



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISIYLA BAŞVURAN
HASTALARDA KALP TİPİ YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİN
DÜZEYLERİ İLE GENSİNİ SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Togay EVRİN

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN**

**ANKARA
2012**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISIYLA BAŞVURAN
HASTALARDA KALP TİPİ YAĞ ASİTİ BAĞLAYICI PROTEİN
DÜZEYLERİ İLE GENSİNİ SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Togay EVRİN

**ACİL TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN**

**ANKARA
2012**



UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)
.....ANABİLİM / BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN
ADI :
SOYADI :
ANABİLİM / BİLİM DALI :

Tıp Fakültesi Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden
Dr..... tez değerlendirme jürisi toplandı, tez jüri üyeleri tarafından
değerlendirildi ve sözlü savunması yaptırıldı.

Dr.....'un “
.....”

.....uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

TARİH

...../...../.....

JÜRİ ÜYESİ

JÜRİ ÜYESİ

JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı :
Anabilim Dalı :
Tarih :
İmzası :

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

TEŞEKKÜR

Türkiye’de modern tıbbın kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, sayın Prof. Dr. Rıdvan EGE hocamıza bize sağlamış olduğu tüm fırsatlar için teşekkür ediyorum.

Acil tıp uzmanlığı eğitimim boyunca deneyim ve desteğini esirgemeyen, etik ve bilimselliği ile örnek teşkil eden, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygı değer hocam Sayın Prof. Dr. Atilla KORKMAZ’a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN’a,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Şule KORKMAZ’a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Salih Erpulat ÖZİŞ’e, Sayın Yrd.Doç.Dr Berk GÜÇLÜ’ye,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Berkay EKİCİ’ye, Dr.Özgür BÜLBÜL’e, Dr Ramazan Oğuz ŞAHİN’e

İstatistik bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç.Dr. Aslıhan ALHAN’a,

Rotasyonlarını yaptığım tüm anabilim dalı başkanlarına, aynı ekibin parçası olmaktan mutluluk duyduğum,asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Hayati YÜCEL’e, Dr. İbrahim KEMBER’e tez çalışmalarında yardımını esirgemeyen tüm acil servis personeline, biyokimya laboratuvar çalışanlarına,

Hastane hemşireleri ve personeline,

Her zaman desteğini arkamda hissettiren canım annem ve babam Leyla EVRİN’e, Mustafa EVRİN’e,

Biricik kardeşim Seba EVRİN’e,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmamda da yanımda olan sevgili eşim Dr.Nuray EVRİN’e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Togay EVRİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT KORONER SENDROMLAR	3
2.1.1. Tanımlama Epidemiyoloji	3
2.1.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması	4
2.1.2.1.Unstabil Angina Pektoris	5
2.1.2.2.ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS	5
2.1.2.3. ST Segment Yükselmesi Olan AKS	6
2.1.3. Akut Koroner Sendrom Patogenezi	7
2.1.4. AKS'nin Risk Faktörleri	12
2.1.4.1. Yaş	12
2.1.4.2. Cinsiyet	12
2.1.4.3. Aile Hikayesi.....	13
2.1.4.4. Sigara	13
2.1.4.5. Hipertansiyon	13
2.1.4.6 Hiperlipidemi	14
2.1.4.7. Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom.....	14
2.1.4.8.Oksidatif Stres	14
2.1.4.9. Diğer Risk Faktörleri	15
2.1.5. Akut Koroner Sendrom Tanısı.....	15
2.1.5.1.Anamnez ve Fizik Muayene.....	16

2.1.5.2. Elektrokardiyogram (EKG).....	17
2.1.5.3. Miyokard Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri	18
2.1.5.3.1.Miyogloblin	19
2.1.5.3.2. Kreatin Kinaz (CK) - (CK-MB)	19
2.1.5.3.3.Kardiyak Troponinler	20
2.1.5.3.4. Kardiyak Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP)	22
2.1.5.3.4.1. H-FABP Fonksiyonları	23
2.1.5.3.4.2. H-FABP Ölçümü ve Sınırlılıkları	24
2.1.6. Koroner Arter Hastalığının Tedavisi	25
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
2.2.1. Koroner Anjiyografi Skorlamaları.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. HASTALAR.....	29
3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	29
3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	30
3.2. YÖNTEM.....	31
3.2.1. Hasta Grubu	31
3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler	31
3.2.3. Koroner Arter Risk Değerlendirilmesi	33
3.2.4. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET.....	50
8. SUMMARY	51
9. KAYNAKLAR	52
10.ÖZGEÇMİŞ	64
11. EK	65

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Konverting Enzim
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Ark	: Arkadaşları
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Birliği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AS	: Acil Servis
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
CABG	: Koroner Arter ByPass Cerrahisi
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz – Kalp Tipi
CNP	: C Tip Natriüretik Peptid,
CRP	: C Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Hs-CRP	: Yüksek Sensitif C Reaktif Protein
H-FABP	: Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
HT	: Hipertansiyon
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
ICAM	: İntervasküler Adezyon Molekülü

IP-10	: İnterferon-gama Tarafından İndüklenen Protein 10
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KYB	: Koroner Yoğun Bakım
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCP-1	: Monosit Kemoaktan Protein-1
M-CSF	: Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktörü
MDRD	: Modifikasyonda ve Diyetle Böbrek Hastalığı Formülü
MIG	: İnterferon-gama Tarafından İndüklenen Monokin
MMP	: Matriks Metalloproteinaz Enzimleri
NCEP ATP III	: ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NO	: Nitrik Oksit
NSTEMI	: ST Elevasyonu Olmayan Akut Miyokard İnfarktüsü
NSTE-AKS	: ST Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendrom
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PTCA	: Perkütan Transkoroner Anjiyografi
STEMI	: ST Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsü
STE-AKS	: ST Elevasyonlu Akut Koroner Sendrom
TG	: Trigliserid
TGF	: Transforming Büyüme Faktörü
TK	: Total Kolesterol
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
USAP	: Unstabil Anjina Pektoris
VCAM	: Damarsal Hücre Adezyon Molekülü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Akut koroner sendromun tipleri	4
Şekil 2.	Akut koroner sendromların patogenezi	9
Şekil 3.	Ateroskleroz gelişimde rol oynayan sitokinler	12
Şekil 4.	Farklı biyokimyasal göstergelerin zamansal gidişi	21
Sekil 5.	Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri	27
Sekil 6.	Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri	27

TABLULAR DİZİNİ

SayfaNo

Tablo 1. Miyokard hasarında kullanılan enzimlerin özellikleri.....	25
Tablo 2. Yaşın gruplara göre dağılımı	36
Tablo 3. Gruplara ait FABP, CK-MB, Troponin-T plazma düzeyleri.....	36
Tablo 4. Hastaların plazma FABP düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu.....	39
Tablo 5. Hastaların plazma CK-MB düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu.....	40
Tablo 6. Hastaların plazma Troponin-T düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu.....	41

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Grupların dağılımı	35
Grafik 2. Cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı	36
Grafik 3. Plasma FABP düzeylerinin gruplar arasındaki farkı.....	37
Grafik 4. Plazma Troponin-T düzeylerinin gruplar arasındaki farkı.....	37
Grafik 5. Plazma CK-MB düzeylerinin gruplar arasındaki farkı	38
Grafik 6. Hastaların plazma FABP düzeyleri ile Gensini Skorlarının Korelasyonu Grafiği.....	39
Grafik 7. Hastaların plazma CK-MB düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu grafiği.....	40
Grafik 8. Hastaların plazma Troponin düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu grafiği.....	41

1.GİRİŞ

Akut Koroner Sendrom (AKS), genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan trombüsün koroner arteri total ya da subtotal tıkanması sonucunda oluşan acil klinik tablodur (1-3). Ayrıca akut koroner sendrom, akut miyokardial iske mi sebebi ile oluşan semptomlar topluluğudur. Yüksek kardiyak ölüm veya iskemik komplikasyon riski vardır. AKS ana semptomu göğüs ağrısıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) acil servise (AS) başvuruların %5'i (yaklaşık 5 milyon kişi/yıl) göğüs ağrısı nedeni ile yapılmaktadır (4).

AS'lere göğüs ağrısı nedeni ile başvuran hastaların yaklaşık %40-60'ı, akut koroner sendrom ve hayatı tehdit eden diğer göğüs ağrısı nedenleri dışlandıktan sonra nonspesifik göğüs ağrısı tanısıyla taburcu edilmektedir (5,6). AKS'li hastaların tanılarının erken dönemde konulması, tedavilerinin yönlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalığın teşhisinin erken dönemde konulması ve özellikle trombolitik tedavinin zamanında yapılmasıyla mortalite ve morbidite olumlu etkilenecek ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların daha kolay kontrol altına alınması sağlanacaktır (5,6).

AKS'lerin tanısı; hikaye, fizik muayene, seri EKG ve kardiyak enzim takibi ile konur. AKS'li hastaların %20'sinde, EKG değişikliğinin oluşmasında ve kardiyak enzimlerin yükselmesindeki gecikme nedeniyle tanı gecikir (7,8). Çalışmalar AS'lere gelen akut koroner sendromlu hastaların %4-6'sının doğru teşhis konulamaması sonucu acil servislerden yanlışlıkla taburcu edildiğini göstermiştir (9,10).

Kardiyak belirteçlerin kombine olarak ve seri ölçümlerle kullanılması halen geçerliliğini korumakta ancak daha erken cevap veren daha özgün ve hassas belirteçlerin ortaya çıkarılması için yoğun çalışmalar devam etmektedir. Yeni belirteçlerin kullanılması ile daha önce instabil anjina pektoris (USAP) olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde miyokard hasarı saptanmıştır (11). Günümüzde rutin olarak kullanılmakta olan kardiyak troponinler, kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz kalp tipi (CK-MB) akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısında

yararlı olmasına karşın, AMI'nın ilk saatlerinde kanda yükselmezler. Bu nedenle erken tanıda yararları sınırlıdır (12).

Kardiyak yağ asit bağlayıcı proteinin (H-FABP) salınım özellikleri miyoglobine benzediği için kardiyak hasarın erken saptanmasında yararlıdır ve bazı yazarlar kalpte daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu için miyoglobinden daha spesifik olduğunu öne sürmüşlerdir (12-14). Akut miyokard infarktüsü (AMI)'na bağlı sarkolemmal hasarın bir belirteci olan H-FABP, AMI'nın 1-3 saatlerinde artış gösterip, 6-8 saat içinde en üst seviyeye ulaşarak 24-36 saat içinde normal seviyelerine döner. Bu plazma kinetiği ve salınım özelliği miyoglobine ne kadar benzemiş olsa da çeşitli klinik çalışmalar erken AMI teşhisinde H-FABP performansını miyoglobin, CK, CKMB ve Troponine kıyasla daha üstün kılmıştır (15-17).

Mevcut çalışmalar ışığında H-FABP'nin AKS tanısında önemli bir kardiyak belirteç olduğu bilinsede H-FABP ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. KAH ciddiyetini belirlemede, anjiyografi görüntülerine dayalı birtakım skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Gensini skoru, koroner arter hastalığı (KAH) yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan bir skorlama sistemidir (18-19). Bu çalışmada, elektif koroner anjiyografi olmuş hastaların KAH ciddiyet düzeyleri Gensini skorları ile değerlendirildi.

Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu akut koroner sendrom hastalarının H-FABP değerleri ile koroner angiografi sonrası hesaplanan Gensini skorları ile değerlendirilen koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişki araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT KORONER SENDROMLAR

2.1.1. Tanımlama Epidemiyoloji

Akut Koroner Sendrom (AKS), koroner arterde kısa süreli tam ve/ veya tama yakın oklüzyon ile karakterize, miyokardın kanlanmasını bozan, miyokard infarktüsüne (MI) veya kardiyak nekroza ilerleme riski olan, akut miyokard iskemisi sonucu ortaya çıkan semptom ve klinik bulgularla karakterize tanısız ve patofizyolojik bir süreçtir (20).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2001 yılında yaklaşık 16,6 milyon insan kalp ve damar hastalıkları nedeniyle yaşamını yitirdiğini bildirmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu 2004 yılı verilerine göre de iskemik kalp hastalıkları en sık ölüm nedenidir. Türkiye’de Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) araştırması verilerine göre yaklaşık 2,8 milyon koroner arter hastası bulunmaktadır, her sene 330,000’e yakın yeni AMI tanısı konulmakta ve 170,000 ölüm gözlenmektedir. Bu ölümlerin 90,000’i (%53) ani ölüm şeklindedir (21). 1990–2005 yılları arasında KAH görülme sıklığı yılda %5–6 artış göstermiş olup, bu artışın 2005–2015 döneminde %7’ye çıkacağı öngörülmektedir (22).

