



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ ACİL TIP KLİNİĞİ

TROPONİN TAKİBİ YAPILAN HASTALARIN <99 PERSANTİL
ALTINDAKİ DELTA TROPONİN DEĞİŞİMLERİNİN MORTALİTE VE
MACE İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

DR. ALPER TORUN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ ACİL TIP KLİNİĞİ

**TROPONİN TAKİBİ YAPILAN HASTALARIN <99 PERSANTİL
ALTINDAKİ DELTA TROPONİN DEĞİŞİMLERİNİN MORTALİTE VE
MACE İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR. ALPER TORUN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İSMET PARLAK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2018

TEŞEKKÜR

Acil Tıp asistanlık eğitimimde her zaman bana yol gstermiŐ olan ve eğitimimde önemli katkıları olan kliniğimizin eski öğretim üyesi ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. İsmet PARLAK'a,

Kliniğimizin mevcut bilimsel ve çalışma ortamını daha ileriye götürecekle olan ve kıymetli zamanının benimle paylaşan kliniğimiz eğitim ve idari sorumlusu hocamız sayın Doç. Dr. Hayriye GÖNÜLLÜ'ye

Asistanlığım süresince bizi bilgi ve deneyimleri ile donanımlı birer acil tıp uzmanı olarak yetiŐtirmeye çalışan; başta Başasistanlarımız Serhat AKAY ve Vermi DEĞERLİ olmak üzere kliniğimizin tüm uzmanlarına

Tez konumun ilk fikir aşamasından, son cümlesine kadar her anında yanımda olan, kliniğimizde çalışması hepimiz için büyük bir şans olduğuna inandığım Uzm. Dr. Caner SAĞLAM'a

Eğitim yıllarım boyunca bana çok şey öğreten tüm kıdemlilerime, başta dostum, balık arkadaşım eş kıdemim Dr. Mustafa Silcan'a olmak üzere beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma

Tezin istatistiksel analizi konusunda bana yardımlarını esirgemeyen vefasızlar kralı can dostum Dr. Emre ŞANCI'ya

Son olarak son nefesime kadar hayatımı paylaşmak istediğim, beraber geçirdiğimiz her anda dünyanın en şanslı insanı olarak hissetmemi sağlayan biricik eşime ve eğitim hayatım süresince bana hep destek olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Alper Torun

2018

Şekil 1 Çalışma Akış Şeması	41
Şekil 2: Hastaların Olgu-Kontrol Dağılım Grafiği	42
Şekil 3: Cinsiyet Dağılım Grafiği.....	43
Şekil 4: Yaş Dağılım Grafiği	44
Şekil 5: Göğüs Ağrısı Tiplerinin Dağılımı Grafiği.....	45
Şekil 6: EKG Bulgularına Göre Hasta Dağılımları.....	46
Şekil 7: Hastaların DM Tanı Dağılım Grafiği	47
Şekil 8: Hastaların HT Tanı Dağılım Grafiği	48
Şekil 9: HPL Tanısı Dağılım Grafiği.....	49
Şekil 10: KAH Öyküsü Dağılım Cetveli	50
Şekil 11: Hastaların Sonlanım Şekilleri Grafiği.....	54
Şekil 12: Delta-troponin MACE ROC eğrisi.....	56
Şekil 13: Delta troponin-Mortalite ROC eğrisi	58

Tablo 1: Göğüs Ağrısı Olası Ön Tanıları.....	7
Tablo 2: ACC/AHA kılavuzuna göre olasılık sınıflaması.....	17
Tablo 3: TIMI Risk Skoru	19
Tablo 4: TIMI risk skorunda istenmeyen olay ihtimaller	20
Tablo 5: GRACE Risk Sınıflaması	21
Tablo 6: GRACE Risk Skoru Mortalite Oranları	22
Tablo 7: PURSUIT Risk Skoru.....	23
Tablo 8: FRISC Risk Skoru	25
Tablo 9: Braunwald Risk Sınıflaması	26
Tablo 10: HEART Risk skoru.....	27
Tablo 11: AMİ'de Kardiyak Biyobelirteçlerin Özellikleri.....	30
Tablo 12: Akut Koroner Sendrom Dışında, Troponin Yüksekliği İle Seyreden Klinik Durumlar	34
Tablo 13: Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımları	42
Tablo 14: Yaş Gruplarının Dağılımı	43
Tablo 15: Göğüs Ağrısı Tiplerinin Dağılımı	45
Tablo 16: EKG Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı	46
Tablo 17: Hastaların DM Dağılımları.....	47
Tablo 18: HT Tanısının Hastalara Göre Dağılımı	47
Tablo 19: HPL Tanısının Hastalara Göre Dağılımı.....	48
Tablo 20: KAH Tanısının Hastalara Göre Dağılımı	49
Tablo 21: Risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımları.....	51
Tablo 22: Risk Faktörlerinin Gruplara göre dağılımları.....	51
Tablo 23: Ek Hastalıklar ile MACE İlişkisi.....	52
Tablo 24: Ek Hastalıklar ile Mortalite ilişkisi	53
Tablo 25: Troponin Değerlerinin Dağılımı	53
Tablo 26: Hastaların acil servis sonlanım şekilleri	54
Tablo 27: Hastaların MACE ve Mortalite dağılımları	55
Tablo 28: MACE ve gruplar arasındaki ilişki.....	56
Tablo 29: Mortalite ve gruplar arasındaki ilişki.....	57
Tablo 30: MACE ve Göğüs ağ bulguları arasındaki ilişki	58
Tablo 31: Mortalite ve Göğüs ağ bulguları arasındaki ilişki	59
Tablo 32: MACE ve EKG arasındaki ilişki	59
Tablo 33: Mortalite ve EKG arasındaki ilişki	60
Tablo 34: MACE ve Yaş Grupları arasındaki ilişki	60
Tablo 35: MACE ve Yaş Grupları arasındaki ilişki	61
Tablo 36: Mace Oluşumunu Etkileyen Faktörler	61
Tablo 37: Mortalite Oluşumunu Etkileyen Faktörler	62

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER	4
2.1 GÖĞÜS AĞRISI.....	4
2.1.1 Göğüs Ağrısına Genel Yaklaşım	4
2.1.2 Göğüs Ağrısının Patofizyolojisi	5
2.1.3 Göğüs Ağrılı Hastaya Acil Serviste Genel Yaklaşım	5
2.1.4 Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı	6
2.1.5 Tanısal Testler	8
2.2 AKUT KORONER SENDROMLAR	8
2.2.1 Koroner Arter Hastalığı	8
2.2.2 Akut Koroner Sendromların Tanımı	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ	37
3.2 ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ.....	37
3.3 VERİLERİN KAYDI	39
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	39
4.BULGULAR.....	41
5-TARTIŞMA	63
6-SONUÇLAR	69
7-KISITLILIKLAR.....	69
8- KAYNAKLAR.....	70

ÖZET

Troponin Takibi Yapılan Hastaların <99 Persantil Altındaki Delta Troponin Değişimlerinin Mortalite Ve MACE İle İlişkisinin İncelenmesi

Amaç: Göğüs ağrısı şikayeti bütün dünyada acil servislere en sık başvuru nedenidir. Bu çalışmada AKS ön tanısı ile acil serviste takip edilen hastaların troponin değerleri normal sınırlarda olsa bile; troponin değerlerinin takip esnasındaki değişiminin 30 günlük mortalite ve majör kardiyak olay(MACE) üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal Method: Bu çalışma 1 Ocak 2017 - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisine göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlar ile acil servise başvuran, seri Troponin takibi yapılan ve ölçülen cTnI \leq 0,05ng/ml olan hasta grubunu kapsamaktadır. Hastalar troponin değişimi(delta troponin) olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmış ve hastaların 30 günlük mortalite ve MACE ile ilişkili durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya acil servise göğüs ağrısı ile başvurup çalışma şartlarına uyan 2981 hastayı dahil ettik. Delta troponin değişimi olan toplam 1304 hasta mevcuttu. Çalışmaya alınan tüm hastalar içinde toplam 49(%1,69) hastada mortalite, 429(%14,4) hastada MACE gelişti. Hastaların yaşı arttıkça mortalite ve MACE anlamlı şekilde arttı(p<0,001). Cinsiyet ile mortalite MACE ilişkisi bulunamadı(p>0,05). HT, DM, HPL, KAH öyküsünün olması mortalite ve MACE ile ilişkili bulundu(p<0,001). Göğüs ağrısının şekli tipikleştikçe mortalite ve mace'in (OO=7.27 %95 GA 4.425-11.95) arttığı bulundu. EKG' de iskemik ST segment değişikliği olan grupta mortalite(OO=11.75, %95 GA 2.96-46.64) ve mace(OO=32.21, %95 GA 13.29-78.07) riski daha yüksek bulundu. Delta troponinin pozitif olan grupta olmayan gruba göre mortalite ve mace daha yüksek olduğu bulundu(p<0,001). Delta troponinin mace ile ilgili ROC analizinde duyarlılık %63,4 ve seçicilik % 37,7 olarak bulundu(AUC 0,635). Delta troponinin mortalite ile ilgili ROC analizinde duyarlılık %61,2 ve seçicilik % 41,1 olarak bulundu(AUC 0,609).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda 99 persantil altındaki delta troponin değişiminin 30 günlük mortalite ve MACE üzerinde etkili olduğunu gördük

Anahtar Kelimeler: \leq 99 persantil troponin, delta troponin, göğüs ağrısı

ABSTRACT

Review of the Relation of Delta Troponin Changes in Mortality and MACE with under 99 Percentile Score in Troponin Tracked Patients

Purpose: Complaint of chest pain is the most common reason in emergency services in all around the World. In this study, we aimed to research impact of troponin level changes on 30-days mortality and Major Adverse Cardiac Event(MACE) in patients followed up with early diagnosis of acute coronary syndrome, even their troponin levels in normal range.

Material/Method: This study covers the patient group admitted to Health Sciences University Bozyaka Health Practice and Research Center Emergency Service between dates 1 January 2017 to 31 December 2017 with symptoms related chest pain, tracked serial troponin and measured cTnI \leq 0,05ng/ml. Patients were divided into two groups with and without troponin change(delta troponin) and 30-days mortality and Major Adverse Cardiac Event(MACE) related conditions were analyzed retrospectively.

Findings: We included 2981 patients who were admitted to the emergency service with chest pain. There were 1304 patients with delta troponin change. Mortality developed in 49(%1,69) patients and MACE developed in 429(%14.4) patients in all patients included in the study. There was no relationship between gender and mortality or MACE. The presence of HT, DM, HPL, CAD were associated with mortality and MACE ($p < 0.001$). Mortality and MACE increased as the shape of the chest pain became typical(OR=7.27 %95 GA 4.425-11.95). The group with ischemic ST segment change in ECG, has more risk of mortality (OR=11.75, %95 GA 2.96-46.64) and MACE(OR=32.21, %95 GA 13.29-78.07). Mortality and mace were found higher in the positive delta-troponin group than in the non-positive group ($p < 0.001$). Relation with delta troponin and MACE in ROC analysis Sensitivity was 63.4% and spesivity was 37.7% (AUC 0.635). Relation with delta troponin and Mortality in ROC analysis Sensitivity was 61.2% and spesivity was 41.1% (AUC 0.609).

Conclusion: As a result of our study , we have observed that delta troponin change under 99 percentile is effective on 30-day mortality and MACE.

Keywords: \leq 99 persantil troponin, delta troponin, chest pain

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Göğüs ağrısı acil servise en sık başvuru nedenlerindedir. Avrupa'da travma dışı acil servisten hastaneye yatışlarının önemli bir kısmını göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlar ile başvuran hastalar oluşturmaktadır (1). Acil servis başvurularının en sık ikinci sebebinin göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlar oluşturmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 6 milyon acil servis başvurusuna neden olmaktadır. (2,3,4). Göğüs ağrısı kardiyak ve kardiyak olmayan pek çok sebepten kaynaklanabilir. Akut Koroner Sendrom (AKS) bunlardan biridir (5). Koroner arter hastalığı (KAH), son 30 yıl içerisinde insidans ve mortalitesinde önemli derecede düşme olsa bile; halen ölüm sebeplerinin en önemli nedenleri arasında gözükmektedir. Günümüzde yılda 17.3 milyondan fazla KAH nedeni ölüm meydana gelmekte ve 2030 yılına kadar bu sayının 23.6 milyona çıkması beklenmektedir (6). ABD' de yılda, akut miyokard enfarktüsü (AMİ) geçiren 1.5 milyondan fazla insan olduğu belirlenmiş ve AMİ'nin bütün ölümlerin %25'inden sorumlu olduğu gözlenmiştir (7).

Göğüs ağrısı şikâyetinin önemli nedenleri arasında AKS'ler, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, perikardit, özofagus rüptürü, pnomoni ve pnömotoraks sayılabilir (3). Doğru tanı konulmadığı zaman mortalite ve morbidite riskinin yüksek olmasından dolayı, bu hastalar acil servis hekimleri açısından önem arz etmektedir (3,8). Acil servis hekimleri, akut koroner sendromu diğer göğüs ağrısı nedenlerinden ayırmak zorundadır.

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) tanı hızlı bir şekilde konulabilmektedir. Ancak göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların çok küçük bir bölümünü STEMI hastaları oluşturmaktadır.[9,10,11] Acil servislerde AKS açısından yüksek riskli hastaları tespit etmek zor değil, ancak düşük riskli, acil olmayan hastaların da erken tespiti acil servis yönetimi ve acil servislerdeki yoğunluğu önlemek açısından önem kazanmaktadır. Düşük riskli hastaların AKS kabul edilerek takip edilmeleri, gereksiz yapılan tetkik ve tedavilere neden olur. Bu durum tedavi giderlerinde artmasına ve acil servis yoğunluğunun artışına neden olmaktadır (9).

AKS'nin tanısında klinik öykü, EKG ve kardiyak belirteçlerden oluşan bir yaklaşım prensibi kullanılır. Klinik yaklaşımda, öykü ve EKG geçmişten beri benzer özellikleri taşımalarına rağmen, kardiyak belirteçler son yıllarda sık sık değişime uğramakta, yenilenerek ve güncellenerek tanı yaklaşımları içerisinde sürekli yer almaya devam etmektedir. (1,3)

Belirgin klinik öykü ve EKG değişiklikleri olmayan hastalarda tanı koymada biyokimyasal belirteçler yararlıdır. İlk olarak 1979 yılında kreatin kinaz (CK) kullanılmış, ilerleyen yıllarda CK-MB daha üstün olduğu bulunmuştur. Sonrasında yapılan çalışmalarda kardiyak troponinlerin (cTn) daha güvenilir olduğu gösterilmiştir(12,13). Kardiyak troponinler; Troponin T (cTnT) ve Troponin I'dır (cTnI). AKS'de, artmış cTn düzeyleri hem prognoz hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadırlar (14). AKS ile ilgili algoritalarda, AKS tanı ve tedavisinde cTn'ler standart belirteç olarak kabul edilmektedirler (15,16). Troponin-I (cTn-I) kalp kasına özgül infarktüs belirteçidir. Akut miyokard hasarı sonrası cTn-I'nın kan düzeyleri 2-4 saat içinde yükselmekte, 24 saatte zirveye ulaşmakta, sonrasında yaklaşık 2-3 hafta kadar yüksek kalmaktadır (17). cTnI tanıda, infarktüsün oluşma zamanının belirlenmesinde, tedavinin değerlendirilmesinde ve prognoz tayininde son derece önemli bilgiler sağlar. Miyokard infarktüsünde pik troponin-I düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında sıkı bir ilişki vardır .

AKS ile ilgili kılavuzlarda göğüs ağrısı değerlendirilirken risk skorlama sistemleri kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır(18) "Thrombolysis In Myocardial Infarction" (TIMI)(19) ve "Global Registry of Acute Coronary Events" (GRACE)(20) gibi risk skorları özellikle prognozu belirlemek için AKS'de kullanılsa da bu skorlar AKS tanısı almamış düşük riskli hastalar için dizayn edilmemişlerdir(19,20) Bu nedenle bu skorların acil serviste kullanımı kısıtlıdır(18). "North American Chest Pain Rule" (NACPR - Kuzey Amerika Göğüs Ağrısı Kuralları)(21), HEART(5) (History, EKG, Age, Risk Factors, Troponin) ve sonrasında geliştirilen HEARTS3 skorlama sistemleri son zamanlarda ortaya konmuş, acil servisten göğüs ağrılı hastaların, efor testi, ileri kardiyak testler ve kardiyak görüntülemeye gerek duyulmadan erken taburcu olmasını sağlamak için geliştirilmiştir(21). HEART skorunun acil servislerde halen yaygın olarak kullanılmaması, uzun izlem süreleri, gereksiz hastane yatışları ve fazladan yapılan laboratuvar tetkiklerini beraberinde getirmektedir (22).

Bu alışmada AKS n tanısı ile acil serviste takip edilen hastaların troponin değerleri normal sınırlarda olsa bile; troponin değerlerinin takip esnasındaki değişiminin 30 günlük mortalite ve majör kardiyak olay(MACE) zerine etkisini araştırmayı amaçladık.



2-GENEL BİLGİLER

2.1 GÖĞÜS AĞRISI

2.1.1 Göğüs Ağrısına Genel Yaklaşım

Acil servis pratiğinde sıklıkla karşımıza çıkan göğüs ağrısı şikâyeti nedeniyle başvuran hastaların tanı koyma ve acil servis hasta yönetimi kritik önemi olan zorlu bir süreçtir (23). ABD’de yetişkin hastaların acil servis başvuru şikâyetleri arasında ilk sırada yer almakta ve yılda 6 milyon acil servis başvurusuna neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakam tüm acil servis başvurularının %9'una denk gelmektedir(24). Bu nedenle acil servis hekimlerinin göğüs ağrısı ayırıcı tanılarını hemen tanıma ve tedavisi üzerine odaklanması gerekmektedir(25,26). Ülkemizde sadece acil servis başvurularının değerlendirildiği bir istatistiksel veri bulunmamakla beraber ülkemizde de benzer şekilde acil servislere en sık başvuru nedenleri arasındadır. Aynı zamanda bu hastaların pek çoğunda hayati tehdit eden herhangi bir patoloji tespit edilememektedir. Fakat bu hastalar acil servislerde uzun süreli takip ve tetkik edilmekte bu durumda ekstra iş gücü kaybı ve ekonomik maliyet artışına neden olmaktadır. Tüm bu tetkik ve gözlemler yapılsa bile %2-5 oranında akut koroner sendrom tanısı atlanmaktadır(25).

Göğüs ağrısı göğüs kafesinin ön tarafında suprasternal çentikten ksifoide kadar olan ve lateral sınırlarını sağ ve sol orta aksiller hatların belirlediği alandaki rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır(27). Ağrının tanımlanması kişiler arası değişkenlik göstermekte ve hastalar ağrıyı tarif ederken baskı, ağırlık hissi, sancı veya rahatsızlık hissi terimlerini de kullanabilmektedirler(28). Akut göğüs ağrısı; şikâyetlerin başlangıç süresinin 24 saatten az zamandır mevcut olduğunu tanımlar. Nadirinde olsa yaşamı tehdit eden intratorasik hastalığı bulunan hastalar ağrılarının lokalizasyonlarını yukarıda belirtilen ön göğüs bölgesinin dışında da tanımlayabilirler. Bazı hastaların ağrıları yer değiştirir nitelikte olup, göğüs dışı bir bölgede tanımlayabilmektedirler. Bu nedenle hastaların göğüs kafesine komşu bölgelerde olan yakınmalarını da hayati tehdit eden göğüs ağrılarının ayırıcı tanıları içerisinde değerlendirmek gerekir (27). Özellikle acil servis hekimleri hastaların ağrılarını çeşitli şekillerde tanımlamasına hazırlıklı olmalıdır. Örneğin yaşlı hastalar ve diyabetik hastalar ağrının şeklini ve yayılımını tam olarak tarif edemeyebilir. Kadın hastalar ağrılarının şeklini atipik olarak tarif edebilir (29,30,31).

2.1.2 Göğüs Ağrısının Patofizyolojisi

Ağrı bir dokuda veya bir organda meydana gelen hasar sonucu açığa çıkan kimyasal mediyatörlerin oluşturduğu bir duydur. Bu duyu ağrı lifleri tarafınca spinal korda taşınır. Visseral ve somatik lifleri olmak üzere ikiye ayrılırlar ve bu lifler visseral ve somatik ağrıyı oluştururlar. Somatik ağrı dermis ve pariyetal plevranın kendi bölgelerinden spinal korda ulaşan ve dermatomlarla lokalize edilebilen ağrı şeklidir. Visseral ağrı ise kalp, kan damarları, özofagus ve visseral plevra gibi iç organların ağrı duyusunu taşımaktadır. Bu visseral ağrıyı taşıyan lifler spinal korda belirgin bir bölgeden katılmayıp çok sayıda bölgeden katılmaktadırlar. Bu sebeple bu ağrının yerini beyin korteksi tam olarak belirleyememekte ve ağrıyı bölgesel olarak hissetmektedir(27,32). Visseral ağrılar komşu somatik liflerin spinal korda katıldığı lokalizasyonlarda dahil olduğu için hasta ağrısının yerin yanlış tanımlayabilir. Ağrı tam lokalize edilemediği gibi ağrının şeklide tam olarak tarif edilememekte sancı, batar, rahatsızlık hissi gibi farklı şekillerde tariflenebilmektedir(11). Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbitleri ve sosyokültürel durumları ağrıyı tanımlama şekillerini etkilemektedir(33).

