CRP
Lp	Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Teşkilatı
C-SMCD	Committees-Standardization of Markers of Cardiac Damage
TAT	Turnaround time (Test istek-sonuç alma süresi).
NACB	National Academy Clinical Biochemistry
BNP	Brain Natriüretic Peptide
NT-pro BNP	Brain Natriüretic Peptide'nin N Terminali
PAI-I	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
F VII	Faktör VII
IFCC	İnternational Federation of Clinical Chemistry
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
Li.H	Lityum heparin
K-EDTA	Potasyum EDTA
Ab	Antikor
ALP	Alkaleen fosfataz
SD	Standart sapma
POCT	Hasta başı testleri
SLE	Sistemik lupus eritamatöz
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards

TABLolar-ŒEKİLLER VE GRAFİKLER



A-TABLolar

- Tablo-1:** Koroner kalp hastalığı risk faktörleri
- Tablo 2:** KKH riskini belirlemede Framingham risk skorlaması
- Tablo 3:** USAP' ta Braunwald sınıflandırması
- Tablo 4:** AKS'nin tanısında kullanılan kardiyak belirteçler
- Tablo 5:** Karşılaştırma cihazlarının presizyon değerlendirme bulguları
- Tablo.6:** İki Cihazın troponin I ölçüm değerlerinin karşılaştırılması(n=50)
- Tablo.7:** İki cihazın cTnI ölçüm değerlerinin karşılaştırılması(n=12)
- Tablo 8:** Stratus CS'de, Serum, Li.H'li ve K-EDTA' lı örneklerin ölçüm değerleri
- Tablo.9:** Stratus CS'de Serum, Li.H'li ve K-EDTA' lı örneklerin ölçüm değerlerinin ikişerli olarak karşılaştırılması
- Tablo.10:** Access'de, Serum, Li.H'li ve K-EDTA' lı örneklerin ölçüm değerleri
- Tablo.11:** Access'de, Serum, Li.H'li ve K-EDTA' lı örneklerin ölçüm değerlerinin ikişerli olarak karşılaştırılması

B-ŞEKİLLER

- Şekil-1:** Akut koroner sendromların sınıflandırılması
- Şekil.2:** CTnI ölçüm prensibi
- Şekil 3:** Stratus CS cihazında Serum, Li.H ve K-EDTA' lı örnek ölçüm değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 4:** Access cihazında Serum, Li.H ve K-EDTA' lı örnek ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

C-GRAFİKLER

Grafik.1: CTnI sonuçlarının Stratus CS değerlerine göre Access deki dağılımı(n=50)

Grafik 2: CTnI sonuçlarının Stratus CS değerlerine göre Access deki dağılımı(n=12)



I. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner Kalp Hastalığı (KKH), tüm dünyada ve ülkemizde mortalite ve Akut Koroner Sendromlar (AKS), genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile meydana gelen trombüsün, koroner arteri total ya da subtotal tıkanması sonucu oluşan acil klinik tablolardır(2-4). AKS'ler unstable angina pectoris (USAP), akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani ölüm gibi klinik tabloları kapsar(2,5). AKS'ler hemen daima aterosklerotik zeminde oluşur ve çoğunlukla koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ve üzerinde trombüs oluşmasını kapsayan ortak fizyopatolojik bir temele dayanır. AKS'li hastaların tanısını koymada ve prognozu belirlemede kardiyak troponinler (cTnI ve cTnT), kreatinin kinaz-MB (CK-MB) ve miyogloblin gibi serum kardiyak belirteçlerinin bilinçli ve seri olarak ölçümlerinin önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2,6,7).

AKS tanı ve takibinde önemli bir yer tutan biyokimyasal kardiyak belirteçlerden troponin I, spesifite ve sensitivitesi açısından diğerlerine göre daha özel bir öneme sahiptir.

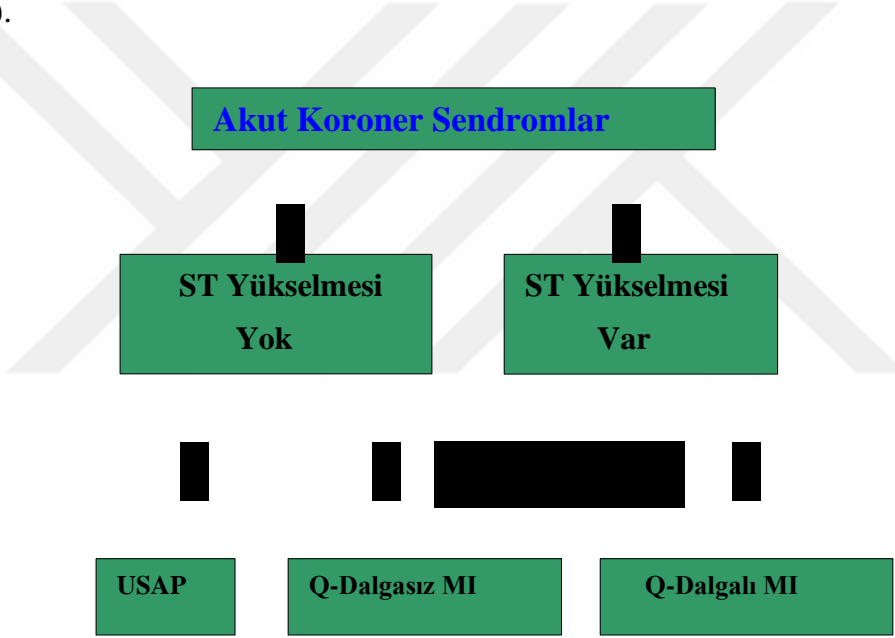
Bu çalışmada amaç; iki farklı troponin I ölçüm sistemini cihaz performansları açısından karşılaştırmak ve farklı örnek alımlarının ölçüm sonucuna etkilerini değerlendirmektir.

II. GENEL BİLGİLER

II. I. Akut Koroner Sendromlar

II.I.A. Tanım

Akut Koroner Sendromlar (AKS), genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile meydana gelen trombüsün koroner arteri total veya subtotal tıkanması sonucu oluşan acil klinik tablolardır(2-4). Bu klinik tablolar içerisinde USAP, Q dalgalı ya da Q dalgasız akut miyokard infarktüsü ve ani iskemik ölüm girmektedir(2,5,8). AKS'ler kavramı günümüzde USAP ve ST segment yükselmesi olmayan myokard infarktüsünden (MI), ST segment yükselmesi olan MI'a kadar uzanan geniş bir klinik tabloyu ifade etmektedir (9,10).



Şekil-1: Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması(9).

II.I.B. Patofizyoloji

AKS sonucu ölen hastaların büyük çoğunluğunda aterosklerotik plakların bulunduğu görülmektedir. Plakların yapısının değişik yoğunluklarda fibröz dokudan, infiltre olmuş hücrelerden ve bunların üzerinde ilerlemiş trombüsten oluştuğu saptanmıştır. Çoğu vakada fibröz yapıda bir örtü altında kalsifiye

lezyonlar, lipid kümelenmeleri, nekrotik doku artıkları ve bu ortamda hapsolmuş kan bulunmuştur.

Kolesterol yüksekliği gibi aterojenik uyarı ile gözlenen ilk değişiklik, endotel altına lipid birikimi ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunun başlamasıdır. Plazmada LDL-C düzeyleri arttığında yüksek miktarlarda LDL-C, endoteli geçerek intimaya ulaşır. Matriksde bulunan proteoglikanların LDL-C'ye ilgileri vardır ve bu LDL-C'nin bağlanması ve birikmesi ile sonuçlanır.

İntimada LDL-C, agregasyon, oksidasyon ve LDL-C içeriğinin yıkımı gibi bir seri değişime uğrar. Bu olasılıkla doku makrofajlarınca salınan oksijen radikallerinin LDL-C'ye saldırısıyla gerçekleşir. LDL-C oksidasyona uğrayınca lizofosfotidilkolin gibi çeşitli modifiye lipidler açığa çıkar. Bu gibi modifiye lipidler endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak etki gösterirler ve monositler ve T-lenfositleri için reseptör olan lökosit adezyon molekülü, damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi proteinlerin ekspresyonuna neden olurlar.

Okside olan LDL-C; makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından kemotaktik sitokinlerin yapımına yol açan kompleman aktivitesini uyarır. Bu uyarılar sonucunda mononükleer hücreler endoteli geçerek intimaya ulaşır. İntimaya geçen monositler makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, aterosklerotik lezyonun oluşmasında baş role sahiptirler. Okside lipoproteinleri içlerine alırlar, içlerinde kolesterol birikir ve aterosklerozun tipik hücresi olan lipidle dolu "köpük hücreleri"ne dönüşürler. Makrofaj içine alınan kolesterol önce serbestleştirilir, sonra tekrar esterleştirilir ve yağ damlacıkları halinde depolanır. Bu, makrofaj köpük hücresine dönüşüncüye kadar devam eder. T hücreleri de makrofajlar gibi arter intimasına geçerler. Plakta bulunan başlıca T hücreleri CD4⁺ T hücreleridir. Makrofajlar antijen parçalarını MHC klas II molekülleri vasıtasıyla T hücrelerine sunarlar ve sonuçta hücre içi sinyal üretimi gerçekleşir. T hücre sitokinleri makrofajları, endotel ve düz kas hücrelerini aktive eder; aynı zamanda inflamasyon baskılanırken fibrozis oluşumu uyarılabilir. En

önemli T hücre sitokini γ -interferondur; endotel hücrelerinde adezyon molekül ekspresyonunu, prokoagülan aktiviteyi uyarır, düz kas hücrelerinin aktin ve kolajen yapımını baskılar, damar duvarında hücre bölünmesini uyarır. γ -interferon makrofaj uyarılmasında en önemli sitokindir. Makrofajların fagositozunu artırır, tümör radikallerinin salınımını uyarır nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 gibi sitokinlerin, proteolitik enzimlerin, toksik oksijen ve nitrik oksit (NO). TNF- α prokoagülan aktiviteyi uyararak endotel yüzeyindeki fibrinolitik-antifibrinolitik aktivite arasındaki dengeyi değiştirir. Bütün bu etkiler ateroskleroz oluşumunu uyarır. Yağlı çizgilenme, köpük hücrelerinin T-hücreleri ve serbest kolesterol ile sağlam endotel altında birikmesi ile oluşur.

Yağlı çizgilenmelerin klinik açıdan anlamı yoktur, pek çoğu kendiliğinden geriler. Fakat bazıları fibröz plaklar haline dönüşür. Düz kas hücreleri endotel altına göç ederler, bölünür ve matriks üretirler. Sonuçta “fibröz kep” olarak adlandırılan, lipidle dolu çekirdeği endotel yüzeyinden ayıran lezyon oluşur. Fibröz kep oluşumunu uyaran faktörlerin düz kas hücrelerini uyarmak suretiyle etki gösterdikleri ve bunların lokal faktörler olduğu düşünülmektedir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi çeşitli moleküller düz kas hücre proliferasyonunu uyarmaktadır. PDGF düz kas hücreleri için kemotaktik bir ajandır. Makrofajlar ve trombositler, PDGF'nin önemli kaynaklarıdır ve bunların PDGF salınımı T hücreleri ve damar hücrelerince salınan sitokinlerce sağlanır. Yağlı çizgilenmeden fibröz kepe dönüşümde hemodinamik stres ve/veya inflamatuvar aktivitenin makrofaj ve/veya trombositlerden PDGF salınımı rol oynar(11).

Aterosklerotik plağın doğal seyrinde lipidden zengin bölgelerde çatlamlar oluşur, plak içerdiği kanla temas eder, trombosit ve trombin aktivasyonu ve sonrasında akut tıkanmalar görülür(12). Tıkanmaya neden olan trombus, kan dolaşımını durdurarak oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki dengeyi bozar. Meydana gelen myokard iskemisi, yeterince uzun sürerse hücre ölümü ile sonuçlanır. Nekrozun ortaya çıkış süresi kollaterallerin varlığına, koroner

tıkanmanın sürekli ya da geçici oluşuna ve miyositlerin iskemiye dayanıklılığına bağlıdır. AKS'nin farklı klinik tablolarla ortaya çıkmasında koroner arterdeki total tıkanmanın süresi, darlığın oluşma hızı, kollateral gelişme hızı, plağın yırtılma öncesi ve sonrası darlığın derecesi gibi birçok faktör rol oynamaktadır (13,15). USAP'da nispeten küçük bir erozyon veya hafif bir plak yırtılması vardır. Q dalgasız MI'da USAP'a göre daha yaygın bir plak rüptürü ve daha uzun süren bir tıkanma söz konusu iken Q dalgalı MI da daha geniş bir plak rüptürü ve daha uzun süren total tıkanmaya ve transmural nekroza yol açan kalıcı bir trombüs söz konusudur(15). Koronerlerdeki kollateral varlığı, vazokonstriksiyonun gerilemesi veya düzelmesi ve kendiliğinden tromboliz, Q dalgalı MI oluşumunu engelleyen başlıca mekanizmalardır.

AKS'de elektrokardiyografinin(EKG) sensitivite ve spesifitesi düşüktür(16). Ancak tipik iskemik göğüs ağrısı ile birlikte EKG'de ST segment yükselmesi olan vakaların çoğunluğunda Q dalgalı MI, az bir kısmında da Q dalgasız MI gelişirken, ST segment yükselmesi olmayan vakaların çoğunluğunda USAP veya Q dalgasız MI, az bir kısmında da Q dalgalı MI gelişmektedir(Şekil 1). ST segment elevasyonu, oksijensiz ortamın devam etmesi halinde ST segment depresyonuna dönüşür(17).

II.I.C. Koroner Aterosklerozda Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişen kişilerde bazı faktörlerin genel popülasyona göre daha sık bulunduğu epidemiyolojik çalışmalardan anlaşılmıştır. Bu faktörlere risk faktörleri denilmiştir. Son 20 yılda bu faktörlerin tanımında önemli gelişmeler olmuştur. Risk faktörü kavramı, en az bir risk faktörü olan bir kişide aterosklerotik bir olay gelişme şansının daha fazla veya daha erken olacağı görüşünü kapsar. 65 yaşın altındaki insanların çoğunda bu risk faktörlerinden biri veya fazlası bulunur. Multiple risk faktörleri varsa, aterosklerotik olay daha da hızlanmaktadır. En önemlileri hiperkolesterolemi, HT ve sigara içimidir

Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

A. Pozitif risk faktörleri

I. Yaş

- ✓ Erkeklerde, 45 yaşın üstünde olmak
- ✓ Kadınlarda 55 yaşın üstünde ve östrojen replasman tedavisi almamış erken menopoz döneminde olmak veya uzun süreli doğum kontrol hapı kullanmak

II. Prematüre Koroner Kalp Hastalığı (KKH) aile hikayesi: Birinci derecede erkek akrabalarda 55, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktüs veya ani ölüm bulunması.