Yılda bir milyon Amerikalı akut miyokard infarktüsüne maruz kalmaktadır. Bu hastaların %40’nın yaşamını yitirdiği saptanmıştır. Bu ölümlerin %50’si klinik olarak tanı almadan gerçekleşmektedir (23). Bununla birlikte İngiltere’de her yıl 500 kişiden biri AMI geçirmektedir. Avrupa’da yapılan çalışmalara göre yıllık AKS görülme sıklığı 1/80–1/170 arasında değişmektedir (24).

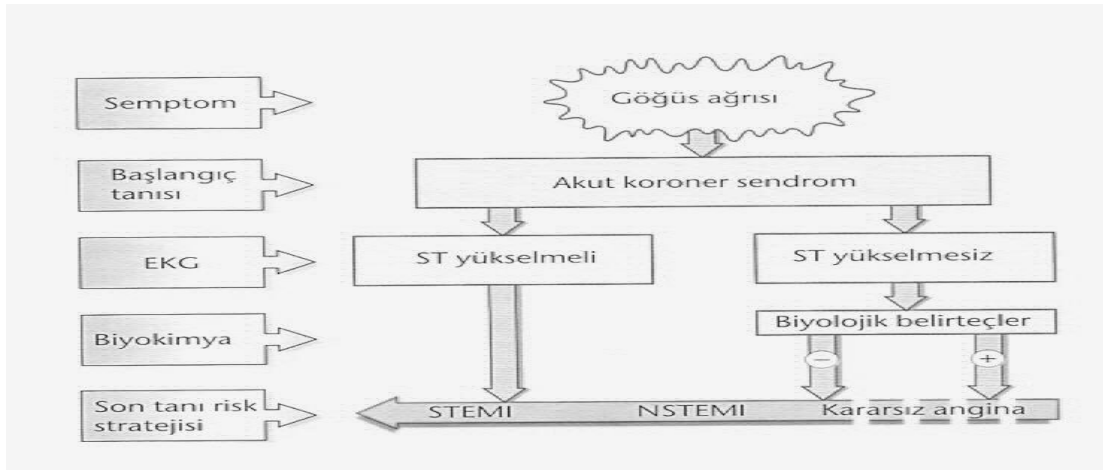
Hastane kayıtlarından elde edilen veriler NSTE-AKS’nin STE-AKS’den daha sık görüldüğünü göstermektedir (25). Yıllık görülme sıklığı 1000 kişide yaklaşık 3 kişi olmasına rağmen bu oran ülkeden ülkeye değişmektedir. NSTE-AKS’si olanlara göre STEMI hastalarında hastanede ölümler oranları daha yüksek (sırasıyla %3-5 ve 7) olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar her iki hastalıkta da

birbirlerine çok benzemektedir (sırasıyla %12 ve 13) (25, 26, 27). Uzun süreli izlem sonuçları STE-AKS ile karşılaştırıldığında NSTE-AKS hastalarında ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dördüncü yıllarda ölüm oranlarındaki farklılık iki kata ulaşmıştır (28). Orta ve uzun dönemde bu gelişme farklı hasta profillerine bağlı olabilir. Gerçekten NSTE-AKS hastaları daha yaşlı, daha fazla komorbiditeli (özellikle diyabet ve böbrek yetmezliği) olma eğilimindedir (29).

2.1.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması

AKS'lar üç klinik tablo şeklinde özetlenmektedir:

- 1- Unstabil Angina Pektoris (USAP) (Kararsız)
- 2- ST segment yükselmesi olmayan AMI (NSTEMI)
- 3- ST segment yükselmesi olan AMI (STEMI)



Şekil 1. Akut koroner sendromun tipleri (30)

AKS'nin önde gelen semptomu tipik olarak göğüs ağrısıdır. NSTE-AKS'de pratik tanı yöntemi EKG'ye dayanarak (EKG'de ısrarcı ST segment yükselmesinin

olmaması) diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Biyolojik belirteçler (troponinler) NSTEMI ve kararsız anjinayı birbirlerinden daha iyi ayırt eder (30).

2.1.2.1.Unstabil Angina Pektoris

Yirmi dakikadan uzun süren istirahat anginası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anginası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anginası olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden “infarktüs öncesi (preinfarction) angina”, “akut koroner yetersizliği”, “gittikçe şiddetlenen (kreşendo) angina” olarak tarif edilen tabloların tümü günümüzde USAP tanımlaması içinde yer almaktadır (8).

2.1.2.2.ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS

AKS kliniği olan fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar USAP veya NSTEMI'dır. EKG'de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitrogliserinle geçebilen ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş MI bulgusu ve sol dal bloğu olabilir. Yeni gelişen sol dal bloğu STEMI eşdeğeridir. EKG tamamen normal de olabilir. USAP veya NSTEMI'lı hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca yaklaşık %10'dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS'lilerin yaklaşık %35-50'si medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemiyle karşılaşabilir (8, 30, 31, 32).

NSTEMI; Bu terim, AMI'nın klinik belirtilerinin olduğu ve buna miyokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak EKG'de dirençli ST yükselmesi/ patolojik Q dalgalarının bulunmadığı AMI tipini tanımlamak için kullanılır. Nekrozun subendokardiyal bölgede yer alması yani transmural olmaması, EKG'de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine sebep olur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılmakta olan nontransmural veya subendokardiyal AMI gibi tanımlar yerine bugün NSTEMI deyimini tercih edilmektedir (8,30). NSTEMI tablosu trombusün koroner arteri tamamına yakın tıkadığı, ancak kısa

sürede kendiliğinden veya tedavi ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. NSTEMI'lı olguların %13'ünde tam tıkanmaya neden olan trombüs saptanmıştır. NSTEMI vakaları tüm infarktüs olgularının yaklaşık %30- 50'sini meydana getirmektedir (32).

2.1.2.3. ST Segment Yükselmesi Olan AKS

AMI kliniği ile gelip, EKG'de ST segment yükselmesi ve Q dalgasının gelişmesi ile tanımlanır. STEMI ve NSTEMI klinik, tedavi, prognoz, morbidite ve mortalite yönünden belirgin farklılıklar göstermektedir (31).

STEMI'da lezyon daha proksimalde, miyokardiyal doku kaybı daha fazla ve prognoz daha kötüdür. Sıklıkla koroner arterde, kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve seyrinde tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Hastaların en az %30-35'i akut atak esnasında kaybedilmektedir (31). Koroner arterlerde total oklüzyon olup, akut kollateral gelişimi de olmadığından infarktüs alanı geniş ve genellikle transmuraldır. Ancak %15-30 olguda total oklüzyon saptanmamasına rağmen, distal kan akımını azaltacak kadar ciddi darlık vardır. AMI'dan sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal kişilerden sekiz kat daha fazladır ve %50'den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir (31).

Ani iskemik ölüm; AKS'lerde hastane dışı ölümün en sık görülen sebebidir. Ani oluşan koroner total oklüzyona bağlı gelişen ileti bozuklukları, ventriküler taşikardi-ventriküler fibrilasyon gibi mortal ritm bozuklukları oluşturmaktadır. Eskiden geçirilmiş infarktüsler de aritmojenik skar dokusu ile birlikte substrat oluşturarak ani iskemik ölüm meydana getirebilmektedir (33).

2.1.3. Akut Koroner Sendrom Patogenezi

Akut koroner sendrom her zaman trombozun eşlik ettiği ve aterosklerozun neden olduğu koroner kan akımında ani bir azalma sonucu oluşur. Bu durum vazokonstriksiyonla beraber olabilir ya da olmayabilir (34).

Aterosklerotik damar hastalığı, risk faktörlerinin de katkısı ile çocukluk yıllarından itibaren yavaş yavaş gelişir ve uzun yıllar semptom vermeden sinsice ilerler. Plak yırtılması ve plak üzerinde farklı derecelerde trombüs oluşumu ile AKS'ler oluşur. Rüptüre eğilimli hale gelen aterom plağı hassas plak olarak nitelendirilir. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve apoptotik hücre içeriği, neovaskularizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Bunun yanı sıra hastanın özellikleri ve risk yükü de plak rüptürünü etkiler. Bu hastalarda trombüsün lümeni tıkama derecesine göre klinik bulgular USAP'dan, MI'a kadar ilerleyebilir. Yırtılan plağın içeriği, yırtığın miktarı, o esnadaki lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve yapılan tedaviler, hastada gelişen trombusun damarı tam tıkayıp tıkamaması gibi birçok parametre kliniğin ne derecede ciddi olacağını ve hastanın USAP'dan MI'a kadar uzanan yelpazenin neresinde olacağını belirler. Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH), AKS'nin ilk sebebidir. Ateroskleroz, esas olarak intimanın hastalığıdır. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik plak gelişiminde ilk temel basamağı oluşturur (35).

Klinik durum ve sonuç darlığın yerine miyokard iskemisinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır. STEMI' de tıkaçıcı ve persistan tromboz hakimdir. Ölümcül koroner trombüslerin yaklaşık 2/3–3/4'ünün oluşumu zedelenebilir bir plağın (inflame, ince fibröz kapsüllü lipidten zengin bir plak) aniden kopmasıyla hızlanmaktadır (1,36). Koroner arterin tamamen tıkanmasından dolayı oluşan miyokard enfarktüsü ciddi iskemiden (ileri veya kollateral kan akımı yoktur) 15–30 dakika sonra gelişmeye başlar ve zamana bağlı bir şekilde subendokarddan subepikarda doğru yayılır (1,34-37).

Plak parçalanmasının trombotik cevabı dinamiktir. Sıklıkla vazospazmın eşlik ettiği trombozis ve trombolizis kendiliğinden oluşur ve kan akımının geçici olarak tıkanmasına ve distal embolizasyona sebep olur. Distal embolizasyon açıklığı

sağlanan bir epikardial artere rağmen miyokard reperfüzyonunun başarılı bir şekilde gelişmesini önleyebilen mikrovasküler tıkanmaya sebep olur. Koroner tromboziste, başlangıçtaki tıkanma genellikle trombosit agregasyonuna (kümelenme) bağlıdır (1,36) fakat fibrin, erken dönemde gelişen kırılğan trombosit tıkaçının sağlamlaşması için önemlidir. Bu yüzden, hem trombositler, hem de fibrin persistan koroner tıkaçın gelişmesinde rol oynarlar (37).

Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. (38) İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. Enflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (1,39).

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proenflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır (40).

Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir (41). Normalde kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel risk faktörlerinin etkisi ile kaygınlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar (42). Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin bile endotel fonksiyonunu bozduğu, C reaktif protein (CRP) düzeylerini yükselttiği ve adhezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir (43). Yapılan hayvan deneylerinde kolesterolden yüksek diyetle beslenen hayvanlarda birkaç hafta içinde endotel bozulup yapışkan bir hale gelir ve adhezyon moleküllerini eksprese etmeye başlar (44-46). VCAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye 'diapedez' diye

adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikir. Monositlerin subendotelial bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir. Transgenik olarak MCP-1 eksprese edemeyen deney hayvanları oluşturulduğunda bu hayvanlarda subendotelial lipit birikiminin hemen hemen hiç olmadığı görülmüştür (47). T hücreleri ise farklı kemokinlerin etkisi (IP-10, MIG gibi) ile subendotelial bölgede birikir. Damarda oluşan yangı nedeni ile eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularındır (48). AKS oluşumunda rol oynayan faktörler Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 2. Akut koroner sendromların patogenezi

KV: kardiyovasküler, **NO:** nitrik oksit, **ACE:** angiotensin konverting enzim, **PDGF:** platelet kaynaklı growth faktör, **ICAM:** intrasellüler adezyon molekülü, **VCAM:** vasküler cell adezyon molekül, **MCP-1:** makrofaj kemotaktik faktör-1, **PGI2:** prostoglandin I-2, **CNP:** c tip natriüretik peptit, **TGF:** transforming büyüme faktörü

Bir yandan endotelde enflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir subklinik enflamasyon da süregelmektedir. Okside LDL gibi proenflamatuvar risk faktörleri primer proenflamatuvar sitokin adı verilen interlökin-1 ve TNF- α 'yı aktive

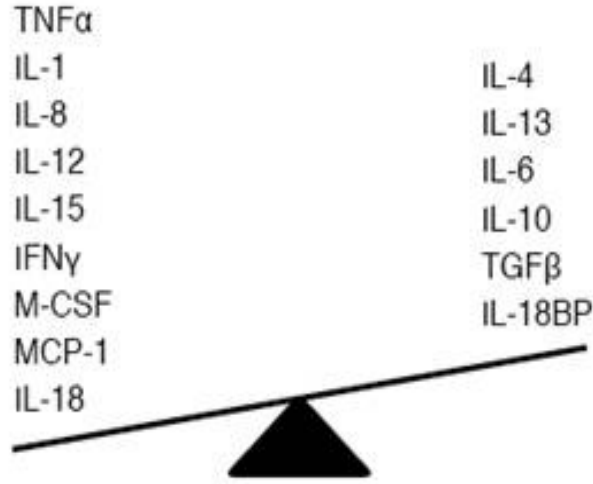
ederler (49). Bu primer proenflamatuvar sitokinler interlökin-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Sistemik subklinik enflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve enflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA, lipoprotein (a) (40, 41, 45, 50). Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP olarak adlandırılan yüksek duyarlıklı CRP'dir (49,51). CRP iyi bir enflamasyon göstergesidir çünkü değerleri zaman içinde stabildir (50,52). Enflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Oldukça hassas ve ucuz bir testle değerleri ölçmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin Physicians Health Study'de total kolesterol/HDL oranı güçlü bir risk göstergesidir (53). Ancak, CRP değerlerini de buna ilave edince risk belirlemede ilave bir hassasiyet kazanılır. En yüksek risk altındaki grup hem total kolesterol/HDL oranı yüksek hem de CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. PROVE-IT çalışmasında, kişideki risk faktörü sayısı arttıkça buna paralel CRP değerlerinin de arttığı gösterilmiştir (54).

Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki enflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol enflamatuvar yanıtı bizzat artırır. Okside LDL'nin fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ettiği düşünülmektedir. Hemodinamik stres de adhezyon molekül birikimini artırıp olaya katkıda bulunur. Subendotelyal bölgede biriken monositler makrofaj hücrelerine dönüşerek çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese etmeye başlar. Böylece lipoproteinleri fagosite ederler. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipit biriktirirken öte yandan enflamatuvar mediatörleri salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır. CD40 ligand isimli proenflamatuvar sitokin de progresyona katkıda bulunan enflamatuvar mediatörlerdendir. T lenfositleri de intimada birikip proenflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. T hücrelerinin bir önemli görevi de makrofajları aktive ederek kolajen, MMP ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterom plağı giderek büyür (55).

Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu son yıllarda anlaşılmıştır (56-58). Doğal bağışıklık sistemi, mikroorganizma veya patojenle karşılaşıldığında ortaya çıkan ilk enflamatuvar yanıttır. T hücresi bir antijenle karşılaşır bağlandığında bir dizi sitokin salınarak enflamatuvar bir yanıt oluşur. Çöpçü (scavenger) ve toll-like reseptörler (TLR) aterotrombozda doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir (59). Doğal bağışıklık yanıtın ilk basamağında, çöpçü reseptörler okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesine yol açar (60). Makrofaj/köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks artışına ve fibrozise neden olmaktadır (61).

Adaptif bağışıklık sistemi doğal bağışıklık sistemine göre daha spesifiktir. Bu sistem, T ve B hücre reseptörlerini ve yabancı antijenleri tanıyan immünoglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bağışıklık yanıtını içermektedir. Modifiye lipoproteinler, heat-shock proteinleri, beta2 glikoprotein 1b ve enfeksiyöz ajanlar bu tip bağışıklık sistemini uyarabilir. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. CD4 (+) T hücreleri interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve tümör nekrozis faktör alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitolitik T hücreleri (CD8) sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apoptozisine yol açmaktadır. Bu hücrelerin apoptosisi plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır (61).

İmmün sistemin bazı yolları ise antiinflamatuvar etkiye sahiptir (Şekil 3). İnterlökin 10, transforming growth factor beta, B hücreleri gibi antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar yapılar da vardır (58,62). Antiinflamatuvar mekanizmaların baskın gelmesi halinde ise antiaterosklerotik etki elde etmek mümkündür. Ateroskleroz gelişiminde immün sisteminin öneminin anlaşılması ile ateroskleroza karşı aşı geliştirme girişimleri başlamıştır (55).



Şekil 3. Ateroskleroz gelişimde rol oynayan sitokinler (55)

2.1.4. AKS'nin Risk Faktörleri

AKS için belirgin risk faktörleri mevcuttur. Bunların bazıları (DM, HT, Sigara, hiperlipidemi) düzeltilebilir özelliktedir. Bununla birlikte düzeltilemeyen (yaş, cinsiyet, aile öyküsü) risk faktörleri de bulunmaktadır (63).

2.1.4.1. Yaş

Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarına göre erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak önemli bir risk faktörüdür. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon Klavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır (64).

2.1.4.2. Cinsiyet

Erkek cinsiyet bir çok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup

sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır. Menopoz sonrası kadınlarda risk artışı daha belirgindir (64).

2.1.4.3. Aile Hikayesi

Ailede veya 1.derece akrabalarından erkeklerde 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 12 kat fazladır (64).

2.1.4.4. Sigara

En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür. Endotel fonksiyonlarını bozar, HDL düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit agregasyonunu artırır, sekonder polisitemiye yol açar. Bu etkilerle protrombotik bir etki oluşturur. Sigara içmeyenlerde dahi pasif içiciliğin koroner riski arttırdığı gösterilmiştir (64). Sigara, MI yanında ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, iskemik inme riskini de artırır. Bu etkiler doz bağımlıdır ve 1 ila 4 sigaradan başlayarak risk artmaktadır. Sigaranın bırakılmasıyla koroner risk 36%azalmaktadır (65).

2.1.4.5. Hipertansiyon

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu hipertansiyonun koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen KVH hastalığı olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir (66). Framingham çalışmasında yüksek-normal (sistolik 130-139 mmHg, diastolik 85-89 mmHg veya her ikisi) kan basıncının riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir (21). Diastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle inmede 63 %, KAH riskinde 46% düşüş izlenmektedir (67).

2.1.4.6 Hiperlipidemi

LDL-kolesterol ve total-kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında s¼rekli dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada g¼sterilmiřtir (68). Yapılan primer ve sekonder koruma çalışmalarında lipid d¼ř¼r¼c¼ tedavi ile kalp damar hastalığı ve ilgili komplikasyonların azaldığı g¼sterilmiřtir (69).

2.1.4.7. Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom

Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer olarak g¼r¼lmektedir. Kardiyovask¼ler riski 2-8 kat arttırmaktadır. Kardiyovask¼ler hastalık (KVH) risk klinik diyabet g¼r¼lmeden ¼nce başlamaktadır. İns¼lin rezistansı KVH açısından major risk fakt¼r¼ olarak g¼r¼lmektedir. Hipertrigliseridemi, ins¼lin rezistansı, glukoz intoleransı, d¼ř¼k HDL, mikroalbumin¼ri, santral obesite, hipertansiyon olarak tanımlanan metabolik sendrom da risk fakt¼r¼ olarak değerlendirilmektedir. NCEP ATP III klavuzuna g¼re belirtilen kriterlerden ¼c¼n¼n olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Bu kriterler; glukoz intoleransı (>110 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), d¼ř¼k HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl), y¼ksek kan basıncı (>130/85mmHg) ve santral obesite (kadınlarda bel çapı >88 cm, erkeklerde >102 cm) varlığıdır (68).

2.1.4.8.Oksidatif Stres

H¼resel d¼zeyde ciddi miktarda ¼retilen serbest oksijen radikallerinin yol açtığı toksik etkiler v¼cuttaki antioksidan savunma sistemiyle yok edilmeye çalışılır. Antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkan oksidatif stres endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve reperf¼zyon hasarı gibi birçok ¼nemli kalp hastalığının oluşumu ve ilerlemesindeki rol almaktadır (70).

2.1.4.9. Diğer Risk Faktörleri

Sistemik enflamasyonun artması aterogenezi hızlandırır ve buna bağlı komplikasyonların oluşumunu artırır. Homosistein, fibrinojen, D dimer, CRP gibi biyokimyasal belirteçler sistemik inflamasyonu gösterir. Yaşam tarzı da KAH gelişimini etkilemektedir. Sedanter yaşam, beslenme alışkanlığı, sigara içimi bunlardan bazılarını oluşturmaktadır. Ayrıca enfeksiyon ajanları da enflamasyon artışına neden olarak aterogenezi hızlandırabilir. Akut koroner sendromu olan hastalarda intrakoroner trombüs olsun ya da olmasın birçok bölgede plak rüptürünün varlığı, enflamasyon ve trombozun çeşitli sistemik belirteçlerinin yüksek seviyeleri ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu hastalarda hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve yüksek fibrinojen seviyelerinin trombotik komplikasyonlara neden olan plak instabilitesine katkı sağladığı bildirilmiştir (70-72).

2.1.5. Akut Koroner Sendrom Tanısı

AKS'nin gelişen reperfüzyon stratejileri nedeni ile tanısının erken ve kolayca konması önemlidir. İyi bir klinik anamnez, ağrının sorgulanması ve bugün her yerde kolaylıkla sağlanabilen EKG, tanı için çoğu zaman yeterlidir. Özellikle KAH riski yüksek olgularda alınacak iyi bir anamnez ve ağrı sorgulaması AKS tanısını kolaylıkla koydurur. Fakat AKS'li hastaların 2/3'sinin NSTEMI/USAP olduğu göz önünde bulundurulduğunda diğer tanı yöntemlerinin de yerinde ve doğru kullanımının önemi anlaşılmaktadır (20).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarına göre aşağıda belirtilen üç kriterden en az ikisinin varlığı AKS tanısı için yeterlidir (73).

1. İskemik tipte göğüs ağrısı ve/veya göğüste rahatsızlık hissi
2. Seri olarak çekilen EKG'lerde değişiklikler
3. Serum kardiyak belirteçlerinde karakteristik yükselme

AKS düşünölen hastanın başvurusu esnasında detaylı ve hedefe yönelik bir hikâye, fizik muayene ve elektrokardiyografi (EKG) sonrası tanısal testlere başvurularak (kardiyak belirteçler, görüntöleme yöntemleri) kesin tanının hızlı bir şekilde konulması acil servis hekiminin en önemli görevlerinden biridir (73).

2.1.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Genellikle asemptomatik kişilerde ani ve akut ortaya çıkan bir olaydır. Efordan ziyade istirahatte daha sık gelişir. Özellikle sabah saat 06-12 arasında zirve yaptığı saptanmıştır. Sabahın erken saatlerinde plazma katekolamin ve kortizol seviyesinin yüksek olması ve trombosit agregasyonunun yine bu saatlerde artmış olarak bulunması olayın izahı olarak değerlendirilmiştir, AMI'da ağrı değişken olabilmekle birlikte çoğu zaman şiddetlidir ve saatlerce devam eder (en az 30 dk.). Genelde baskı tarzında ezici, boğucu bir ağrıdır. Tipik olarak retrosternal ve prekordial yerleşimlidir. Göğüs ağnsı ile birlikte soğuk terleme, korku hissi, dispne, bulantı, kusma, başdönmesi, presenkop ve nadiren de senkop ortaya çıkabilir (74,75). Hastaların %25 kadarında özellikle diyabetiklerde ve yaşlı hastalarda ağrısız ya da atipik prezantasyonla beraber AMI'na rastlanabilir (76).