2.1.3 Göğüs Ağrılı Hastaya Acil Serviste Genel Yaklaşım

Göğüs ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuran hastalar uygun triaj önceliği ile değerlendirilmelidirler (34). Hayati tehlikeye sahip olmayan hastalar, kötü görünüp acil durumları taklit edebildiği gibi akut koroner sendromlu bir hasta ilk bakışta normal görünümde olup acil servise başvurabilmektedir (35).

Göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran bir hastanın başvuru anından 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu elektrokardiyografisi(EKG) çekilmelidir. EKG çekiminden sonra en kısa sürede acil servis hekimi tarafınca değerlendirilmeli ve monitörize edilmelidir (36). Stabil olmayan, nefes darlığı ve şok bulguları olan hastalar öncelikli olarak tedavi edilmeli sonra altta yatan sebepler araştırılmalıdır.(36)

Stabil olan hasta öykü, fizik muayene ve özgeçmiş ile beraber değerlendirilmeli ve ön tanımlar belirlenmelidir. Bu ön tanımlara yönelik uyum tetkikler istenmelidir. Tanıya yukarda belirtilen öykü, muayene, EKG ve tetkikler ile %80-90 oranında ulaşılabilir(35,36,37)

Göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastalardan öncelikle mortal seyredebilecek tanılar konmaya çalışılmalı bu tanılar dışlandıktan sonra diğer ayırıcı tanılara yönelik tetkik ve tedaviler yapılmalıdır(38)

2.1.4 Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

Göğüs ağrısı olan hastalarda öncelikle göğüs ağrısına odaklanmış öykü, muayene ve tanısal testler istenmelidir. Odaklanmış öyküde ağrının özellikleri irdelenmelidir. Ayrıntılı olarak alınan anamnez tanı koymada ve önceliklendirmede önemlidir(38) Anamnez alınırken ağrının şekli, başlangıç yeri, yayılımı, süresi, ağrı esnasında hastanın ne yaptığı, hafifleten ya da arttıran faktörler ile ağrıya eşlik eden diğer semptomlar sorgulanmalıdır. Tüm bu bilgiler ile hastanın sahip olduğu risk faktörleri birleştirilerek kullanılmalıdır (36) Yeri net tarif edilen ağrılar daha çok somatik kaynaklıdır. Keskin, bıçak saplanması tarzında tariflenen ağrılar daha çok akciğer, plevra ve kas-iskelet sistem ağrıları gibi somatik vasıfta ağrılardır. Sıkıştırıcı vasıfta tarif edilen ağrılar öncelikle kardiyak iskemi ile ilişkilendirilmektedir. Ancak iskemik kardiyak kökenli ağrı; yanma, hazımsızlık, dolgunluk hissi gibi nonspesifik şekilde tariflenebilmektedir. Klasik olarak sırtta iki skapula arasına yayılan yırtılma hissi olarak tariflenen, önden arkaya veya arkadan öne doğru yayılımı olan ağrı aort diseksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Epigastrik bölgede ve retrosternal yayılım gösteren ağrılar ve yanma veya hazımsızlık hissi gastrointestinal ağrılarla ilişkilendirilebileceği gibi kardiyak kökenlide olabilir(34,35,36,39).

Kollara, boyuna ve çeneye yayılan ağrı ise daha çok kardiyak iskemi ile ilişkilidir (40,41). Birkaç dakikanın altında devam eden ağrıların kardiyak kökenli olma olasılığı düşüktür (41). Efor ile ilişkili ağrılar iskemik kalp hastalıklarında görülürken, nefes alıp verme ile ilişkili ağrılar akciğer kökenli ve kas-iskelet sistemi ağrılarda gözlenir(36,40). Göğüs ağrısı ile birlikte hemoptizinin izlenmesi pulmoner emboliyi düşündürmelidir (42). Senkop, dipne gibi semptomlar daha çok pulmoner ve kardiyak kökenli tanıları akla getirmelidir.

Anamnez esnasında hastanın özgeçmiş bilgileri alınırken daha önceki hastalıkları ve risk faktörleri ayrıntılı olarak sorulmalıdır. Eğer yapıldıysa kardiyak stress testleri ve görüntülemelerde bu esnada sorulmalıdır(34,36) Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların olası ön tanıları Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Göğüs Ağrısı Olası Ön Tanıları

Organ Sistemi	Kritik Tanı	Acil Tanı	Acil Olmayan Tanı
Kalp Damar Sistemi	Akut MI AKS Aort Diseksiyonu Kardiyak Tamponad	Unstable Anjina Koroner Spazm Prinzmetal Anjina Miyokardit Perikardit	Kalp Kapak Hastalık Aort Stenozu Hipertrofik KMP Mitral kapak Prolapsusu
Solunum Sistemi	Pulmoner Emboli Tansiyon PNX	Mediastinit Pnömotoraks	Pnömoni Plörit Tümör Pnömomediastinium
Gastrointestinal Sistem	Özofagus Rüptürü	Mallory Weiss Kolesistit Pankreatit	Özofagus spazmı Peptik Ülser Bilier Kolik Reflü
Kas-iskelet Sistemi			Kas spazmı Kaburga kırığı Artrit Kostokondrit Nonspesifik Ağrı
Nörolojik			Spinal Kök Basısı Torasik Outlet Send. Herpes Zoster PostherpetikNevralji
Diğer			Hiperventilasyon Psikolojik

2.1.5 Tanısal Testler

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda en sık yapılan tetkikler 12 derivasyonlu EKG ve Akciğer grafisidir(43,44). 12 derivasyonlu EKG' sinde iskemik bulguları olan sol dal bloğu olan ve T dalga negatifliği bulunan hastalar hızlıca gözlem alanına alınmalıdır. Sağ ventrikülde genişleme bulgularının olması, S1Q3T3 paterni pulmoner emboli açısından anlamlı iken yaygın ST elevasyonu ile birlikte PR çökmesi perikardit açısından anlamlı olabilmektedir(36,43) Akciğer grafisi öncelikle akciğer ve plevra kaynaklı patolojileri göstermekle birlikte mediasteninin genişlemesi aort diseksiyonu açısından da şüphe uyandırıcı olabilir(35).

Laboratuvar testlerinden D-Dimer pulmoner emboli tanısı koyma ve dışlama açısından yol gösterici olabilmektedir. Pulmoner emboli açısından yüksek riskli hastalar bilgisayar tomografisi veya ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile tanılabilmektedirler(45,46,47) Ekokardiyografi ve transözofageyal ekokardiyografi aort diseksiyonu tanısı koymada yardımcı olabilmektedir(48).

Potansiyel olarak ölümcül olan bütün göğüs ağrısı sebepleri altmış dört kesit ve üstü tomografi cihazları ile dışlanabilmektedirler(49,50)

2.2 AKUT KORONER SENDROMLAR

2.2.1 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı bütün dünyada önde gelen ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır. Avrupa kıtasında yapılan bir çalışmada 75 yaş altı ölümlerin erkeklerde %38'i kadınlarda ise %45'inden koroner arter hastalıkları sorumludur (51). Türkiye İstatistik Kurumunun(TÜİK) 2015 yılında ölüm sebeplerine dair yaptığı çalışmada dolaşım sistemi hastalıkları ölüm sebeplerinin %40,3'ünü oluşturarak ilk sırada yer aldı. Dolaşım sistemi hastalıklarını alt gruplara ayırırsak %40,5'i iskemik kalp hastalıkları , %24,3'ü ise serebrovasküler hastalıklar oluşturmaktaydı(52).

KAH, ABD'deki kadın ve erkeklerin en büyük mortalite ve sakatlık nedenidir (1,53). ABD'deki ölümlerin %20-25'inden KAH sorumludur. ABD'de her yıl 1,7 milyon kişi AKS tanısı ile hastaneye yatırılmakta 500.000 kişi AKS sebebiyle hayatını

kaybetmektedir. Bu hastaların %30'unu STEMI, %70'ini de USAP ve NSTEMI oluşturmaktadır(1).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF 2012) çalışmasına göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmektedir. Bu olayların 120.000'i eski KAH tekrarı, 180.000'i yeni AKS, 120.000'i sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklindedir. AKS'ye bağlı 95.000 ölüm gerçekleşmekte ve bu yıllık %32 mortaliteye karşılık gelmektedir. Mortalite oranı Avrupa oranlarından yüksektir (54). Türkiye Akut Miyokart Enfarktüsü Araştırması (TÜMAR) verilerine göre ise ülkemizde AMİ tanısıyla yılda toplam 220.000 yatış olmaktadır. Yatan bu hastaların 100.000'i STEMI'dür. Hastane içi mortalite tüm AMİ'leri için %14, STEMI için %11 dir (55,56). KAH prevalansı 50 yaş üstü grupta 1990 yılı verilerine göre %80 oranında artmıştır (54). Dünya Sağlık Örgütü KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yılda kadınlarda %120 erkeklerde %137 artacağını öngörmektedir (57). KAH ciddi bir ekonomik yük olmasının yanında yaşam kalitesini de olumsuz etkilemesiyle sosyal bir sorun oluşturmaktadır. ABD verilerine göre tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini 71.2 milyar dolarla KAH oluşturmaktadır (58).

AKS'ların hem kısa hem de uzun vadede mortalite ve morbititeleri yüksektir. Geçirilen AMİ sonrası ilk yıl içerisinde mortalite kadınlarda %23, erkeklerde %18 iken, 5 yıl sonra kadınlarda %43 erkeklerde %33'e yükselmektedir (59).

2.2.2 Akut Koroner Sendromların Tanımı

2.2.2.1 Patafizyoloji

Akut koroner sendromlar ortak bir fizyopatolojik temele sahiptirler. Aterosklerotik plağın yırtılması ile ortaya çıkmaktadır. Aslında aterosklerotik damar hastalığı doğumdan itibaren başlar ve kişiye bağlı faktörlerle yavaş yavaş ilerler (60). Bu plak zamanla büyüyüp kan akışını engellemeye başlayınca semptomlar ortaya çıkarlar. Bu plağın yırtılması ve üzerinde trombüs birikmesi sonucunda ise akut koroner sendrom meydana gelir. Plak rüptürü sonucu semptomlarda ani değişiklikler meydana gelir(61). Plak erozyonu da plak rüptürü gibi akut koroner sendroma sebep olan diğer bir mekanizmadır. İkisi arasındaki önemli fark plak erozyonun da trombüs plağın yüzeyine yapışırken, plak rüptüründe trombüs lipit çekirdeğe kadar ilerler. Trombüste remodeling süreci gerçekleşmez ise plak hızla büyüyerek lümeni tıkayabilir. Trombüsün lümeni tıkama oranına göre klinik bulgular ve tablo instabil

anjina pektoristen akut miyokard enfarktüsüne kadar tabloda değişkenlik gösterebilir. Lümenin tamamen tıkanmadığı durumlarda trombüs trombosit bakımından zenginken tamamen tıkanıldığı durumlarda fibrin bakımından zengindir(62,63)

2.2.2.2 Tanım

Akut miyokard infarktüsü tanısı 2018 yılında açıklanan 4. evrensel MI tanımlaması kriterlerine göre konulmaktadır (64). Bu bildiriye göre aşağıdaki kriterlerin varlığında akut miyokard infarktüs (MI) tanısı konulabilir.

1. Kardiyak biyobelirteç değerlerinde (tercihen kardiyak troponin) yükselme veya düşüşün saptanması ve en az bir değerin 99 persantilden yüksek olması olke aşağıdakilerden en az birinin bulunması.
 - a. İskemik semptomlar
 - b. Yeni başlangıçlı veya tahminen yeni olduğu düşünölen anlamlı ST segment-T dalga değişiklikleri veya yeni başlangıçlı sol dal bloğu
 - c. Patolojik Q dalgalarının EKG de görölmesi
 - d. Segmenter duvar hareket bozukluğunun görüntölenmesi
 - e. Anjiografi veya otopsiyle koroner arter içerisindeki trombüsün gösterilmesi
2. Akut aterotromboz ile ilişkili olmadan miyokardiyal oksijenin talep ve sunumu arasındaki dengesizliğin kanıtı
3. Yeni geliştiiği düşünölen iskemik EKG değişiklikleri ile birlikte, miyokardiyal iskemiye düşündüren semptomları olan ve biyomarkırlar için kan örnekleri alınmadan veya yüksek kardiyak biyomarkırlar saptanamadan veya MI olduğu yapılan otopside saptanan hastalarda kardiyak ölüm
4. Troponin değerlerinde ≥ 5 kat yükselmeyle birlikte PKG ilişkili MI.(4A)
 - a. Miyokardiyal iskemi varlığında stent trombozu ilişkili MI.(4B)
5. Troponin değerlerinde ≥ 10 kat yükselmeyle birlikte koroner arter bypass greftleme (CABG) ilişkili MI.

Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda çekilen EKG ve kandaki kardiyak belirteçlerin sonucu AKS' nin tipini belirler:

NSTEMI: Uyumlu klinik tablo varlığında EKG’de ST segment elevasyonu olmadan ST segment depresyonu, belirgin T dalgası tersleşmesi ve troponin gibi kardiyak biyomarkerlarının pozitif olması ile tanımlı klinik tablodur. En sık sebebi, tam tıkaçıcı olmayan bir trombüsün rüptüre plak üzerine oturarak miyokard perfüzyonunu azaltmasıdır

UAP: Unstabil anjina pectoris Fowler ve Conti tarafından 1971 yılında tanımlanmıştır (65). UAP miyokard nekrozu içermeyen bir akut koroner sendromdur. UAP ve NSTEMI kardiyak markerlerin pozitiflik durumuna göre ayırt edilebilen bir durumdur. AMİ’nin tipik EKG ve enzim değişikliklerinin olmamasına ek olarak aşağıdaki özelliklerden herhangi biri varlığında

1. Gittikçe artan ve eskilerden farklı, şiddetli AP
2. Yeni başlayan (genellikle ilk bir aylık) AP
3. Çok hafif eforlarla veya istirahatte bile AP olması tabloya eklendiğinde klinik tablo kararsız AP tanımlaması içine girer (66).

NHLBI, 1994 yılında yayınladığı kılavuzda kararsız AP’i 3 şekilde tarif etmiştir:

1. İstirahatte iken gelen ve 20 dakikayı geçen AP.
2. Yeni başlamış olan (2 aydan daha kısa geçmişi olan) ve şiddet olarak Kanada Kalp Damar Hastalıkları Derneği (CCS) derecelendirmesine göre en az III.derecede olan AP.
3. Son 2 ay içinde karakter değiştirerek şiddetlenme gösteren ve CCS sınıflandırmasına göre en az III. derecede şiddete ulaşan AP.

Bu klinik tablolara ek olarak varyant angina, Q’süz Mİ ve AMİ sonrası (24 saatten sonra) AP tabloları da kararsız AP spektrumu içine alınmıştır (67).

Bazı hastalarda iskemik ataklar ateş, taşikardi, anemi, tireotoksikoz, hipertansiyon, aritmi gibi miyokard oksijen ihtiyacını arttıran provoke edici bir sebebe bağlı olabilir (sekonder kararsız AP).

Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), elektrokardiyografide ST segment

yükselmesi ile karakterize olan miyokardın tüm katlarını tutan nekroz ile seyreden bir durumdur. Nekroz alanının büyüklüğü, etkilenen damara, kollateral dolaşımın varlığına ve iskeminin süresine göre değişmektedir.

Göğüs ağrısı olan tüm hastalara tercihen mümkün olan en kısa sürede eğer hemen çekilemiyorsa da en geç 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir. Ardışık iki derivasyonda 1mm yükseklik olması STEMI kabul edilmektedir. V2 ve V3 derivasyonlarında 40 yaşından küçük erkeklerde 2,5 mm, 40 yaşından büyük erkeklerde 2 mm ve kadınlarda ise 1,5 mm yükselme olması STEMI olarak kabul edilmektedir. Bunların dışında yeni veya eski olduğu bilinmeyen sol dal bloğu da STEMI eşdeğeri kabul edilmektedir(64). STEMI tıkanıklığın olduğu damara ve etkilenen bölgelere göre isimlendirilmektedirler. Klasik olarak EKG’de V1-V4 derivasyonları anteroseptal miyokard enfarktüsünü, V1-V6 derivasyonları akut anterior miyokard infarktüsünü, V1-V6 derivasyonlarına ilaveten D1 ve aVL derivasyonlarında da bulunması yaygın anterior miyokard infarktüsünü, D1 ve aVL derivasyonları yüksek lateral duvar miyokard infarktüsünü, D2-D3-aVF derivasyonlarında ST segment yükselmesi ise inferior infarktüsü ile karakterizedir. Akut posterior miyokard infarktüsünün tanısı zor olup V1-V2 derivasyonlarında ST segment depresyonları görülmesi ile beraber posterior derivasyonlarda(V7- 9) ST segment elevasyonu olması ile karakterizedir. Sağ ventrikül miyokard infarktüsünde ise V1-V2 derivasyonlarında ST segment elevasyonu gözlenebilir. Bu durumda genellikle V1’deki ST segment elevasyonu miktarı V2’de ki ST segment elevasyonu miktarından fazla olmaktadır. Bununla beraber kesin tanıyı koymak için sağ derivasyonlarda (V3R-V4RV5R) ST segment elevasyonlarının saptanması gerekmektedir (68).

Hastalıkların ciddiyeti farklılık gösterse bile USAP, NSTEMI, STEMI aynı patolojiden kaynaklanan tek bir hastalığın değişik türlerini ifade etmektedir ve hepsi bir arada AKS olarak incelenmektedir.

2.2.2.3 Risk Faktörleri

Risk faktörleri minör ve majör olarak ikiye ayrılırken majör risk faktörleri ise değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak ikiye ayrılırlar.

Aile öyküsü, genetik yatkınlık, yaş ve erkek cinsiyet değiştiremeyen majör risk faktörleridir. Diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi (LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü), lipoprotein (a) yüksekliği, hipertrigliseridemi, sigara kullanımı, obezite ve fiziksel inaktivite değiştirilebilir majör risk faktörleridir. Stresli kişilik yapısı, hiperkoagülabilitate, hiperürisemi, hiperkalsemi, homosistein, antioksidan düzeyinin düşüklüğü, alkol, eser elementler, vasetomi ve kalp transplantasyonu minör risk faktörleri olarak kabul edilir. (69,70,71).

2.2.2.4 Tanısal Yaklaşımlar

2.2.2.4.1 Fizik Muayene ve Klinik

Klasik klinik birkaç dakika ile sınırlı veya kalıcı olabilen, sol kola, boyna ya da çeneye yayılabilen retrosternal basınç (anjina) veya ağırlık hissidir. Stabil anjina pectorise benzese de daha uzun süreli olması ve daha şiddetli seyretmesi ile ayrılır. Bu yakınmalara bulantı, senkop, karın ağrısı, dispne gibi semptomlar eşlik edebilir. Atipik prezantasyonları da AKS'lerde sıklıkla görülür. Bunlar arasında epigastrik ağrı, yeni başlayan hazımsızlık hissi, noktasal tarzda göğüs ağrısı, plörotik ağrı sayılabilir. Atipik yakınmalar sıklıkla genç hastalarda (25–40 yaş), kadınlarda, geriatric grupta, demansif, diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliğine sahip hastalarda gözlenir(72,73)

AKS'lerde genellikle fizik muayene normaldir. Fizik muayenin öncelikli hedefi nonkardiyak göğüs ağrısı nedenlerini dışlamaktır. Kalp yetmezliği bulguları, hipotansiyon, taşikardi ve kötü prognozun göstergeleridir. Bu yüzden erken tanı ve tedavi gerektirir. Kalp yetmezliği bulgularının varlığı; kardiyak üfürümler, juguler venöz dolgunluk, üçüncü veya dördüncü kalp sesi, periferik ödem, akciğerlerde ince raller AKS düşünülen hastaların iskemik komplikasyonlar açısından yüksek risk grubuna girmesine neden olur. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 100 mmHg), yeni gelişen mitral yetmezlik üfürümü, taşikardi veya bradikardi bulunması hastayı yüksek risk grubuna sokar (74).

2.2.2.4.2 Elektrokardiyografi(EKG)

AKS düşünölen hastada ilk yapılması gereken 12 derivasyonlu EKG'nin çekilmesidir. EKG'nin hastanın başvuru anından itibaren ilk 10 dakika içerisinde çekilmesi gerekir (75). İlk görölen EKG de ST segment elevasyonu yoksa fakat hastanın tipik şikâyetlerinin olduğu durumlarda, tekrarlayan EKG'ler alınmalı ve asemptomatik durumdaki EKG' si ile karşılaştırılmalıdır. Özellikle geçirilmiş AMİ veya sol ventriköl hipertrofisi gibi öyküsü olan hastalarda öncesine ait bir EKG kaydı varsa yeni başvuru anındaki EKG ile karşılaştırılıp önemli bilgilere ulaşılabilir(76). EKG çekimleri ilk başvuru anından itibaren 3-6-9 ve 24. saatte veya semptomlar nüksettiğinde tekrarlanmalıdır. Hasta taburcu olmadan önce de EKG çekilmesi önerilir.