III. Hiperlipidemi: Total kolesterol (T-C) düzeyinin 200 mg/dl'den yüksek olması ve LDL kolesterol (LDL-C) düzeyinin 130 mg/dl'den fazla olması)

IV. Hipertansiyon (HT).

V. Sigara içimi

VI. Diabetes mellitus (DM)

VII. Obezite, stress, fizik aktivite azlığı

B. Negatif risk faktörleri

I. HDL Kolesterol (HDL-C) düzeyinin 60-90 mg/dl olması

II. Apolipoprotein A-I Milano varlığı

C. Yeni risk faktörleri

I. Hiperhomosisteinemi (HHS)

II. Lipoprotein(a) yüksekliği

III. BNP ve proBNP yüksekliği

IV. Yüksek sensitiviteli CRP yüksekliği

V. Enfeksiyon

VI. Protrombotik faktörler

Tablo-1: Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri(18).

Bu faktörlerin bir kısmı önleyici veya koruyucu yöntemlerle değiştirilebilirler. Yaşlanma, cinsiyet ve genetik faktörler ise değiştirilemezler. Yüksek kolesterol düzeyinin düşürülmesi, HT'nin tedavisi, sigaranın yasaklanması ile KKH riski ve mortalite azaltılabilmektedir.

Bu faktörlerin birbirleriyle de ilişkileri vardır. Örneğin abdominal tip obezite ve HT, genellikle hiperlipidemi ve hiperglisemi ile birlikte bulunur. Genetik faktörler de ya doğrudan arter endoteli hücre yapısı ve metabolizmasını etkileyerek, ya da HT, hiperlipidemi, DM ve obezite gibi faktörler yoluyla dolaylı olarak ateroskerozu etkiler. Risk faktörlerinin bir kısmı yaşlanma ile birlikte olduğundan yaşlanma da kompleks faktörlerden biridir.

A. Pozitif Risk Faktörleri

I. Cinsiyet ve Yaş: Ateroskleroz uzun yıllar içinde gelişen patolojik bir olaydır ve yaş ilerledikçe ateroskleroz sıklığı artar. Erkeklerde 40-45, kadınlarda 50-55 yaştan sonra aterosklerotik olaylar çıkmaya başlar. Kadınların ÖRT (östrojen replasman tedavisi) almaması, erken menapoz veya uzun süreli doğum kontrol hapı kullanılması da riski artırır. Menapozdan önce KKH görülmesi açısından kadın / erkek oranı 1/7'dir. Menapozdan sonra bu fark giderek azalır ve nihayet 70 yaştan sonra kadın ve erkeklerde eşitlenir.

II. Prematüre KKH'nın Aile Hikayesi: Birinci dereceden erkek akrabalarda 55, kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktus veya ani ölüm bulunması halinde, bu kişilerin KKH'na yakalanma şansı daha fazladır. Bu durumu açıklayacak genetik bozuklukların verileri henüz yeterli değildir. Pozitif aile hikayesi bağımsız bir risk faktörüdür.

III. Hiperlipidemi: Total kolesterol (T-C) ve trigliserid (TG) düzeylerinin kanda tek tek veya birlikte yükselmesine hiperlipidemi denir. En önemli risk faktörlerinden biridir. Plazma lipid düzeylerinin ölçülmesi hiperlipidemili kimselerin belirlenmesini sağlar ve böylece erken ateroskleroz tesbitine ve önleyici tedbirlerin alınmasına yardımcı olur.

Plazma lipidleri; kolesterol, TG, fosfolipid ve serbest yağ asitlerinden oluşur. Bunlar suda çözünür olmadıklarından kanda proteinle birleşmiş halde yani

lipoprotein (Lp) kompleksleri halinde taşınırlar. Kandaki Lp'ler şunlardır: Şilomikronlar, düşük dansiteli Lp'ler (LDL), çok düşük dansiteli Lp'ler (VLDL), yüksek dansiteli Lp'ler (HDL), serbest yağ asitleri ve albumin kompleksleri.

Şilomikronlarda TG oranı çok yüksektir ve barsaktan emilen eksojen kaynaklı TG, şilomikronların yapısındadır. VLDL, TG'den zengindir ve karaciğerde sentez edilir. Kan düzeyleri yükselirse KKH gelişiminde önemli rolleri vardır: Trombojenite'yi artırır, küçük yoğun (small dense) LDL oluşturarak postprandial lipide mi, HDL düşüklüğü ve insülin rezistansı yapabilir.

LDL-C, plasma T-C'nün en büyük kısmını bünyelerinde taşıyan lipoprotein kompleksidir. Damar duvarını etkileyerek aterogenezi artırır, trombüs oluşumunu kolaylaştırır.

HDL'de protein miktarı fazladır. HDL aterosklerotik lezyonlardan kolesterol çıkışı artırır. LDL-C'nin oksidasyonunu inhibe eder. Yalnız Apo A-1 içeren HDL'nin koruyucu etkisi vardır. Hem Apo A-1, hem de Apo A-2 taşıyan HDL nötraldir.

Prematüre KKH ve plazma kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, riskin 200 mg/dL'yi aşan total kolesterol düzeylerinde arttığı saptanmıştır. Bu değer 40-49 yaş grubunda olan erkeklerde bulunması gereken normal değerdir. Doğumda 60 mg/dL olan kolesterol düzeyi 1.yıl sonunda 175 mg/dL'ye çıkar. İkinci yükselme üçüncü dekada başlar ve erkekte 50 yaş civarına kadar devam eder. Kadınlarda bu yükselme daha geç oluşur. TG düzeylerinde de benzer bir artış vardır.

Yaşla ilişkili T-C ve TG artışlarında obezitenin de rolü olabilir. Erişkin yaş boyunca zayıf kalan bir toplumda yaşlanma ile lipidler fazla artmamaktadır. Abdominal obesitede genellikle periferik dokularda insülin rezistansı vardır. Kompensatuvar hiperinsülinemi karaciğerde TG ve kolesterolden (C) zengin lipoproteinlerin yapımını artırır. Özellikle VLDL'nin sentezi artar. Prematüre KKH sıklığındaki artış T-C yükselmesi ile yakından ilişkilidir. Framingham çalışmasına göre 40 yaş altındaki erkeklerde T-C düzeyleri gelecekteki KKH ortaya çıkması ile yakından ilişkilidir. Hiperlipidemi 50 yaşın altında çok önemli

bir risk faktörüdür ve bağımsız olarak veya HT, DM, obezite ve diğer faktörler ile birlikte erken KKH gelişmesinde rol oynar. 65 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda hiperlipidemi ile ateroskleroz ve bunun komplikasyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Doğumda ve bebeklerde genetik hiperlipidemi taranması pratik ve yararlı değildir. Familial hiperlipidemiden %0.1 oranında çocuklar etkilenir. Diğer genetik veya primer non-genetik hiperlipidemi 3.dekada kadar ekseriya ortaya çıkmaz ama prematüre KKH'nun aile hikayesi olan gençlerde kanda T-C düzeylerinin ölçülmesi gerekir.

Hiperlipideminin varlığı, gece yarısından sonra aç kalınarak sabah alınan serum veya plazma örneğinde T-C, TG, HDL-C ve LDL-C'nin ölçülmesi ile anlaşılır. Lipoprotein elektroforezinin yapılması rutin tarama ve tedavi takibi için gerekli değildir. National Cholesterol Education Program(NCEP)'a göre T-C 240 mg/dL, LDL-C 160 mg/dL'nin üzerinde ise yüksek risk kabul edilir. KKH varlığında ideal düzeyler T-C için 200 mg/dL, LDL-C için 100 mg/dL'nin altıdır. Bir erişkinde T-C değeri 200 mg/dL'nin altında ise test birkaç yıl tekrarlanmaz, kilo muhafazası yeterlidir. İleri hiperlipidemi (T-C>300 mg, TG>500 mg/dL) varsa genetik bir hastalığa işaret edebilir. T-C ve LDL-C yüksekliği diyetle arzulanan düzeylere inmiyorsa hipolipidemik ilaç başlanmalıdır. Ksantoma varsa genetik neden düşünülmelidir. Kolesterol yüksekliğinde safra asit bağlayıcı reçineler (kolestiramin) ve statinler, TG yüksekliğinde fibrik asit deriveleri (bezofibrat, gemfibrozil) veya nikotinik asit kullanılır. Bazen kombine tedavi gerekebilir. Hiperlipidemi saptanan hastalarda sekonder bir neden olup olmadığı da araştırılmalıdır.

Plazma T-C'nün %20'sini, HDL-C taşır. HDL-C prematüre ateroskleroz gelişimi ile ters ilişkilidir. Bu nedenle 'anti risk faktörü' olarak kabul edilir. Kadınlarda HDL-C, erkeklere göre %25 daha fazladır. Östrojenler HDL'yi yükseltir, androjenler azaltır. Sigara içilmesi HDL'yi düşürür, düzenli egzersiz arttırır. Antilipidemik ilaçlar özellikle statinler LDL'yi etkin şekilde düşürdükleri halde HDL-C'ü çok az yükseltirler.

IV. Hipertansiyon: KKH ve serebrovasküler hastalıkta önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı (KB) artışına paralel olarak risk de artar. Orta yaş grubunda KB 160/95 mmHg'yı aştığı zaman, KB 140/90 mmHg'dan düşük olanlara göre KKH insidansı 5 misli artabilmektedir. Bu durum her iki cinsiyet için de geçerlidir. HT vasküler düz kas hücrelerinin büyüme faktörlerine cevabını ve üremelerini arttırabilir. Yüksek KB ile esas olarak endotelde disfonksiyon meydana gelerek ateroskleroz hızlanır: Endotel kaynaklı vazodilatörlere cevap azalır, lipoproteinlere vasküler geçirgenlik artar, endotelin yapımı ve lökosit adhezyonu artar.

V. Sigara: Günde 1 paket sigara içilmesi ateroskleroz gelişmesini hızlandırdığı gibi, KKH'dan ölüm oranını da %70 artırır. Sigara içenlerde KKH riski içmeyenlere göre 3-5 misli artmıştır. Mortalite artışı içilen sigara miktarı ile orantılıdır ve yaşlanma ile azalır. MI mortalitesi kadın tiryakilerde de artmıştır, fakat erkeklere göre daha azdır. Diabetik ve hipertansiflerde sigara içilmesi ateroskleroz mortalitesini çok daha fazla artırır. Ani ölüm riski de artar. WHO'ya göre sigara içmeyi bırakanlarda 1. yıl sonunda KKH riski %50 azalır(19). Sigaranın aterojenik etkisi şu yollarla olmaktadır: Kan fibrinojen düzeylerini arttırma, trombosit reaktivitesini arttırma, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini arttırma, NO düzeyini etkileyerek endotel disfonksiyonu veya vasküler tonusu arttırma, HDL-C düzeyini düşürme, sigara dumanındaki serbest radikallerin etkisi ile LDL-C oksidasyonunu arttırma(20).

VI. Diabetes Mellitus: Diyabetiklerde, DM olmayanlara göre miyokard infarktüsü sıklığı 2 misli fazladır. Bu risk genç diyabetiklerde daha fazladır. Yine diyabetik kadınlarda, diyabetik erkeklere göre KKH eğilimi artmaktadır. DM'da serebral trombüs ve infarktüs riski de artmıştır, öte yandan serebral kanama riski artmaz. Alt ekstremitte gangreni özellikle sigara içen diyabetiklerde daha fazla olmak üzere, %50 misli artmaktadır. Erişkin diyabetik kadınlarda HT sıklığı da 2 misli fazladır ve genellikle abdominal obesite de birlikte bulunur.

DM ile KKH arasındaki bağlantı, dolaşımdaki yüksek insülin düzeyleriyle ilgilidir. Tip 2 DM'lilerde insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunur. Bununla

ilgili büyüme faktörleri dolaşımında yükselir. Kronik hiperglisemide glike proteinler ve çeşitli büyüme faktörleri olgunlaşmamış aterom plağındaki fibromusküler komponentlerin gelişmesini stimüle eder. Diabetiklerde LDL-C normal olsa bile, glike lipoproteinler anormal fonksiyon gösterebilirler. HDL-C düşüklüğü ile birlikte hipertrigliseridemi, insülin direncinin veya kontrolsüz diyabetin tipik lipid profilidir. Aşırı yüksek TG düzeyleri Lp metabolizmasını bozarak, aterojenitesi yüksek olan küçük yoğun LDL partikülerinin oluşumunu artırır. Yine iyi kontrolde tutulmayan DM'lilerde Lp(a) anormalliği de sık görülür.

VII. Obezite, Stres ve Fiziksel Aktivite Azlığı: Vücut ağırlığı ideal değerlere (BMI : 18.5-24.9 kg/m²) göre %30'dan fazla olanlarda, KKH morbiditesi ve mortalitesi daha yüksektir. Obezite hiperlipidemi, DM ve HT gelişmesini kolaylaştırabilir. Abdominal tip obezite ile KKH arasındaki ilişki daha fazladır. 50 yaşın altındaki aşırı obezite (BMI: 40-49.9), tek başına, az da olsa KKH için risk oluşturur.

Framingham çalışmaları, sedanter yaşayan bireylerin ani ölüme daha fazla yatkın olduklarını göstermiştir. Mekanizma tam gösterilemese de, fiziksel aktivite azlığının lipid profilini, yağlanmayı, KB'yi, glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner vasküler kapasiteyi kötü yönde etkilediği bilinmektedir. Sedanter kişiler fiziksel aktivitelerini artırırlarsa, risk faktörlerini modifiye etme şansları vardır(21).

Fiziksel veya emosyonel streslerin ve anksiyetenin KKH veya ani ölümü provoke ettiğine dair klinik izlenimler vardır(22).