AMI geçirmekte olan hastalarda kalp hızı derin bradikardiden taşikardiye kadar değişen aralıkta olabilir. Ventriköler prematür atımlar tüm MI'larda siktir, (ilk 4 saatte hastaların %95'inde gözlenir) (20). Sol kalp yetersizliği durumunda akciğerlerde ince raller duyulabilir. İnfarktösten kısa bir süre sonra, S4 işitilebilir ve bu ses kompliyansı azalmış sol ventriköl'e atriyal kontraksiyonun etkisini gösterir. S3, infarktö geçiren her hastada işitilebilir ve sol ventriköl yetersizliğini gösterir. S3 galo gibi geçici sol ventriköl disfonksiyonu bulguları eşlik edebilir. İnflamasyon perikardiyuma doğru yayılmışsa frotnan alınabilir. Papiller adale disfonksiyonu, mitral kapak yetersizliği veya interventriköler septum rüptürü geliştiğinde sistolik üfürümler alınır. Sağ ventriköl infarktüsü durumlarında hepatomegali, abdominojuguler reflü gibi konjestif bulgular gözlenebilir. Ekstremitte muayenesinde azalan veya kaybolan periferik nabızlar bulunabileceği gibi sağ ventriköl MI'larında pretibial ödem ve bazen de siyanoz görölebilir (20,75).

2.1.5.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Bugün için hala akut miyokard infarktüsü tanısına ulaşmada, iskemik tipteki göğüs ağrısı ile birlikte EKG'deki değişiklikler en hızlı sonuç veren yöntemdir. İskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran kişide ilk yapılacak işlem 12 derivasyonlu EKG kaydının alınmasıdır (31). Normal bir EKG'de herbiri sol ventrikülün belirli bir kısmını temsil eden 12 derivasyon bulunur. Elektrokardiyografik değişikliğin anlamlı olabilmesi için komşu en az iki derivasyonda meydana gelmesi gerekir. Genellikle iskemi subendokardiyal ise ST segment çökmesi, transmural ise ST segment yükselmesi ile karşılaşılır. AMI'nın ilk saatlerinde görülen ST ve T yükselmeleri hiperakut fazı düşündürmekte olup, özellikle ST açıklığının yukarıya bakar tarzda olması ve sivri T dalgaları görülmesi önemlidir. NSTEMI ve USAP klinik tablolarında ise ST segment depresyonu veya T dalga negatifliği gibi elektrokardiyografik değişiklikler görülebilir. İlk EKG olguların yaklaşık %50'sinde tanı koydurucudur. AMI'lı olguların yaklaşık %5-10'unda EKG normal olabilir. Eski bir EKG'nin varlığı tanıda her zaman yardımcı ve sensitiviteyi arttırıcıdır. Bir koroner arterin infarktüs oluşturacak kadar daralması ya da tıkanması durumunda iskemi, lezyon ve nekroz birbirini izleyerek gelişir. İskemi, çok kısa sürdüğünden, EKG'ye yansımaları olan T dalgası değişikliklerini saptamak genellikle olanaklı olmaz. Bu nedenle en sık rastlanılan ilk bulgu miyokard lezyonunu yansıtan ST segmenti değişiklikleridir. Ağrı ile birlikte bulunduğu zaman %91 özgüllük ve %45 duyarlılık ile akut miyokard infarktüsü tanısını koydurucu değişiklik ST segmenti yükselmesidir (77).

Yine, ACC/AHA ve ESC'nin en son ortak tanımına göre EKG'de akut miyokard infarktüsünü düşündüren bulgular aşağıda sıralanmıştır:

ST yükselmesi olan hastalar: En az iki ardışık derivasyonda olmak üzere, J noktasına göre V1, V2 veya V3'te 0.2 mV, diğer derivasyonlarda 0.1 mV yeni ya da yeni varsayılan ST yükselmesinin görülmesi (frontal düzlemde ardışıklık aVL, I, ters aVR, II, aVF, III şeklindedir).

ST yükselmesi olmayan hastalar

- ST segment çökmesi
- T dalgası değişiklikler;

En az 2 ardışık derivasyonda 0,05 mV'dan büyük, yeni horizontal veya aşağı yönelimli ST depresyonu ve/veya belirgin R dalgasının bulunduğu veya R/S oranının 1'den büyük olduğu 2 ardışık derivasyonda 0,1 mV'dan büyük T inversiyonu olması fakat daha önce de sözü edildiği gibi senaryonun her zaman bu şekilde gelişmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Yine de tüm değişik olasılıklara karşın, akut miyokard infarktüsüne güncel yaklaşımda seçilecek tedaviyi belirleyen temel unsur hala başvuru EKG'sindeki değişikliklerdir (8, 30, 31).

2.1.5.3. Miyokard Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiak intertisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler. Bunlara 'serum kardiak belirteçleri' denir. Optimal bir özgünlük için biyokimyasal belirteçlerin miyokarda yüksek oranda bulunması buna karşılık başka dokuda ve serumda hiç bulunmaması gerekir. Optimal duyarlılık için ise miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gerekir. Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede serumda yüksek düzeyde kalması gerekmektedir (78).

Son çalışmalarda miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçleri olan troponin I ve T'ye kıyasla, inflamatuvar sitokinler, hücrel adezyon molekülleri, akut faz reaktanları, plak destabilizasyonu ve rüptürüne ait belirteçler, miyokardiyal gerilmeye ait belirteçlerdeki artışların daha hızlı olduğu gösterilmiş ve bu belirteçlerin hastanın total riskinin daha erken saptanmasını sağlayarak yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (79).

2.1.5.3.1.Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük moleköl ağırlıklı bir proteindir (17.8kDa). Miyogloblin, miyokard enfarktüsünün duyarlı bir belirteçidir ancak özgüllüğü yoktur. Miyokarddan hızla salınır ve böbrekten hızla atılır. Hızlı kinetiği nedeniyle, akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir ve bu nedenle, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenilirdir. Ancak özgüllüğü olmadığı için, güvenilir olan pozitif prediktif değerinden ziyade, negatif prediktif değeridir. 4-6 saatlik süre içinde miyogloblinde artış olmaması veya 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir (80). Serum myogloblin düzeyleri böbrek yetmezliği, iskelet kasının kronik hastalıklarında veya travma hastalarında yüksek ölçülebilir. Ancak myogloblinle ilgili yapılan çalışmaların çoğunda bu hastalar dışlandığı için özgüllüğü sanılandan düşük olabilir (81).

2.1.5.3.2. Kreatin Kinaz (CK) - (CK-MB)

Kreatin kinaz (CK) bize uzun yıllar hizmet etmiştir ve halen pek çok laboratuvarında ölçülmektedir. Ancak değerini giderek yitirmektedir, çünkü kardiyak hasarı gösteren daha spesifik izoenzim testleri vardır. CK'nın üç izoenzimi ve bir mitokondriyal formu vardır. Üç izoenzim M ve B zincirlerinden oluşur. Bir çok dokuda MM izoenzimi ön plandadır. BB izoenzimi daha çok beyinde ve gastrointestinal sistemde bulunur. MB izoenzimi kalp için oldukça spesifiktir. Diğer dokularda az miktarda CK-MB bulunur bu nedenle akut ve kronik iskelet kası hastalığı bulunanlarda yalancı pozitif yükselmeler tarif edilmiştir.

CK-MB'nin ölçümü uzun yıllar akut miyokard enfarktüsü tanısı için altın standart olmuştur. Artış enfarktüsten 6 saat sonra başlar. Pik değerler kabaca 24 saatte oluşur ve CKMB 36-72 saatte normale döner. Bu nedenle 8-12 saatte bir kan alınması önerilir. Uygun klinik ortamla birlikte yükselen ve düşen değerler oldukça diagnostiktir (82). Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü, CK-MB'de artışa neden olacaktır. Bu artışlar, kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde

gözlenmiştir. CK-MB'de artışın iskelet kası hasarına bağlı olabileceği olasılığı düşünülmelidir. Bu durumda oran kriterinin kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Bu yaklaşımın temeli, kalp, çok yüksek CK-MB oranı olan tek organ olduğu için, kandaki total CK miktarına göre daha yüksek CK-MB oranının, iskelet kasından ziyade kalp kasından salınımının olmasıdır. Yine CK-MB değerinin kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda yüksek tespit edilmesi tartışma yaratmıştır. Bu artışlar kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonunun, protein kas turnover'ı üzerindeki etkilerine bağlı olabilir. Yalancı pozitif artışların bir diğer nedeni de CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizmdir (83).

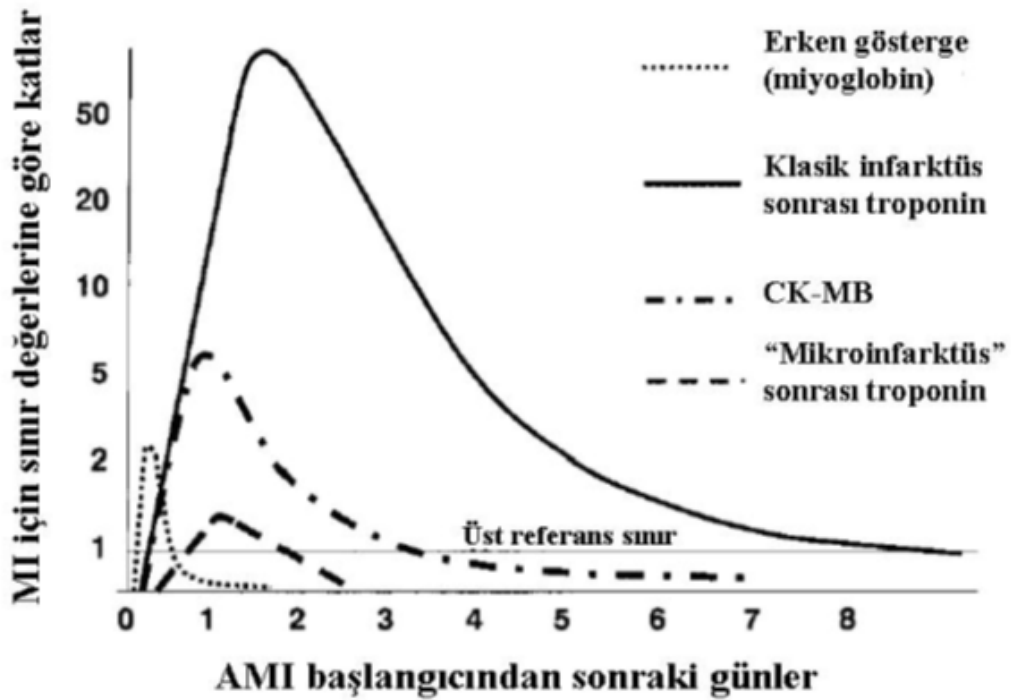
2.1.5.3.3.Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponinler, aktin ve myozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenlerler. Üç tip kardiyak troponin vardır; troponin-I (cTnI), troponin-T (cTnT), troponin C (cTnC). Troponin C düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğundan kardiyak özgüllüğü yoktur. Kalp kasında bulunan troponin-I ve T iskelet kasında bulunanlardan genetik olarak farklıdır ve kardiyak özgüllükleri yüksektir. Kardiyak özgüllük en çok troponin- I'da belirgindir. Troponin salınımı proteinin kas hücrendeki yerleşimi ile ilişkilidir. Normalde az miktarda troponin sitoplazmada serbest olarak bulunurken, çoğunluğu kas fiberlerine yapısal olarak bağlıdır. Bu nedenle bifazik salınım söz konusudur.

Miyokardiyal iskemi sonrası sitoplazmadaki serbest formların erken dönemde salınımı sonrası doku nekrozu ve dejenerasyonu ile yavaş fakat büyük miktarlarda salınım olur. CK-MB ile yaklaşık aynı zamanda serumda ölçülebilir konsantrasyona ulaşır fakat daha uzun süre yüksek kalır. Bu nedenle AMI'nın geç dönem tanısında iyi bir belirteçdir. Kardiyak troponin-T 37.000 Dalton büyüklüğünde bir proteindir ve sağlıklı bireylerde 0.01-0.03 ng/ml arası normal değerler olarak kabul edilir. Fakat polimyozit, dermatomyozit gibi kronik kas hastalığı bulunan hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda serumda artabilir. Akut koroner bir olay sonrası yaklaşık 4 saatte yükselir ancak bazı hastalarda semptomdan 10 saat sonrasına kadar yükselmeyebilir. AMI sonrası seviyesi 4-8 gün kadar yüksek kalır. Semptomlar

başladıktan sonra sensitivitesi ilk 4 saatte %50, ilk 6 saatte %75, 12 saatte %100'e yakındır.