Seri çekilen EKG de ST segment değışiklikleri ve T dalgası değışikliklerinin olması kararsız koroner arter hastalığını düşündürür (77). ST depresyonunun derinliği ve ST segment depresyonunun olduğu derivasyonların sayısı iskeminin yaygınlığı konusunda bilgi sağlar. Ayrıca bu durum prognoz ile de ilişkilidir (78). Klinik tablonun uygun olması ve ardışık iki derivasyonda 0,5 mm'den (0,5 mV) büyük ST segment depresyonu NSTEMI ile ilişkilidir (79). EKG'nin tamamen normal olsa bile göğüs ağrısı ile başvuran hastada NSTEMİ ihtimali akıldan çıkarılmamalıdır. Yapılan çalışmalarda normal EKG nedeni ile acil servisten taburcu edilen hastaların %5'inde AKS ile ilişkili durumların olduğu gösterilmiştir (80,81).

Potansiyel AKS belirti ve bulgularını gösteren bir hastayı klinisyen EKG bulgularını değerlendirerek üç gruptan birisine dahi eder;

1. ***ST-segment elevasyonu veya tahmin edilen yeni LBBB:*** İki veya daha fazla birbirini takip eden derivasyonda ST-segment yükselmesi ile karakterize durumdur.

2. ***İskemik ST -segment depresyonu:*** 0,5 mm den büyük veya ağrı ile birlikte dinamik T-dalga inversiyonu NSTEMI olarak sınıflandırılır. Geçici ST-segment elevasyonu olan hastalarda bu kategoriye dahildir. ST-segment depresyonunu iskemi ile ilişkilendirebilmek için; hem kadın hem erkek cinsiyette V2-V3 derivasyonlarında 0,5mm, diğer derivasyonlarda 1mm J point depresyonu gerekir

3. **Tanısız olmayan EKG ya normal ya da minimal anormal (örneğin nonspesifik ST- segment veya T dalga değişiklikleri):** İskemi için tipik değildir iskemik tanısı için daha ileri risk sınıflaması gerektirir. Bu sınıflandırma normal EKG'si olan ve $<0,5$ mm (0,05 mV) ST segment sapması olan veya $\leq 0,2$ mV T dalga inversiyonu olan hastaları içerir(82)

Yeni sol dal bloğu her zaman miyokard infarktüsünün bir belirtisi olabilir. Eski sol dal bloklu hastalarda infarktüs tanısı koymak için sgarbossa kriterlerine ihtiyaç vardır.

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

2 puan ve üstü AMİ için %90 oranında tanı koydurucudur(43).

2.2.2.4.3 Görüntüleme:

Ekokardiyografi: Acil servise başvuru esnasında hızlı uygulanabilmesi ve ulaşımının kolay olması nedeniyle en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Sol ventrikül fonksiyonu koroner arter hastalarında en önemli prognostik faktördür. Acil serviste hızlı bir şekilde EKO ile değerlendirilebilir. Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda kardiyak iskemik bulgusu olan akinezi ya da segmental hipokinezi saptanabilir. Bunun dışında EKO ayırıcı tanılar arasında bulunan pulmoner emboli, perikard efüzyonu aort diseksiyonu, aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi hastalıkların tanısını koymada yardımcıdır (83).

Göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran ön tanı olarak AKS düşünülen fakat EKG ve kardiyak biyomarkerları negatif olan hastalara stres görüntüleme testleri yapılabilir. Yapılan bir çalışmada stres ekokardiyografisinin normal olan hastaların koroner arter hastalığı konusunda yüksek negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. (84).

Koroner anjiyografi: Koroner arter hastalığının tanı ve tedavisinde kullanılabildiği için altın standart bir incelemedir. Ayırıcı tanıdan emin olunamayan

ve yüksek riskli hastalarda tanısal amaçlı olarak anjiyografi uygulanmalıdır. Semptomları devam eden fakat tanısal EKG değişikliği olmayan hastaların tanımlanması amacıyla anjiyografi özellikle önem taşımaktadır. FRISC-2 (n94) ve TIMI-3 B (85) çalışmalarında kararsız koroner sendromları olan hastaların % 30-38'inde tek, % 44-59'unda (damar çapında % 50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğu gösterilmiştir.

2.2.2.4.4 Risk Sınıflaması

Acil serviste göğüs ağrısı ile gelen hastalarda hekimleri zorlayan durum yüksek riskli hastaları tespiti değil, düşük riskli hastaların ve hatta hasta olmayanların erken aşamalarda tespitidir. Düşük risk grubundaki bu hastaların acil servisten minimum tetkik ile erken dönemde taburcu edilmesi önem kazanmaktadır. Düşük risk taşıyan bu hastaların gereksiz tetkiklerle değerlendirilmesi hem hastalar hem de sağlık sistemi açısından ek sorunlara neden olmaktadır. Bu sorunların başında hem hastaların gereksiz girişim ve radyasyona maruziyeti hem de gereksiz yatak meşguliyeti ile artan sağlık giderleri yer alır(10).

AKS, çoğu zaman EKG bulguları ve kardiyak belirteçlerin pozitif saptanması ile tanınabilmesine rağmen bunlarda bulgu olmaması AKS'yi ekarte ettirememektedir. Bu nedenle AKS tanısı erken aşamada kolaylıkla dışlanamamakta ve hastaların uzun süreli takip edilmesi gerekmektedir(9,10,11). Mortalite ve morbitidesi yüksek olan AKS hastalarının erken tedavi ile mortalite ve morbitidesinde yüksek başarı sağlandığı göz önünde bulundurulduğu için mevcut kılavuzlar öncelikle yüksek risk sınıfını tanımlamaya odaklanmışlardır. Yüksek riskli hastalar erken tanı ve tedaviden en çok fayda sağlayan gurubu oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek risk sınıfını tanımlamak için risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Fakat bu risk skorlama sistemleri düşük riskli hastaları belirleme amacıyla da kullanılmaya başlanmıştır(18)

Göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlar ile acil servise başvuran hastalara diğer tanı yöntemlerinin yanında olasılık değerlendirmesi de yapılmalıdır. Bu olasılık değerlendirmesiyle hastanın şikâyetlerinin AKS ye bağlı olabilme ihtimali değerlendirilir. American Heart Association (AHA) tarafından yayınlanan kılavuzda AKS düşündürülen şikâyetlerle başvuran hastalar yüksek, orta ve düşük olasılıklı AKS

olarak üçe ayrılmışlardır(86).AHA kılavuzuna göre olasılık sınıflaması tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2: ACC/AHA kılavuzuna göre olasılık sınıflaması

Özellik	Yüksek Olasılık	Orta Olasılık	Düşük Olasılık
Öykü	Ana semptom olarak göğüs veya sol kol ağrısı şeklinde daha önceden belgelenmiş anjının yeniden ortaya çıkması	Ana Semptom olarak göğüs veya sol kol ağrısı ya da rahatsızlığı; Yaş>70, erkek cinsiyet, DM	Herhangi bir orta olasılık kriterinin yokluğunda olası iskemik semptomlar; yakın zamanda kokain kullanımı
Muayene	Geçici mitral yetersizlik üfürümü, hipotansiyon, terleme, pulmoner ödem ve raller	Ekstra kardiyak damar hastalığı	Çarpıntı ile ortaya çıkan göğüs rahatsızlığı
EKG	Yeni ya da muhtemelen yeni geçici ST segment sapması veya birden çok derivasyonda T dalga inversiyonu	Oturmuş Q dalgası 0,5-1 mm ST çökmesi veya >1 mm T dalga inversiyonu	Normal EKG, dominant R dalgalarının olduğu derivasyonlarda 1mm'nin altında T dalga düzleşmesi veya İnversiyonu
Kardiyak Belirteçler	Artmış kardiyak TnI, TnT veya CK-MB	Normal	Normal

Olasılık sınıflaması yapılan bu hastalara ikincil olarak risk sınıflaması yapılmalıdır (86).

Risk durumunun belirlenmesi amacıyla AKS ön tanısı olan hastalarda, anamnez, tam fizik muayene, 12 derivasyonlu EKG, kardiyak biyobelirteçlerinin ölçümü, böbrek fonksiyon testleri kullanılabilir. Risk durumunun belirlenmesi, hastanın takip ve tedavisinin nerede ve ne şekilde yapacağını belirlemede kolaylık sağlar. Yüksek riskli hastalar, koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Orta riskli hastalar monitörizasyonun sağlanabildiği bir acil serviste veya yataklı bir serviste takip edilmelidir. Düşük riske sahip hastalar ise ayaktan takip edilebilir (87).

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) Risk Skoru:

TIMI risk skoru, 2000 yılında AKS olduğu kesinleşmiş hastalarda heparin ve enoksaparinin etkinliğini karşılaştıran Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) IIB adı altında yapılan çok uluslu, randomize kontrollü klinik çalışmanın verileri kullanılarak oluşturulmuştur(88). Heparin grubundaki 1957 hastanın verileri multivaryant regresyon analizi ile incelenmiş ve AKS ile ilişkili 12 risk faktörü tespit edilmiştir. Bu risk faktörleri ile ilgili sonradan yapılan multivaryant analizde 12 risk faktöründen sadece yedisi istatistiksel manada anlamlı bulunmuştur. Anlamlı bulunan 7 risk faktörü TIMI risk skorunun temelini oluşturur. Her bir risk faktörü negatif ise 0 pozitif ise 1 puan alır. Böylece 0 ile 7 puan arasında bir skor elde edilir. 0-2 puan arası düşük risk, 3-4 puan arası orta ve 5-7 puan arası yüksek riskli olarak öngörmektedir. TIMI, USAP veya NSTEMİ hasta grubunda risk skorlamasında kullanılır. TIMI risk skoru, 14 günlük yenileyen iskemi atak, MI ve MI dışı tüm nedenlere bağlı mortalite için bir risk tahmini sunmaktadır(18). TIMI risk skoru ve skor karşılığı risk ihtimalleri tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3: TIMI Risk Skoru

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

Tablo 4: TIMI risk skorunda istenmeyen olay ihtimaller

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

TIMI risk skorunun doğrulaması hem aynı çalışmanın enoksaparin grubu ile yapılmış hem de ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxoparin in Non-Q-Wave Coronary Events) çalışması ile doğrulanmış ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır(88,89). TIMI skorunun doğrulaması başka veri tabanları ve araştırmalar ile de onaylanmış ve diğer risk skorları ile karşılaştırması yapılmıştır(18,19,89)

TIMI risk skoru için kolay hesaplanabilmesi, yaygın olarak kullanılması avantajlı tarafını oluştururken; prediktif değerinin düşük olması dezavantajını oluşturmaktadır. C-istatistik değeri orijinal çalışmada 0.63 bulunmuştur. C-istatistik değeri lojistik regresyon modelinin öngörü doğruluğunun standart bir ölçüsüdür. C-istatistik değeri 0.5 ve 1.0 arasında yer alır. Mevcut değer alt sınıra ne kadar yakınsa tercih edilen metodun tahmin gücü o kadar zayıftır. Bundan dolayı TIMI skorunun tahmin gücü zayıftır. Doğrulamak amaçlı yapılan çalışmalarında da c-istatistik değeri de benzer seviyelerde bulunmuştur. Bu durumun dışında AKS tanısı kesinleşmiş hastalarda geliştirildiği için acil servis kullanımına uygunluğu tartışmalıdır(18,23, 89, 90)

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Risk Skoru:

Bu skora sistemi 11.389 hasta ile 2003 yılında yapılan çok uluslu bir çalışmada geliştirilmiştir (91, 92). Bu skora sistemi geniş bir akut koroner sendromlu hasta popülasyonuna dayanmaktadır. Araştırma hem prospektif hem de retrospektif olarak yürütülmüştür. (91, 92, 93). GRACE risk skorundaki risk faktörleri

hastane içi (91,92) ve 6. aydaki (93) ölüm için bağımsız tahmin gücünden çıkarılmışlardır. Mevcut veriler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş; 6 ay içinde hastanede veya hastane dışı mortalite ile ilgili 8 risk faktörü tespit edilmiştir. Bu risk faktörleri yaş, sistolik kan basıncı, kalp hızı, serum kreatinin değeri, başvuru anındaki killip sınıflaması, ST depresyonu varlığı, yükselmiş kardiyak biyomarkerlardır. Her risk faktörünün kendine ait skorlama sistemi vardır ve toplamda 1 ile 372 arası bir puan saptanır. Grace risk sınıflaması tablo 5 te verilmiştir.

Tablo 5: GRACE Risk Sınıflaması

Killip Sınıfı	SKB(mmHg)	Kalp Hızı	Yaş	Kreatinin Seviyesi(mg/dl)	Diğer Risk Faktörleri
I=0	<80=58	<50=0	<30=0	0-0,39=1	Kardiyak
	80-99=53	50-69=3	30-39=8	0,40-079=4	Arrest=39
II=20	100-119=43	70-89=9	40-49=25	0,8-1,19=7	ST
	120-139=32	90-109=15	50-59=41	1,2-1,59=10	Segment
III=39	140-159=24	110-149=24	60-69=58	1,6-1,99=13	Dev=28
	160-199=10	150-199=38	70-79=75	2-3,99=21	Pozitif
IV=59	>199=0	>200=46	80-89=91	≥4=28	Kardiyak
			>90=100		Enzim=14

Bu skorlama sistemi, hastaları risk gruplarına ayırmaz. Bunun yerine hesaplanan GRACE skoruna karşılık gelen hastane içi ve taburcu olduktan sonraki 6 aylık mortalite ihtimali hakkında bilgi verir(18) Klinik karar verme için hastane içi mortalite oranları kullanılabilir(18) Grace risk skorunun mortalite oranları tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: GRACE Risk Skoru Mortalite Oranları

Risk Kategorisi	Grace Risk Skoru	Hastane İçi Mortalite
Düşük	≤108	% 1
Orta	109-140	% 1-3
Yüksek	>140	>% 3
Risk Kategorisi	Grace Risk Skoru	6 Aylık Mortalite
Düşük	≤88	<% 3
Orta	89-118	% 3-8
Yüksek	>118	>% 8

GRACE risk skoru doğrulaması GUSTO-IIb (Global Utilization of treptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) veri tabanı kullanılarak yapılmış ve benzer sonuçlar bulunmuştur. Yapılan bazı araştırmalar GRACE skorunun prediktif değerini oldukça yüksek bulmuştur(18,89)

GRACE risk skorunun tanımlayıcı gücü çok iyi olmasına karşın, hesaplamalar için özel bilgisayar programları, grafikler ve tablolar gibi araçlara ihtiyaç duyulması hasta başında kullanımını zorlaştırır. Bunun dışında hastaların risk gruplarına ayrılmamış olması da önemli bir eksikliğidir(19).

PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) Skoru:

Skorlama sistemi çok uluslu ve çok merkezli olarak 2000 yılında gerçekleştirilen prospektif randomize klinik bir çalışma ile oluşturulmuştur. USAP ve NSTEMI hastalarında eptifibatide (Integrilin®) etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı 9461 hastanın dahil edildiği bir çalışmadır. Multivaryant regresyon analizi kullanılarak yapılan incelemede araştırmacılar MI ve ölüm için AKS'de 7 risk faktörü tanımlamışlardır(94). Bu faktörler cinsiyet, hipotansyon, taşikardi, ileri yaş, kalp yetmezliği bulguları, çekilen ilk EKG'de ST segment depresyonu olması ve Canadian Cardiovascular Society (CCS) derecelendirmesine göre angina sınıfından oluşmaktaydı. Fakat skorlama sistemi oluşturulurken taşikardi ve hipotansyon

çıkarılmış ve 5 risk faktöründen oluşan PURSUIT risk skoru oluşturulmuş. Hastalar aldıkları puana göre düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılmaktadır. Düşük risk grubundaki hastalara taburculuk önerilirken, yüksek riskli hastalara agresif antiplatelet ve invaziv girişim ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Orta risk grubundaki hastalar için ise monitörize yakın gözlem önerilmektedir. PURSUIT risk skoru sonuçta 30 günlük MI ve ölüm için iyi bir belirteç olarak bulunmuştur(18,94)

PURSUIT risk skoru acil servislerde çok kullanılmayan bir skordur. Bu skorlama sisteminde serum kardiyak troponinin yer almaması ve skorun büyük bir kısmını hastanın yaşının oluşturması skorun değerini ve kullanılabilirliğini azaltmaktadır(18). PURSUIT risk skoru tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: PURSUIT Risk Skoru

Risk Faktörü		Puan
Yaş	50	8
	60	9
	70	11
	80	12
Cinsiyet	Erkek	1
	Kadın	0
Son 6 Haftadaki En Kötü Anjina(CCS Sınıf)	Anjina yok CCS sınıf I CCS sınıf II	0
	CCS sınıf III CCS sınıf IV	2
Kalp yetmezliği bulguları	Var	2
EKG de ST depresyonu	Var	1
TOTAL=		

FRISC (Fast Revascularisation in Instability in Coronary Disease) Skoru:

Bu skorlama sistemi; 1235 hasta ile 2004 yılında gerçekleştirilen çok merkezli randomize FRISC2 (Fast Revascularisation in Instability in Coronary Disease) çalışmasının 1.yıl sonuçlarına göre oluşturulmuştur(95). Mevcut sonuçlara dayalı yapılan multivaryant regresyon analizi ile USAP hastalarında mortalite ve MI göstergesi olan 7 risk faktörü saptanmıştır(89,92). Bu risk faktörleri; erkek cinsiyet, 70 yaş üzerinde olmak, diyabet hastası olmak, MI geçirmiş olmak, başvuru sırasında çekilen EKG de ST segment depresyonu olması, yüksek interlökin-6 veya C-reaktif protein (CRP) seviyesi olması ve yükselmiş serum troponin seviyesi olmasıdır. Tüm risk faktörleri 0 veya 1 ile puanlandırılır. Hastalar gruplandırılırken 0-2 puan alan hastalar düşük riskli, 3-4 puan alan hastalar orta riskli ve 5-7 puan alan hastalar ise yüksek riskli olarak gruplandırılır. Erken invaziv girişimin olduğu tedavi planını araştırmacılar orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için önermektedirler. Çünkü yapılan çalışmanın sonuçlarına göre FRISC skoru 3 ve üzerinde olan hastalara erken invaziv tedavi stratejisi uygulanmasının hem mortaliteyi hem de tekrarlayan MI oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir(18,95)

FRISC risk skoru c-istatistik değeri düşük bir skorlama sistemidir. Bunun için prediktif değeri düşük olmasına rağmen, TIMI gibi kullanımı kolay olduğu ve erken invaziv girişim öneren tek skorlama sistemi olması bu skorlama sistemini önemli kılar(18,95). FRISC risk skoru tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: FRISC Risk Skoru

Frisc Skoru Risk Faktörü	PUAN
Yaş>70	0
	1
Erkek Cinsiyet	0
	1
Diyabet	0
	1
Geçirilmiş MI	0
	1
EKG'de ST segment depresyonu	0
	1
Yüksek troponin seviyesi	0
	1
Yüksek interlökin-6 veya CRP seviyesi	0
	1
0-2 düşük, 3-4 orta, >4 yüksek risk	

Braunwald risk sınıflaması:

Braunwald tarafınca 1989 yılında yapılan bir çalışmaya dayalı olarak ileri sürülen bu sınıflama; kararsız angina pektoris hastalığını ciddiyeti, etyopatogenezi ve uygulanan anti iskemik tedavinin yoğunluğuna göre alt gruplara ayrılmaktadır (96). Bu risk sınıflaması her ne kadar öncelikli olarak hekimin klinik tecrübesine dayansa bile daha sonra yapılan birçok prospektif çalışma ile geçerliliği ve prognostik önemi kanıtlanmış bir sınıflama şeklidir. Ölüm ve miyokard infarktüsü son 48 saat içinde istirahat ağrısı olan (sınıf III) veya infarktüs sonrası angina gelişen gruplarda (sınıf C) daha siktir (97). "Braunwald" sınıf III grubundaki hastalarda tekrarlayan iskemi gelişimi %64 iken, bu rakam sınıf II'de %45, sınıf I'de %28 olarak rapor edilmiştir (97). Braunwald risk sınıflaması tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Braunwald Risk Sınıflaması

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

HEART Risk Skoru:

Göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastalar için bir risk skorlama sistemi oluşturmak amacıyla 2008 yılında Hollanda bir çalışma yapılmış ve HEART risk skoru oluşturulmuştur(98,99). Bu skorlama sistemi oluştururken, diğer skorlama sistemlerinde olduğu gibi bir çalışmanın verilerinden multivaryant regresyon analizi yapılarak oluşturulmamış; onun yerine uzman görüşü kullanılarak klinik karar vermede kullanılan faktörlerden yararlanılmıştır. HEART skoru 6 haftalık mortalite ve MACE(majör cardiac event) hakkında bilgi verir. MACE olarak AMI, revaskülarizasyon amacı ile perkütan koroner girişim (PCI), koroner arter bypass greft (CABG) operasyonu ve kardiyak ya da nedeni tespit edilemeyen ani ölüm belirlenmiştir. Daha önce yapılan 2 retrospektif çalışma ve sonrasında yapılan prospektif çalışmalar ile aynı sonuca ulaşılmış ve doğrulaması yapılmıştır. Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran tüm hastalar alınmış, herhangi bir dışlama veya dahil etme kriteri kullanılmamıştır.(98,99)

HEART risk skoru klinik karar vermede kullanılan beş bileşenden oluşur. Bunlar yaş, göğüs ağrısının tipi, EKG değişikliği olup olmaması, KAH risk faktörü sayısı ve troponin değeridir. Her bir grup 0- 2 puan ile değerlendirilir. Toplam puan 0-10 arasında değişir(18).