VIII. Diyet: Serum T-C ve LDL-C düzeyleri yağ alımı ile yakından ilişkilidir. Ayrıca doymuş yağ alımı trombojenisiteyi artırır. Tuz yenmesi, hassas kişilerde KB'yi artırır. Tekli ve çoklu doymamış yağlar, balık yağı, lifli gıdalar gibi diyet komponentlerinin ateroskleroz gelişimini yavaşlatıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.

B. Negatif Risk Faktörleri:

I. HDL'nin 30 mg/dl'den düşük olması KKH riskini artırırken, 60-90 mg/dl olması KKH riskini artırır.

II. *Apolipoprotein A-1 Milano*: Apo E-1 eksikliği olan farelerde, ağır hiperkolesterolemiye rağmen ApoA-1 Milano'nun, aortik aterosklerozun ilerlemesini engellediği ve plaklardaki lipid ve makrofaj içeriğini azalttığı gösterilmiştir. A-1 Milano bu özellikleri ile aterosklerotik plağın oluşumunu ve ilerlemesini engeller

C. Yeni Risk Faktörleri:

KKH prevalansını ve bazı hastalarda ortaya çıkan prematüre KKH nedenini açıklamak için, klasik major risk faktörleri bazen yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazılarının modifikasyonu ile koroner hastalığında regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlaşılamamıştır. Bu risk faktörlerinden bazıları şunlardır:

1. *Hiperhomosisteinemi (HHS)*: 1962 yılında tanımlanan otozomal resesif geçişli homosistinüri hastalığında, idrarla atılamayan plazmadaki yüksek homosistein'in vasküler hasar yaptığı ve bu hastaların homozigot iseler, 30 yaşından önce aterosklerotik ve tromboembolik damar hastalığından öldükleri gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, plazma homosistein düzeyinin 15 µmol/L'nin üzerinde olmasının ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Homosistein seviyesi, referans aralığı olan 5-15 µmol/L'nin üst sınırına yakın son çeyreğinde olan kimselerde MI geçirme riski yaklaşık 2-3 kat artar(23). HHS serebrovasküler hastalıklar için de bir risk faktörüdür. Plazma homosistein düzeyini hafif yükselten çok sayıda genetik ve çevresel nedenler vardır: Bazı enzim noksanlıkları, folat, B6, B12 vitamin eksiklikleri, ileri yaş, sigara, erkek cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği, SLE, bazı ilaçlar gibi. HHS endotel hücrelerine toksik etkisiyle fonksiyonunu bozmakta, trombosit agregasyonunu arttırmakta, koagülasyon faktörlerini aktive etmektedir. Tedavide diyetle B6, B12 ve özellikle folat eklenmesi ile homosistein düzeyi düşürülebilir.

2. *Lipoprotein(a) yüksekliği*: Lp (a)'yı yükselten nedenler genetik veya nefrotik sendrom (NS), kronik böbrek yetmezliği (KBY), DM, psoriasis, menopoz gibi bazı hastalıklara bağlı olabilir. MI'nün akut evresinde de yükselebilir. Lp(a),

LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır. Plasma Lp(a) düzeyi >30 mg/dL ise, özellikle genç yaşta ortaya çıkan KKH ve inme için önemli bir risk faktörüdür. Birlikte LDL'de artmışsa risk daha da fazla artar(24).

3. *BNP ve NT-proBNP* : Ventrikül duvarının gerilmesiyle BNP ve bunun N-terminali (NT-proBNP) kardiyak miyositlerden salınmaktadır(25). Henüz nekrozun yokluğunda iskemi varlığında, ventrikül relaksasyonun bozulması ve ventrikül içi basıncının artması sonucu BNP ve NT-proBNP artmaktadır. Bu salınım iskeminin erken döneminde olmaktadır(26). Özellikle AKS'de yer alan USAP'da, BNP ve NT-proBNP yükselir(27-29). BNP ve NT-proBNP konsantrasyonları AKS arasındaki ilişki; ileri yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği bulgusu, myokardiyal nekroz varlığı, ciddi anjiyografik koroner ateroskleroz bulgusu gibi faktörlerden bağımsızdır(30,31).

4. *Yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP)* : Sistemik ve lokal enflamasyonun bir belirteçidir. AKS ile gelen hastaların önemli bir kısmında yüksek bulunur ve bazı hastalarda miyozit nekrozuna ait bir bulgu da olmayabilir(32-35). Birçok (12'den fazla) klinik çalışma, hsCRP'nin AKS'li hastalarda başvuru ve taburculuk sırasında prognostik kapasitesini göstermektedir. Özellikle ST segment yükselmesi olmayan AKS'li hastalarda hsCRP'nin kısa ve uzun dönem prognozunu belirlemede bağımsız bir gösterge olduğu belirtilmiştir(36-44). Kardiyak troponin testi negatif bulunan hastalarda hsCRP prognostik olarak daha çok önem kazanmaktadır(34,42).

5. *Enfeksiyon*: Ateroskleroz ve bunun trombotik komplikasyonları ile ilişkisi olduğu düşünülen; Chlamidia pneumonia, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, Herpes virus gibi bazı enfeksiyon etkenleri de vardır. Gerek AKS'li hastalarda CRP'nin yüksek bulunması, gerekse CRP düzeyi yüksek kişilerde MI ve inme olasılığında artış gösterilmesi, enfeksiyon ve enflamasyonun önemine dikkatleri çekmiştir. Bu enfeksiyon ajanları şu mekanizmalarla aterosklerotik olayın gelişimine katkıda bulunabilirler: Doğrudan endotel hasarı, enflamatuvar yanıt oluşturarak sitokinlerin salınımını tetiklemeleri ve serbest radikal oluşumu artışı, nitrik oksit salınımının azalması, trombosit ve monosit aktivasyonu, fibrinojen

artışı. Bu olayların sonucu vazokonstriksiyon, trombus oluşumu ve LDL oksidasyonudur(45).

6. *Protrombotik faktörler*: Başta fibrinojen olmak üzere Von Willebrand faktör, faktör VII gibi bazı hemostatik unsurların artışı KKH riskini artırabilirler. Bunlardan fibrinojen en önemlileridir. Artmış plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-I) de risk oluşturur. Trombotik mekanizmaları harekete geçiren başka faktörler de vardır. **Trombojenik risk faktörleri** şöyle özetlenebilir:

A. Lokal faktörler

1. Plak yırtılma derecesi
2. Stenoz derecesi
3. Plak dokusunun bileşimi
4. Reziduel trombus yüzeyi
5. Vazokonstriksiyon

B. Sistemik Faktörler

1. Kolesterol, Lp (a) düzeyleri
2. Katekolaminlerin artmış düzeyleri
3. Fibrinojen, fibrinoliz bozukluğu (PAI-I, F VII, Von Willebrand faktörü)
4. Enfeksiyonlar

KKH riskinin derecesini belirlemede hastanın yaşı, ve HDL-C düzeyleri, sistolik kan basıncı düzeyi, sigara ile ilişkisini içeren **Framingham risk skorlaması** aşağıda tablo halinde belirtilmiştir(46).

KKH için kadın ve erkeklerde 10 yıllık risk tahmini için puanlama

Yaş	Erkek (E)	Kadın (K)
20-34	-9	-7
35-39	-4	-3
40-44	0	0
45-49	3	3
50-54	6	6
55-59	8	8
60-64	10	10



65-69	11	12
70-74	12	14
75-79	13	16

T. Kolesterol Mg/dl	Yaş 20-39		Yaş 40-49		Yaş 50-59		Yaş 60-69		Yaş 70-79	
	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>
<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	0	1
200-239	7	8	5	6	3	4	1	2	0	1
240-279	9	11	6	8	4	5	2	3	1	2
≥280	11	13	8	10	5	7	3	4	1	2

SİGARA	Yaş 20-39		Yaş 40-49		Yaş 50-59		Yaş 60-69		Yaş 70-79	
	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>	<i>E</i>	<i>K</i>
Kullanıyor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kullanmıyor	8	9	5	7	3	4	1	2	1	1

HDL (mg/dl)	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
>60	-1	-1
50-59	0	0
40-49	1	1
<40	2	2

Sistolik Basınç MmHg	Tedavi edilmemişse		Tedavi Edildiği Halde	
	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
<120	0	0	0	0
120-129	0	1	1	3
130-139	1	2	2	4
140-159	1	3	2	5
≥160	2	4	3	6

Toplam Puan ve 10 YILLIK RİSK oranı

<i>ERKEK</i>		<i>KADIN</i>	
Total Puan	10 yıllık risk	Total Puan	10 yıllık risk
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		

Tablo 2. KKH Riskini Belirlemede Framingham Risk Skorlaması

II.I.D. Akut Koroner Sendrom Tipleri

AKS'li hastalar 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre 2 ana gruba ayrılır (47):

1. *ST segment depresyonu / T dalga değişmesi / Normal EKG'si olanlar(ST segment yükselmesi olmayan AKS)*

2. *ST segment yükselmesi olan AKS*

1. *ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS:*

AKS kliniği olan, fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar USAP veya Q dalgasız MI'dır. EKG'de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitrogliserinle geçebilen ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş MI bulgusu ve sol dal bloğu örneği olabilir. EKG tamamen normal de olabilir. USAP veya Q dalgasız MI'lı hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca yaklaşık % 10'dur. ST Segment yükselmesi olmayan AKS'lilerin yaklaşık % 35-50'si medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemiyle karşılaşabilir(48-50).

1a. *Unstable Angina Pectoris (USAP):* 20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anjinası olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden "infarktüs öncesi (preinfarction) angina", "akut koroner yetersizliği", "gittikçe şiddetlenen (kreşendo) anjina" olarak tarif edilen tabloların tümü günümüzde, USAP içinde yer almaktadır. USAP'ın tanımlanmasında en fazla kabul gören sınıflandırma hastalığın şiddetine, klinik durumuna, tedavi yoğunluğuna ve EKG değişikliklerine göre inceleyen Braunwald sınıflamasıdır(Tablo 2)(51):

USAP'ta Braunwald Sınıflandırması

1. Şiddetine göre

- a) Klas I: Yeni başlayan şiddetli anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok*
- b) Klas II: Son 1 ay içinde istirahat anjinası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok*
- c) Klas III: Son 48 saat içinde olan istirahat halinde anjina*

2. Klinik duruma göre

- a) A (sekonder anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut*
- b) B (primer anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok*
- c) C (postinfarkt anjina): AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina*

3. Tedavi yoğunluğuna göre

- a) Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina*
- b) Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina*
- c) İntravenöz nitrat dahil maksimal antiisemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar*

4. EKG değişikliklerine göre

- a) Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar*

Tablo 3: USAP' ta Braunwald Sınıflandırması.

1b. Q Dalgasız Myokard Infarktüsü: Bu terim, AMI'nın klinik belirtilerinin olduğu ve buna myokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak EKG'de patolojik Q dalgalarının bulunmadığı AMI tipini tanımlamak için kullanılır(52). Nekrozun subendokardiyal bölgede yer alması yani transmural olmaması, EKG'de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine sebep olur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılmakta olan non-transmural veya subendokardiyal AMI gibi tanımlar yerine bugün Q dalgasız

MI deyimi tercih edilmektedir. Q Dalgasız MI tablosu, trombüsün koroner arteri tama yakın tıkadığı, ancak kısa sürede kendiliğinden veya tedavi ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. Q dalgasız MI'lı olguların %13'ünden azında tam tıkanmaya neden olan trombüs saptanmıştır(5).

Q dalgasız MI vakaları tüm infarktüs olgularının yaklaşık %30-50'sini meydana getirmektedir. AMI tedavisindeki gelişme ve değişiklikler nedeniyle Q dalgasız MI insidansının artış gösterdiği de bildirilmektedir(53). Balon anjioplasti, stent, çeşitli aterektomi yöntemleri gibi invaziv kardiyolojik girişimlerin uygulanma sırasında bir komplikasyon olarak Q dalgasız MI oluşabilmektedir.

2. ST Segment Yükselmesi Olan AKS :

ST segment yüksekliği ile seyreden MI, ST yüksekliği olmayıp, takibinde myokardiyal belirteçlerinde artış görülen MI'den klinik, tedavi, prognoz, morbidite ve mortalite yönünden belirgin farklılıklar göstermektedir. ST yüksekliği ile seyreden MI'da lezyon daha proksimal, myokard kaybı daha fazla ve prognoz daha kötüdür.

Q Dalgalı Myokard İnfarktüsü: ST segment yüksekliği ile seyreden MI, sıklıkla koroner damarda kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve seyrinde tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Hastaların en az %30-35'i akut atak esnasında kaybedilmektedir. AMI'den sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal riskten 8 kat daha fazladır ve %50'den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir (54).

Non travmatik göğüs ağrısı ile gelen hastaların değerlendirilmesi iki aşamalıdır:

1. Hastanın semptomlarının akut koroner iskemiyle ilişkisinin değerlendirilmesi.

2. Hastanın kardiyak riskinin belirlenmesi(ölüm / tekrarlayan iskemi).

Akut göğüs ağrısı ile başvuran hastanın iyi değerlendirilmesi yoğun ve maliyetli bir süreçtir. Bu hastaların iyi tedavi edilmesi riskin ve kardiyak iskemi bulgularının erken belirlenmesine bağlıdır. Bu durum sağlık giderlerinin oluşturduğu ekonomik yükü arttırmıştır. Bu sebeple AKS şüphesi olan hastaların daha iyi tanımlanabilmesi ve AMI'lı hastalarda riskin belirlenebilmesi için yeni tanısal yaklaşım kriteri ihtiyacı olmuştur.

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) kriterlerine göre AKS'ların tanısında ve risk değerlendirmesinde dayanan başlıca parametreler şunlardır:

1. Hastanın yakınma öyküsü ve ağrı

2. EKG Bulguları

3. Serumda kardiyak kaynaklı enzimin yükselmesi bulgularıdır(55).

Fakat AKS'li olguların bir kısmı, ağrı ile birlikte veya ağrı olmaksızın, dispne, terleme, bulantı ve kusma, halsizlik bulguları ile başvurabilir(56). Bununla birlikte vakaların %33'ünden fazlasında ağrı yoktur ve % 40'ında EKG normal bulunabilir(57). Enzim sensitiviteleleri de benzer şekilde çok spesifik değildir. ABD'de AMI hastalarının %2-8'ine yanlış negatif teşhis konularak eve gönderilmektedir(55). Committees-Standardisation of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD), bir öneri olarak enzimatik tanıya ek olarak kardiyak spesifik proteinleri eklemiştir.