Akut kardiyak bir olay sonrası serumda yavaş yükselmesi, acil serviste AMI tanısını dışlamadaki faydasını ciddi şekilde kısıtlamaktadır. cTnI 21.000 Dalton büyüklüğünde kalsiyum yokluğunda aktine bağlanarak myositlerin kontraksiyonunu engelleyen bir inhibitör proteindir. Hastaların kronik kas hastalığı olmasından etkilenmez (83). Troponin-I miyokardiyal hasar sonrası 4-6 saatte yükselir, 12-18 saatte tepe değerini yapar ve 6 gün kadar yüksek kalır. Semptomların başlamasından itibaren ilk dört saatte duyarlılığı oldukça düşük olmakla beraber 6 saatten sonra hastaların %96'sından fazlasında saptanır. AMI tanısında duyarlılığı yaklaşık %100'dür. AMI için cTnT'den daha özgül bir belirteçdir. Erken dönemde bakılan kardiyak belirteçler normal bulunabileceği için, kan örnekleri hem hastaneye başvuruda ve hem de izlemin 6-9. saatlerinde alınmalıdır. AMI olan hastaların %98'i semptom başlangıcından 6 saat sonra Troponin-I kullanılarak doğru teşhis edilebilmektedir (83).



Şekil 4. Farklı biyokimyasal göstergelerin zamansal gidişi (83)

2.1.5.3.4. Kardiyak Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP)

Doku hasarına yanıt olarak miyokarddan hızla salınan 14–15 Kd ağırlığında düşük molekül ağırlıklı sitozolik proteinlerdir. Tüm doku hücrelerinin sitoplazmasında uzun zincirli yağ asitlerine non-kovalan şekilde bağlanırlar. Ockner tarafından 1972’de yağ asitlerinin intestinal absorpsiyonu ile ilgili bir çalışmada keşfedilmiştir (84).

FABP’in en az 9 farklı tipi olup, genellikle ilk tanımlandıkları dokuya göre adlandırılmışlardır. Doku orjinlerine göre karaciğer, kalp, intestinal FABP gibi isimlendirilmiş olup aynı zamanda iskelet kası, böbreğin distal tübülü, beynin bazı kısımlarında da bulunduğu ortaya çıkartılmıştır (84).

FABP’lar karaciğer, yağ dokusu, ve kalp gibi aktif yağ metabolizması olan dokularda çok miktarda bulunurlar. FABP’lar aynı zamanda hücrel retinoid-bağlayan proteinleride içeren, hücre içi yağ asitlerini bağlayan proteinlerin çoklu gen ailesine aittirler. İnsan H-FABP’ı 132 aminoasit kalıntısı ve bir asidik protein içerir (84).

FABP’lar kararlı yapısı ve yaklaşık 2–3 günlük yarı ömrü ile dönüşüm sergileyen protein olarak görünürler. Patofizyolojik ve farmakolojik uyaran tarafından tetiklenen yağ metabolizması değişikliklerine duyarlıdır (84). Örneğin, kalp ve iskelet kasının H-FABP içeriği diyabetik durumda artar ama hipertrofi gelişmiş kalpte hafif şekilde azalır. H-FABP’nın hasarlanan miyokarddan salındığı ve AMI erken tanısında kullanılabilecek bir belirleyici olduğu 1988’de Glatz (85) tarafından bildirilmiştir.

H-FABP semptomların başlangıcından itibaren 2 saat içinde plazmaya salınmakta, 4–6 saat içinde pik yapmakta, yaklaşık 20 saat içinde normal bazal değerlerine dönmektedir (86). AMI başlangıcından birkaç saat sonra H-FABP 18 kat artarken, miyogloblin 8 kat, troponin T ise 2 kat artmaktadır. Bu karşılaştırmalar H-FABP’nın miyokard hücre nekrozunda erken dönemde belirleme daha sensitif olduğunu göstermektedir (87). Semptomların başlangıcından itibaren 30–210 dakika içinde H-FABP’nın AMI tanısındaki sensitivesi %80’in üzerindedir (88). AMI

sonrası doku kaybının artması ile morbitide ve mortalite arasında sıkı bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda, enfarktüsün büyüklüğünün H-FABP düzeyinin ölçümü ile AMI'in erken döneminde belirlenebileceği gösterilmiştir (89,90).

Yapılan çalışmalar H-FABP'nın trombolitik tedavi sonrası perfüzyonun belirlenmesinde duyarlı bir belirleyici olduğunu desteklemektedir. Abe ve arkadaşları (91) trombolitik tedavi sonrası 30. dakikadaki H-FABP konsantrasyonunun tedavi öncesi konsantrasyonuna oranının $>1,5$ olması halinde reperfüzyon için %100 belirleyiciliği olduğu bildirilmiştir. Bu geçerlilik tedavi sonrası 60. dk. da ise %94'e düşmektedir.

2.1.5.3.4.1. H-FABP Fonksiyonları

Yağ asitleri kalpte major enerji kaynağıdır aynı zamanda membran lipidleri, prostoglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar gibi lipid mediatörlerinin sentezi için önemli moleküllerdir. Genel olarak kalpteki enerjinin %50-80'i lipid oksidasyonundan sağlanır. H-FABP hücreler içinde çözünür olmayan ekstrasellüler yağ asidi transportu için albuminin intrasellüler eş değeri sayılır. Aynı zamanda sinyal iletim yollarında, yağ asidi gen ekspresyonunun düzenlenmesine eşlik etmeleri ve miyokard iskemisi sırasında kalpte toplanan uzun zincirli yağ asitlerinin miyositlere karşı istenmeyen (deterjan benzeri) etkilerine karşı miyositlerin korunması fonksiyonlarından sayılabilir (92). Yeni geliştirilen ölçüm yöntemleriyle 100 ng/mL düzeyine kadar H-FABP konsantrasyonu ölçülebilmekte ve diğer dokulardaki çapraz reaktivite oranı ise $< \%0.005$ olarak bildirilmektedir (93).

Reenfarktüs AMI sonrası iyi bilinen bir komplikasyon olmasına karşın klinik olarak belirlenmesi zordur. Erken enfarktüsün belirlenmesinde kullanılacak ideal bir belirleyici erken salınmalı, dolaşımdan erken temizlenmeli ve enfarktüs önceki düzeylerine çabucak inmeli. H-FABP bu belirtilen kriterlerin hepsini karşılamaktadır (88).

2.1.5.3.4.2. H-FABP Ölçümü ve Sınırlılıkları

Yağ asidi bağlayıcı protein enzimatik olmayan bir protein olduğu için saptanması ve ölçümü immünokimyasal bir yöntem ile gerçekleştirilmelidir. H-FABP normal koşullar altında kanda bulunmamaktadır. Kardiyak hasar olmadığı halde plazmada bulunması, hasarlanmış iskelet kasından devamlı salınmasından kaynaklanır. H-FABP'nin ölçümü için çoğu antijen yakalama tipi ELISA olmakla beraber bir kısmı da yarışmalı immün test ve immünofluorometrik test olmak üzere çok sayıda immün test tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda tam kan, plazma olmakla beraber AMI tanısı için en erken karar süreleri 15 ila 180 dakika arasında değişmektedir. Olguların çoğunda monoklonal antikolar kullanılmıştır ve bunlar gerçekten de diğer FABP tipleri ile çapraz reaksiyon vermezler ve H-FABP için plazma ve serum normal değerleri, metod ve teste bağımlı olduğu görülmüştür (93).

Şu anda bir çok klinik tarafından kullanılmakta olan Cardiodetect Med adı verilen bir test mevcuttur. İki monoklonal antikor kullanılan test, biyokimyasal olarak kromatografik immunoassay yöntemine dayanmaktadır. Üretici firma tarafından (Rennesens GmbH Berlin, Almanya) CardioDetect Med adı verilen, AMI'dan şüphelenildiği zaman teşhis için kullanılan bir testtir. Bu testin yapılabilmesi için sadece birkaç damla kan (kapiller veya venöz) gereklidir. Başlıca özellikleri yüksek tanısal güvenilirlik, kullanım kolaylığı, oda sıcaklığında muhafaza edilmesi (soğuk zincir gerektirmemesi) şeklinde özetlenebilir. Test 15 dakika inkübasyondan sonra, çıplak gözle okunur, deteksiyon limiti 7 mg/L olarak belirlenmiştir. Okuma bu değere öznedir (94). Daha hızlı FABP immün testleri geliştirilmektedir.

İskelet kası FABP'ı ve kalp FABP'ı benzer olduğu bildirilmiştir. AMI hastalarda iskelet kası hasarlanması da varsa H-FABP yükselmesine neden olabilmektedir. Bu hastalarda tek başına H-FABP kullanılarak AMI tanısının konulması zor olabilir (92). H-FABP böbrek yoluyla atıldığı için böbrek yetersizliği, klerensinde azalmaya ve sonuçta konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır.

Tablo 1. Miyokard hasarında kullanılan enzimlerin özellikleri (95)

GÖSTERGE	Moleküler ağırlık (Da)	İlk değerlendirme zamanı (saat)	Pik değere ulaşma zamanı (saat)	Normale dönüş zamanı
H-FABP	14000-15000	1.5	5-10	24 saat
Miyoglobin	17800	1-4	6	12-24 saat
cTnI	23500	3-12	24	7-10 gün
cTnT	37000	3-12	12-48	10-14 gün
CK-MB	86000	3-12	24	48-72 saat
CK-MM (doku)	86000	1-6	12	38 saat
CK-MB (doku)	86000	2-6	18	bilinmiyor

2.1.6. Koroner Arter Hastalığının Tedavisi

AMI nedeniyle meydana gelen ölümlerin yarısı, hastaneye ulaşmadan olmaktadır. Hastane öncesi acil tedavi ilkeleri; ağrının azaltılması ve hayatı tehdit eden aritmilerin önlenmesidir. AMI'da ilk saatlerde başlıca ölüm nedeni ventriküler fibrilasyondur. Bu nedenle ilk saatlerde monitorizasyon ve defibrilatörün hazır tutulması önemlidir (8, 30, 31).

Acil servise başvuran hastalara süratle hikaye, fizik muayene, EKG yardımı ile tanının konması gerekir. Kardiyak belirteçlere bakılmalı ve 4-6 saat aralıklarla EKG ve kardiyak nekroz belirteci takibi yapılmalıdır. Hastalar ilk tıbbi karşılaşmanın ardından 10 dakika içinde elde edilebilecek bulgulara dayanarak hastalar aşağıdaki 3 majör teşhis grubundan birinin içine dahil edilirler ve hızlıca koroner yoğun bakım ünitesine yatırışı planlanmalıdır (8,30,31).

-USAP

-NSTE-MI

-STE-MI

Hastalardan USAP ve NSTE-MI AKS grubuna dahil edilenler de önce medikal tedaviye başlanır. Buna göre hastaya oksijen, nitratlar, aspirin, klopdogrel, antikoagülasyon ve oral beta-blokör tedavisine başlanır. Ayrıca hastaların risk skorlarına göre acil, erken (ilk 72 saat içinde) veya elektif Perkütan Transkoroner Anjiyografi PTCA önerilir (8, 30, 31).

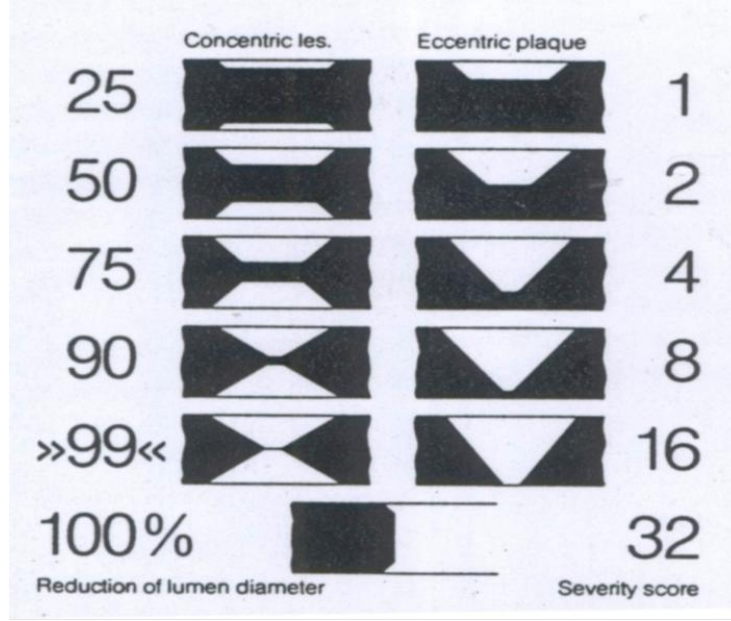
Göğüs ağrısının ilk 12 saat içinde acil servise başvuran hastaların EKG'lerinde ST- segment yükselmesi veya yeni gelişmiş sol dal bloğu olan her hastalarda medikal tedaviye ek olarak acil primer PTCA önerilir. Primer PTCA tıbbi karşılamayı takiben 90 dakika içinde yapılamıyorsa en kısa zamanda farmakolojik reperfüzyon tedavisi fibrinolitik tedavi başlanmalıdır. Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda kurtarıcı PTCA önerilir (8, 30, 31).