HEART risk skoru hastaları düşük orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayırmaktadır. 0-3 puan arasında puan alan hastalar düşük, 4-6 arasında puan alan hastalar orta ve 7-10 puan alan hastalar yüksek riskli grupta yer almaktadır(18). Düşük risk grubu için erken dönem taburculuk önerilirken, yüksek risk grubuna ise yoğun bakım yatışı önerilmektedir. Düşük risk grubunda kardiyak kötü sonlanım %0,9, orta risk grubunda %12 ve yüksek risk grubunda %65 olarak bulunmuştur(99). HEART risk skoru tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10: HEART Risk skoru

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

HEART skorunun prediktif değeri oldukça yüksek bulunmuştur. C istatistik değeri 0,90 olarak hesaplanmıştır. Hastaların HEART skoru yükseldikçe kardiyak kötü sonlanım ihtimali de yükselmektedir(18).

HEART skoru kolay hesaplanabilmesi, güçlü prediktif değeri ve tüm göğüs ağrısı hastalarına uygulanabilir olması ile diğer risk skorlarından ayrılmaktadır. Diğer risk skorlarına göre önemli bir üstünlüğü de sadece yüksek riskli hasta grubunu değil düşük riskli hasta grubunu da tespit edebiliyor oluşudur(18). HEART skoru, özellikle akut koroner sendrom şüphesi ile acil servise gelen ve düşük riskli göğüs ağrılı hastalarda gereksiz ileri kardiyak tetkik ve görüntüleme alışkanlığını azaltabileceği vurgulanmaktadır (100).

2.2.2.4.5 Kardiyak Biyobelirteçler

AMİ sonucu gelişen nekroz ile kalp kası hücrelerinde(miyosit) membran bütünlüğü bozular. Bu durumun sonucunda miyosit içeriğinde bulunan makro moleküller hücre dışına salınır. Miyosit hücrelerinden salınan makro moleküller önce interstisyuma daha sonra ise interstisyumdan infarktüs sahasındaki mikrovasküler yapılar ve lenfatikler aracılığıyla dolaşıma geçerler (101, 102). Bahsedilen bu süreç kardiyak biyobelirteçlerin miyokard infarktüsü teşhisinde kullanılmasının temelini oluşturur. Doku hasarının yani nekrozun şiddeti arttıkça dolaşıma geçen makromoleküllerin miktarının da arttığı kabul edildiği için kardiyak biyobelirteçler AMİ teşhisi yanı sıra reperfüzyon ve prognozun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (101, 103). Kardiyak biyobelirteçlerin tamamı protein yapısındadır. Fakat bu biyobelirteçlerin hücre içinde yerleşimleri, hasar sonrası seyirleri, normal düzeylerine gerileme süreleri gibi özellikleri itibariyle birbirlerinden oldukça farklı paternler göstermektedirler (104).

İdeal bir kardiyak biyobelirtecin sahip olması beklenen özellikler vardır. İdeal bir belirtecin:

1- Miyosit konsantrasyonu yüksek olmalıdır.

2- Miyosit dışı doku ve sıvılarda tespit edilmemeli veya eser miktarlarda bulunmalıdır.

3- Miyokard infarktüsü sonrası kana çabuk ve kolayca geçebilmelidir.

4- Kan plazmasında saptanan miktar ile hasar arasında orantı/ilişki bulunmalıdır.

5- Sensitivite ve spesifitesi yüksek olmalıdır.

6- Serumda ölçülebildiği süre güvenilir bir tanısal zaman aralığı sunmalı, bununla birlikte rekürren infarkt tespitini mümkün kılmalıdır.

7- Analizi kolay, hızlı ve ucuz olmalıdır (101,105).

Bugüne kadar araştırılan ve rutinde kullanıla gelen hiçbir biyobelirteçte tüm bu özellikler bir arada bulunmamaktadır. Ancak bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir(101).

European Society of Cardiology(ESC) ve American College of Cardiology(ACC) 2000 yılındaki ortak bildirimlerinde belirtildiği üzere kardiyak biyobelirteçlerin tipik yükseliş ve düşüşleri akut miyokard infarktüsü teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (101). Akut koroner sendromdan şüphelenilen hastalarda 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), klinik değerlendirme yanında kardiyak biyobelirteçlerden faydalanılır(106). Laktat Dehidrogenaz (LDH), laktat dehidrogenaz subformları ve aspartat transaminaz (AST) kardiyak spesifite düşüklüğü ve geç yükselmeleri sebebiyle günümüzde kullanılmamaktadır(107). Tablo 11'de akut koroner sendromda en çok kullanılan biyobelirteçler ve temel özellikleri gösterilmektedir(107).

Tablo 11: AMİ’de Kardiyak Biyobelirteçlerin Özellikleri

Kardiyak Belirteç	İlk Tespit edildiği saat	Pik Düzeyi	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
CK	3-8	12-24				
Tek Ölçüm			35	80	20	90
Seri Ölçüm			95	68	30	99
CK-MB	4-6	12-24				
Tek Ölçüm			35	85	25	90
Seri Ölçüm			95	95	73	99
Troponin I-T	4-10	8-28				
GA Başlangıcından 4 saat sonra			35	96	56	91
GA başlangıcından 10 saat sonra			89	95	72	98

Miyogloblin:

Myoglobin, hem iskelet ve hem de kalp kasında bulunan düşük molekül ağırlığına sahip bir proteindir. Miyokard hasarı açısından %99-100 hassasiyet sağlayan bir serum belirteçidir (108). Miyokard hücrelerinin hasar görmesi durumunda hızlı bir şekilde salınır ve hızlıca böbrekten elimine edilir. Miyokard hasarını takiben 30dk-2 saat içerisinde yükselir. En hızlı yükselen belirteçtir. 12–18 saate kadar serumda tespit edilebilir.

Sadece miyokarda özgü olmayıp iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğu için, AMİ tanısındaki rolü sınırlıdır. Fakat AMİ sırasında en hızlı yükselen biyobelirteç olduğu için erken tanıda ve reinfarktüs tanısında hala önemini korumaktadır (109, 110). Semptomlar başladıktan sonra 4-6 saat içerisinde serumda yükselme olmaması

kardiyak hasarı ekarte etmek için çok değerli bir kriterdir. Hızlı tirajın önemli olduğu acil servislerde önemli bir avantaj sağlamaktadır (111).

CK ve CK-MB:

Kreatinin kinaz(CK) akut miyokard infarktüsü hastaların yaklaşık %90-93'ünde yükselir. Semptomların başlangıcından 4-8 saat içinde normal değerin üzerine çıkar ve normal değerlere geri dönmesi 3-4 gün sürer(112). Hastalar arasında değişkenlik gösteren pik zamanı olmakla beraber(8-58 saat) ortalama 24 saatte pik yapar. Ciddi egzersiz, kas hastalığı, diyabet, alkol intoksikasyonu, pulmoner emboli, iskelet kası travması, konvülsiyonlar, intramusküler enjeksiyonlar sonrası gibi durumlarda artış gösterebilir. Karaciğer hastalıkları ve kalp yetmezliğinde normaldir (113, 114).

Kreatin kinazın üç enzimi sitozolik, bir izoenzimi mitokandriyal bölgede bulunmaktadır. Sitozoldeki CK; M ve B olarak belirlenen iki monomerden meydana gelen bir dimer olarak bulunmaktadır (115). Bu subünitler CK-1(BB), CK-2(MB) ve CK-3(MM) olarak isimlendirilen 3 izoenzimi oluşmaktadır (116). CK-MM hem kalp hem de iskelet kasında predominanttır. Fakat CK-MB miyokarda daha spesifiktir.

CK-MB çok az miktarlarda diyafram, ince barsak, uterus, dil ve prostatta da bulunabilir (114, 117). Kronik renal yetmezlik, maraton koşucularında, hipotiroidizmde ve kronik miyopatilerde CK-MB yüksekliği görülebilir CK-MB'nin total CK'ya oranının %5'den fazla olması yükselmiş CK-MB'nin miyokardiyal kaynaklı olduğunu düşündürür(118,119). AMİ'de serum CK ve izoenzimlerinin ölçümü tanısal amaçlı kullanılır (120). Genellikle düşük kas kütleli kişilerde olmak üzere, AMİ'li hastaların yaklaşık %15'inde total CK normal kalırken, CK-MB yükselebilir(121,122).

CRP ve hs-CRP:

C-Reaktif Protein (CRP) ve yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) kardiyovasküler hastalıklarda hakkında en çok klinik araştırma yapılmış enflamatuvar biyobelirteçtir. CRP, karaciğer hücrelerinde tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ve IL-6 gibi sitokinlere yanıt olarak üretilen akut faz proteinidir(123). NSTEMI tanısı alan

hastaların başvuru anındaki ve taburculuk öncesi yüksek hs-CRP değerleri kısa ve uzun dönem prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(124).

Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (h-FAB):

Ockner tarafından yağ asitlerinin barsaklardan emilimini inceleyen 1972 yılında yapılan bir çalışma esnasında bulundu(125). Miyosit hasarı sonucu dolaşıma hızla salınır ve ilk 1-3 saatte yükselir. Hasarın 6-8. Saatinde tepe değerine ulaşır ve normal seviyesine 24-30 saatte döner(126). Erken dönemde yükseliyor oluşu erken tanı açısından faydalı olacağı düşündürtse bile günlük kullanıma girmesi için yeterli kanıt yoktur(127).

SolubleCD40Ligand (sCD40L):

sCD40L'nin büyük bir kısmı dolaşımdaki aktive olmuş trombositlerden salgılanır. Sitokin salınımı aracılığıyla vasküler endotel hücrelerinde enflamatuar bir reaksiyonun başlamasını tetikler(128). OPUS-TIMI16 çalışmasında; akut koroner sendrom hastalarında kontrol hastalarına göre sCD40L konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yükselmiş sCD40L seviyesinin gelecekteki yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sCD40L'nin kardiyak troponin I ile kombine edildiğinde ölüm ve nonfetal miyokard infarktüsü için daha iyi risk değerlendirmesi sağladığı bildirilmiştir(129).

Gebelikle ilişkili Plazma Proteini (PAPP-A):

Ani kardiyak ölüm gelişen hastaların stabil olmayan plak rüptürünün bir belirteci olarak düşünülmektedir. AKS 'den şüphelenilen hastalarda PAPP-A artışı gelecekteki iskemik olayların bağımsız bir belirteci olabilir(130).

Troponinler:

Troponinler iskelet ve kalp kasında bulunan protein yapılarıdır. 3 formu vardır(T, I, C). Troponin kompleksi olarak isimlendirilen bu yapı, aktin ve miyozinin kalsiyum aracılığı ile etkileşimini sağlamaktadır ve ince filamentlerde yer almaktadır(15,131). Troponin T ve I'nın kalp kasında, Troponin C ise iskelet kasında bulunmaktadır. Troponin T ve I kardiyak troponinler olarak isimlendirilir. Miyokardiyal iskemiye göstermek amaçlı tercih edilen biyomarkırlardır(132).

Kardiyak troponinler, miyosit içerisinde sitozol ve kontraktil yapıda olmak üzere iki kısımda yer almaktadırlar. Sitozolda serbest olan troponinler miyokard hasarını izleyen süreçte ilk olarak salınırlar. Serbest troponinler; total troponinlerin %3- 5'ini oluştururlar. Bundan dolayı erken dönemde plazmaya geçen troponin miktarı oldukça azdır. Ancak kontraktil yapıya yapışık durumda bulunan troponinler daha fazladır ve çok daha yavaş olarak plazmaya geçerler. Bu kontraktil yapıdaki troponinler nedeniyle, miyosit hasarından sonra troponin düzeyleri plazmada uzun süre yüksek seviyede kalır (133). Kalp dokusunda diğer biyobelirteçlere kıyasla daha yüksek düzeyde bulunmaları, sağlıklı kişilerde ise dolaşımdaki düzeyinin çok düşük olması klinik duyarlılıklarının yüksek olmasını sağlamaktadır(15,134). Kardiyak troponin T (Tn T) miyokard hasarını takip eden 3 ile 12. saatte, troponin I (Tn I) ise 6 ile 12. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık olarak 24. saatte ulaşır. Tn I yaklaşık 10 gün, Tn T 14 gün kadar yüksek kalabilir (68, 133, 135).

Kalbe spesifik kardiyak Troponin I (cTnI) ve kardiyak Troponin T (cTnT) izoformlarının iskelet kasında bulunmuyor oluşu; kreatin kinaz (CK) ve CK-MB'de iskelet kası hasarına bağlı görülen kan düzeylerinde yükselme problemi kardiyak troponinler (cTn) için söz konusu değildir(15,131). CK-MB ile troponin birlikte yükseliyorsa akut miyokard infarktüsü düşünülür ancak Troponin yüksek, CK-MB değeri normal ise devam eden minör miyokardiyal hasar ya da mikro- infarktüs akla gelmelidir(107). Kardiyak troponinlerin, dolaşımdaki düzeylerinin 7 ile 14 gün arasında yüksek seyretmesi subakut MI tanısında da kullanımlarına olanak sağlamaktadır. Yüksek Troponin I veya T seviyeleri artmış mortalite ve miyokard infarktüsü gelişen hastaların belirlenmesi için faydalıdır. Bu riskler troponin kantitatif değeri ile ilişkilidir. 773 hasta ile yapılan bir çalışmada; Acil Servise (AS) akut göğüs ağrısı ile başvuran, ilk ve 6. saat Troponin değerleri normal sınırlar içinde seyreden ve iskemik EKG bulgusu olmayan hastaların 0-30 günlük majör kardiyak olay geçirme riski çok düşük tespit edilmiştir(136). Dünya Kalp Federasyonu, Amerikan Kalp Birliği, Amerikan Kardiyoloji koleji ve Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından ortak olarak AMI tanımlanmış ve 2000 yılından beri cTn'nin sağlıklı bireylerde %99 oranında AMI tanısı koymada etkili olduğu bildirilmiştir. Troponin değerlerinin erken süreçte negatif olması; küçük ya da geniş AMI olan hastalarda yanlış negatif tanıya neden olabilmektedir. Son zamanlarda cTn ölçüm yöntemlerine dair yapılan

araştırmalar kantitatif olarak miyosit hasarını belirleyebilmek için yapılmaktadırlar(137).

ACC/AHA 'ya göre, NONSTEMİ AKS hastalarında prognostik açıdan; cTn T'nin 0.01-0.1 ng/ml arasında olması orta derecede riski, 0.1 ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski gösterir. cTn I açısından bakılırsa; 0.1-1.5 ng/ml orta riskli, 1.5 ng/ml'nin üstü, yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılır (3).

USAP'li hastaların yaklaşık %30'unda troponinlerin yükseldiği görülmüştür. Başvuru anındaki troponin değeri yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, 4. 8. ve 12. saatlerde tekrarlanan kontrol troponin ölçümlerinde yükselme olması prognozu olumsuz etkiler (138). Troponin değerleri birçok durumda yalancı pozitif olarak görülebilirler. Troponinin yalancı yüksekliğinin olduğu durumlar tablo 12 belirtilmiştir(13)

Tablo 12: Akut Koroner Sendrom Dışında, Troponin Yüksekliği İle Seyreden Klinik Durumlar

Kalp yetmezliği (akut ve kronik)	Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları veya hipertrofik kardiyomiyopati
Miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıklar	Kardiyak kontüzyon, kardiyoversiyon, ablasyon, pacing, endomiyokardiyal biyopsi
Hipertansif kriz	Taşiaritmi ve bradiaritmiler
Pulmoner embolizm veya ciddi pulmoner hastalık	Hipotroidizm
Takatsubo sendromu	Akut nörolojik olaylar (inme, kanama)
Kronik veya akut renal yetersizlik	İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidozis, vb.)
İlaç toksisitesi (adriamisin, 5-florourasil, yılan zehiri, vb.)	Rabdomiyoliz
Vücutun %30'undan fazlasını kapsayan yanık	Ciddi genel durum bozukluğu (sepsis, solunum yetersizliği, vb.)

Wallace ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; toplumda cTnT düzeyi yüksekliği ($\geq 0,1 \mu\text{g/l}$) %7 oranında bulunmuş ve bu yüksekliğin sol ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, diyabetes mellitus ve orta düzeyde renal yetersizlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir(139). Ayrıca erkeklerde, zencilerde konsantrasyonları yüksektir. Yalnızca sağlıklı bireylerde değil, hastaneye herhangi bir nedenle başvuran veya yatırılan hastalarda cTn düzeylerinin yüksek ölçülebileceği bilinmektedir. 2007 yılında Alcalai ve ark(140) yaptığı bir çalışmada, 10 aylık bir dönem içinde hastaneye çeşitli nedenlerle başvuran hastaların tümünde kardiyak Troponin T düzeyi ölçülmüş. cTnT düzeyinin $>0,1 \mu\text{g/l}$ ölçüldüğü 635 hastanın %53'üne AKS tanısı konurken %41'inde cTnT yüksekliğinin trombotik nedeni olmadığı bulunmuş, %6'sında ise herhangi bir neden bulunamamıştır. Bu çalışmanın da gösterdiği gibi hastaneye başvuran hastaların önemli bir kısmında cTn yüksekliği olduğu halde, bunun nedeninin koroner arter hastalığı olmadığını göstermektedir. Yine yapılan bu çalışmada troponin yüksekliğinin trombotik nedeni olmadığı hastalar incelenmiş; bunların %8'inde sepsis, %5'inde miyokardit veya aritmi gibi iskemik olmayan kardiyak olaylar, %5'inde cerrahi durumlar (travma, yoğun gastrointestinal kanama, bağırsak tıkanıklığı, vb.), %2'sinde renal yetersizlik görülmüş, %2'sine ise kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapılmıştır. Jeremias ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda cTnI düzeyi ortalama $1.5 \pm 2.4 \mu\text{g/l}$ iken, trombotik nedeni olmayan troponin yüksekliği olan hastalarda $0.6 \pm 0.9 \mu\text{g/l}$ bulunmasıdır ($p < 0.01$). AKS olasılığı cTnI düzeyi $< 1.0 \mu\text{g/l}$ olan hastalarda göreceli olarak düşüktür. Bu koşulda antitrombotik veya anti agregan tedavi uygulanmasının herhangi bir yararı yoktur, hatta altta yatan hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilmektedir(141). Koroner arterlerde iskeminin olmadığı ancak periferik kan örneklemede Troponin yüksekliğinin görüldüğü klinik durumlarda tedavi, bu duruma neden olan patolojinin düzeltilmesini amaçlamalıdır(142).

Geleneksel kitlerin ölçebildiği kan troponin düzeyinin onda biri kadar olan kardiyak troponin konsantrasyonları günümüzde yüksek duyarlıklı kitler sayesinde ölçülebilmektedir. Fakat bu durum daha çok miktarda AKS tanısı konulmasına sebep olmaktadır. Bu yüksek duyarlı kitler geleneksel testlere göre artmış sensitivite fakat azalmış spesifiteye sahiplerdir. Tekrarlayan ölçümlerde ise her iki test için eğri altında

kalan alanlar benzer olup, yüksek duyarlılıklı testlerin esas avantajının erken tanı koyma açısından olduklarını düşündürmektedir (143).

Yüksek duyarlı troponinler; triajı, göğüs ağrısı ünitelerinde karmaşık non-invaziv test gereksinimlerini azaltarak, kolaylaştırmışlardır. Ancak bu avantajlarının yanında 6 aylık prognozları etkilemeden daha uzun süre hastane yatışı ve daha çok invaziv işlem yapılmasına neden olmuşlardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisine göğüs ağrısı ve göğüs ağrısı ilişkili şikayetler ile başvuran ve seri Troponin takipleri yapılan ve Troponin değerlerinin <99 persantil altındaki değişiminin 30 günlük mortalite ve majör kardiyak olayları(MACE) üzerine etkisinin incelendiği retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

3.2 ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik kurul Başkanlığı'ndan 04.07.2018 tarihinde onay alınarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisinde yapılmıştır.

Çalışma evreni 1 Ocak 2017 - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisine göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlar ile acil servise başvuran ve seri Troponin takibi yapılan ve cTnI \leq 0,05ng/ml olan hasta grubunu kapsamaktadır. Hastalar dâhil edilme ve dışlama kriterleri sonrasında troponin değişiminin olmasına göre delta 1 ve delta 0 grubu olarak belirlendi.

Delta 1 Grubu: Göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlarla acil servise başvurup seri Troponin takibi yapılan, başvuru ve 4. saat kontrol Troponin değerlerinin arasında fark olan ve cTnI değeri <0,05ng/ml olan 18 yaş üstü hastalar

Delta 0 Grubu: Göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlarla acil servise başvurup seri Troponin takibi yapılan, başvuru ve 4. Saat kontrol Troponin değerlerinin arasında fark olmayan ve TnI değeri <0,05ng/ml olan 18 yaş üstü hastalar

Bu hastaların T.C. kimlik numaraları, isim, yaş, cinsiyet, tahlil bilgileri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilerek veri formuna kayıt edilmiştir. Hastaların gelişimindeki şikâyetleri, göğüs ağrısı tipleri ve EKG bulguları hasta dosyalarından geriye yönelik incelenmiştir. Troponin değerleri biyokimya cihazıyla (Beckman Coulter, Access2, Canada, USA) ve cihazın orjinal kiti (Beckman Coulter, Access AccuTnI) kullanılarak ölçülmüştür.

Hastaların göğüs ağrısı tipi, EKG bulguları ve yaş grupları HEART risk skorlama sistemine uygun olarak gruplandırılmıştır.