Bütün bunlar da, AMI tanısı için gerekli üçüncü parametre olan kardiyak kökenli biyokimyasal belirteçlerin önemini artırmaktadır.

II.I.E. Akut Koroner Sendromlarda Kardiyak Belirteçler

Myokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler. Bunlara serum kardiyak belirteçleri denir.

Myokard dokusu hasarını hafiften şiddetliye doğru sıralayarak incelediğimizde; stabil anjinada hiç doku hasarı olmadığı halde, USAP'ta hafif doku hasarı, gittikçe artan şekilde Q dalgasız AMI ve nihayet şiddetli doku hasarının söz konusu olduğu Q dalgalı AMI olarak sayılabilir.

İdeal bir kardiyak belirteç şu özellikleri taşımalıdır(58):

1. Sadece myokard hasarında yükselmeli.
2. Hafif myokard hasarında dahi düzeyi yükselmeli
3. Hasardan hemen sonra salınabilmeli.
4. Hasar derecesi ile orantılı miktarda salınmalı.
5. Kanda uzun dönem yüksek kalmalı.
6. Tekrarlayan hasarı göstermeli.
7. Kolay ve ucuz ölçülebilmeli.
8. Test istek-sonuç alma süresi (turnaround time, TAT) kısa olmalı.

1. Myoglobin: Myoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı myokard hücrelerinden dolaşıma salınır, AMI'ın başlamasından yarım ila 2 saat sonra kanda tespit edilebilir. Kalbe spesifik değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan AMI tanısında sınırlı payı vardır. Göğüs ağrısının ilk 4-8 saat içerisinde myoglobinin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe MI lehine yorumlanmamalıdır. Ancak küçük moleküler büyüklüğü, AMI sırasında hızla yükselmesi dolayısıyla AMI'ın erken tanısında, hala önemini korumaktadır. Son klinik çalışmalar göstermiştir ki

myokard nekrozun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin beraber kullanımı AMI'nın erken dışlanması için kullanılabilir(59-61).

2. Kreatinin Kinaz ve İzofomları: Kreatinin kinaz (CK) kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatinin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB. Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1-2 oranında MB formunu da bulundurur(62,63). Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturur(64,65). Prostat, dalak, iskelet kasında %5'den fazla oranlara kadar bulunabilir. CK-MB AMI sonrası etkilenen kastan dolaşıma salınır. AMI sonrası yaklaşık 2-4.saatte salınmaya başlar, 24.saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner. Plazma CK-MB aktivitesi, Q dalgasız MI'da Q dalgalı MI'dan daha erken zirve yapar. CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve hızla en az iki forma dönüşür: CKMB1 ve CK-MB2. Çeşitli araştırmacılar CK-MB1 / CK-MB2 oranını AMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve arkadaşları CK-MB2'nin 1 Ü/L'den büyük olması veya CKMB2 / CK-MB1'in > 1.5 olması halinde ilk 4 saatte %46.4'lük, ilk 6 saatte %91.5'lik sensitiviteyle AMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir(62,63,66). CK-MB ölçümü aynı zamanda trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun efektifliğini non-invaziv olarak tespit etmede yardımcı olur. CK-MB iskelet kası hasarında da artar. Ancak myokard hasarındaki kadar karakteristik değildir(67,68). CK-MB tayini, aktivite veya kütle ölçümü olmak üzere iki şekilde olur. CK-MB aktivitesinin ölçümü, immunoinhibisyon teknolojisi ile yapılmaktadır. Bu ölçüm, M subünitinin inhibisyonu ile B aktivitesinin ölçümünün değerlendirilmesine dayandığı için özellikle Beyin ve mide-barsak sistemi malignitelerinde artan B aktivitesinden dolayı CK-MB aktivitesinin yanlış yüksekliğine sebep olmaktadır. Ayrıca adenilat kinaz'ın serumda yükseldiği hemoliz gibi durumlarda ve izoenzimlerin immünglobülinlerle kompleks yapması ile meydana gelebilen atipik CK

formlarının varlığı (Makro CK) da CK-MB aktivitesinin yanlış yüksek bulunmasına neden olmaktadır(69-71). Günümüzde immünokimyasal yöntemlerle CK-MB'nin tayini kütle ölçümü (ng/ml) olarak yapılabilir. Bu durumda CK-BB, makro CK ve adenilat kinaz ile interferans meydana gelmemektedir(72,73).

3. Kardiyak Troponinler: Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır(62,63):

1. Troponin I: Aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder.
2. Troponin T: Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.
3. Troponin C: Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

Fizyolojik rolleri kalsiyum yokluğunda aktin-miyozin kompleksinin ATP'az aktivitesinin inhibisyonudur. Böylece müsküler kontraksiyonu inhibe ederler(74). Bunlardan cTnI, serbest olarak bulunabileceği gibi, troponin C ile(Tn IC), troponin T ile (Tn IT) veya hem troponinT hem troponin C ile (Tn ITC) kompleks oluşturabilir. CTnI'nın 3 doku izoformu tespit edilmiştir:

1. Fast Troponin I. Birlikte molekül ağırlıkları (MA): 19.800 Dalton olup
2. Slow Troponin I. İskelet kası liflerinde bulunurlar.
3. Kardiyak Troponin I: MA 24.000 Dalton olup kalp kasında bulunur.

Troponin I'nın kardiyak ve iskelet formları arasında önemli farklılıklar vardır(75,76). Her üç troponin I izoformu farklı genlerle kodlanırlar. Kardiyak troponin I (cTnI), fast troponin I ile % 52, slow troponin I ile % 54 aminoasit homolojisi gösterir. İskelet kası stimülasyona yanıt verirken veya yanıt geliştirirken cTnI eksprese etmez(77). Bu yüzden cTnI'nın kalbe spesifitesi; iskelet kası hasarı sırasında oluşan kas yıkımının, AMI sırasında oluşan kas yıkımından ayırmaya yardımcı olur. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3-4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12-16 saat sonra pik yaptığı ve AMI sonrası 4-9 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir(78-80).

Kardiyak troponinlerin AMI sonrası salınım plazmada yükselme miktarları ve zamanları araştırılmaktadır. Özellikle bu konuda son dönemde yapılan araştırmalar şu noktalarda toplanmaktadır: cTnI'nın yaklaşık % 3'ü ve cTnT'nin ise % 6'sı sitoplazmik havuzda geri kalan kısmı myofibrillere bağlı olarak bulunmaktadır. AKS'de troponinlerin salınması iki mekanizma ile açıklanmaktadır, bunlar:

1. İskeminin geri döndürülebilir döneminde, sitoplazmik havuzun açığa çıkması ve geçici olarak kandaki seviyesinin yükselmesine neden olan hücre membran hasarı.

2. İskeminin geri dönüşümsüz (irreversibl) döneminde troponinlerin yavaş ve uzun süreli salınımı ile kandaki miktarlarının uzun süre yüksek kalmasına neden olan myofibriller proteinlerin nekrozudur.

Sitoplazmik komponentin salınımı, erken dönemde sensitiviteyi artırırken, myofibriler komponentin salınımı geç dönemde sensitivitesini artırır. cTnT'nin sitoplazmik komponentin cTnI'ya göre fazla olması özellikle erken dönemde sensitivite bakımından cTnT'ye üstünlük kazandırırken, renal yetmezlik, rabdomyoliz, polimyozit ve müsküler distrofi gibi nonkardiyak hadiselerde de yükselmesi cTnI'ya göre spesifite bakımından kullanım gücünü azaltmaktadır. Yeni jenerasyon ölçümlerde bu problemin ortadan kaldırıldığı iddia edilse de günümüzde bu bakımdan cTnI daha fazla kullanılmaktadır.

Bazı ölçümlerin cTnI'nın farklı formlarına (serbest (cTnI) formu, ikili kompleks yapmış (IT, IC) formları ve üçlü kompleks yapmış (ITC) formu) relatif cevaplarında çok temel farklılıklar vardır(81-83). Bu farklılıklar, kompleks biyolojik ortamdaki cTnI'nın gerçek konsantrasyonundan daha düşük veya yüksek saptanmasına yol açabilir. Ekimolar bağlanma – ki bu; serbest cTnI ile kompleks formlarının eşit oranda tanıma yeteneğini tanımlar. – AMI geçiren hastaların örneklerindeki cTnI formlarının, ölçümde farklılık olmamasına dolayısıyla ölçümün doğru olmasına olanak sağlar. Ayrıca cTnI'nın fosforilasyonu da ölçümde problemlere yol açabilmektedir. Fosforile ve

defosforile formlara eşit oranda bağlanabilen cTnI ölçümleri sonucun doğru olarak değerlendirilmesine olanak sağladığından tercih edilmektedir(84).

CTnI, AKS'li hastaların prognozunu belirlemede önemli bir belirteçtir. ST segment elevasyonu olmayan AKS ile başvuran ve cTnI değerleri yüksek olan hastalar, normal bulunan hastalarla kıyaslandığında ölüm ve tekrarlama riskinde yaklaşık 4 kat artış olduğu gösterilmiştir(85-87). ST segment yükselmesi olan hastalarda kısa dönem mortalite belirgin olarak artmıştır(88,89).

4. Diğer Serum Kardiyak Belirteçleri: Glikojen fosforilaz izoenzim BB (GPBB), miyozin ağır zinciri(MHC), miyozin hafif zinciri (MLC) ve kalp yağ asidi bağlayıcı proteinleri (hFAPB) de içeren ümit verici kardiyak belirteçlerdir. Bu belirteçlerden GPBB ve hFABP potansiyel bir erken teşhis imkanı, MLC ve MHC ise, daha uzun bir tanısal pencere imkanı sunmaktadır. Fakat CK-MB ve izoformları, cTnT veya cTnI gibi alışılmış belirteçlerle karşılaştırıldıklarında tam olarak rolleri belirlenememiştir. AMI tanısında rutin kullanımları şimdilik önerilmemektedir(63).

Belirteç	Moleküler Ağırlık (Dalton)	İlk Yükseliş Zamanı	Ortalama Zirve Zamanı	Normale Dönüş Zamanı
HFABP	14 –15 bin	1.5 saat	5-10 saat	24 saat
Myoglobin	17.800	1-4 saat	6-7 saat	24 saat
MLC	19-27 bin	6-12 saat	2-4 gün	6-12 gün
CtnI	21.000	3-4 saat	12-16 saat	4-9 gün
CTnT	37.000	3-4 saat	12-16 saat	10-14 gün
CKMB	86.000	4-6 saat	24 saat	2-3 gün
Enolaz	90.000	6-10 saat	24 saat	2 gün
LDH	35.000	10 saat	1-2 gün	10-14 gün
MHC	400.000	48 saat	5-6 gün	14 gün

Tablo : AKS'nin tanısında kullanılan kardiyak belirteçler: **hFABP:** Kalp yağ asidi bağlayan protein, **CTnI:** Kardiyak troponin I, **CTnT:** Kardiyak troponin T, **CKMB:** Kreatinin Kinaz enziminin MB izoenzimi, **MLC:** Miyozin hafif zinciri, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **MHC:** Miyozin ağır zinciri

Göğüs ağrılı ve EKG bulguları olmayan AKS'lu hastaların hastaneye başvurularında en uygun yaklaşımı belirlemek esastır:

1.Yaklaşım: Erken yükselen belirteç olan myoglobin ile daha geç yükselen fakat daha spesifik bir marker olan troponinlerin beraber kullanımı

2.Yaklaşım: Hastaneye başvurudan itibaren seri bir şekilde Troponin ölçümü.

Myoglobini de içeren birden çok belirteçin değerlendirildiği yaklaşımlar tek belirtece göre AMI tanısında daha faydalıdır(90,91). CK-MB ve troponinler myokard hasarı başlangıcından 3-4. saatte artmaya başlarken myoglobin 1 saat içerisinde artmaya başlar. Bütün bu özellikler dolayısıyla, CK-MB ve troponinler nekrozun erken döneminde (1-3. saattlerde) tespitine imkan vermez(92-94).

National Academy Clinical Biochemistry (NACB)'ye göre AKS'da **erken riski** belirlemede ve **AMI tanısında** biyokimyasal belirteçlerin kullanımı ile ilgili öneriler, önem derecelerine göre sınıflandırılarak göre şu şekilde özetlenmiştir:

AKS'de Erken Risk Değerlendirmesi

Class I

1. AKS'li hastalarda erken dönemde riskin değerlendirilmesinde EKG, fizik muayene ve biyokimyasal bulgular beraber değerlendirilmelidir.
2. Kardiyak troponin risk değerlendirilmesinde tercih edilen bir belirteçtir ve AKS şüphesi olan tüm hastalarda yapılabiliriyorsa ölçülmelidir. AKS ile uyumlu kliniği olan hastaların kontrol grubuna göre 99. persentilin üzerinde değerleri varsa bu hastaların ölüm ve tekrarlayan iskemi riski artmıştır.
3. Çoğu hastadan hastaneye başvuruda, 6-9. saatlerde, 12-24. saatlerde kan örnekleri alınmalıdır. İlk örneklerde negatif olan örnek ölçümleri, eğer klinik şüphe varsa tekrarlanmalıdır.

Class II

Class II-A

1. AKS ile uyumlu kliniği olan hastalarda kardiyak troponine ek olarak hsCRP ölçümü de faydalıdır. Ancak bunun tedaviye kattığı faydalar bilinmemektedir.
2. BNP ve pro BNP ölçümü, kardiyak troponine ek olarak faydalı olabilir. Ancak bunun da tedaviye kattığı faydalar kesin olarak bilinmemektedir.
3. Kardiyak troponin için erken dönemde örnekler alınması (başvurudan 2-4. saatler) tedavi yaklaşımının belirlenmesi için uygun olur.

Class II-B

1. AKS olma ihtimali yüksek hastalarda maksimal kardiyak troponin konsantrasyonları 99. persentilden yüksekse bu durumun ölüm riskinde ve rekurren iskemik atak oluşumunda riskin arttığına göstergesi olarak kabul edilir.
2. Myokard iskemi belirteçlerinin, kardiyak troponin ve EKG 'ye ek olarak ölçümü AKS şüphesi olan hastaların kısa sürede riskinin belirlenmesinde ve

myokardial iskemi olasılığı düşük AKS'li hastaları ekarte etmede yardımcı olabilir.