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sistemik hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet koroner arter hastalığı için iyi tanımlanmış major risk faktörleridir. Bununla birlikte anjiyografik ateroskleroz için risk faktörleri daha az araştırılmıştır ve ayrıca eski çalışmalarda risk faktörleri farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni küçük hasta gruplarıyla çalışılmış olması ve incelenen risk faktörlerinin farklılığına bağlı olabilir. Çoğu anjiyografik çalışmada risk faktörleri majör koroner arterlerin proksimal lezyonlarına göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yalnızca her bir majör koroner arter veya segmentte maksimum tıkanıklığa göre koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır (96).

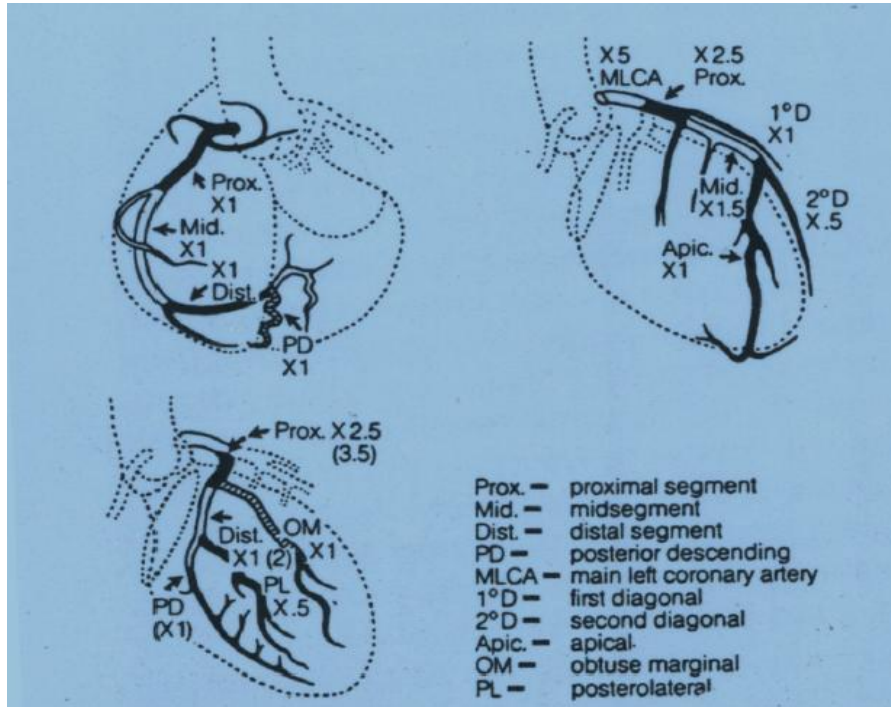
2.2.1. Koroner Anjiyografi Skorlamaları

- 1- Damar skorlaması: Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır (19).
- 2- Stenoz skorlaması: Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (9). Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 5) (19)



Sekil 5. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri (19)

Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil 6) (19).



Sekil 6. Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri (19)

3. Yaygınlık skorlaması: 990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan aterosklerozun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır (97).

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları (97) tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Bütün risk faktörleri ile skorlamalar arasında ilişki saptanmıştır. Yaş stenoz skorlaması ile ilişkisizken yaygınlık skoru ile ilişkilidir. Bu çalışmada ki bulgular, damar skorlaması ve stenoz skorlamasının esas olarak lümen daralması şiddetini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan gerekli izin alındıktan sonra başlanmıştır. 05.12.2008 ile 24.02.2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr Rıdvan Ege Hastanesi acil servisinden, koroner yoğun bakımına AKS tanısı ile tedavi amaçlı yatırılan hastaların hastane dosyaları retrospektif incelendi.

Sadece kardiyak nekroz belirteçleri pozitif olan AKS hastaları (CK-MB, troponin-T, FABP) çalışmaya dahil edildi. Kardiyak nekroz belirteçlerin de yükselme olmayan USAP hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tüm biyokimya parametreleri, kardiyak enzimleri, öyküsündeki çalışma için gerekli bilgiler, EKG bilgileri ve koroner angiografi stenoz skorlaması olan Gensini skorları önceden hazırlanmış olan Ek-1 de belirtilen çalışma formuna işlendi. Serum H-FABP değerlerine bakılan, koroner anjiyografileri yapılan ve dosyalarında gerekli klinik bilgileri tam olup çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

05.12.2008 ile 24.02.2011 tarihleri arasında acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalardan ACC/AHA klavuzlarına göre AKS tanısı konulup tedavi amaçlı koroner yoğun bakıma yatırılan hastalardan (8,31)

1. Takiplerinde kardiyak enzim yüksekliği olup NSTEMI tanısı konulan hastalar
2. ST segmentinde ekstremitte derivasyonlarda 1mm den, prekordial derivasyonlarda 2mm den fazla yükselmesi olanlar ile yeni gelişen sol dal

bloğu veya yeni ortaya çıkan patolojik Q dalgası olduğu için STEMI tanısı konulan hastalar

Aşağıda maddelenmiş dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edildiler.

3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar,
2. MDRD formülüne göre GFR < 30 ml/dk
3. Koroner yoğun bakıma yatış öncesi 1 ay içinde PTCA veya CABG yapılan hastalar,
4. Koroner yoğun bakıma yatış öncesi 1 ay içinde STEMI veya NSTEMI geçiren hastalar,
5. Kronik kas hastalığı olanlar,
6. Pulmoner tromboembolisi olan hastalar,
7. Miyoperikarditi olanlar,
8. Koroner yoğun bakıma yatış öncesi 3 gün içinde travma yks

ACC/AHA'nın klavuzlarına göre AKS tanısı konulup koroner yoğun bakıma yatışı yapılıp tedavilerine başlanan hastaların retrospektif olarak incelenen dosyalarından akut koroner sendrom için risk faktörleri olan HT, DM, hiperlipidemi, sigara, daha önceki iskemik kalp hastalığı olup olmadığı ve diğer hastalıklar açısından özgeçmişleri, hastaların tam kan sayımları, biyokimya değerleri, başvuru anındaki 12 derivasyonlu EKG kayıtları Ek-1'deki forma kaydedildi (8,31).

Geliş EKG'leri; Kardiyoloji Anabilim dalı ile birlikte değerlendirilerek aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

1. ST çökmesi veya ST değişikliği
2. ST elevasyonu
3. EKG'nin normal olması

Hastaların dosyaları incelenip başvuru anındaki EKG yorumları, lipid profilleri, üre,kreatin,glukoz değerleri, hastaların taburcu oldukları güne kadarki takipli kardiyak nekroz belirteçlerinden (CKMB, Troponin- T, H-FABP) en yüksek değerleri ile koroner angiografileri koroner arter hastalığı ciddiyet skoru ile yorumlandıktan sonra Ek-1'deki çalışma formuna kaydedildi.Koroner arter hastalığı ciddiyeti daha önce tanımlanan Gensini skoru kullanılarak hesaplandı (19).

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hasta Grubu

Hastaların Koroner arter hastalığı ciddiyeti daha önce tanımlanan Gensini skoru kullanılarak hesaplandı ve hastaların gensini skorları 20 ve üzeri olanlar ile 20'nin altında olanlar şeklinde 2 ayrı gruba ayrıldı (19,97).

3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler ve kardiyak belirteçlerden CKMB ile Troponin I tetkikleri Ufuk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı.

H-FABP değerlerinin ölçümü için üretici firma tarafından (Rennesens GmbH Berlin, Almanya) CardioDetect Med adı verilen hızlı kromatografik immunoassay yöntemine dayanan bir test kullanılmıştır. AMI'dan şüphenildiği zaman teşhis için kullanılan bir hasta başı testidir. Test kartı üzerinde, mühürle kapatılmış bir test bölgesi (kanın damlatıldığı alan), bu alanın üst kısmında test sonucunun değerlendirildiği beyaz bir pencere ve test penceresinin üzerinde de H-FABP ve kontrol şeritlerinin oluştuğu iki adet çizgi bulunur. Testte kalpteki H-FABP proteinine özgü iki farklı monoklonal antikor kullanılmıştır. Bu antikorlardan biri, altın etiketlidir. Örnek olarak alınan kan, altın etiketli anti-FABP antikorunu matriksinden çıkarır. Bu antikor, örnekte bulunan H-FABP ile bir ara bileşik maddesini oluşturur. Bu bileşik teşhis bölgesinden geçer, H-FABP olarak adlandırılan bölgede, ara bileşik maddesi ikinci antikorla birleşerek tabakalı bir bileşiği oluşturur. Bu tabakalı bileşik, mor renkte bir çizgi olarak görülür. H-FABP'i bulunmayan bir örnekte, bu tür tabakalı bileşikler oluşmaz ve mor renkte çizgi görülmez."Control"(Kontrol) olarak adlandırılan bölgede görülen mor renkte çizgi, testin uygun şekilde işlev sunduğunu gösterir. Bu durumda, altın etiketli antikorlar birleşir ve bir mor çizgiyi oluşturur. (98).

Test kartı düz zemin üzerine koyularak, test bölgesinin üzerindeki mühür çıkarılır daha sonra test edilecek kişinin parmak ucuna basınç uygulanarak, lansetle delinir. Test bölgesi tamamen dolana kadar üzerine 3-4 damla (60-100 mikrolt.) kan damlatılır. 15 dakika bekledikten sonra test sonucu penceresinden okunur (98).

Test sonuç penceresinde 2 şerit oluşmuşsa test pozitif kabul edilir."CONTROL"çizgisinde sadece 1 şerit oluşmuşsa test negatif kabul edilir. H-FABP çizgisinde sadece şerit oluşmuşsa veya hiç şerit oluşmamışsa bu uygunsuz ölçüm anlamına gelir ve testin tekrar yapılmasını gerektirir. Pozitif sonuç, alınan örnekte konsantrasyonun 7ng/ml eşik değerinin üzerinde olduğunu gösterir.

Yine aynı üretici firmanın Cardiodetect Quant (Rennesens GmbH Berlin, Almanya) adını verdikleri spektrofotometre cihazı ile de H-FABP konsantrasyonlarının kantitatif olarak (7ng/dl eşik değeri üzerinde ki) ölçümü sağlanmışır. Buna göre H-FABP konsantrasyonu 7 ng/dl ve üzeri değerler AKS

tanısı koyabilmek için anlamlı kabul edilmekle birlikte ölçüm aralığı da < 7 ng/dl ile 100 ng/dl olarak belirtilmiştir (98).

3.2.3. Koroner Arter Risk Değerlendirilmesi

Selektif koroner anjiyografi 6-7 F diyagnostik Judkins kateterleri ile femoral yaklaşımla, 30 kare/sn hızında görüntü kaydeden standart bir anjiyografi sistemi ile yapıldı (General Electric, Innova, ABD). LAD (Left anterior descending) ve circumflex koroner arterleri, en az dört pozda ve sağ koroner arter en az iki pozda değerlendirildi. Koroner referans segment lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Diyagnostik kateter kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları, hastanın klinik durumunu bilmeyen iki farklı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler, KAH ciddiyetini değerlendiren Gensini skoru ile yorumlandı (19).

Gensini skorunda anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir. Sol ana koroner arter 5, proksimal LAD 2,5; proksimal circumflex arter 2,5 (sol dominansi olduğunda 3,5); LAD orta segment 1,5; sağ koroner arter, distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0,5 ile çarpılır. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri, daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Gensini skoru 1-20 arasında ise hafif koroner ateroskleroz, skor > 20 ise ciddi koroner ateroskleroz olarak kabul edilir (99).