Çalışma kriterlerine uygun hastaların 1 aylık mortalite bilgileri için Türkiye Cumhuriyeti Ölüm Bildirim Sistemi Kullanılmıştır. Güncel mevzuatlar gereği ölüm bildirim yapılmayan hiçbir kişi defnedilemeyeceği için çalışmamız evrenindeki bütün hastaların mortalite bilgilerinin doğru ve eksiksiz olduğunu kabul edebiliriz. Hastaların 1 aylık majör kardiyak olay ile ilgili başvuruları ve hastaların ek hastalıkları bilgisi için Sosyal Güvenlik Kurumu(SGK) medulla sistemine başvuruldu.

Medulla sisteminde; devlet hastaneleri, eğitim araştırma hastaneleri, üniversite hastaneleri, aile hekimliği, vakıf üniversiteleri ve özel hastanelere herhangi bir nedenle başvuran tüm hasta ve başvurusunda yapılan tüm işlemlerin kayıtları tutulmaktadır.

Verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma retrospektif yapıldığı için hastaların güncel kılavuz ve çalışmalarda risk faktörleri olarak değerlendirilen aile öyküsü, sigara kullanım öyküsü ve obezite bilgilerine ulaşılamamıştır. EKG bilgileri hastanın başvuru anında değerlendiren hekimin hasta dosyasına yazdığı bulgular kabul edilip çalışmacı tarafınca değerlendirilmemiştir.

Çalışmaya Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri

a. Dahil Olma Kriterleri

Delta 1 Grubu:

Göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlarla acil servise başvurup seri Troponin takibi yapılan, başvuru-kontrol Troponin değerlerinin arasında fark olan(Delta Troponin+) ve TnI değeri <0,5ng/ml olan 18 yaş üstü hastalar

Delta 0 Grubu:

Göğüs ağrısı ve ilişkili semptomlarla acil servise başvurup seri Troponin takibi yapılan, başvuru-kontrol

Troponin değerlerinin arasında fark olmayan ve TnI değeri <0,5ng/ml olan 18 yaş uşt u hastalar

b. Dışlama Kriterleri

- i. 18 Yaş altı
- ii. Gebeler
- iii. Travma uyk u sonrası başvuranlar
- iv. STEMI ve NONSTEMI tanısı alanlar
- v. Bilinen son d u nem kronik b u brek yetmezliği ve akut b u brek yetmezliği uyk u olan
- vi. Pulmoner Emboli Tanısı alan
- vii. Sepsis tanısı alan hastalar
- viii. Derin anemisi olan hastalar
- ix. T.C. Kimlik Numarası olmayan Hastalar

3.3 VERİLERİN KAYDI

Çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan hastalara ait bilgiler aşağıdaki başlıklar altında veri kayıt formuna kaydedildi.

- a. Sosyodemografik veriler;
Cinsiyet, yaş
- b. Klinik veriler;
 - i. SBÜBSUAMAS verileri; Başvuru tarihi, başvuru yakınması, EKG bilgileri, cTnI değerleri, sonlanım şekli
 - ii. 1 aylık mortalite ve maj u r kardiyak olay bilgileri
 - iii. Hastanın yandaş hastalıkları ve risk fakt u rleri

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

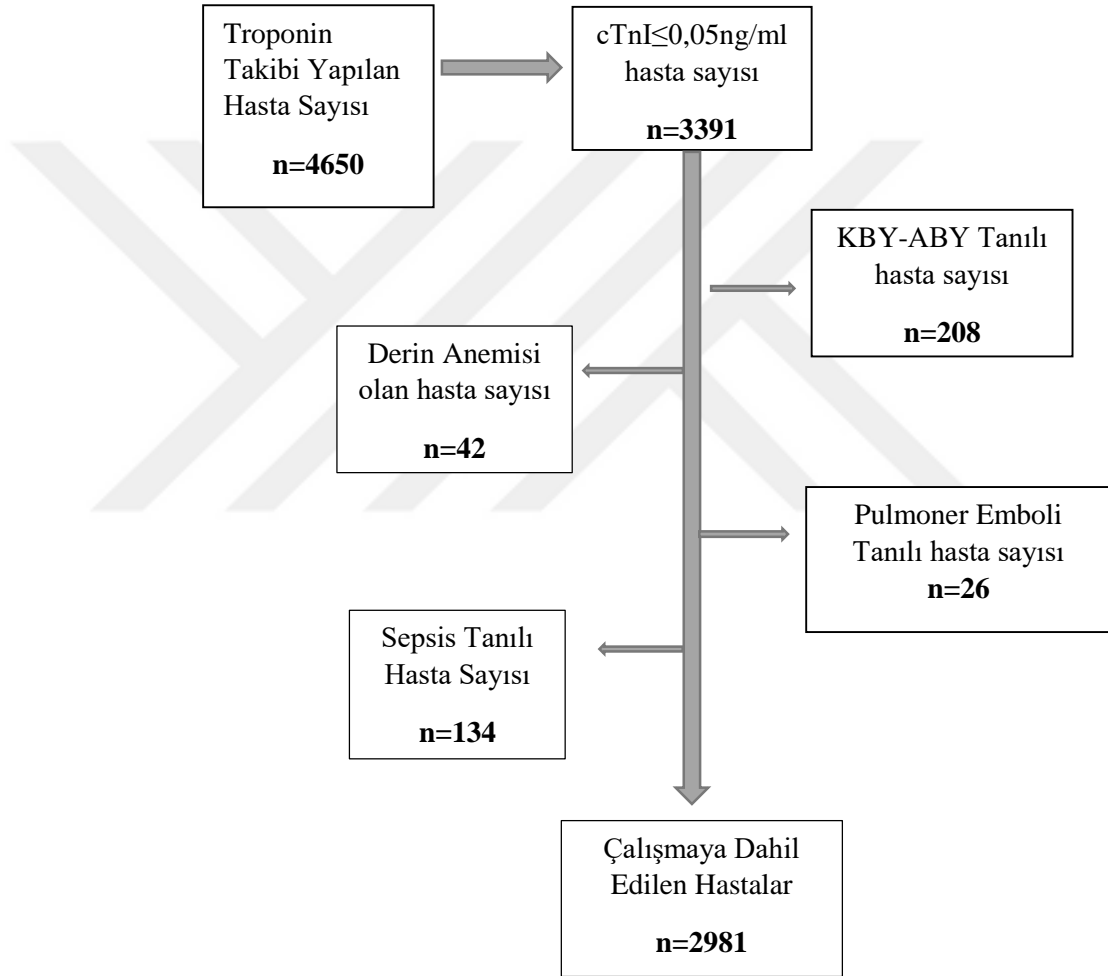
Çalışmadan elde edilen verilerin u zetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler s u rekli değişkenlerde veri dağılıma g u re ortalama \pm standartsapma veya medyan-çeyreklikler arası genişlik olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve y u zde olarak u zetlenmiştir. Mortalite ve MACE ile troponin değişimi, yaş grubu, g u g u s ağrısı tipi,

EKG bulguları ve cinsiyet ile karşılaştırmalarında, veri tipi ve dağılımına göre kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirmesinde Ki-Kare testi kullanılmıştır.

İstatistik analizler için Statistical Package for Social Sciences 25 (SPSS.25) ve Jamovi programı kullanıldı. (jamovi project (2018). jamovi (Version 0.9) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>). Testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Mortalite ve MACE ile ilişkisi olan parametreler için ROC analizi kullanılmıştır. ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile sağ kalımı ve MACE 'i ayırt etmede troponin değişimi ile ilişkisi incelenmiştir. MedCalc Statistical Software Trial version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2015) programı ile, DeLong yöntemi kullanılarak Youden's indeksi ile optimal kesim değeri, %95 güven aralığı, ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır.

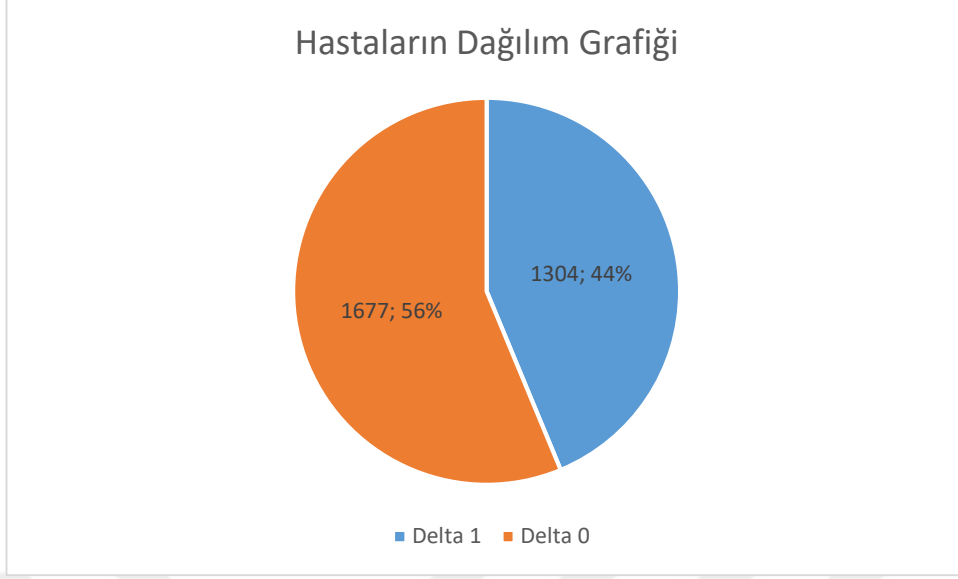
4.BULGULAR

Çalışmanın kapsadığı 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasındaki sürede SBÜBSUAMAS'a başvurup troponin takibi yapılan toplam 4650 hasta mevcuttu. Toplam 1259 hasta troponin takip değerlerinden herhangi biri $cTnI > 0,5$ olduğu, 208 hasta kronik veya akut böbrek yetmezliği hastalığı olduğu, 42 hasta derin anemiye sahip olduğu, 26 hastaya pulmoner emboli tanısı konduğu, 134 hastaya sepsis tanısı konduğu için çalışma dışında bırakıldı. Çalışma akış şeması şekil 1 'de gösterilmiştir.



Şekil 1 Çalışma Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilen 2981 hastanın; delta 1 grubuna 1304(%43,7) hasta, delta 0 grubuna 1677(%56,3) hasta dahil edildi. Hastaların gruplara göre dağılımı şekil 2 'de verilmiştir.



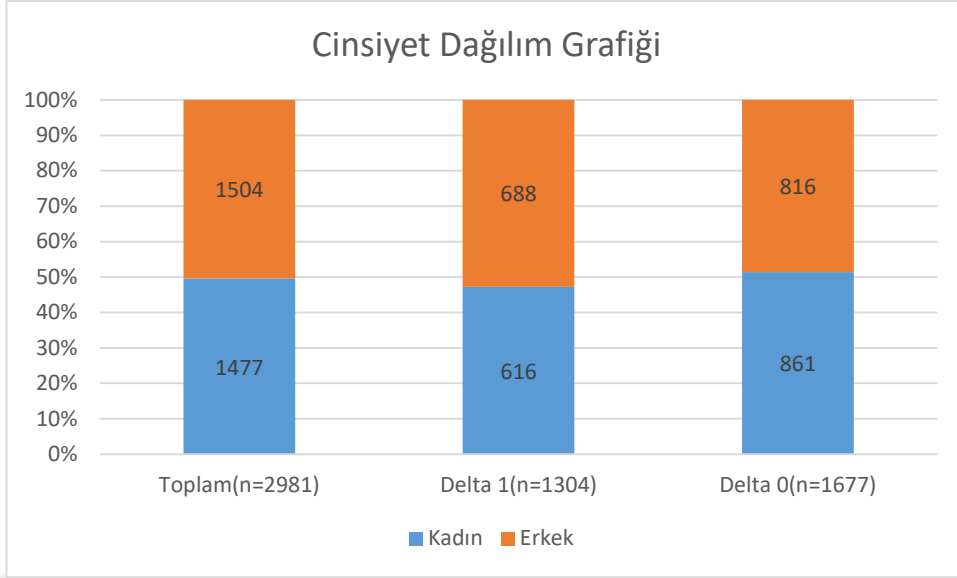
Şekil 2: Hastaların Olgu-Kontrol Dağılım Grafiği

Sosyodemografik Veriler:

Hastaların Cinsiyet Dağılımları: Çalışmaya alınan 2981 hastanın 1477'si(%49,5) kadın, 1504'ü(%50,5) erkekti. Delta 1 grubunda olan 1304 hastanın 616'sı(%47,2) kadın, 688'i(%52,8) erkekti. Delta 0 grubunda olan 1677 hastanın 861'i(%51,3) kadın, 816'sı(%48,7) erkekti. Çalışma grupları ve cinsiyet dağılımları tablo 13 ve şekil 3 'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımları

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Kadın	616	47,2	861	51,3	1477	49,5	0,026
Erkek	688	52,8	816	48,7	1504	50,5	



Şekil 3: Cinsiyet Dağılım Grafiği

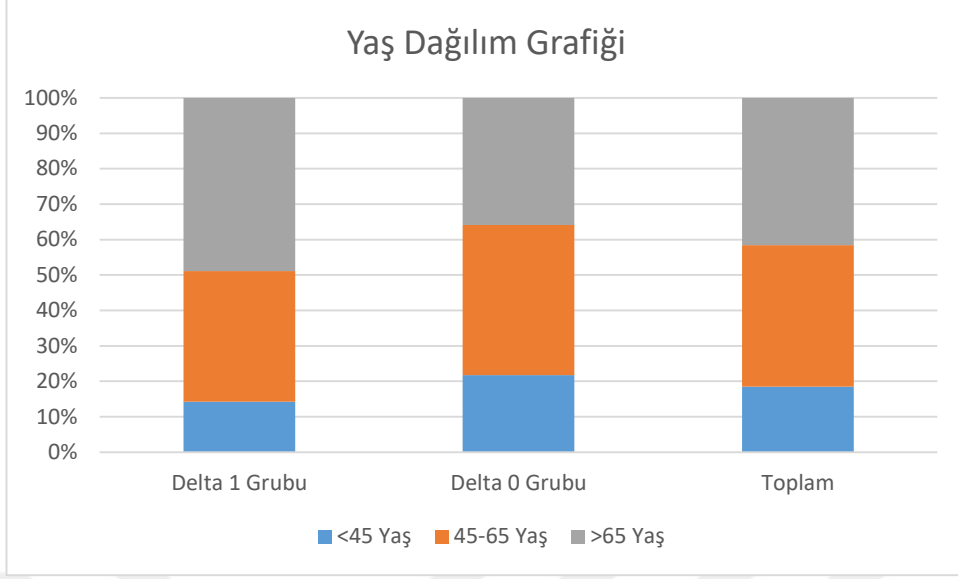
Hastaların Yaş Dağılımı: Çalışmaya alınan 2981 hastanın yaş dağılımı 18 yaş ile 104 yaş aralığında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması $59,86 \pm 16,37$ idi. Delta 1 grubunun yaş ortalaması $62,56 \pm 15,53$ (min:18-max:104), Delta 0 grubunun ise $57,76 \pm 16,706$ (min:18-max:94) idi. Hastalar yaş aralıklarına göre 3 gruba ayrıldılar.

Delta 1 grubunun yaş gruplarına göre dağılımı; <45 yaş olan 186(%14,3) hasta, 45-65 yaş aralığında olan 481(%36,9) hasta, >65 yaş olan 637(%48,8) hasta mevcuttu.

Delta 0 grubunun yaş gruplarına göre dağılımı; <45 yaş olan 385(%21,8) hasta, 45-65 yaş aralığında olan 711(%42,4) hasta, >65 yaş olan 601(%35,8) hasta mevcuttu. Yaş gruplarının dağılımı tablo 14 ve şekil 4 'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Yaş Gruplarının Dağılımı

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<45 Yaş	186	14,3	365	18,5	551	18,5	<0,001
45-65 Yaş	481	36,9	711	42,4	1192	40	
>65 Yaş	637	48,8	601	35,8	1238	41,5	



Şekil 4: Yaş Dağılım Grafiği

Klinik Veriler;

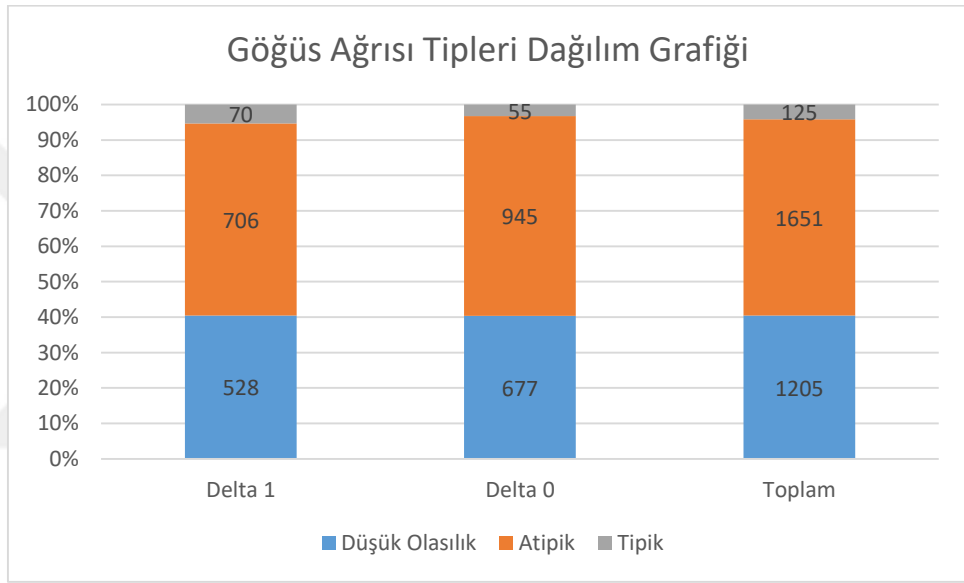
Başvuru Semptomları; Çalışmaya dahil edilen 1205(%40,4) hasta göğüs ağrısı ile ilişkili semptomlar ile, 1651(%55,4) hasta atipik prezantasyonlu göğüs ağrısı şikayeti ile, 125 hasta ise tipik vasıfta göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuştu.

Delta 1 grubuna dahil edilen 528(%40,5) hasta göğüs ağrısı ile ilişkili semptomlar ile, 706(%54,1) hasta atipik prezantasyonlu göğüs ağrısı şikayeti ile, 70(%5,4) hasta ise tipik vasıfta göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuştu.

Kontrol grubuna dahil edilen 677(%40,4) hasta göğüs ağrısı ile ilişkili semptomlar ile, 945(%56,4) hasta atipik prezantasyonlu göğüs ağrısı şikayeti ile, 55(%3,3) hasta ise tipik vasıfta göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuştu. Hastaların göğüs ağrısı tiplerinin gruplara göre dağılımı tablo 15 ve şekil 5 verildi.

Tablo 15: Göğüs Ağrısı Tiplerinin Dağılımı

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Düşük Olasılık	528	40,5	677	40,4	1205	40,4	0,016
Atipik	706	54,1	945	56,4	1651	55,4	
Tipik	70	5,4	50	3,3	125	4,2	



Şekil 5: Göğüs Ağrısı Tiplerinin Dağılımı Grafiği

EKG Bulguları; Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru EKG'leri incelendiğinde; 2292(%76,9) hastanın EKG'sin de normal sinüs ritminde olduğu, 644(%21,6) hastanın EKG'sin de ST segment çökmesiz değişikliklerin bulunduğu, 45(%1,5) hastanın EKG'sin de ise ST segment çökmesi izlendi.

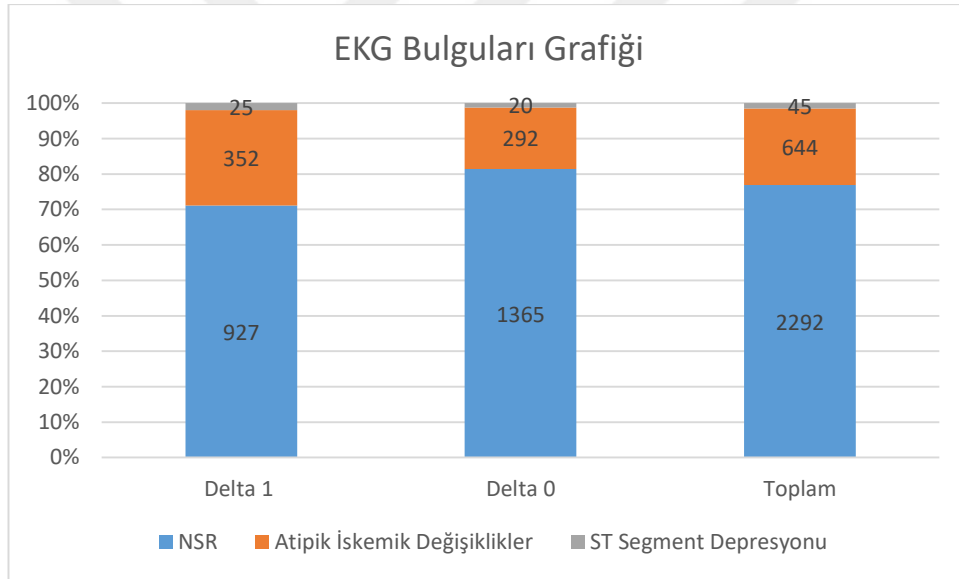
Delta 1 grubuna dahil edilen 927(%71,1) hastanın EKG'sin de normal sinüs ritminde olduğu, 352(%27) hastanın EKG'sin de ST segment çökmesiz değişikliklerin bulunduğu, 25(%1,9) hastanın EKG'sin de ise ST segment çökmesi izlendi.