3. Kardiyak troponine ek olarak 2 veya daha fazla belirteç ölçümü, AKS ile uyumlu hastaların riskinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. BNP ve hsCRP çalışılmış en iyi belirteçlerdir. Ancak bunlara dayalı tedavi yaklaşımlarının faydaları kesin olarak bilinmemektedir.

Class III

AKS olma ihtimali düşük olan hastalarda nekroz belirteçlerinin tarama için rutin kullanılmamalıdır.

AMI Tanısında Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanımı için Öneriler

Class I

1. AKS semptomları ile gelen tüm hastalarda myokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçlerinin ölçümü şarttır.
2. AMI şüphesi durumunda hastanın klinik bulguları ve EKG'si ile beraber biyokimyasal belirteçlerin hepsi beraber değerlendirilmelidir.
3. Kardiyak troponinler, AMI tanısında tercih edilen bir belirteçtir. CK-MB'nin kütle ölçümü Kardiyak troponinler bakılmadığında kabul edilebilir bir belirteçtir.
4. AMI şüphesi olan hasta başvurduğunda seri olarak örnek alınmalıdır. Hastaların çoğunda örnek alımı hastaneye başvurulduğunda, 6-9. saatlerde ve 12-24. saatlerde tekrarlanmalıdır. Erken örnek alındığında negatif (-) sonuç ihtimali yüksektir.
5. Klinik öykü varlığında AKS ihtimali yüksektir. AMI tanısı aşağıdaki kriterler dikkate alınarak konulmalıdır:
 - a. cTnI, konsantrasyonunun kontrol grubunun 99. persentilinden yüksek olması
 - b. CK-MB değerlerinin cinsiyete göre kontrol grubunun 99. persentilinden peş peşe alınan iki örnekte yüksek olması.

- c. Troponin ve CK-MB bakılmadığı durumlarda total CK bakılması ve ardarda 2 örnekte cinsiyet spesifik referans değerlerinin üzerinde olması

Class II

Semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saat içerisinde başvuran hastalarda myokardiyal erken belirteçleri Troponine ek olarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla en çok kullanılan belirteç miyoglobindir.

Class III

1. Total CK, AST, LDH AMI tanısında belirteç olarak kullanılmamalıdır.
- 2 Klinik ve EKG bulguları olan hastalarda tanı ve tedavi için biyokimyasal belirteçlerin sonucunu beklememek gerekir.

AKS şüphesi olan hastalarda, IFCC (International Federation of Clinical Chemistry)'nin belirlediği örnek alma zamanları ise şöyledir:

- Başvuru anında
- Başvurudan sonraki 4.saat
- Başvurudan sonraki 8. saat
- Başvurudan sonraki 12-24.saat

Özellikle ST segment yükselmesi olmayan hastalarda seri örnek alınması erken dönemde tanı olasılığını %49'dan %68'lere çıkarmıştır ve tanı doğruluğunu artırmıştır(95).

İskemik kalp hastalığının klinik kanıtlarının yokluğunda artmış troponin I değeri, myokard hasarın derecelerini göstermede gecikmeden yardımcı olur. Şiddetli hastalık ve troponin I arasında önemli bir sıkı ilişki vardır. Bunun için troponin I, AKS tanısı için CK-MB'nin yerini gold standart olarak almıştır(96). Kardiyak troponinler, özellikle CK-MB konsantrasyonunun normal veya hafif yükseldiği myokardiyal nekroz ayırımında önemlidir(97-99). American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA)'nin güncellenen kılavuzunda AKS'nin fikir verici semptomları ile gelen hastaların risk stratifikasyonunu belirlemede kullanılan belirteçlerin cTnI ölçümlerini içermesini önemle tavsiye etmektedir(100,101).

III. MATERYAL VE METOD

III.A. MATERYAL

20-25 Temmuz 2004 tarihleri arasında plazma cTnI tayini isteğiyle, hastanemiz acil laboratuvarına kabul edilen, yaklaşık 100 hasta plazmasıyla, her



iki cihazın presizyon (tekrarlanabilirlik) değerlendirmesi için düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç farklı cTnI konsantrasyonlu plazma havuzları hazırlandı. Her biri porsiyonlara bölünerek -20°C’de bekletildi.

25 Haziran–25 Temmuz 2004 tarihleri arasında hastanemize tanı ve tedavi amacıyla başvuran hasta plazmalarında cTnI düzeyleri Stratus CS analizörü ile tayin edildi. Cihaz karşılaştırılması için örnekler -20°C’de bekletildi.

20-25 Temmuz 2004 tarihlerinde cTnI ölçümü üzerine antikoagülanların etkisini incelemek için 10 hastadan jelli kuru tüp (J), lityum heparinli (Li.H) ve potasyum EDTA’lı (K- EDTA) olmak üzere 3 farklı Becton Dickinson tüpüne kan alındı. Hemen santrifüj edilerek -20°C’de bekletildi.

Ayrıca Stratus CS cihazında linearite (doğrusallık) çalışması için cTnI değeri 68.19 ng/ml olan plazma örneği -20°C’de bekletildi. Bu plazma, ölçüm esnasında cTnI düzeyi sıfır olan bir plazmayla 1/10, 1/5, 1/4, 1/2, 3/4 oranında dilüe edildi.

Acil laboratuvara kabul edilen cTnI ölçümü yapılacak örnekler en geç iki saat içinde 5 dakika süreyle 4000 devir/dakikada santrifüj edildi. Antikoagülanların etkisinin değerlendirilmesi amacıyla jelli tüpe alınan numuneler ise, 10 dakika süreyle 4000 devir/dakika santrifüj edilerek -20°C’de bekletildi. Seçilen örneklerin hemolizli ve lipemik olmamasına dikkat edildi.

III.B. METOD

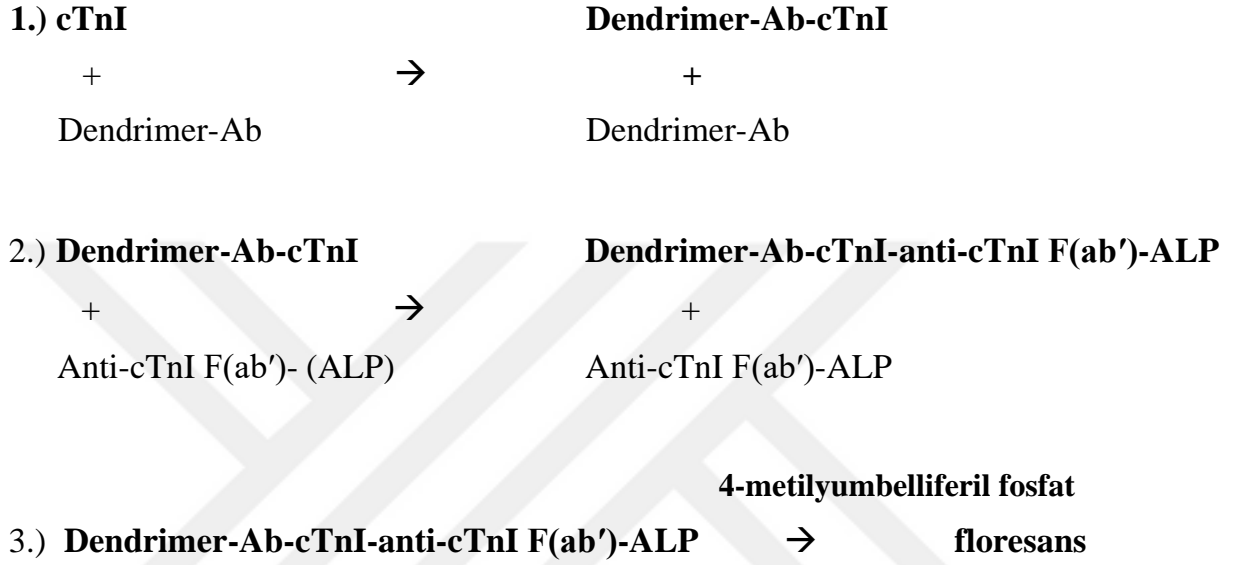
Plazma cTnI düzey tayini, Dade Behring firmasına ait Stratus CS cihazında ve Beckman-Coulter firmasına ait Access cihazında kendilerine ait TnI tayini için hazırlanan reaktifleri kullanılarak yapıldı.

III. B. 1. Ölçüm Yapılan Cihazların Ölçüm Prensipleri

1.Stratus CS (Dade Behring): Ölçüm, sandwich tekniği olan solid faz radyal partisyon enzimimmunoassay prensibi ile yapılmaktadır. 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 işaretleli Ab eklenir. Bu ikinci inkübasyon periyodunda enzim işaretleli Ab’lar, solid fazdaki Ab ile bağlanmış cTnI antijenleri ile (Ab-cTnI-Enzim işaretleli Ab kompleksi)

kompleks meydana getirir. Bağı olmayan işaretli Ab'lar yıkamayla uzaklaştırılır. Yıkama solusyonu içinde Ab işaretlemesinde kullanılan alkalin fosfataz (ALP) aktivitesiyle floresans veren substrat (4-metilyumbelliferil fosfat) bulunur.

Üç aşamalı olarak gerçekleşen ölçüm işlemi şöyle özetlenebilir:



Şekil.2: CTnI ölçüm prensibi.

Stratus CS cihazının ölçüm aralığı: 0-50 ng/ml olup bu değerlerin üstündeki değerleri belirlemek için 1:5 oranında otomatik dilüsyon yapan özel reaktifi (cTnI DilPak) mevcuttur.

2 Access (Beckman Coulter): Ölçüm yöntemi Stratus CS ile aynı olup reaksiyonu açığa çıkaran substrat, luminesan(Lumi Phos* 530) veren bir maddedir.

Access Accu TnI cihazının ölçüm aralığı: 0.01-100 ng/ml olup bu değerlerin üstündeki değerleri belirlemek için 1:10 dilüsyona olanak sağlayan Access Sample Dilüent A adlı reaktifi mevcuttur.

Bu çalışmada, öncelikle cihazların tekrarlanabilirlik düzeyini değerlendirmek amacıyla üç farklı seviyede plazma havuzu hazırlayıp, kullanıcı hatalarından ve numune alınışından kaynaklanabilecek hataları elimine ederek performans çalışması yapıldı. Presizyon açısından performans değerlendirmesi,

NCCLS EP5-A (National Committee for Clinical Laboratory Standards) protokolüne göre yapıldı. Daha sonra, cihaz ölçüm değerleri açısından performans karşılaştırılması, NCCLS EP9-A protokolüne göre yapıldı. Ölçüm değerlerine antikoagülanların etkisini değerlendirmek amacıyla üç farklı tüpteki ölçüm değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca cihazların doğrusallıkları (linearite), yüksek olduğu bilinen cTnI örneğinin çeşitli dilüsyonları yapılarak değerlendirildi.

III.B.2. Cihazlarının Performanslarının Değerlendirilmesi

Her iki cihazın presizyon performansını değerlendirirken NCCLS EP5-A protokolü uygulandı:

Presizyon değerlendirmesi amacıyla her sistem için, ayrı ayrı hazırlanan üç farklı cTnI düzeyine sahip (düşük-orta-yüksek) plazma havuzları kullanıldı.

1. Presizyon ön değerlendirmesinde her seviye plazma havuzundan 20 okuma yapıldı ve standart sapmaları hesaplandı. Within-run (çalışma içi) presizyon değerlendirmesinde, çalışma içi herhangi iki ölçüm arasındaki fark, presizyon ön değerlendirmesinden elde edilen standart sapmanın 5.5 katından fazla olduğunda o çalışmayı değerlendirme dışı tutarak, ölçümlerde rastgele hatalardan kaynaklanabilecek aşırı sapmaların önlenmesi amaçlandı.

2. Her çalışmada kalite-kontrolü sağlamak amacıyla 2 seviyeli kontrol okutuldu. İlk 5 gün sonunda elde edilen kontrol sonuçları ile Levey-Jennings grafiği çizildi ve elde edilen kalite kontrol kriterlerine uygun olmayan çalışmaların değerlendirme dışı tutulması amaçlandı. Bu grafikler her 5 günün sonunda yenilendi ve her bir çalışmanın kalite kontrole uygunluğu geriye dönük olarak tekrar değerlendirildi.

3. Her iki cihaz için ayrı hazırlanan üçer seviye plazma havuzları, 20 gün boyunca, sabah ve öğleden sonra olmak üzere günde iki kez çalışıldı. Aynı günde iki çalışma arasının en az 3 saat olmasına dikkat edildi ve her örnek, her çalışmada çift çalışıldı.

4. Sonuçların değerlendirmesinde, within-run ve total presizyon hesaplandı. Sonuçlar impresizyon (tutarsızlık) ölçütü olan varyasyon katsayısı (CV) ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi.

III.B.3. Örneklerin cihazlardan elde edilen cTnI ölçüm değerlerinin tutarlılığının değerlendirilmesi

İki cihaz arasındaki ilişkinin incelenmesinde NCCLS EP9-A protokolü uygulandı:

1. Numuneler her iki cihazda da çift olarak çalışıldı. Her çalışma için cihazlara tek seviye kontrol verildi.
2. Her numunenin aynı cihazdaki iki okuması arasındaki farkın çalışmaya uygunluğu değerlendirildi. Farkın, "Normalize mutlak relatif fark" değerinden fazla olduğu numune çalışmaları iptal edildi.
3. Her bir numune, her iki cihazda en fazla 2 saat içinde çalışıldı.
4. Bu çalışma 50 numune ile yapıldı ve 6 günde tamamlandı.