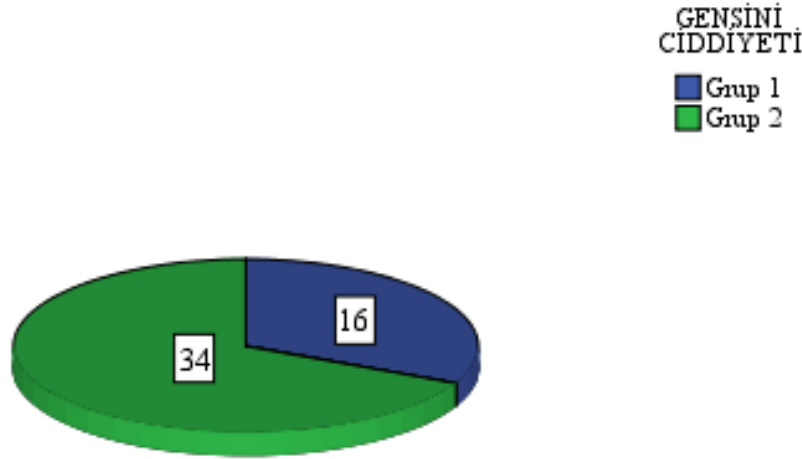
3.2.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin sıklığı ve yüzdeleri verildi. Karşılaştırmalarda; öncelikle normal dağılım testi olan Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve buna göre normal dağılım

gösteren değişkenler independent sample T Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. H-FABP, CKMB ve Troponin-T değerlerinin Gensini skoru arasındaki ilişkileri Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. Bu çalışmada elde edilen veriler PASW istatistik paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir. P değeri 0.05 altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

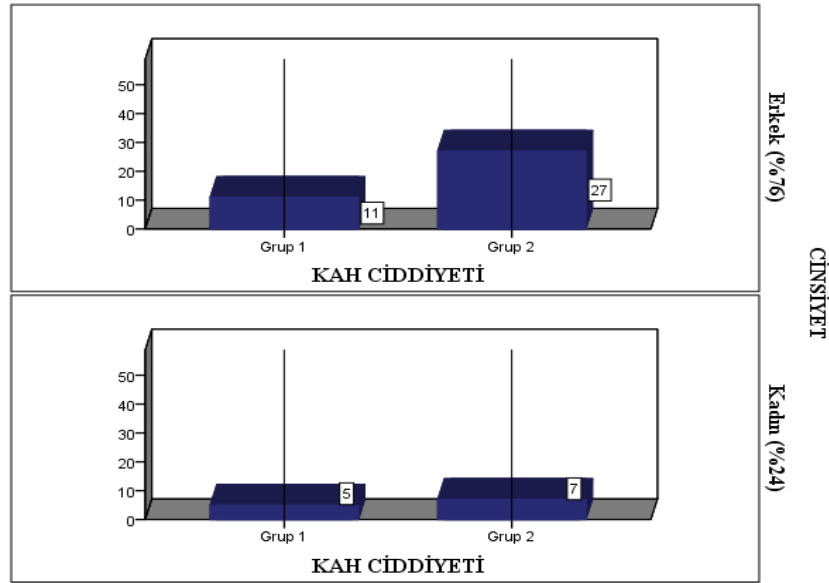
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta alındı. Hastaların tamamı WHO (DSÖ) kriterlerine göre AMI tanısı almış hastalardır. Hastaların tamamında kardiyak nekroz belirteçleri referans aralıkların üzerinde idi. Hastaların Koroner arter hastalığı ciddiyeti daha önce tanımlanan Gensini skoru kullanılarak hesaplandı ve hastaların Gensini skorları 20'nin altında olanlar (Grup 1) ile 20 ve üzeri olanlar (Grup 2) şeklinde 2 ayrı gruba ayrıldı. Buna göre çalışmamızda Gensini skorları 20'nin altında olanlar (Grup 1) 16 (%32), Gensini skorları 20 ve üzeri olanlar (Grup 2) 34 (%68) hastaydı. Grupların dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Grupların dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 38'i (%76) erkek, 12'si (%24) kadındır. Cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı Grafik 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın genel yaş ortalaması 64.2 ± 11.498 (min:40-max:87) yıl olarak saptandı. Yaşın gruplar arasında ki dağılımı ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmamızda yaşın ve cinsiyetin gruplar arasında dağılımında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).



Grafik 2. Cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı

Tablo 2. Yaşın gruplara göre dağılımı

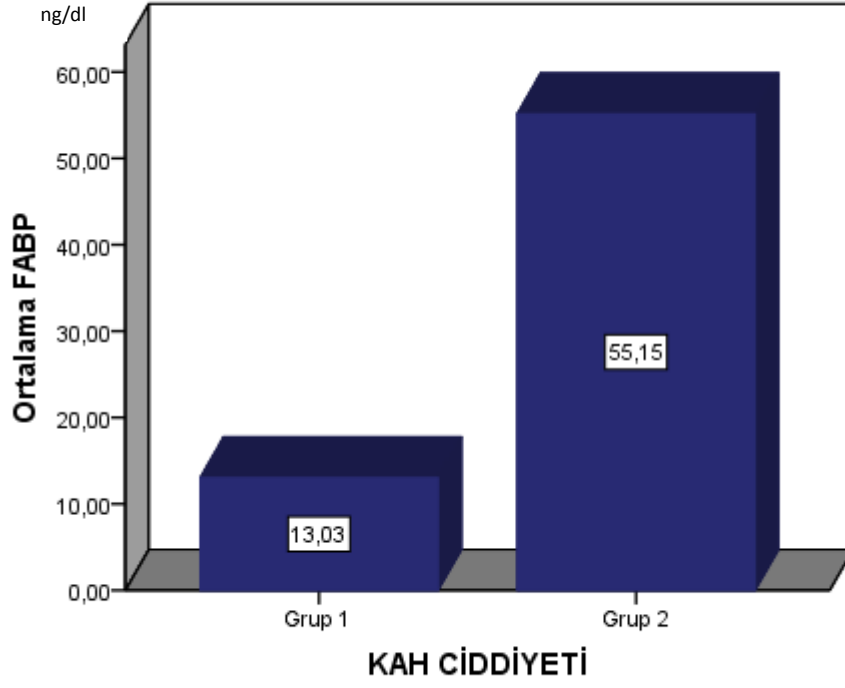
KAHDİYYETİ		YAŞ
GRUP 1	Mean	60,75
	Std.Sapma	10,331
GRUP 2	Mean	65,82
	Std. Sapma	11,803

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 36'sı (%72) NSTEMI, 14'ü (%28) STEMI tanısı almıştır.

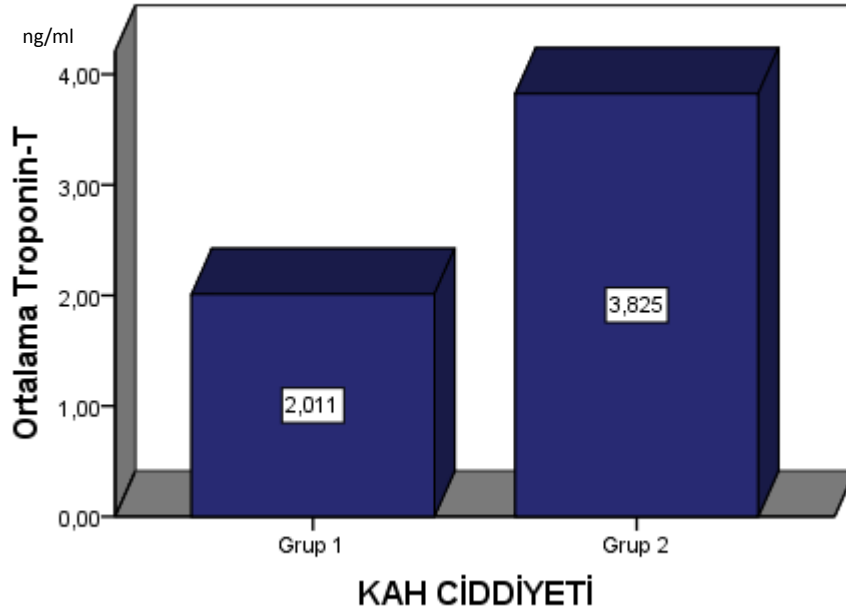
Çalışmamızda ki gruplara ait FABP, CK-MB, Troponin-T düzeylerine ait istatistiksel sonuçlar, tablolar ve grafikler halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3. Gruplara ait FABP, CK-MB, Troponin-T plazma düzeyleri

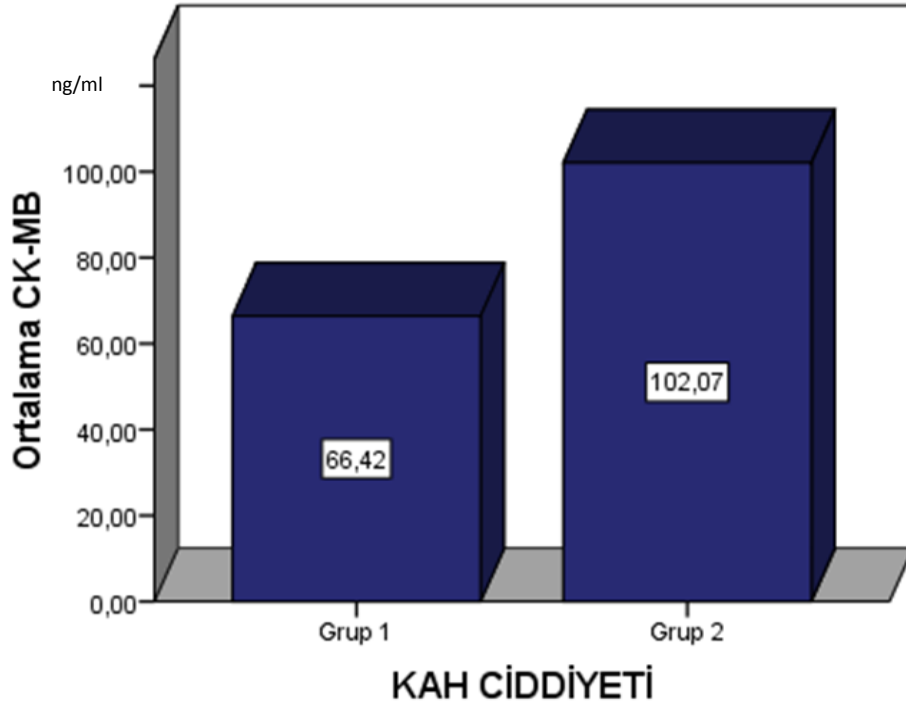
						Independent samples T test
	KAHDİYYETİ	N	Mean	Min.	Max.	Sig. 2 tailed
FABP	20 altı	16	13,0313	7	23	0,000
	20 ve üzeri	34	55,1471	13	100	
CK-MB	20 altı	16	66,4238	5,21	332,6	0,277
	20 ve üzeri	34	102,065	6,52	503	
Troponin T	20 altı	16	2,0112	0,04	12,61	0,172
	20 ve üzeri	34	3,8253	0,11	20,81	



Grafik 3. Plasma FABP düzeylerinin gruplar arasındaki farkı



Grafik 4. Plazma Troponin-T düzeylerinin gruplar arasındaki farkı



Grafik 5. Plazma CK-MB düzeylerinin gruplar arasındaki farkı

KAH ciddiyetine göre Grup 2'deki hastaların FABP düzeyleri ile Grup 1'deki hastaların FABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

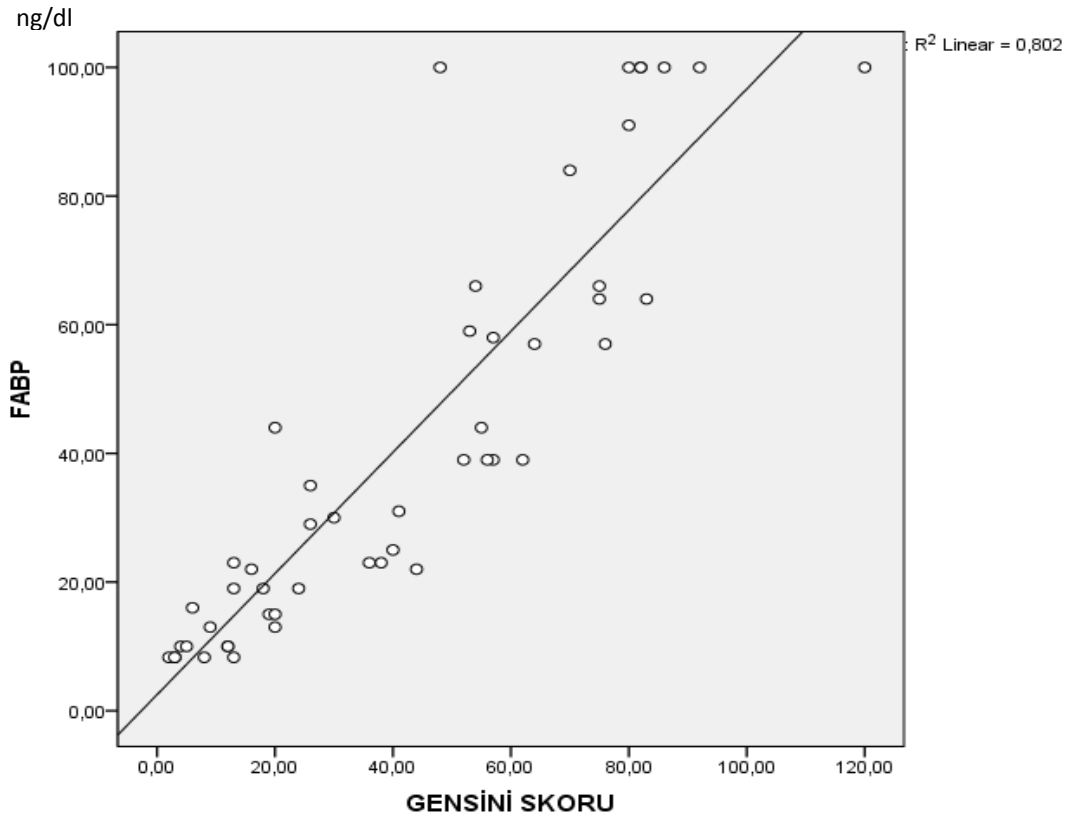
KAH ciddiyetine göre Grup 2'deki hastaların Troponin-T değerleri ile Grup 1'deki hastaların Troponin-T düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($P > 0,05$).