Delta 0 grubuna dahil edilen 1365(%81,4) hastanın EKG'sin de normal sinüs ritminde olduğu, 292(%17,4) hastanın EKG'sin de ST segment çökmesiz

değişikliklerin bulunduğu, 20(%1,2) hastanın EKG'sin de ise ST segment çökmesi izlendi. Hastaların EKG bulguları tablo 16 ve şekil 6 verildi.

Tablo 16: EKG Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
NSR	927	71,1	1365	81,4	2292	76,9	<0,001
Atipik İskemik Değişiklikler	352	27	292	17,4	644	21,6	
ST Segment Depresyonu	25	1,9	20	1,2	45	1,5	



Şekil 6: EKG Bulgularına Göre Hasta Dağılımları

Hastaların Yandaş Hastalıklarının İncelenmesi:

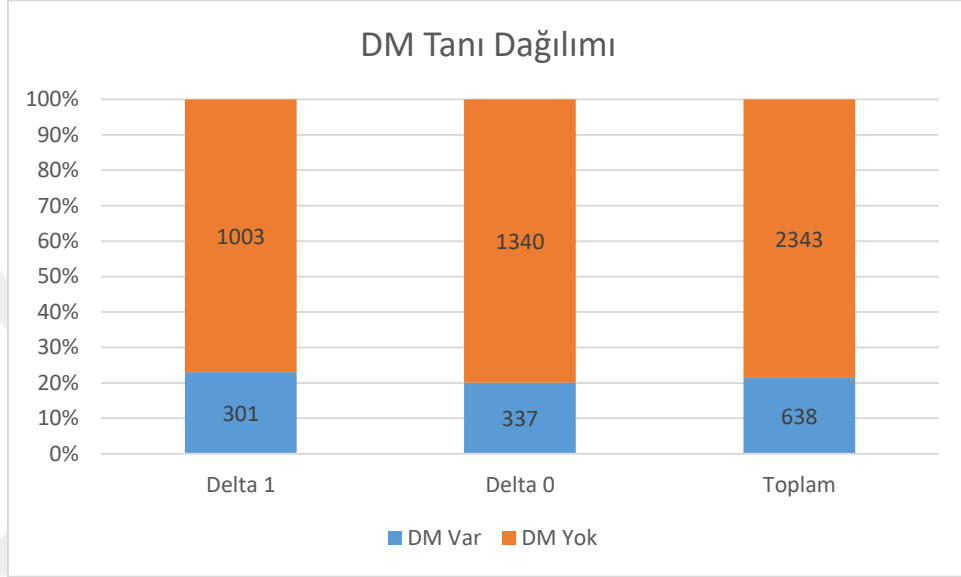
Hastaların Diabetes Mellitus(DM) Öyküsü: Çalışmaya dahil edilen 638(%21,4) hastanın DM tanısı varken, 2343(%78,6) hastanın ise tanısı yoktu.

Delta 1 grubundaki 301(%23,1) hastanın DM tanısı varken, 1003(%76,9) hastanın ise tanısı yoktu.

Delta 0 grubundaki 337(%20,1) hastanın DM tanısı varken, 1340(%79,9) hastanın ise tanısı yoktu. Hastaların DM tanı dağılımı tablo 17 ve şekil 7 de verilmiştir.

Tablo 17: Hastaların DM Dağılımları

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
DM Var	301	23,1	337	20,1	638	21,4	0,051
DM Yok	1003	76,9	1340	79,9	2343	78,6	



Şekil 7: Hastaların DM Tanı Dağılım Grafiği

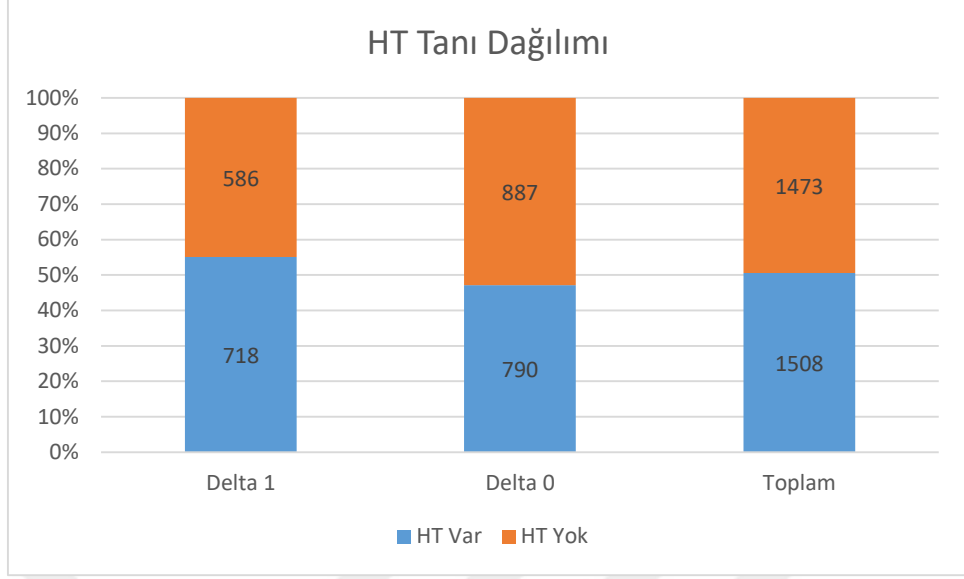
Hastaların Hipertansiyon(HT) Öyküsü: Çalışmaya dahil edilen 1508(%50,6) hastanın HT tanısı varken, 1473(%49,4) hastanın tanısı yoktu.

Delta 1 grubundaki 718(%55,1) hastanın HT tanısı varken, 586(%44,9) hastanın tanısı yoktu.

Delta 0 grubundaki 790(%47,1) hastanın HT tanısı varken, 887(%52,9) hastanın tanısı yoktu. Hastaların HT tanı dağılımı tablo 18 ve şekil 8 verilmiştir.

Tablo 18: HT Tanısının Hastalara Göre Dağılımı

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
HT Var	718	55,1	790	47,1	1508	50,6	<0,001
HT Yok	586	44,9	887	52,9	1473	49,4	



Şekil 8: Hastaların HT Tanı Dağılım Grafiği

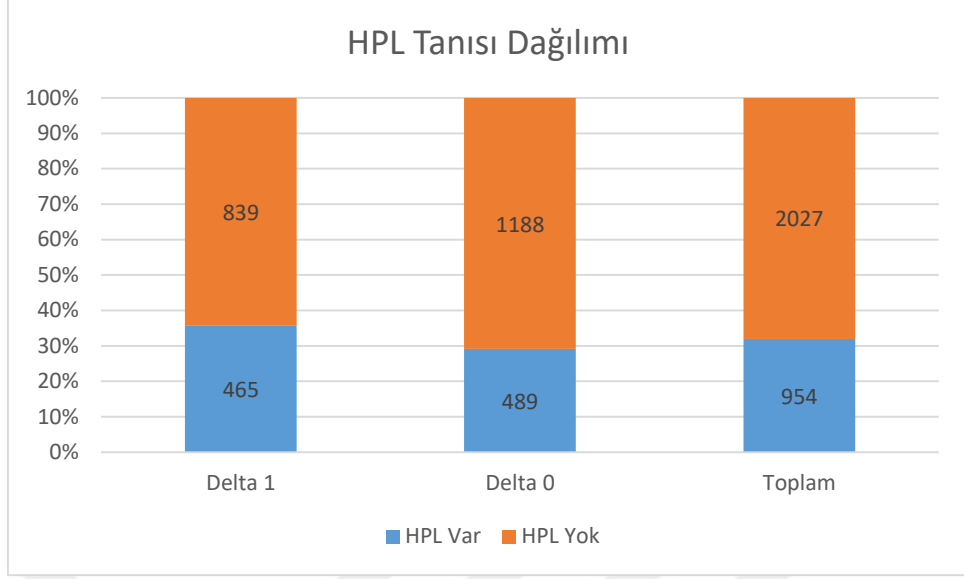
Hastaların Hiperlipidemi(HPL) Öyküsü: Çalışmaya dahil edilen 954(%32) hastanın HPL tanısı varken, 2027(%68) hastanın ise tanısı yoktu.

Delta 1 grubundaki 465(%35,7) hastanın HPL tanısı varken, 839(%64,3) hastanın tanısı yoktu.

Delta 0 grubundaki 489(%29,2) hastanın HPL tanısı varken, 1188(%70,8) hastanın tanısı yoktu. Hastaların HPL tanı dağılımı tablo 19 ve şekil 9 verilmiştir.

Tablo 19: HPL Tanısının Hastalara Göre Dağılımı

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
HPL Var	465	35,7	489	29,2	954	32	<0,001
HPL Yok	839	64,3	1188	70,8	2027	68	



Şekil 9: HPL Tanısı Dağılım Grafiği

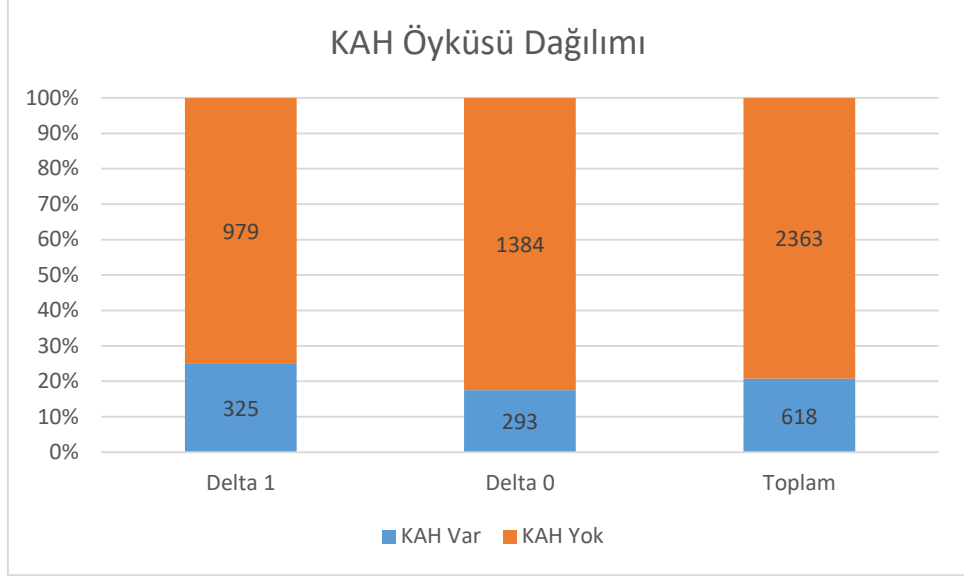
Hastaların Koroner Arter Hastalığı(KAH) Öyküsü: Çalışmaya dahil edilen 618(%20,7) hastanın KAH öyküsü varken, 2363(%79,3) hastanın KAH öyküsü yoktu.

Delta 1 grubundaki 325(%24,9) hastanın KAH öyküsü varken, 979(%75,1) hastanın KAH öyküsü yoktu.

Delta 0 grubundaki 293(%17,5) hastanın KAH öyküsü varken, 1384(%82,5) hastanın KAH öyküsü yoktu. Hastaların KAH öyküsü dağılımları tablo 20 ve şekil 10 verilmiştir.

Tablo 20: KAH Tanısının Hastalara Göre Dağılımı

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
KAH Var	325	24,5	293	17,5	618	20,7	<0,001
KAH Yok	929	75,1	1384	82,5	2363	79,3	



Şekil 10: KAH Öyküsü Dağılım Cetveli

Hastaların risk faktörü topluca değerlendirildiğinde; en sık saptanan risk faktörü HT idi (%50,6). Cinsiyetler arasında risk faktörleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildiğinde sadece KAH'ın erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu görüldü ($p=0.036$). DM HT HPL açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Hastaların risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımları tablo 21 de gösterildi.

Hastaların risk faktörleri ile MACE arasında anlamlı ilişki bulundu($p<0,001$) HT, DM, HPL ve KAH hikayesi olan hastaların 30 günlük MACE gelişme ihtimali olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksekti. Risk faktörleri ile MACE ilişkisi Tablo 23 te gösterilmiştir. Hastaların risk faktörleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamadı($p>0,05$). Risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki tablo 24 te gösterilmiştir.

Tablo 21: Risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımları

Risk faktörleri	Erkek (n=1054)		Kadın (n=1477)		Toplam(2981)		p
	n	%	n	%	n	%	
DM	336	11,3	302	10,1	638	21,4	0,208
HT	782	26,2	726	24,4	1508	50,6	0,121
HPL	503	16,9	451	15,1	954	32	0,089
KAH	335	11,2	283	9,5	618	20,7	0,036

Tablo 22: Risk Faktörlerinin Gruplara göre dağılımları

Risk faktörleri		Delta 1 (n=1304)		Delta 0 (n=1677)		p
		n	%	n	%	
DM	var	301	23,1	337	20,1	0.051
	yok	1003	76,9	1340	79,9	
HT	var	718	55,1	790	47,1	<0.001
	yok	586	44,9	887	52,9	
HPL	var	465	35,7	489	29,2	<0.001
	yok	839	64,3	1188	70,8	
KAH	var	325	24,5	293	17,5	<0.001
	yok	979	75,1	1384	82,5	

Tablo 23: Ek Hastalıklar ile MACE İlişkisi

Risk faktörleri		MACE Var		MACE Yok		p
		n	%	n	%	
DM	var	116	18,2	522	81,8	<0,001
	yok	313	13,4	2030	86,6	
HT	var	302	20	1206	80	<0,001
	yok	127	8,6	1346	91,4	
HPL	var	255	26,7	699	73,3	<0,001
	yok	174	8,6	1853	91,4	
KAH	var	152	24,6	466	75,4	<0,001
	yok	277	11,6	2086	88,3	

Tablo 24: Ek Hastalıklar ile Mortalite ilişkisi

Risk faktörleri		Mortalite Var		Mortalite Yok		p
		n	%	n	%	
DM	var	6	0,9	632	99,1	0,115
	yok	43	1,8	2300	98,2	
HT	var	20	1,3	1488	98,7	0,168
	yok	29	2	1444	98	
HPL	var	13	1,4	941	98,6	0,408
	yok	36	1,8	1991	98,2	
KAH	var	11	1,8	607	98,2	0,765
	yok	38	1,6	2325	98,4	

Hastaların Kardiyak Marker Değerleri

Hastaların troponin değerleri başvuru ve 4. Saat kontrol troponin değerleri olarak incelendi. Troponin değerleri arasındaki fark delta troponin olarak belirlendi. Hastaların kardiyak marker sonuçları tablo 25 'te verildi.

Tablo 25: Troponin Değerlerinin Dağılımı

Kardiyak Marker	n	Ortalama	Std. Dev.	Min	Max
Troponin (başvuru)	2981	0,009	0,012	0,000	0,050
Troponin (kontrol)	2981	0,014	0,015	0,000	0,060
Delta Troponin	2981	0,006	0,008	0,000	0,050

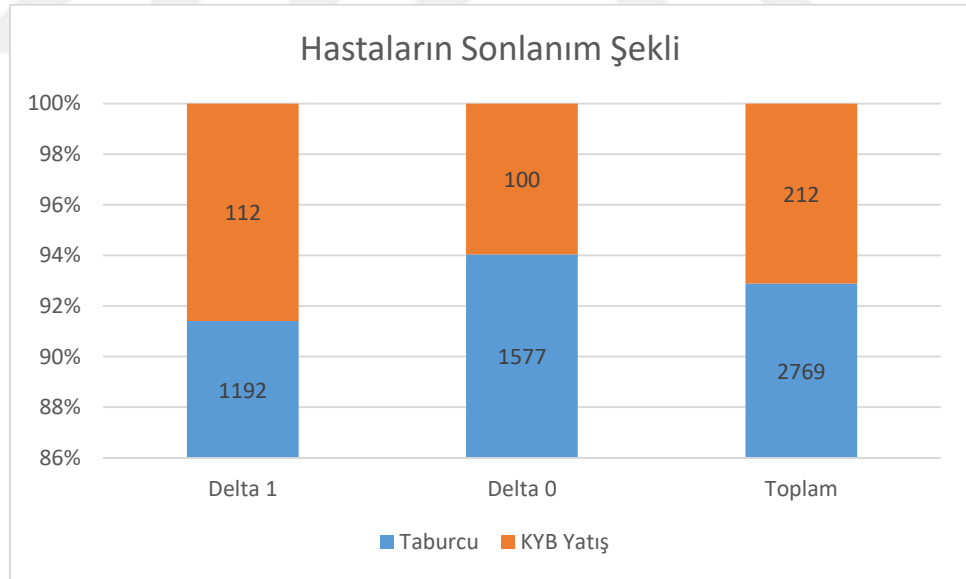
Hastaların Sonlanım Şekli: Çalışmaya dahil edilen 2769(%92,9) hasta acil servisten taburcu edilirken, 212(%7,1) hastaya koroner yoğun bakım yatışı yapılmıştır.

Olgu grubuna dahil edilen 1192(%91,4) hasta acil servisten taburcu edilirken, 112(%8,6) hastaya koroner yoğun bakım yatışı yapılmıştır.

Kontrol grubuna dahil edilen 1577(%94) hasta acil servisten taburcu edilirken, 100(%6) hastaya koroner yoğun bakım yatışı yapılmıştır. Hastaların acil servis sonlanım şekilleri tablo 26 ve şekil 11 de verilmiştir.

Tablo 26: Hastaların acil servis sonlanım şekilleri

	Delta 1 Grubu		Delta 0 Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Taburcu	1192	91,4	1577	94	2769	92,9	<0,001
KYB Yatış	112	8,6	100	6	212	7,1	



Şekil 11: Hastaların Sonlanım Şekilleri Grafiği

Hastaların MACE ve Mortalite Bulgularının İncelenmesi:

Hastaların MACE ve mortaliteleri değerlendirildiğinde 429 (14,4) hastada 30 gün içerisinde mace olduğu, 49 (%1.6) hastanın ise 30 günlük mortalitesinin olduğu gözlemlendi. Hastaların mace ve mortalite bulguları tablo 27 de verildi.

Tablo 27: Hastaların MACE ve Mortalite dağılımları

		n	%
MACE	var	429	14,4
	yok	2552	85,6
Mortalite	var	49	1,6
	yok	2932	98,4

Troponin Değişiminin(Delta) MACE ile İlişkinin İncelenmesi:

Çalışmaya dahil edilen 429(%14,4) hastada 30 gün içinde majör kardiyak olay gelişmişken, 2552(%85,6) hastada MACE gelişmemiştir.

Delta 1 grubuna dahil edilen 285(%21,4) hastada 30 gün içinde majör kardiyak olay gelişmişken, 1019(%78,1) hastada MACE gelişmemiştir.

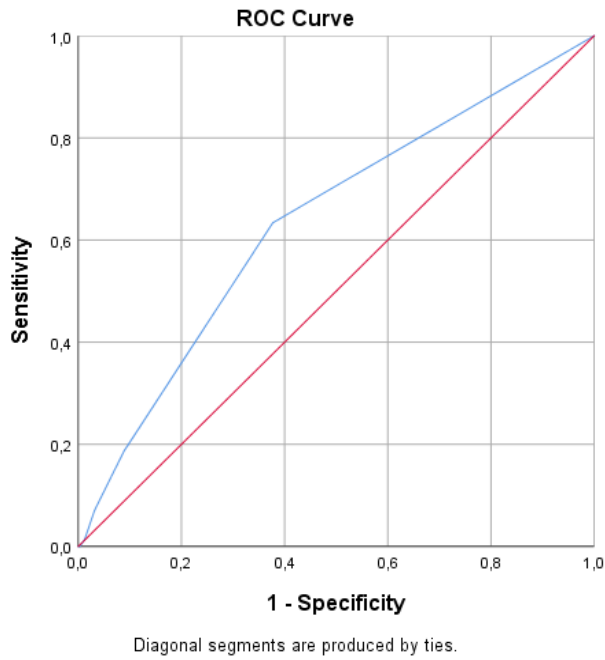
Delta 0 grubuna dahil edilen 144(%8,6) hastada 1 ay içinde majör kardiyak olay gelişmişken, 1533(%91,4) hastada MACE gelişmemiştir.

Delta 1 ve delta 0 gruplarının arasında MACE açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$). Delta 1 grubunda MACE görülme sıklığı daha fazladır. Troponin değişimi ile MACE arasındaki ilişki tablo 28 da verildi.

Tablo 28: MACE ve gruplar arasındaki ilişki

MACE	Delta 1		Delta 0		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Yok	1019	78,1	1533	91,4	2552	85,6	<0,001
Var	285	21,4	144	8,6	429	14,4	

Hastaların Delta Troponin ile MACE ve mortaliteleri ROC eğrisi ile değerlendirildi. MACE açısından, delta troponin $\geq 0,005$ değişimi için duyarlılık %63,4 ve seçicilik % 37,7 olarak belirlendi (AUC 0,635; %95 GA 0,607-0,664). Delta troponin-MACE ROC eğrisi şekil 12’de verildi.



Şekil 12: Delta-troponin MACE ROC eğrisi

Troponin Değişiminin(Delta) Mortalite ile İlişkinin İncelenmesi:

Çalışmaya dahil edilen 49(%1,6) hastada 30 gün içerisinde mortalite gelişmiş olup, 2932 hastanın 1 aylık mortaliteleri negatiftir.

Delta 1 grubuna dahil edilen 30(%2,3) hastada 1 ay içerisinde mortalite gelişmiş olup, 1274(%97,7) hastanın 1 aylık mortaliteleri negatiftir.