IV.BULGULAR ve İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

IV.A. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Friedman testi ve Wilcoxon İşaret testi ve kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV.B. Karşılaştırma Cihazlarının Presizyon Değerlendirmesi Bulguları

		Stratus CS			Access		
		Plazma Seviyeleri (ng/ml)			Plazma Seviyeleri (ng/ml)		
Presizyon		0.089	0.33	1.98	0.059	0.29	5.68
Within-run	%CV	8.6	2.6	1.7	14.8	5.2	4.5
	SD	0.0077	0.0084	0.0339	0.0087	0.0153	0.2551
Total	%CV	9.0	3.0	2.6	21.0	11.6	6.0
	SD	0.008	0.0102	0.0519	0.0123	0.0343	0.3440

Tablo 5: Karşılaştırma cihazlarının presizyon değerlendirme bulguları

IV.C. İki Cihazın Troponin I Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması (n=50)

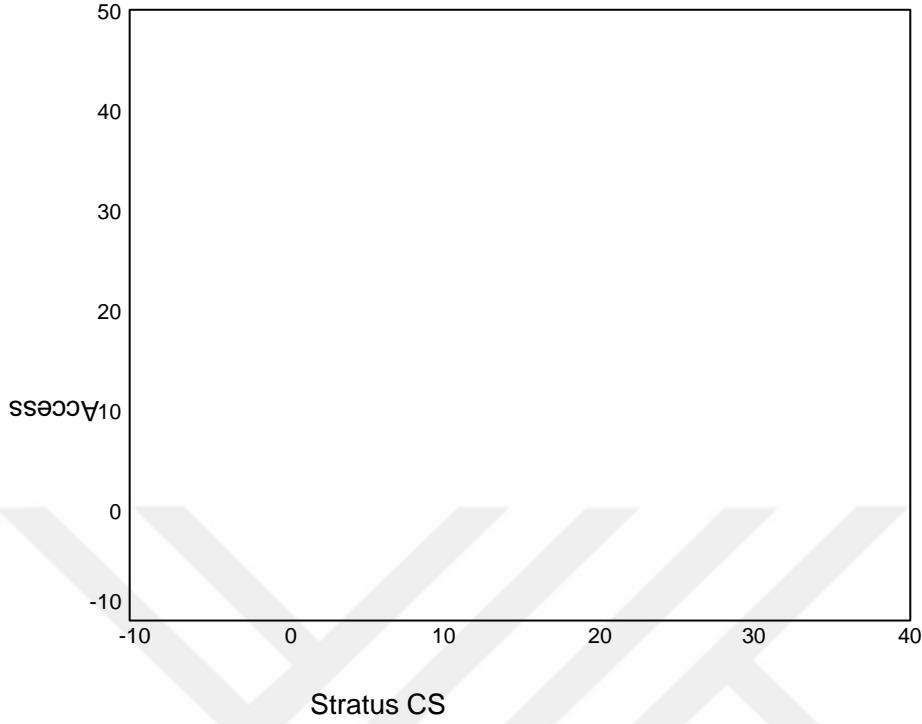
İki cihazdan elde edilen ölçüm sonuçları, istatistiksel olarak değerlendirildi. Aralarındaki ilişkiyi incelemek amacıyla regresyon analizi yapıldı ve bu ilişki korelasyon katsayısı olarak ifade edildi.

	Troponin I		<i>P</i>
	Medyan	Ort. ± SD	
Stratus CS	3.17	6.19 ± 7.64	0.001
Access	2.51	5.84 ± 8.86	

**p<0.01 ileri düzeyde anlamlı*

Tablo.6: İki Cihazın troponin I ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (n=50)

İki cihazın troponin I düzeyi ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.01$). Stratus CS troponin I ölçüm değerleri, Access troponin I ölçüm değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur.



Grafik.1:cTnI sonuçlarının Stratus CS değerlerine göre Access deki dağılımı(n=50).

$$y = 1.101x - 0.972$$

$$r^2 = 0.901$$

$$S_{y/x} = 2.8131$$

IV.D. Örneklerin Bekletilmesinin Ölçüm Sonuçları Üzerine Etkisinin İncelenmesi

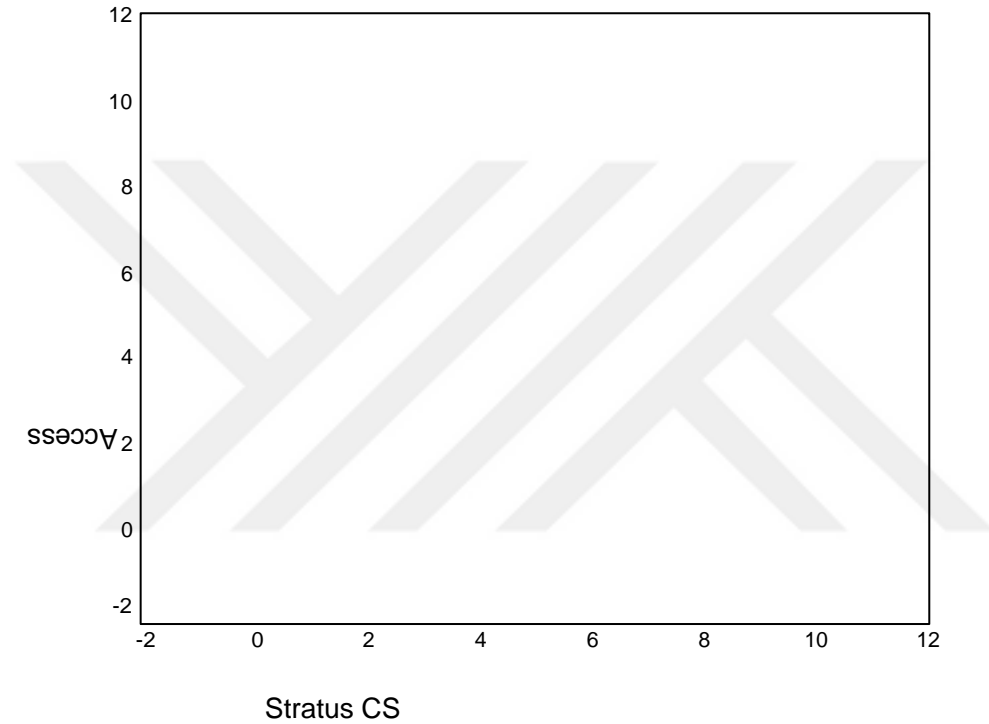
Bu amaçla, bir hafta -20°C 'de saklanan numunelerin(n=12), İki cihazdan elde edilen ölçüm sonuçları, istatistiksel olarak değerlendirildi. Aralarındaki ilişkiyi incelemek amacıyla regresyon analizi yapıldı ve bu ilişki korelasyon katsayısı olarak ifade edildi.

	Troponin I		<i>p</i>
	Medyan	Ort. \pm SD	
Stratus CS	2.29	5.68 \pm 8.28	0.003**
Access	2.07	4.51 \pm 5.95	

****p<0.01 ileri düzeyde anlamlı***

Tablo.7: İki cihazın cTnI ölçüm değerlerinin karşılaştırılması(n=12).

İki cihazın cTnI düzeyi ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmaktadır($p<0.01$). Stratus CS cTnI ölçüm değerleri, Access cTnI ölçüm değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur.



Grafik 2: cTnI sonuçlarının Stratus CS değerlerine göre Access deki dağılımı(n=12)

$$y = 0.920x - 0.151$$

$$r^2 = 0.989$$

$$S_{y/x} = 0.4165$$

IV.E. Ölçüm değerlerine Antikoagülanların Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma için 10 hastanın her birinden jelli kuru tüp, Li.H'li ve K-EDTA'lı olmak üzere 3 farklı tüpe alınan örnekler aynı çalışma içerisinde Stratus CS ve Access cihazlarında ayrı ayrı ölçüldü. Sonuçlar şu şekildeydi:

IV.E.1. StratusCS Cihazında Serum, Li.H ve K-EDTA Karşılaştırılması:

		Medyan	Ort. \pm SD	<i>p</i>
Stratus CS	Serum	2.34	4.14 \pm 4.49	0.035*
	Li Heparin	2.29	3.82 \pm 4.09	
	K-EDTA	1.89	3.69 \pm 3.97	

p<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo 8: Stratus CS’de, Serum, Li.H ve K-EDTA’ lı örneklerin ölçüm değerleri

Stratus CS cihazında serum, Li.H ve K-EDTA’lı plazma ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu(*p*<0.05).

Şekil 3:⁴⁸ Stratus CS cihazında Serum,Li.H’li ve K-EDTA’lı örnek ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Üç farklı tüp arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığın hangi tüpten kaynaklandığını tespit etmek amacıyla farklı tüplerdeki numunelerin ölçüm değerleri ikişerli olarak incelendi. Sonuçlar şu şekildeydi:

Stratus CS	P
Serum- Li.Heparin	0.007
Serum- K-EDTA	0.042
Li.Heparin-K-EDTA	0.260

p<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo.9: Stratus CS’de Serum, Li.H’li ve K-EDTA’lı örneklerin ölçüm değerlerinin ikişerli olarak karşılaştırılması

Stratus CS'de Serum ve Li.H'li, Serum ve K-EDTA'lı ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır($p<0.05$). Li.H ve K-EDTA ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sonuç olarak, Bu üç tüp örneğinin ölçüm değerleri arasındaki anlamlı farklılık serum örneğinden kaynaklanmaktadır. Serum örneğinin ölçüm değerleri, Li.H'li ile K-EDTA'lı örneklerin ölçüm değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

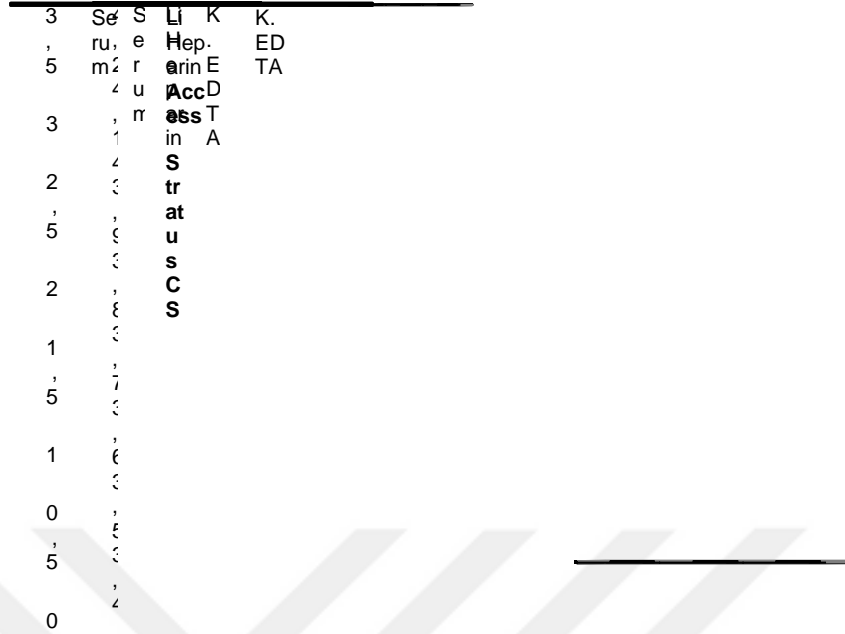
IV.E.2. Access Cihazında Serum,Li.H ve K-EDTA Karşılaştırılması:

		Medyan	Ort. \pm SD	<i>p</i>
Access	Serum	1.36	2.73 \pm 3.01	0.125
	Li.Heparin	2.03	3.36 \pm 3.80	
	K-EDTA	1.42	3.27 \pm 3.93	

p<0.05 düzeyinde anlamlı

Tablo.10: Access'de, Serum, Li.H'li ve K-EDTA' lı örneklerin ölçüm değerleri

Access cihazında; serum, Li.H ve K-EDTA ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır($p>0.05$).



Şekil 4: Access cihazında Serum,Li.H'li ve K-EDTA'lı örnek ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Tüp örneklerinin ölçümleri arasındaki ilişkiyi daha iyi değerlendirmek amacıyla ikişerli olarak incelendi. Sonuçlar şu şekildeydi:

Access	P
Serum- Li Heparin	0.066
Serum- K-EDTA	0.071
Li.Heparin- K-EDTA	0.760

$p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

Tablo 11: Access'de, Serum, Li.H'li ve K-EDTA'lı örneklerin ölçüm değerlerinin ikişerli olarak karşılaştırılması.

Sonuç olarak; K-EDTA'lı ile Li. Heparinli örneklerin ölçümleri arasındaki fark belirgin olarak daha azdı.

IV. F. Cihazların linearitesinin değerlendirilmesi

Bu değerlendirme için 68,19 ng/ml. konsantrasyonunda cTnI içeren hasta numunesinden dilüsyonlar yapıldı. Dilüsyon işlemi için plazma cTnI konsantrasyonları sıfır olan hasta örneği kullanıldı. Beklenen ve okunan değerler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı olarak ifade edildi ($r^2=0.995$) ve aralarındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bu çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi ‘‘Chi-square’’ testi ile yapıldı. Beklenen ve ölçülen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$).



V. TARTIşMA VE SONUÇ

AKS, hastanın hayatı, klinisyenin tanı koymas ve tedavisi bakımından aciliyet arzeden bir durumdur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AKS'li hastaların ağrı dışında, dispne, terleme, bulantı, kusma ve halsizlik gibi nonspesifik Őikayetlerle de geldiğinin anlaşılması(56) ve hastaların yaklaşık % 33'ünde ağrının, % 40'ında ise EKG bulgularının olmaması(57), bu hastalığın tanısında, biyokimyasal parametrelerin kullanımının önemini daha da arttırmaktadır.

AKS'li hastalarda kardiyak troponinler, miyogloblin ve CK-MB gibi kardiyak belirteçler, tanıyı doğrulamada ve USAP'ı Q dalgasız MI'dan ayırmada son derece günceldir. Daha sıklıkla cTnI'nın yükselmiş değerleri, özellikle kardiyak risk taşıyan ve CK-MB düzeyleri normal bulunan AKS Őüpheli hastalar için USAP tanısında önemlidir(102-104). Gelişmeler, cTnI gibi spesifite ve sensitiviteleri daha yüksek belirteçlerle daha küçük nekroz alanlarının bile tespit edilebileceğini göstermiştir(105). Kardiyak miyozitlerden CK salınımının iskeminin geri döndürülemez döneminde meydana geldiği, çeşitli hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Öte yandan cTnI ve TnT ise iskeminin geri döndürülebilir döneminde de yükselmektedir(106). AKS'li hastalarda seri troponin ölçümleri ile riskli hastaları belirlemek mümkündür. Kardiyak troponin düzeyleri yüksek olan hastalarda, kardiyak komplikasyon riskinin, CKMB düzeyleri normal olsa dahi, yüksek olduğu ve yine troponinlerin hastanın bulgularına göre daha yüksek prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (107,108).