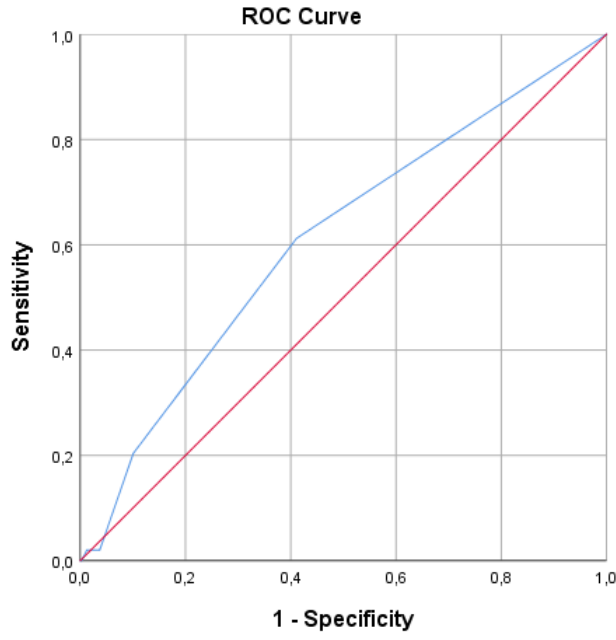
Delta 0 grubuna dahil edilen 19(%1,1) hastada 1 ay içerisinde mortalite gelişmiş olup, 1658(%98,9) hastanın 1 aylık mortaliteleri negatiftir.

Delta 1 ve Delta 0 grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu Delta 1 grubunda mortalite delta 0 grubuna göre daha sık görülmektedir($p < 0.013$). Troponin değişimi ile mortalite arasındaki ilişki tablo 29 de verildi

Tablo 29: Mortalite ve gruplar arasındaki ilişki

Mortalite	Değişen		Değişmeyen		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Yok	1274	97,7	1658	98,9	2932	98,4	0,013
Var	30	2,3	19	1,1	49	1,6	

Mortalite açısından delta troponin ≥ 0.005 için duyarlılık %61,2 ve seçicilik % 41,1 olarak belirlendi (AUC 0,609; %95 GA 0,528-0,690). Delta troponin-Mortalite ROC eğrisi şekil 13 de verildi.



Şekil 13: Delta troponin-Mortalite ROC eğrisi

Göğüs ağrısı tipinin MACE ile ilişkisi

Göğüs ağrısı tipleri ve MACE arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$). MACE ve göğüs ağrısı tipleri arasındaki ilişki tablo 30 de verildi

Tablo 30: MACE ve Göğüs ağ bulguları arasındaki ilişki

MACE	Göğüs Ağrısı Tipi						p
	Nonspesifik		Atipik		Tipik		
	n	%	n	%	n	%	
Yok	1087	90,2	1423	86,2	42	33,6	0.001
Var	118	9,8	228	13,8	83	66,4	

Hastaların Göğüs Ağrısı Tipleri ile Mortalite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Göğüs ağrısı tipleri ve mortalite arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0.05$). Hastaların Göğüs Ağrısı Tipleri ile Mortalite Arasındaki İlişki tablo 31 gösterilmiştir.

Tablo 31: Mortalite ve Göğüs ağ bulguları arasındaki ilişki

Mortalite	Nonspesifik		Atipik		Tipik		p
	n	%	n	%	n	%	
Yok	1179	97,85	1629	98,67	124	99,2	0.173
Var	26	2,15	22	1,33	1	0,8	

EKG değişikliklerinin MACE ile ilişkisi

EKG değişiklikleri ve MACE arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$). EKG değişiklikleri ile MACE arasındaki ilişki tablo 32 da gösterildi.

Tablo 32: MACE ve EKG arasındaki ilişki

MACE	EKG						p
	NSR		Atipik İskemik Değişiklikler		ST Depresyonu Olan		
	n	%	n	%	n	%	
Yok	2117	92,4	427	66,3	8	17,8	<0.000
Var	175	7,6	217	33,7	37	82,2	

EKG değişikliklerinin mortalite ile ilişkisi

EKG değişiklikleri ve mortalite arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.003$). EKG değişiklikleri ile MACE arasındaki ilişki tablo 33 da gösterildi.

Tablo 33: Mortalite ve EKG arasındaki ilişki

Mortalite	EKG						p
	NSR		Atipik İşkemik Değişiklikler		ST Depresyonu Olan		
	n	%	n	%	n	%	
Yok	2262	98,7	628	97,5	42	93,3	0.003
Var	30	1,3	16	2,5	3	6,7	

Hastaların Yaş Aralığı ile MACE İlişkisinin İncelenmesi

Yaş aralığı dağılımı ile hastaların 30 günlük ve MACE ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı($p<0,001$). MACE ve Yaş Grupları arasındaki ilişki tablo 34 de verilmiştir.

Tablo 34: MACE ve Yaş Grupları arasındaki ilişki

MACE	YAş						p
	<45 Yaş		45-65 Yaş		>65 Yaş		
	n	%	n	%	n	%	
Yok	506	91,8	1046	87,8	1000	80,8	<0.001
Var	45	8,2	146	12,2	238	19,2	

Hastaların Yaş Aralığı ile Mortalite İlişkisinin İncelenmesi:

Yaş grupları ile hastaların 30 günlük mortalitelerinin ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı($p<0,001$). Mortalite ve Yaş Grupları arasındaki ilişki tablo 35 de verilmiştir.

Tablo 35: MACE ve Yaş Grupları arasındaki ilişki

Mortalite	YAŞ						p
	<45 Yaş		45-65 Yaş		>65 Yaş		
	n	%	n	%	n	%	
Yok	549	99,6	1184	99,3	1199	96,8	<0.001
Var	2	0,4	8	0,7	39	3,2	

MACE oluşumunu etkileyen etkenler multipl logistik analiz ile değerlendirildiğinde, göğüs ağrısı tipi tipik prezantasyonda olması ($p<0,05$, OO=7.27 %95 GA 4.425-11.95), EKG'de ST segment depresyonu olmadan iskemi bulgusu olması ($p<0,05$, OO=4.36, %95 GA 3.38-5.63) ve ST segment depresyonu olması ($p<0,05$, OO=32.21, %95 GA 13.29-78.07), hiperlipidemi varlığı ($p= <0,05$, OO=4.16 , %95 GA 2,92-5.91), KAH hikayesi olmaması (OO=1.53, %95 GA 1.10-2.14), delta troponin pozitif olan ($p<0,05$, OO=2.67, %95 GA 2.09-3.43) olarak bulunmuştur. Mace oluşumunu etkileyen faktörler tablo 36 'te verilmiştir.

Tablo 36: Mace Oluşumunu Etkileyen Faktörler

MACE oluşumunu etkileyen faktörler	Oran Oranı	%95 Güven Aralığı	P
Göğüs Ağrısının Tipik Prezantasyonda Olması	7,27	4,425-11,95	<0,05
EKG ST Segment Depresyonu Olmadan İskemik Bulgularının Olması	4,36	3,38-5,63	
EKG ST Segment Depresyonu Olması	32,21	13,29-78,07	
Hiperlipidemi Tanısının Olması	4,16	2,92-5,91	
KAH Öyküsünün Olmaması	1,53	1,1-2,14	
Delta Troponininin Olması	2,67	2,09-3,43	

Mortalite oluşumunu etkileyen etkenler multipl logistik analiz ile değerlendirildiğinde yaş grubunda 65 yaş üzerinde olması ($p<0.05$, OO=12.34, %95 GA 2.87-53.08), ST depresyonu olması ($p<0.05$, OO=11.75, %95 GA 2.96-46.64), HT olmaması ($p<0.05$, OO= 2.72, %95 GA 1.29-5.77), EKG ST depresyonu olmadan iskemik bulguların olması ($p<0.05$, OO=2.20, %95 GA 1.13-4.31), istatistiksel olarak etkili iken Deltatrop olması mortalite üzerine etkisi olmadığı ($p=0.12$, OO=1.61 , %95 GA 0.89-2.91) bulunmuştur. Mortalite oluşumunu etkileyen faktörler tablo 37 te verilmiştir.

Tablo 37: Mortalite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Mortalite oluşumunu etkileyen faktörler	Oran Oranı	%95 Güven Aralığı	p
65 Yaş Üzerinde Olması	12,34	2,87-53,08	<0,05
EKG ST Segment Depresyonu Olması	11,75	2,96-46,64	
EKG ST Segment Depresyonu Olmadan İskemik Bulgularının Olması	2,20	1,13-4,31	
HT Tanısının Olmaması	2,72	1,29-5,77	
Delta Troponinin Olması	1,61	0,89-2,91	0,12

5-TARTIŞMA

Acil servislere başvurular incelendiği zaman göğüs ağrısı başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bu hastaların yönetimi esnasında gereksiz tetkik, uzun süreli takip ve gecikmiş tanılar gibi çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Özellikle iskemik kalp hastalıklarında gecikmiş tanı morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz şekilde etkilemektedir. Göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran bu hasta grubunun bir kısmında başvuru anındaki tablonun net olamaması, EKG bulgularının olmaması ve kardiyak belirteçlerin normal sınırlar içerisinde olması hastaların tanısını geç almasına veya yanlış tanılar ile taburculuğuna sebep olmaktadır. AMİ hastalarının %2-5'inin acil servisten yanlış tanılarla taburcu edildiğini yapılan çalışmalar göstermektedir (1,3).

Akut koroner sendrom şüphesi mevcut olan hastaların teşhis ve klinik takibinde kardiyak troponin değerleri sıklıkla kullanılmaktadır. 4. Uluslararası miyokard enfarktüsü tanımlanmasında kardiyak troponin yükselme veya düşüşün saptanması ile beraber bir değer $>99^{\text{th}}$ persantil olması tanı kriteri olarak verilmiştir (64).

Kardiyak troponinlerin prognostik önemi ilk olarak GUSTO-II çalışmasında gösterilmiştir. cTnT değeri pozitif olan hasta grubunda kardiyojenik şok, konjestif kalp yetersizliği ve ölüm riski, negatif saptanan gruba göre daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu da troponinlerin prognostik öneminin yanı sıra diagnostik önemini ortaya koymuştur (144). James ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ST-yükselmesiz miyokard enfarktüsü tanısı konan 7115 hasta içinde c-TnT düzeyi $< 0.01 \mu\text{g/l}$ olanlarda mortalite riskinin düşük olduğunu bildirmiştir (145). CAPTURE çalışmasında ise altı aylık mortalite veya miyokard infarktüsü riskinin, c-TnT düzeyi $>0.1 \mu\text{g/l}$ olan hasta grubunda %23.9 iken, $<0.1 \mu\text{g/l}$ olanlarda %7.5 olduğu bildirilmiştir (146).

Troponin düzeyi yüksekliği ile kötü prognozun ilişkisi iyi biliniyor olsa da troponin düzeylerindeki erken dinamik değişikliğin prognozla ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Troponin düzeylerinin dinamik artış hızının göstergesi olarak delta troponin tanımlaması öncelikli olarak literatürde akut koroner sendromlar ile non-kardiyak göğüs ağrılı hastaların ayrımının yapılmasında kullanılmıştır. Yapılan

bu çalışmalarda troponin değerlerinin 99 persantil altındaki değişimleri değil daha ziyade pozitif yöndeki katlanmalarının AKS tanısı ile ilişkisi incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda AKS tanısında, geleneksel yaklaşımdaki 6-8 saat aralıklarla troponin takibi yerine, daha kısa süre aralıklarla troponin takibi önerilmektedir.(147-148,149,150)

2011 yılında Reichlin ve ark. AMI 'nin tanısal özgüllüğünü geliştirmek amacıyla delta troponin değerini tanımlamışlardır.(151) Yine Mueller ve ark. akut koroner sendromu olan ve olmayan hastaları yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTnT) artışıyla birlikte delta troponin değerine bakarak ayırmışlardır(152)

AMI tanısında ve dışlanmasında delta troponin değerinin bu denli değerli olması, pozitif delta değeri olan yüksek riskli hastaların daha agresiv anti-iskemik tedavi almasına ve negatif delta değeri olan düşük riskli hastalarda ise erken stres testi yapılmasına olanak sağlamaktadır. (153,154)

Teknolojideki mevcut gelişmeler doğrultusunda tüm dünya'da olduğu gibi Türkiye'de de yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. 2016 yılında %8,3 olarak açıklanan yaşlı nüfus oranınının 2025 yılında %11,0'e kadar yükseleceği öngörülmektedir. Yaşın artması pek çok bulaşıcı olmayan hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarda önemli ve değiştirilemez risk faktörlerindedir. Çalışmamızın sonuçları incelendiği zaman; hastaların 30 günlük mortalite ve mace gelişme ihtimallerinin yaş ile beraber arttığı gördük(p<0,0001). Mortalite ve MACE gelişimindeki risk faktörleri ile ilişkili durumlar için yaptığımız multivaryant logistik regresyon analizinde 65 yaşından büyük olmanın(OO: 12,34 %95 GA:2,87-53,08) 30 günlük mortaliteyi anlamlı şekilde arttırdığını tespit ettik. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde 45 yaş altında AKS görülme riski daha azdı. 2006 yılında Ruigomez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşla beraber göğüs ağrısı görülme sıklığının arttığı ve göğüs ağrısı olanlarda olmayanlara göre KAH görülme riskinin yaklaşık 7 kat fazla olduğu bildirilmiştir(155). 2015 yılında İsveç'te Mokhtari ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; kırk yaşından sonra yaşla birlikte AKS sıklığında arttığı bildirilmiştir(156) Corbalan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AKS için risk skoru yüksek olan hastaların çoğunluğunu 65 yaş üstü kişilerin oluşturduğu tespit

edilmiştir(157). Alcalai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre ise bu değer 40-70 yaş aralığı olarak saptanmıştır(140).

İleri yaşın risk faktörü olmasının yanı sıra artan yaşla birlikte diğer risk faktörlerinin de görülme sıklığının artması KVS hastalık yükünün artmasına neden olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. İnsan yaşantısının modern dünyayla beraber değişmesi, sedanter yaşama geçilmesi ve kentleşme gibi faktörlerin de etkisiyle erken yaşlarda da AKS görülme riskinin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda erkek ve kadın cinsiyetteki hastaların 30 günlük mortalite ve MACE gelişme ihtimalleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır(MACE p=0,157, mortalite p=0,713). Ancak KAH öyküsü erkeklerde kadınlar göre daha sık görülmektedir(p<0,05). Bu durumun çalışma evrenimizde acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran tüm hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı 2013 çalışmasında genel olarak GA sıklığının kadınlarda daha fazla olduğu ancak KAH'ın ve MI'ın görülme sıklığının erkeklerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Türkiye Sağlık Araştırmasında ise KAH görülme sıklığının kadınlar ve erkeklerde benzer olduğu ancak enfarktüs sıklığının erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir(158).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı öyküsü olan hastaların 30 günlük mace gelişme ihtimallerinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk(p<0,05). Antman ve arkadaşlarının 2000 yılında tanımladığı TIMI risk skorlama sistemine göre HT, HPL, DM, KAH öyküsü MACE için risk faktörü oluşturmaktaydı(88).

2008 ve 2010 yılların da Backus ve arkadaşları tarafından tanımlanan HEART risk skorlama sisteminde de görüleceği üzere yandaş hastalıklar 30 günlük MACE gelişme ihtimali üzerinde etkili bulunmuştur. HT, HPL, DM, KAH varlığının MACE üzerindeki etkisi literatür ile benzer şekilde olduğu düşünülmektedir(99).

Çalışma verilerinin lojistik regresyon analizleri yapıldığında hiperlipidemi varlığının MACE açısından anlamlı olarak riski yükselttiği izlenmiştir(OO:4,19 %95 GA:2,92-5,91). Conro ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı ve ESC'nin 2016 dislipidemilerin yönetim klavuzunda Kardiyovasküler hastalık riski belirleme için

kullanılmasının önerdiği SCORE projesinde de dislipidemi varlığı hastaların MACE gelişme ihtimalini arttırmaktadır(159).

Çalışmamızda literatür ile uyumsuz olarak hastaların KAH öyküsüne sahip olmaması 30 günlük mace riskini arttırmaktadır.(OO: 1,53 %95 GA:1,11-2,14) Çalışma evrenimize STEMİ ve NONSTEMİ hastalarını dahil etmememiz nedeniyle ve KAH öyküsü olan hastaların rutin kardiyojoloji takibi ve tedavisi altında olup semptomların erken tanılmasından dolayı; erken girişim yapılması sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Göğüs ağrısı tipinin 30 günlük MACE gelişme ihtimali üzerinde anlamlı olarak etkisi varken($p<0,001$), mortalite üzerinde istatistiksel olarak bir farkı yoktu($p=0,173$). Hastaların %40,4 ağrısını nonspesifik, %55,4 atipik %4,2 si ise sıkıştırıcı ve yayılıcı vasıfta tipik olarak tariflemiştir. Göğüs ağrısını nonspesifik tanımlayan hastaların %9,8 inde 30 gün içerisinde MACE geliştiğini tespit ettik. Coşkun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da göğüs ağrısı şikayet ile acil servise başvuran hastaların %36'sının tipik vasıfta göğüs ağrısına sahip olduğu ve atipik ağrı tarifleyen hastaların ise %6,9'una AKS tanısının konulduğu bildirilmiştir(161). Walker ve arkadaşlarının genç erişkinlerde yaptığı çalışmada ise hastaların %42'sinin GA'nın baskı/sıkıştırıcı tarzda olduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza göğüs ağrısı şikayeti ile başvurup tek troponin değeri ile taburcu edilen hastalar, STEMİ ve NONSTEMİ hastaları çalışma dışı bırakıldığı, hastaların şikayetlerini tariflerken kendi algılarını kullanıyor oluşları ve aynı zamanda hastaların mevcut kronik hastalıkları nedeniyle göğüs ağrısını farklı hissetmesi literatür ile farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.

Çalışma dahilindeki hastaların EKG'leri değerlendirildiği zaman hastaların iskemik EKG bulgusu olanlar ile normal sinüs ritminde olanlar arasında 30 günlük mortalite($p=0,003$) ve MACE($p<0,001$) gelişimi arasında anlamlı farklılık görüldü. İskemik EKG bulgusu olan grupta mortalite ve MACE gelişme sıklığı daha fazlaydı. Çalışma verilerinin multivaryant regresyon analizleri yapıldığı zaman ise; EKG'de ST segment depresyonu olması($p<0.05$, OO=32.21, %95 GA 13.29-78.07), ST segment depresyonu olmadan iskemi bulgusu olması($p<0.05$, OO=4.36, %95 GA 3.38-5.63) 30 günlük MACE gelişim riskini anlamlı şekilde arttırmaktadır. Mortalite ile ilişkili verilerin multivaryant regresyon analizi yapıldığında ise; EKG ST

depresyonu olmadan iskemik bulguların olması ($p<0.05$, $OO=2.20$, %95 GA 1.13-4.31), ST depresyonu olması ($p<0.05$, $OO=11.75$, %95 GA 2.96-46.64) mortalite gelişme riskini önemli düzeyde arttırmaktadır. Greenland ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları 17500 hastayı kapsayan çalışmada, EKG sinde herhangi bir iskemik değişikliği olan hastaların normal popülasyona göre Kardiyovasküler hastalık riskini 1,6 kat, kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riskini ise 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir(161). Rumana ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan; 10541 hastanın dahil edildiği çalışmada; EKG 'sinde iskemik ST segment bulgusu olan hastaların normal popülasyona göre Kardiyovasküler mortalitede erkeklerde 1,95 kat, kadınlarda ise 2,68 kat artışa neden olduğu görülmüştür(162). Apurva ve arkadaşlarının 2012 yılında 59781 hasta ile yaptıkları çalışmada izole iskemik ST segment değişikliği olan hastaların normal popülasyona göre Kardiyovasküler mortalite riskinin 1,71 kat arttığı görülmüştür(163). Kumar ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları 1966 ile 2005 yılları arasında yapılan çalışmaları inceledikleri sistematik inceleme çalışmada; iskemik ST segment bulguları olan hastaların mortalite risklerinin 1,24-1,66 kat aralığında değiştiği görülmüştür(164). Petel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada iskemik ekg değişikliği olan hastaların MACE gelişme riskinin 4,16 kat arttığı görülmüştür(165). Çalışmamızın EKG ile ilgili bulgularının güncel literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Troponinin <99 persantil değerinin altındaki delta değişimi ile mace ilişkisi incelendiği zaman; delta değişimi olan hasta grubunun delta değişimi olmayan hasta grubuna göre 30 günlük MACE gelişme riskinin anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Delta troponin ile mace ilişkisinin ROC analizine göre; delta troponinin $\geq 0,005$ değişimi için duyarlılık %63,4 ve seçicilik % 37,7 olarak belirlendi (AUC 0,635; %95 GA 0,607-0,664). MACE üzerinde etkili olan çok sayıda değişken olabileceği için multivaryant lojistik regresyon analizi yapıldı. Delta troponin değişiminin $OO=2.67$ (%95 GA 2.09-3.43) şeklinde 30 günlük MACE ihtimalini arttırdığı görüldü.

Troponinin <99 persantil değerinin altındaki delta değişimi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiği zaman; delta değişimi olan hasta grubunun delta değişimi olmayan hasta grubuna göre 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğu bulunmuştur($p=0,013$). Delta troponin değişiminin mortalite ile ilişkisi ile ilgili

yapılan ROC analizine göre; delta troponin ≥ 0.005 değişimi için duyarlılık %61,2 ve seçicilik % 41,1 olarak belirlendi (AUC 0,609; %95 GA 0,528-0,690). Mortalite ile ilişkili faktörlerin multivaryant lojistik regresyon analizi yapıldığında ise; delta troponin değişiminin mortalite ile ilişkisi bulunamadı($p=0.12$, OO=1.61 , %95 GA 0.89-2.91).

Troponinin <99 persantil değerinin altındaki delta troponin değişiminin akut koroner sendrom ile ilişkisini inceleyen çalışmaya literatürde rastlanmadı. Yapılan çalışmalar genellikle troponinin >99 persantil değerlerini içeren hasta popülasyonlarında yapılmıştır. Francis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; cTnI değerinin $\geq 0,2$ ng/ml artışının MACE duyarlılığının %87.7, seçiciliğinin %61.4 olarak bulmuştur(153,154). Fakat bu çalışmada hasta evreni olarak acil servise başvuran bütün hastaları almış olup troponin değerinin özellikle cutoff üzerindeki değişimini incelemiştir. Yine benzer şekilde müller ve arkadaşları; en az bir troponin değerinin >99 persantil olacak şekilde hasta grubunun delta troponin değişimini incelemiş ve seçicilik ve duyarlılığını %88 ve %60 olarak bulmuştur(152).

Troponin değerlerinin cutoff sınırlarını ve cutoff üzerindeki değişiminin mace ve mortalite ile ilişkisini inceleyen bir çok çalışma olmasına rağmen; cutoff değerinin altındaki delta troponin değişimi üzerine yeterli çalışma olmamasından dolayı çalışmamızın literatüre katkısının olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuyla ilgili prospektif kontrollü çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

6-SONUÇLAR

1. Hastaların yaşları ilerledikçe koroner arter hastalığına bağlı MACE ve mortalite için risklerini arttırmaktadır.
2. Koroner arter hastalığı erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.
3. Hastaların göğüs ağrısının tipik vasıfta olması MACE ve mortalite için risk oluşturmaktadır.
4. Hastaların EKG 'lerinde iskemik ST segment değişiminin olması MACE ve mortaliteyi etkilemektedir.
5. KAH için risk oluşturan yandaş hastalıklarının olması MACE açısından risk faktörü iken mortaliteyi etkilememektedir.
6. Troponin değerlerinin <99 persantil altında olacak şekilde delta troponin değişimi MACE ve mortalite ihtimalini arttırmaktadır.

7-KISITLILIKLAR

Çalışmamız öncelikle retrospektif çalışmaların tüm kısıtlılıklarına sahiptir. EKG bulgularının değerlendirilmesi hasta dosyalarında yazılı olan EKG bulguları olarak kabul edip, hasta EKG'lerini kendimiz değerlendirmedik. Bu durum EKG lerin birden çok hekim tarafınca değerlendirilmesine neden olmuştur. Çalışma evrenindeki hastaların KAH için risk faktörlerinden olan sigara kullanımı, aile öyküsü ve obezite bilgilerine ulaşamadık. Aynı zamanda dosyalar incelenirken hastaların gelişimindeki killip sınıflaması bilgisine de ulaşamadık olup; güncel klavuzların göğüs ağrılı hastalar değerlendirmek için önerdikleri skorlama sistemleri çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığını bu durum oluşturmaktadır.

8- KAYNAKLAR

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
2. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS editors. *Emergency Medicine: Comprehensive Study Guide*, 7th ed. North Carolina: McGraw-Hill 2010; 341–51.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366 -74.
4. McCaig L, Nawar E: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2004 Emergency Department Summary. *Adv Data* 372: 1, 2006.
5. Melki D, Jernberg T. HEART score: a simple and useful tool that may lower the proportion of chest pain patients who are admitted. *Crit Pathw Cardiol*. 2013; 12(3):127-31.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;26;133(4):e38-360
7. Chartterjee K. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *Hosp Tract* 1986; 21:117-24.
8. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-70.

9. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Avilés FF, et al.; ESC guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
10. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-95.
11. Swap CJ, Nagurney JT. Value and Limitations of Chest Pain History in the Evaluation of Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes *JAMA* 2005;294:2623-9.
12. Morrow DA, Christopher P, Cannon RLJ, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes *Circulation* 2007; 115; 356-75.
13. Egemen D, Nalan K, Seçkin P, Zeki Ö. Clinical Significance of Increased Troponin Levels in Clinical Events Other than Acute Coronary Syndromes *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 571-80.
14. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger MS, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 1920–1959.
15. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001; 23: 52-65.
16. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, Lemos JA, and Antman EM. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndroms: A thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. *Clin Chem* 2000; 46(4): 453-60.
17. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory

- Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21
18. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: Evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7(1):2-8.
 19. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J.* 2005;26:865-
 20. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J.* 2007; 28:1072–8.
 21. Mahler SA, Miller CD, Hollander JE, Nagurney JT, Birkhahn R, Singer AJ, et al.; Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain. *Int J Cardiol.* 2013 30;168(2):795-802
 22. Six AJ, Backus BE, Kingma A, Kaandorp SI. Consumption of diagnostic procedures and other cardiology care in chest pain patients after presentation at the emergency department. *Neth Heart J.* 2012; 20(12):499-504.
 23. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al: Heart disease and stroke statistics 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. *Circulation* 117: e25, 2008.
 24. Niska R, Bhuiya F, Xu J: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report.* 2010. 6;(26):1-31.
 25. Öztürk T.C., Güneysel Ö., Yeşil O., Eren Çevik Ş., Acil Serviste Göğüs Ağrısına Yeni Bir Yaklaşım: “Triple Rule-Out” BT, *Akademik Acil Tıp Dergisi [JAEM]*, Volume 2012; 11(1): 41–46.
 26. Bastarrika G, Thilo C, Headden GF, Zwerner PL, Costello P, Schoepf UJ. Cardiac CT in the assesment of acute chest pain in the emergency department. *AJR* 2009; 193: 397-409.
 27. Judith E. Tintinali, J. Stephan Stapczynski, O. John Ma, David M. Cline, Rita K. Cydulka, Garth D. Meckler: Tintinalli’s Emergency Medicine A

Comprehensive Study Guide 7th Edition Chapter 52 Chest Pain: Cardiac or Not(2011), 361-367.

28. Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 117:334,2004.
29. Canto JG, Shlipak MG , Rogers WJ et al: Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 283:3227,2002.
30. Gupta M, Tabas JA, Kohn MA: Presenting complaint among patients with myocardial infarction who present to an urban , public hospital emergency department. *Ann Emerg Med* 40: 180, 2002.
31. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al: Symptom presentations of women with acute coronary syndromes. *Arc Intern Med* 167: 2405,2007.
32. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, et al: Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA* 280: 1256, 1998.
33. Şahin A., Göğüs Ağrılı Hastalarda Scube-1 Düzeyinin Tanısal Değeri, T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2012.
34. Green GB, Hill PM, Chest Pain: Cardiac or Not; In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Compherensive Study Guide, 7th ed.* China; Mc Graw Hill; 2010. pp:361-7.
35. Rebbecchi T, Chest Pain: Cardiac or Not; in Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, Handel DA, Thomas SH, editors *Tintinalli's Emergency Medicine Manuel;7th.ed.*; Mc Graw Hill; İnternational edition;2012;pp:111-
36. Brown JB, Chest Pain; in Marx JA (editor in chief) *Rosen's Emergency Medicine: Consepts and Clinical Practice 8th ed.*; Saunders, Philadelphia, 2014, pp: 214-22.(n23)
37. Martina B, Bucheli B, Stotz M, Battegay E, Gyr N. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. *J Gen Intern Med.* 1997;12(8):459-65.
38. Nichol G, Walls R, Goldman L, Pearson S, Hartley LH, Antman E, et al. A critical pathway for management of patients with acute chest pain who are at

- low risk for myocardial ischemia: Recommendations and potential impact. *Ann Intern Med.* 1997;127:996-1005
39. Klompas M: Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA.* 2002; 287(17):2262-72.
 40. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S: How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med.* 2002; 9(3):203-8.
 41. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med.* 1985, 145(1):65-9.
 42. Kline JA, Wells PS: Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003, 42(2):266-75.
 43. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004, 110(5):588
 44. Diercks DB, Kirk JD, Lindsell CJ, Pollack CV Jr, Hoekstra JW, Gibler WB, Hollander JE. Door-to-ECG time in patients with chest pain presenting to the ED. *Am J Emerg Med.* 2006, 24(1):1-7.
 45. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; Clinical Policies Committee Subcommittee on Suspected Pulmonary Embolism: Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2003, 41(2):257-70.
 46. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al.: Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001, 135(2):98-107.

47. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al.: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006, 354(22):2317-27.
48. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y: Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006, 166(13):1350-
49. Limkakeng AT, Halpern E, Takakuwa KM: Sixty-four slice multidetector computed tomography: The future of ED cardiac care. *Am J Emerg Med.* 2007, 25(4):450-8.
50. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY et al.: Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation.* 2007, 115(13):1762-8.
51. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics.* 2012 edition
52. Türkiye İstatistik Kurumu 2015 verileri. TÜİK 2015. <http://www.tuik.gov.tr>.
53. Charles H, Hennekens MD. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-102.(o21)
54. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2013;41.
55. TÜMAR çalışmacıları. Türkiye akut miyokard infarktüsü araştırması. İstanbul: Bristol-Myers Squibb Inc. Şirketi Yayınları; 2002.
56. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943
57. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G (eds). *The Atlas of Heart Disease and Stroke.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.

58. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
59. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-14
60. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 3 S1: 110-30.
61. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
62. Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20
63. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46
64. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
65. Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation*. Nov 1971;44(5):755- 758.
66. Zeraba W, Moss AJ, Raubertas RF: Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994;5:1009-18.
67. Braunwald E: Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989;80:410-4
68. Jaffe AS and Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. Crawford MH, Di Marco JP. *Cardiology*. Mosby International Limited 2001. 12.1- 12.19
69. Demircioğlu C., Yazıcıoğlu N.: Koroner kalp hastalıkları. Ed.: Öbek A. *Çç Hastalıkları* 1990; 3:282-288.

70. Dörtlemez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.
71. Dörtlemez H.: Koroner arter hastalıkları etyoloji ve klinik. Kardiyoloji günleri 4. Eğitim toplantısı der. 1997; 5-10
72. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90: 248–253.
73. Culic V, Eterovic D, Miric D, et al. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144: 1012– 1017.
74. Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Pa; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008
75. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non- ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437–442.
76. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al. Management of acute myocardial infarction inpatients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
77. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–713.
78. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:905–915.
79. Hyde TA, French JK, Wong CK, Edwards C, Whitlock RML, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-

- segment elevation and prognostic significance of 0,5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999; 84: 379-385.
80. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365–373.
 81. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087–1092.
 82. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, et al. Endotracheal intubation attempts during neonatal resuscitation: success rates, duration, and adverse effects. *Pediatrics* 2006; 117: e16-21.
 83. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
 84. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073.
 85. 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;89:1545–1556.
 86. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS editors. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. North Carolina: McGraw-Hill 2010; 341–51

87. Boger RH, Bode-Boger SH, Szuba A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. *Circulation* 1998; 98:1842-47.
88. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al.: The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI. *JAMA* 2000, 284:835-42.
89. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: The GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM* 2007, 100:11-8
90. Six AJ, Cullen L, Backus BE, Greenslade J, Parsonage W, Aldous S, et al.; The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: A multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol.* 2013 Sep;12(3):121-6.
91. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345–53.
92. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) *BMJ.* 2006;333:1091.
93. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
94. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al.: Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101(22):2557-67.
95. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L. FRISC score for selection of patients

- for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005;91:1047–1052.
96. Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-4.
 97. Van Miltenburg AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PMM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
 98. Six AJ, Backus BE, JC Kelder. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008, 16:191-6.
 99. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al.: Chest pain in the emergency room; a multicenter validation of the HEART score. *Crit Path Cardiology* 2010, 9:164-9.
 100. Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, et al. Can the HEART score safely reduce stress testing and cardiac imaging in patients at low risk for major adverse cardiac events. *Crit Pathw Cardiol* 2011;10:128-33.
 101. Runge MS, Ohman M. Netter'in Kardiyolojisi. Çeviri Ed: Buğdacı MS. Nobel Tıp Kitabevi, 2008:86-89, 221-229.
 102. Ed. Devlin TM. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. Sixth edition, Danvers, 2006: 340-341, 405-410, 980-985
 103. Burtis CA, Ashwood ER. Çev. Ed. Aslan D. *Tietz Klinik Biyokimya Temel İlkeler*. Ankara, 2005: 332-365, 682-697.
 104. Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: An update. *Angiology* 2005; 56(6): 677-688.
 105. Lefebvre C, Hoekstra J. Early detection and diagnosis of acute myocardial infarction: the potential for improved care with next-generation, user-friendly electrocardiographic body surface mapping. *Am J Emerg Med*. 2007 Nov;25(9):1063-72.
 106. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35(9): 552-6
 107. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines 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 Patients With Unstable Angina)
[published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 294–5]. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970–1062.
108. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J*. 1990;63:335-8.
 109. Hamm CW, Oral D. New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:607-8.
 110. Porela P, Helenius H, Pulkki K, Peltola O, Hanninen K, Pettersson K, et al. Cardiac decompensation during an ischemic event weakens the predictive power of myocardial injury markers. *Clin Chim Acta*. 2000 Dec;302(1-2):133-44.
 111. Sobel BE, Shell WE. Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. *Circulation* 1972;45:471-82.
 112. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–67.
 113. Roberts R, Sobel BE. Isoenzymes of creatine phosphokinase and diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1973;79:741-3.
 114. Perryman MB, Straus AW, Buettner TL, Roberts R. Molecular heterogeneity of creatine kinase isoenzymes. *Biochim Biophys Acta* 1983;747:284- 90.
 115. Lang H, Wurzburg U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem* 1982;28:1439-47.
 116. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-BB. *Am J Clin Pathol* 1981;75:711-5.
 117. Apple FS, Rogers MA, Sherman WM and Ivy JL. Comparison of serum Creatine Kinase and Creatine Kinase MB Activities Post Marathon Race Versus Postmyocardial Infarction. *Clin Chim Acta* 1984;138:111-8.
 118. Jaffe AS, Garfinkel BT, Ritter CS, Sobel BE. Plasma MB creatine kinase after vigorous exercise in professional athletes. *Am J Cardiol* 1984;53:856-8.

119. Loft JA and Stang JM. Serum Enzymes and Isoenzymes In the Diagnosis and Differential Diagnosis of Myocardial Ischemia and Necrosis. Clin Chem 1980; 26:1241-50.
120. Ravel R. Clinical Laboratory Medicine sixth Ed. In: Manning S,(editors). Cardiac Diseases USA: Mosby, St.Louis Missouri 1995; pp: 331-341.
121. Hong RA, Licht JD, Wei JY, Heller GV, Blaustein AS, Pasternak RC. Elevated CK-MB with normal total creatine kinase in suspected myocardial infarction: Associated clinical findings and early prognosis. Am Heart J 1986;111:1041-7.
122. Newby LK, Gibler B, Chritzenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ:1999:147- 71.
123. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9.
124. 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.
125. Ockner RK, Manning J.A, Poppenhausen RB, Ho WK, a binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium and other tissues. Science 1972; 177; 56-8.
126. Chan P, Sanderson JE, Glatz JF, et al. A superior early myocardial infarction marker. Human hearth type fatty acid binding protein. Z. Kardiol 2004: 93: 388-97.
127. Oray NC, New biomarkers in emergency department. Turk J. Emerg. Med 2009; 9(2); 88-94.
128. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, et al. Plateletderived CD40L. The switch hitting player of cardiovascular disease. Circulation 2002; 106: 896–9.
129. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndromes. Circulation 2003; 108: 1049–52.

130. Genis AB, Conover CA, Overgaard MT, et al, Pregnancy-associated plasma protein- A As a Marker of Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med* 2001; 345: 1022-9.
131. Jaffe AS. A biomarker odyssey. *Clin Chim Acta* 1999; 284(2): 197-211.(b36)
132. Scirica BN, Morrow BA. Troponins in acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 363–74.
133. Atiye Ç, Yusuf T. Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17;81-85.
134. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001; 27: 959-61.
135. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standart. *Circulation* 2000;102:1216-20.
136. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648–53.
137. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-2567.
138. Al-Saleh A, Alazzoni A, Al Shalash S, Ye C, Mbuagbaw L, Thabane L, et al. Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and metaanalysis. *CMAJ Open*. 2014;2(3):E199-E207. doi:10.9778/cmajo.20130074.
139. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 113: 1958-65.
140. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, et al. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 276-81.
141. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-91(b50)

142. Celebi OO, Diker E, Aydogdu S. Clinical importance of cardiac troponins. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008; 36(4): 269-277.
143. Fred S. Apple, Paul O. Collinson, and for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays *Clinical Chemistry* 2012; v. 58, p.54-61. Published September 30, 2011.
144. Aylward P. GUSTO II trial. *Aust N Z J Med*. 1993; 23: 766-768.
145. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med* 2003;115:178
146. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
147. Fesmire FM. Delta CK-MB outperforms delta troponin I at 2 hours during the ED rule out of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2000;18:1– 8.
148. Fesmire FM, Hughes AD, Fody EP, et al. The Erlanger chest pain evaluation protocol: a one-year experience with serial 12-lead ECG monitoring, two-hour delta serum marker measurements, and selective nuclear stress testing to identify and exclude acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2002;40:584 –94.
149. Marin MM, Teichman SL. Use of rapid serial sampling of creatine kinase MB for very early detection of myocardial infarction in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 1992;123:354–61.
150. Apple FS, Christenson RH, Valdes RJ, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45:199 –205.
151. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin

- concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136–45.
152. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58:209–18
 153. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Serial creatinine kinase (CK) MB testing during the emergency department evaluation of chest pain: utility of a 2-hour deltaCK-MB of ≥ 1.6 ng/ml. *Am Heart J* 1998;136:237–44
 154. Fesmire FM, Peterson ED, Roe MT, Wojcik JF. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the ED treatment of non-STsegment elevation acute coronary syndromes: a local quality improvement initiative. *Am J Emerg Med* 2003;21:302–8
 155. Ruigómez A, Rodríguez LAG, Wallander M-A, Johansson S, Jones R. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. *Family practice*. 2006;23(2):167-74.
 156. Mokhtari A, Dryver E, Söderholm M, Ekelund U. Diagnostic values of chest pain history, ECG, troponin and clinical gestalt in patients with chest pain and potential acute coronary syndrome assessed in the emergency department. *Springerplus*. 2015;4(1):219.
 157. Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000 Aug 16; 284: 835-42.
 158. Bakanlığı S. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2010-2014). Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2010.
 159. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetie`re P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.

160. Coşkun Sö, Parlak İ, Değerli V, Elçin G, Denizlioğlu B, Yıldırım E, Et Al. Acil Servise Göğüs Ağrısı İle Başvuran Hastaların Akut Koroner Sendrom Oranlarının Değerlendirilmesi İzmir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2015;19(2):84-94
161. Philip Greenland, MD, Xiaoyuan Xie, MD, Kiang Liu, PhD, Laura Colangelo, MS, Youlian Liao, MD, Martha L. Daviglus, MD, PhD, Abby N. Agulnek, DO, and Jeremiah Stamler, MD; Impact of Minor Electrocardiographic STSegment and/or T-Wave Abnormalities on Cardiovascular Mortality During Long-Term Follow-Up; (Am J Cardiol 2003;91:1068–1074)
162. Nahid Rumana, MBBSa,* , Tanvir Chowdhury Turin, MBBSa,b, Katsuyuki Miura, MDa, Yasuyuki Nakamura, MDc, Yoshikuni Kita, PhDa, Takehito Hayakawa, MDd, Soheli Reza Choudhury, MBBSe, Aya Kadota, MDa, Shin-Ya Nagasawa, MDa, Akira Fujioshi, MDa, Naoyuki Takashima, MDa, Tomonori Okamura, MDf, Akira Okayama, MDg, and Hirotsugu Ueshima, MDa, for the NIPPON DATA80 Research Group; Prognostic Value of ST-T Abnormalities and Left High R Waves With Cardiovascular Mortality in Japanese (24-Year Follow Up of NIPPON DATA80); Am J Cardiol 2011;107:1718–1724
163. Apurva O. Badheka, MDa,* ,†, Ankit Rathod, MDb,†, George R. Marzouka, MDa,†, Nileshkumar Patel, MDa,†, Syed S.I. Bokhari, MDa, Mauro Moscucci, MDa, and Mauricio G. Cohen, MDa; Isolated Nonspecific ST-Segment and T-Wave Abnormalities in a Cross-Sectional United States Population and Mortality (from NHANES III); Am J Cardiol 2012;110:521–525
164. Anita Kumar, BA,* and Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM†; Clinical Significance of Minor Nonspecific ST-Segment and T-Wave Abnormalities in Asymptomatic Subjects: A Systematic Review; Cardiology in Review • Volume 15, Number 3, May/June 2007
165. Deven J Patel, Diana R Holdright, Charles J Knight, David Mulcahy, Bharat Thakrar, Christine Wright, Jane Sparrow, Margaret Wicks, William Hubbard, Rod Thomas, George C Sutton, Gordon Hendry, Henry Purcell, Kim Fox ; Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value

additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram;
Heart 1996;75:222-228