Myokardda kardiyak troponinler, CK-MB'ye göre yaklaşık 13 kat fazla bulunduğu halde, serumda bulunmadığından en kk artışları bile anlamlıdır (109). Klinik yks AKS ile uyumlu hastalarda yapılan prospektif çalışmalarla, karar limitine (cut-off) yakın troponin düzeyi olan hastalarda MI tekrarlama riskinin, daha düşük troponin düzeyi olan hastalardan fazla olduğu ileri sürülmektedir(110,111). TIMI 18 çalışmasında 99. persentilden (bu çalışmada kullanılan test için 0.1 ng/ml düzeyinde impresizyon(CV): %20 olarak verilmektedir.) yüksek cTnI düzeyi olan hastaların ölüm veya rekurren MI

geçirme riski cTnI düzeyi<0.1 ng/ml olan hastalardan 3 kat yüksek bulunmuştur (110). O halde düşük troponin konsantrasyonlarını ve bu seviyelerdeki küçük artışları doğru ve tutarlı olarak tespit edebilmek, özellikle AKS riskli hastaların tanısı ve prognozlarında takip ve tedavi için kritik eşik düzeyini belirlemek açısından son derece önemlidir. Hasar henüz geri döndürülebilir dönemde iken, salınan troponini tespit edebilecek yüksek sensitiviteli testlerin araştırılması için ilgili kuruluşlar destek vermektedir. AKS'li hastalarda doğru tanı için, karar limitlerini belirlemek önemlidir. Bu konudaki görüşler genel iki başlık altında değerlendirilebilir.

1. Referans toplumdan elde edilen, 99. percentil düzeyi veya %10 CV ile ölçülebilen en düşük konsantrasyon olup bunun üzerindeki düzeyler myokardiyal hasarın göstergesi olarak kabul edilir. İdeal olanı 99.percentil düzeyinin en fazla %10 CV ile tespit edilebilmesidir. Fakat bu henüz mümkün değildir(112). Bir çalışmada Stratus CS için 99.percentil düzeyi 0.05 ng/ml olarak bulunurken %10 CV ile ölçülebilen en düşük düzey 0.1 ng/ml olarak bulunmuştur(113). Genellikle laboratuvarlar bu iki değerden birini, cut-off düzeyi olarak kullanmaktadırlar (114). Bugün NACB tarafından kabul gören görüş cut-off düzeyi olarak referans toplumdan elde edilen 99.percentil düzeyinin kullanılmasıdır(112,115,116)

2. Göğüs ağrısı ile gelen hastalardaki seri troponin ölçümleri ile elde edilen, klinik olarak MI tanısını kuvvetli olarak düşündüren, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir cut-off düzeyinin elde edilmesidir(96). İdeal olanı her laboratuvarın cut-off düzeyini kendisinin belirlemesidir. Fakat acil ortamında seri cTnI ölçümü ve bu ölçümlerin hastanın kliniği ile uyumunu birlikte takip ederek cTnI için cut-off değerini elde etmek, pratik olarak gerçekleştirilmesi pek mümkün değildir. Burada IFCC ve NACB'nin belirlediği örnek alma sıklığı, hem hasta takibi açısından hem de örneklerin uygun bir şekilde maaselef sorun olmaktadır. Bu sebeple laboratuvarlar, daha çok üretici firma tarafından verilen ve yapılan çalışmalardan elde edilen referans değerleri, kullanmaktadırlar. Birinci yöntemde bahsedilen referans toplumdan elde edilen %10 CV ile ölçülebilen en düşük konsantrasyonu tespit etmek, ikinci yöntemde göre daha kolaydır.

O halde düşük troponin düzeylerini tutarlı bir şekilde ölçmek, sensitivite ve spesifiteyi arttırarak AKS'li hasta için cut-off düzeyini belirlemek çok önemli olduğundan, ölçüm cihaz performansı büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada; Stratus CS ve Access cihazlarında kendi reaktifleri kullanılarak presizyon performansları değerlendirildi. Sara ve ark.'nın çalışması (117) da dikkate alınarak NCCLS EP5-A protokolüne göre yapılan değerlendirmede; üç farklı konsantrasyondaki plazma havuzları, 20 gün boyunca, günde iki defa (sabah ve öğleden sonra) ve her çalışmada ikişer kez olmak üzere toplam 80 kez çalışıldı. Bir çalışma, presizyon ön değerlendirme sonucuna göre iptal edildi. Plazma havuzlarının elde edilmesi ve çalışılması arasındaki süre en fazla 6 hafta idi. Bu da üreticiler tarafından numune stabilitesi için verilen sürelerle uygundu. IFCC'ye göre ideal bir presizyon performans değerlendirmesinde $CV < 10\%$ olmalıdır(96) Bu çalışmada her iki cihazın performansı, NCCLS EP5-A protokolünde olduğu gibi within-run ve total impresizyon %CV olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmelerin ışığında Stratus CS'nin üç seviyede de performans açısından yeterli olduğu sonucuna varıldı: Üreticinin cihaza ait presizyon değerlendirmesinde, within-run ve total impresizyon üç farklı konsantrasyonda sırasıyla: 0.64 ng/ml için %3 ve %5.1; 3.29 ng/ml için %2.7 ve %3.5; 6.48 ng/ml için %3.4 ve %3.4 olarak belirtilmişti. Bu çalışmada, 0.089-0.33-1.98 ng/ml düzeylerindeki plazma havuzlarında sırasıyla, within impresizyon %(8.6-2.6-1.7) ve total impresizyon %(9.0-3.0-2.6) olarak bulundu. Buna göre 0.32 ng/ml ve 1.97 ng/ml seviyelerinde impresizyon, üreticinin belirttiği değere göre daha düşüktü. Access için üretici tarafından verilen, within-run ve total impresizyon değerleri sırayla: 0.42 ng/ml için %4.2 ve % 5.19; 1.34 ng/ml için %3.42 ve %4.39 idi. Bu çalışmada ise, 0.058 ng/ml seviyesinde within run ve total impresizyonun sırasıyla %14,8 ve %21 olduğu; 0.29 ng/ml seviyesinde ise within-run impresizyon $< 10\%$, fakat total impresizyon %11,6 bulunurken; 5.68 ng/ml seviyesinde within-run ve total impresizyon $< 10\%$ bulundu. Daha kesin impresizyon değerlendirilmesi yapmak üzere, plazma cTnl düzeyi < 0.29 ng/ml. olan örneklerle daha fazla çalışma yapılması uygun olacaktır.

Üretici tarafından verilen karar düzeyi (0.06) civarında, ölçümlerin impresizyonunun yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. CTnI için yapılan presizyon çalışmalarında 0.1 ng/ml'den düşük konsantrasyonlarda çok fazla değerlendirme yapılmaması, bu konsantrasyonlarda ideal presizyonu yakalamanın zorluğundan kaynaklandığı düşünülebilir.

Bu çalışmada cihazlar arası sonuçların uyumunun değerlendirilmesi Cristopher Heeschen ve ark.'nın çalışması da(118) dikkate alınarak NCCLS EP9-A protokolüne göre yapıldı. Toplam 50 örnek ile yapılan çalışma 6 güne yayıldı. Her bir örnek ölçümü her iki cihazda çift okuma yapılarak 2 saat içinde tamamlandı. Elde edilen korelasyon katsayısı ($r= 0.95$) kabul veya reddetmek için tek başına yeterli değildir. İki cihaz sonuçları aradaki uyumun p düzeyi ışığında değerlendirilmesi gerekir(119). Bu çalışmada, iki cihazın ölçüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dolaşımdaki cTnI'lar enzimatik modifikasyona uğramaya meyillidir ve stabil olan 33-110 aminoasitler arasındaki bölgeye karşı hazırlanmış antikolar ile yapılan ölçümler daha uzun süren sinyaller oluştururlar. Bu durum laboratuvar hekimliğinde, myokard hasarını gösterecek şekilde klinik kullanımı etkileyecekse testlerin standardizasyonunu gündeme getirir. Bu nedenle cTnI immunokimyasal ölçümlerin standardizasyonu, endüstri, laboratuvar ve klinikler için önemli bir amaç olmuştur. Ticari cTnI testleri, verilen bir cTnI konsantrasyonunda değişik göreceli cevaplar verirler. Yapılan bir çok çalışmada ortaya çıkan farklı değerler, bu testlerin ölçüm yöntemlerini ve laboratuvarında kullanımını içeren bir standardizasyon oluşturulması gerekliliğini ortaya koymuştur. AACC ve IFCC, cTnI'nin standardizasyonu konusunda aktif çalışan komiteler oluşturmaktadır (120).

Bu çalışmada, iki cihaza ait ölçüm sonuçlarının değerlendirmesini, 1 hafta ve 6 hafta içerisinde toplanan numunelerle ayrı ayrı yaptığımızda, her iki çalışmada da anlamlı farkın ortaya çıkması, numune bekletilmesinin, cihazlar arasında sonuç farklılığı üzerine etkisinin olmadığını ortaya çıkarmıştır. Denise Uetwiller ve ark.'nın lityum heparinli plazma örneklerini hemen ve en az 3 gün

derin dondurucuda beklettikten sonra yaptıkları ölçümlerde, farkın istatistiksel anlamlılığı incelenerek, 0.03–4.93 ng/ml arasındaki konsantrasyonlarda fark anlamsız ($p= 0.2$) bulunurken, 0.03–97.54 ng/ml arasındaki konsantrasyonlarda fark anlamlı olarak bildirilmiştir($p<0.01$)(121).

Denise Uettwiller-Geiger ve ark.'nın çalışmasını(121) dikkate alarak ölçüm sonuçları üzerine antikoagülan farklılıklarının etkisini incelemek üzere K-EDTA, Li.H'li ve jelli kuru tüp olmak üzere 3 farklı tüpteki numune ölçüm sonuçlarının birbirleri ile ilişkisinin incelemesi amaçlandı. Hugo Stiegler ve ark.'nın yaptığı çalışmada serumdan elde edilen cTnI sonuçları, Li. Heparinli plazmaya göre daha yüksek bildirilmiştir(122). Bu sonucun heterofilik antikorlara ve serumun tam ayrışmamasına bağlı olabileceği ifade edilmişti. Dirk Peetz ve ark.'nın çalışmasında ise Li.H'li plazmadan elde edilen cTnI sonuçları seruma göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur($p<0.05$)(123). Bunların dışında, bu üç tüp arasında yüksek bir korelasyon saptanan, dolayısıyla, aralarında farkın anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. R. M. Dorizzi ve ark.'nın yaptığı çalışmada heparinli plazma ve serum ölçüm sonuçları arasında fark anlamlı bulunmamıştır(124). Bu konuda yapılan başka çalışmalar da vardır (125) NACB'ye göre, K-EDTA'lı plazmadaki EDTA, troponin komplekslerinin (cTnI-T-C) devamı için gerekli olan Ca iyonlarını bağlayıp ayırdığı için troponin kompleks yapısının stabilitesini etkiler ve ölçümlerde seruma göre farklı sonuçlara neden olur. Bu nedenle meydana gelen ölçümlerdeki farklılık, Li.H'li plazma ile serum arasında gözlenmez(126). NACB, troponin ölçümlerinde serum, Li Heparinli plazma ve özellikle düşük test istek ve sonuç alma süresi (TAT) bakımından, antikoagülanlı tam kanın kullanıldığı hasta başı testlerini (POCT) önermektedir. POCT testlerinin sonuçları ile merkez laboratuvar ölçümleri arasındaki fark (bias) %20'den fazla olmamalıdır(127). Bu çalışmada Stratus CS cihazında bu üç farklı tüpteki ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Bu farkın hangi tüpteki numuneden kaynaklandığını tespit etmek amacıyla bu üç tüpteki ölçümleri ikişerli şekilde istatistiksel olarak incelendi. Serum--Li.H'li ve serum--K-EDTA'lı örnekler arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı iken (serumdaki ölçümler daha yüksekti), Li.H--K-EDTA'lı örnekler arasında farkın anlamlı olmaması ($p= 0.260$), istatistiksel farklılığın serumdaki ölçümlerden kaynaklandığı sonucuna ulaştırdı. Access cihazında bu üç tüpteki numune ölçüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ve birbirleri yerine kullanılabilirdiği sonucuna varıldı. Özellikle Li.H ve K-EDTA'lı numune ölçümlerinin birbirlerine oldukça yakın olduğu görüldü($p= 0.760$).

Linearite değerlendirmesi konusundada dilüsyon oranları farklı çalışmalar vardır. Denise Uetwiller-Geiger ve ark.'nın yaptığı çalışmada %80, %60, %40, %20, %10 dilüsyon ile gerçekleştirilen ölçümler arası anlamlı bir fark saptanmamıştır(121). Bu çalışmada da Stratus CS cihazında firma tarafından belirtilen ölçüm aralığında ölçüm sonuçlarının doğrusal olduğu gözlemlendi. Dilüsyon ile elde edilen ve beklenen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

Sonuç olarak; bugün AKS için önemli bir belirteç olan cTnI ölçümlerinin standardizasyonu şarttır. Özellikle karar limitlerinde ölçüm yapılan cihazın, impresizyon değerlerinin bilincinde olunması gerekmektedir. Acil ünitesinde takip edilen hastadan IFCC veya NACB önerisine göre seri cTnI ölçümleri yapılarak, cTnI düzeylerindeki değişimin artış yönünde olup olmadığı titizlikle takip edilmelidir. Daha sensitiv ve spesifik, düşük impresizyon gösteren metodların geliştirilmesi için çalışılması gerekmektedir.

IV. ÖZET

Bu çalışmada iki farklı troponin I ölçüm sistemi, cihaz performansları açısından karşılaştırıldı ve farklı örnek alımlarının ölçüm sonucuna etkileri değerlendirildi.

Her iki cihaz için ayrı ayrı hazırlanan üç farklı seviyede plazma havuzlarıyla NCCLS EP5-A protokolünü uygulayarak within-run ve total presizyon değerlendirmesi yapıldı. Stratus CS cihazı için her üç seviyede (0.089, 0.33 ve 1.98 ng/ml) within-run ve total %CV <10 olarak bulunurken, Access cihazında, düşük seviyede (0.058 ng/ml) within-run ve total %CV>10; orta seviyede (0.29 ng/ml) within-run %CV<10, total %CV>10; yüksek seviyede (5.68 ng/ml) within-run ve total %CV<10 olarak bulundu. CTnI için yapılan presizyon

çalışmalarında 0.1 ng/ml'den düşük konsantrasyonlarda çok fazla değerlendirme yapılmaması, bu konsantrasyonlarda ideal presizyonu yakalamanın zorluğundan kaynaklandığı düşünülebilir.

Antikoagülan farklılığının etkisini incelemek üzere K-EDTA'lı, Li.H'li ve jelli kuru tüp ile yapılan ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Stratus CS cihazında üç farklı tüpteki ölçümler arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu görüldü. Ölçümler arasında kişeri karşılaştırmalar yapıldı ve İstatistiksel farklılığın serumdaki ölçümlerden kaynaklandığı görüldü Access cihazında ise ölçüm değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$) ve farklı tüplere alınan numunelerin birbirleri yerine kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Linearite değerlendirmesi için, Stratus CS cihazında, 68.19 ng/ml olan plazma örneği cTnI düzeyi sıfır olan bir plazmayla 1/10, 1/5, 1/4, 1/2, 3/4 oranında dilüe edildi. Firma tarafından belirtilen ölçüm aralığında ölçüm sonuçlarının doğrusal olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; bugün AKS için önemli bir belirteç olan cTnI ölçümlerinin standardizasyonu şarttır. Acil ünitesinde takip edilen hastadan IFCC veya NACB önerisine göre seri cTnI ölçümleri yapılarak, cTnI düzeylerindeki değişimin artış yönünde olup olmadığı titizlikle takip edilmelidir. Daha sensitiv ve spesifik, düşük impresizyon gösteren metodların geliştirilmesi için çalışılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A, ve ark. 10yıllık TEKHARF çalışması verilerine göreTürk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardioloji Derneği Araştırması 2001;29:8-19
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption.Circulation 1995;92: 657-71
3. Mann JM, Davies MJ, Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries.Circulation 1996;94:928-31
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al.: The pathogenesis of coronary artery disease and acut coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242-50
5. Enar R: Akut Myokard İnfarktüsü – Trombolitik tedavi. İstanbul, Tatlıdil matbaacılık, 1998:11-46

6. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9
7. Ohman EM, Amstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41
8. Alexander RW, Pratt CM, Robert R: Diagnosis and management of patient with acut myocardial infarction. İn Fuster V, Alexander RW, Schlant RC (eds). *Hurst's The Heart* 9 th ed. London Mc Graw-Hill. 1998:1345-1433
9. MüderrisoğluH, Yıldırım A. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, Akut Koroner Sendromlar ek sayı. 2001;4(3):12-5
10. Kültürsay H: ST segment Çökmeli Akut Koroner Sendromlarda Risk Belirlenmesi ve İzlem. Ömer Kozan (editör). *MI Kulübü Akut Koroner Sendromlar el kitabı* 2002:163-72
11. Crawford, DiMarco, *Cardiology*. MOSBY Yayınları. 2001.
12. Fuster V, Lewis A.: Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial İnfarction: Insights From Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994;90:2126-46
13. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring-the causeof acut myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363-73
14. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombolysis leading to İnfarction and / of sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708
15. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acut ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-20

16. Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a 'new diagnostic mind-set'. *Circulation* 1994;89:872-81
17. Yücel D, Akut Koroner Sendrom(lar)da Kardiyak Belirteçler, 2002:3
18. N. Nazlı. Koroner Arter Hastalıkları : Koroner Kalp hastalığı risk faktörleri Hacettepe tıp fakültesi Kardiyoloji ders notları 2000
19. American Heart Association (2003). Heart and Stroke Statistical Update: 2003 Update. Dallas: American Heart Association.
20. Bauman WA, Spungen AM. Metabolic changes in persons after spinal cord injury. *Phys Med Rehab Clin North Am* 2000;11(1):109-40
21. Lee IM et al. Physical activity and coronary heart disease in women: Is "no pain, no gain" passe? *JAMA* 2001;285:1447-54
22. Kaill, Robert D. Coping With Stress. Sudden death among orienteers. (1999): 03
23. Stamfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268(7):877-81.
24. Matthias Rath, M.D. Reducing the Risk for Cardiovascular Disease with Nutritional Supplements
25. de lomos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22
26. de lomos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation*. 2002;106:2868-70
27. de lomos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patient with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1015-21

28. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non ST elevation MI: BNP and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1264-72
29. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Value of N-Terminal Pro-Atrial and Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patient with Acute Coronary Syndromes: A TIMI 11B substudy. *Am J Cardiol.* 2002;89:463-5
30. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106:2913-8.
31. James S, Armstrong P, Califf R, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patient with acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med.* 2003;115:178-84.
32. Luizzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-24.
33. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65:168-72.
34. Morrow D., Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
35. Morrow D., Antman EM, Rifai N, et al. Serum amyloid A and rapid bedside troponin T independently predict mortality in acute coronary syndromes (abstract). *Circulation.* 1998;98:1-493
36. Haverkate F, Thompson SG., Pyke SD., et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349:462-6

37. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *Circulation*. 1997;96:4204-10.
38. Rebuszi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:715-9.
39. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1999;83:1595-9.
40. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Independent Prognostic Value of Elevated C-Reactive Protein in Unstable Angina. *Circulation*. 1999;100:1958-63.
41. Biasucci L, Liuzzo G, Grillo R, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855-60.
42. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-47.
43. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002;105:1412-5.
44. 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.

45. Gerald I. Byrne Murat V. Kalayoglu Chlamydia pneumoniae and Atherosclerosis: Links to the Disease Process. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):488-90.
46. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Cardiovascular Risk Factor Analysis Tables. Reprinted with permission. Above table is from *JAMA*, May 16, 2001 - Vol. 285, No. 19.
47. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-- summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
48. Brooks N. Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with ACS without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001; 85: p: 133-42
49. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes(OASIS) Registry investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-14
50. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial thrombolysis in myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-56
51. Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In Braunwald Heart Disease 6 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71
52. Zeruba W, Moss AJ, Raubertas RF: Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non-Q wave and Q wave myocardial infarction: The limited role of non-invasive testing. *Coronary Artery Disease* 1994;5:1009-18

53. Haim M, Gottlieb S, Boyko V et al.: Prognosis of patients with a first non-Q wave myocardial infarction before and in the reperfusion era. SPRINT and the Israeli Thrombolytic Survey Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipin Trial. *Am Heart J* 1998; 136:245-51
54. Gök H: Klinik Kardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:273-321
55. Wu, Apple, Gibler, Jesse, Warshaw and Valdes, Jr . NACB: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases 2004:12-28
56. Detlef Ritter, Paul A. Lee, James F. Taylor, Leo Hsu, Jerom D. Cohen, Hyung D. Chung, and Katherine S. Virgo. Troponin I in Patients Without Chest Pain *Clinical Chemistry* 2004 Vol.50, No.1: 112-9
57. Prof. Mathias M. Müller, M.D. and Andrea Griesmacher, Rational Diagnosis of Cardiovascular Disease *JIFCC* 2004, Vol. 3, No. 2
58. Kültürsay H., Kardiyoloji ve Laboratuvar Etkileşimi Ulusal Biyokimya Kongresi Marmaris, 2004:19
59. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J.* 1990;63:335-8.
60. Brogan GX, Jr., 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.
61. Hamm CW. Oral D: New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:607-8
62. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88:750-63
63. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes.* Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72

64. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22:173-4.
65. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem* 1983;29:310-3.
66. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markerlar. *Akut Koroner Sendromlar. Türk Kardiyoloji Seminerleri*. 2001;1(3):20-32.
67. Apple F, Preese L. 1 Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *Journal of Clinical Immunoassay* 1994;17(1):24-9.
68. Adam JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. *Circulation* 1993;88(2):750-63.
69. Galen RS, Reiffel JA, Gambino SR. Diagnosis of acute myocardial infarction: relative efficiency of serum enzyme and isoenzyme measurements. *J Am Med Assoc* 1975;232:145-7.
70. Mercer DW, Varat MA. Detection of cardiac specific creatine kinase isoenzyme in sera with normal or slightly increased total creatine-kinase activity. *Clin Chem* 1975;21:1088-92.
71. 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.
72. Apple F, Preese L, Bennet R, Fredrickson A. Clinical and analytical evaluation of two immunoassays for direct measurement of creatine kinase MB with monoclonal anti-CK-MB antibodies. *Clin Chem* 1988;4:2364-67.
73. Schwartz JG, Brown RW, McMahan CA, Gage CL, Herber SA. Clinical and analytical evaluation of different methods for measurement of creatine-kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1989;35:130-4.
74. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans.* 1979;7:346-57

75. Cummins P, Perry V. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem. J.* 1978;171:251-9
76. Vallins JW, Brand NJ, Dabhaden N, et al. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett.* 1990;270:57-61
77. Adams III JE, Bodor GS, Davilla-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6
78. Larue C, Calzolari C, Berdinchant JP, Lerclercq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin. Chem* 1993;39:972-9
79. Mair J, Morandel D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatinin kinase MB mass, creatinin kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for myocardial infarction. *Clin. Chem* 1995;41:1266-72
80. Mair J, Genser N, Morandel D, Maier J, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clinica Chimica Acta.* 1996;245:19-38
81. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodar G. Characterization of cardiac troponin I forms in the blood of patients with acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin. Chem.* 1998;44: 1198-208
82. Datta P, Foster K, Dasgupta A. Comparison immunoreactivity of five human cardiac troponin I assay toward free and complexed forms of the antigen: implications for assay discordance. *Clin. Chem.* 1999;45:2266-9
83. Newman D, Olabiran Y, Bedzyk WD, Chance S, Gorman EG, Price C. Impact of antibody specificity and calibration material on the measure of agreement between methods for cardiac troponin I. *Clin. Chem.* 1999;45:822-

84. Uetwiller-Geiger D, Whu AHB, Apple FS, Jevans AW, Venge P, Olson MD, Darte C, Woodrum DL, Roberts S, Chan S. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin. Chem.* 2002;48(6):869-76
85. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:478-85.
86. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535-42.
87. 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.
88. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1333-41.
89. 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.
90. 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;15:14-9.
91. 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;103:1832-7.

92. 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;68:462-8.
93. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA*. 1995;273:1279-82.
94. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:1671-7.
95. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO- IIa Investigators. *Circulation*. 1998;98:1853-9.
96. Prof. Mathias M. Müller, M.D. and Andrea Griesmacher, Rational Diagnosis of Cardiovascular Disease *JIFCC* 2004 Vol. 13, No:2
97. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83:902-12.
98. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, et al. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem*. 1997;43:2047-51.
99. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993;53:677-85.
100. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, Steward DE, Theroux P, ACC / AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patient with Unstable Angina). *Circulation* 2000;102(10): 1193-209

101. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, Steward DE, Theroux P, ACC / AHA guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patient with Unstable Angina). 2002
102. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327:146-50.
103. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 2000;102:118-22.
104. Kaul P, Newby LK, Fu Y, et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:371-80.
105. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, et al. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J.* 1997;133:596-8.
106. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, et al. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol.* 2000;88:1749-55.
107. Antman EM, Tanasiyevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9
108. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators. *N Engl J Med* 1996;31;335: 1333-41

109. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatin kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin. Chem.* 1994;40:1291-5
110. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. Ability of minor elevations of troponin I and T to identify patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction who benefit from an early invasive strategy: Results from a prospective, randomized trial. *JAMA.* 2001;286:2405-12.
111. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, et al. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol.* 2002;89:1035-41.
112. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assay clinically and for clinical trials. *Am Heart J.* 2002;144:981-6
113. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Evaluation of the imprecision at low range concentrations of the assays for cardiac troponin determination. *Clin. Chem.* 2004;50:327-32.
114. *Clinical Laboratory Strategies of laboratory* Vol 8, No. 1 January 2003
115. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20
116. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, et al. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implication for practice and clinical investigations. *Am. Heart J.* 2001;144:957-80
117. Sara A, Monica M, Anna C, Martina Z, Mario P. Rapid Measurement of Cardiac Markers on Stratus CS. *Clinical Chemistry* 2000;46(7):991-3,
118. Christopher H, Britta UG, Lukas L, Guido M, Christian WH. Evaluation of a Rapid Whole Blood ELISA for Quantification of Troponin I in Patients with Acute Chest Pain *Clinical Chemistry.* 1999(45);10:1789-98,

119. F. Uras; Yöntem seçimi ve standardizasyonu Yavuz Taga, Diler Aslan, Gül Güner, Fatma Z. Kutay; Tıbbi Laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi, 2000:72-82
120. Apple FS. Clinical and Analytical Standardization Issues Confornting cardiac troponin I Clinical Chemistry 1999(45), No. 1:18-20
121. Uetwiller-Geiger Denise, Alan HB Wu, Apple FS, Jevans AW., Venge P, Olson MD., Dart C, Woodrum DL., Roberts S, Chan S. .Multicenter Evaluation of an Automated Assay for Troponin I Clinical Chemistry 2002 (48), No. 6:869-76
122. Steigler H, Fischer Y, Jaime F. Vasquez-Jimenez, Graf J, Filzmainer K, Fausten B, Janssens U, Gressner AM, Kunz D. Lower Cardiac Troponin T and I Result in Heparin-Plasma Than in Serum Clinical Chemistry 2000(46); 9:1338-44
123. Dirk Peetz, Gerd Hafner, Karl J. Analytical Characteristics. Lackner of the AxSYM Cardiac Troponin I and Creatinin Kinaz MB Assay. Clinical Chemistry, 2002(48);7:1110-1
124. Dorizzi RM et.al. Troponin I measurement in heparin plazma and in serum. Clinical chemistry. 2002(48);S6:C-52.
125. Willie Gerhardt, Gunnar Nordin, Ann-Katrin Herbert, Birgitta Linåker Burzell, Anders Isaksson, Elisabeth Gustavsson, Sofie Haglund, Margit Müller-Bardorff, and Hugo A. Katus Troponin T and I Assays Show Decreased Concentrations in Heparin Plasma Compared with Serum: Lower Recoveries in Early than in Late Phases of Myocardial Injury Clin Chem 2000 (46):817-21.
126. Wu, Apple, Gibler, Jesse, Warshaw and Valdes, Jr . NACB Guidelines: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. 2004:57-58
127. Apple F, NACB Guidlines: ACS and Biomarkers-Cardiac Troponin and CKMB. 2004;Version 6;Chapter 3a