KAH ciddiyetine göre Grup 2'deki hastaların CK-MB düzeyleri ile Grup 1'deki hastaların CK-MB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($P > 0,05$).

Tablo 4. Hastaların plazma FABP düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu

		Korelasyon	GENSİNİ
Spearman's		r	,926**
rho	FABP	p	,000
		N	50

Çalışmaya dahil edilen tüm akut koroner sendrom tanısı almış hastaların FABP düzeyleri ile koroner anjiyografileri sonrası hesaplanan Gensini skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görüldü ($p < 0,005$).

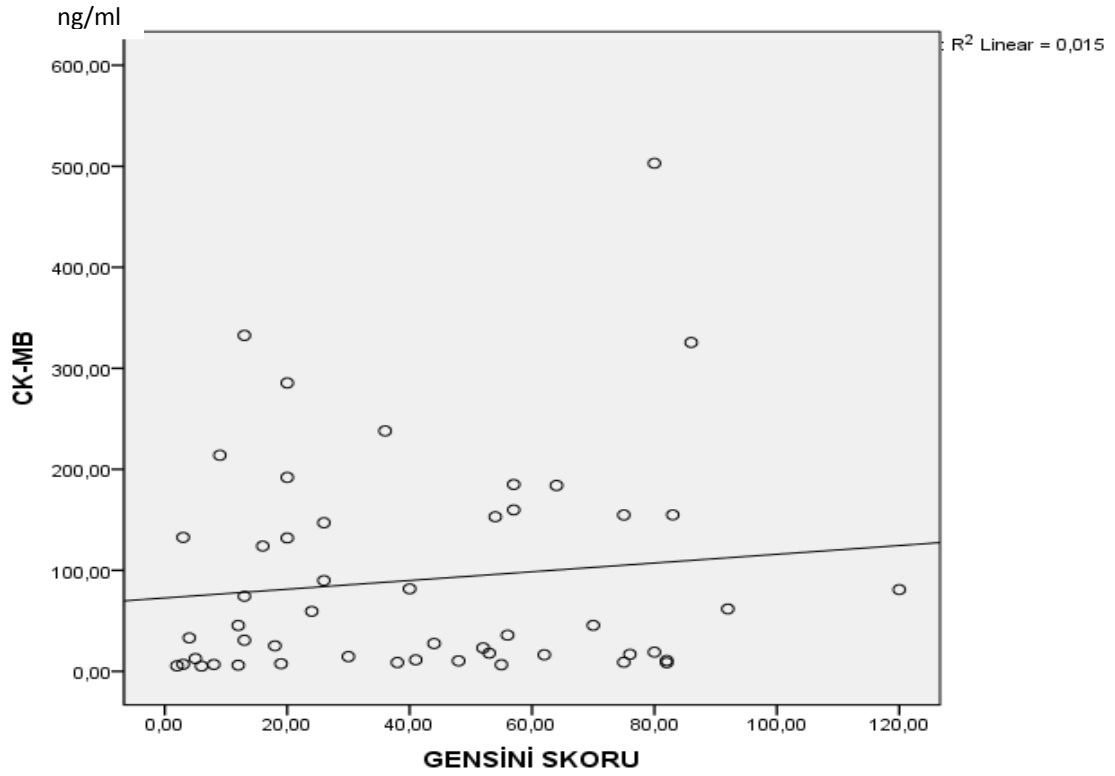


Grafik 6. Hastaların plazma FABP düzeyleri ile Gensini Skorlarının Korelasyonu Grafiği

Tablo 5. Hastaların plazma CK-MB düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu

		Korelasyon	GENSİNİ
Spearman's		r	,195
rho	CK-MB	p	,174
		N	50

Çalışmaya dahil edilen tüm akut koroner sendrom tanısı almış hastaların CK-MB düzeyleri ile koroner anjiyografileri sonrası hesaplanan Gensini skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0,005$).

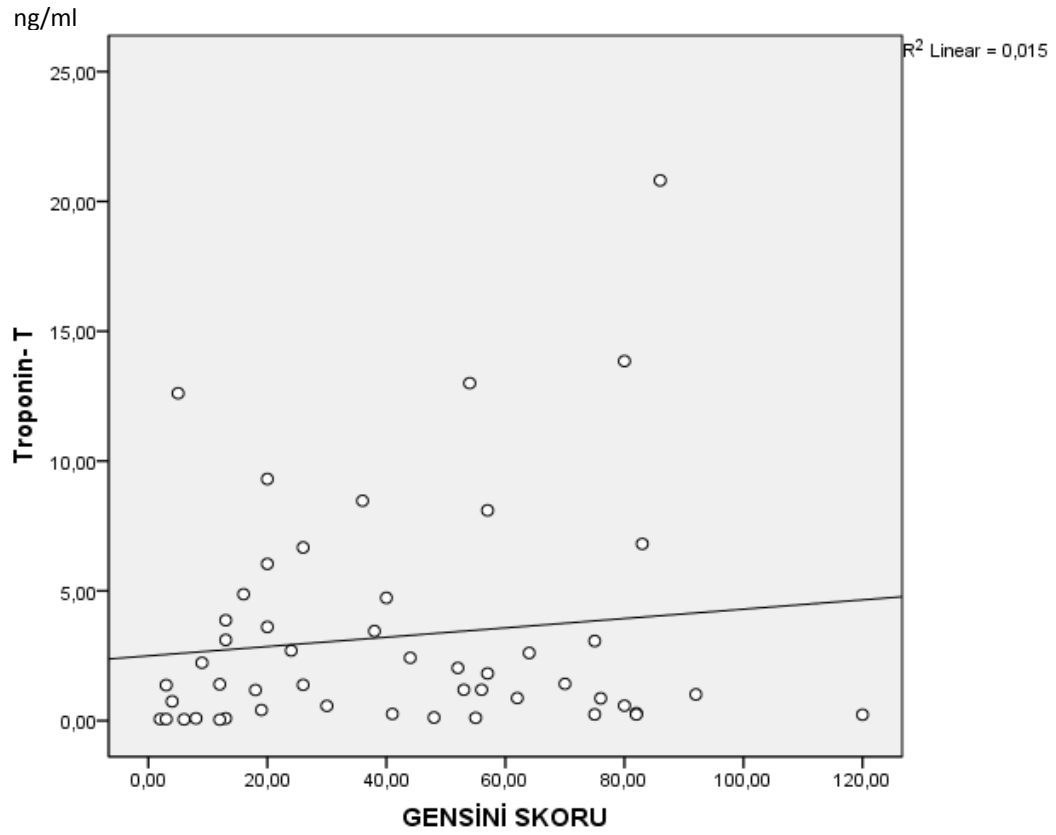


Grafik 7. Hastaların plazma CK-MB düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu grafiği

Çalışmaya dahil edilen tüm akut koroner sendrom tanısı almış hastaların Troponin-T düzeyleri ile koroner anjiyografileri sonrası hesaplanan Gensini skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0,005$).

Tablo 6. Hastaların plazma Troponin-T düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu

		Korelasyon	GENSİNİ
Spearman's		r	,142
rho	Troponin-T	p	,325
		N	50



Grafik 8. Hastaların plazma Troponin düzeyleri ile Gensini skorlarının korelasyonu grafiği

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol oynamaktadır. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz iskemik kalp hastalığına yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombüs eklendiğinde, iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan MI gelişir ki bu durum tek başına ABD'deki ölümlerin %20-25'inden sorumludur. ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde aterosklerozdan daha fazla ölümden sorumlu olan, araştırma yapılmasını gerekli kılan ve en iyi nasıl kontrol edileceğine dair tartışma yaratan başka bir hastalık yoktur (100).

AKS'de temel fizyopatolojik mekanizma, bir koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması sonucu plak üzerinde trombüs oluşması ile birlikte istirahat koroner kan akımının önemli ölçüde azalmasıdır. Aterosklerotik plak üzerinde oluşan bu trombusdan kaynaklanan tekrarlayıcı distal emboliler de miyokardda fokal nekroz alanları oluşumuna katkıda bulunur. AKS, genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan trombüsün koroner arteri total ya da subtotal tıkanması sonucunda oluşan acil klinik tablodur (1,3).

Geçtiğimiz on yıl içinde, inflamasyonun arterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına ilişkin kanıtlar toplanmış ve bütün bunlar inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıklara karşı taşınan bireysel riskin tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur (18). Mevcut risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması, gerçekleşen tüm koroner arter hastalığı (KAH) olgularının sadece yarısını açıklayabilir. Bu yetersizlik, klasik risk faktörlerinin tahmin gücüne katkıda bulunabilecek yeni biyomarkerlerin tanımlanmasına yönelik yoğun bir ilgiyi tetiklemiştir (101).

Sonuç olarak aterosklerozun sistemik bir hastalık olduğunu ve kardiyak olaylara çoğunlukla hafif-orta derecedeki stenozların yol açtığını ön planda düşünmek gerekir. Görülmektedir ki ince fibröz kapsülü olan ve rüptüre meyilli

plakları belirlemede klinik ihtiyacı karşılayan non-invaziv, kolayca tekrarlanabilir ve ucuz bir tekniğe gereksinim vardır.

AMI'na bağlı sarkolemmal hasarın bir belirteci olan H-FABP, AMI'nın 1-3.saatlerinde artış gösterip, 6-8 saat içinde en üst seviyeye ulaşarak 24-36 saat içinde normal seviyelerine döner (15).

Bu plazma kinetiği ve salınım özelliği ile H-FABP'in AKS tanısında önemli bir kardiyak belirteç olduğu bilinsede H-FABP ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber literatürde H-FABP'in akut koroner sendrom tanısı almış hastaların uzun dönem mortaliteleri ve prognozlarını öngörebileceği yönünde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Biz de çalışmamızda kardiyak nekroz belirteçlerinin yüksek olduğu akut koroner sendrom hastalarında serum H-FABP değerleriyle, Gensini skoru ile bakılan koroner arter hastalığı ciddiyetini araştırmayı planladık.

Kardiyak nekroz belirteci yüksek olup koroner yoğun bakıma tedavi için yatırılan 50 hasta, Gensini skorları ile hesaplanan KAH ciddiyetlerine göre 2 ayrı gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında serum H-FABP, CKMB ile Troponin-T değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca kardiyak nekroz belirteçlerin yüksek olduğu 50 hastada tespit edilen parametreler CK-MB, troponin-T, H-FABP ile Gensini Skoru arasındaki korelasyon incelendi. Şu ana kadar Gensini skorları ile belirlenmiş KAH ciddiyeti ile H-FABP arasında literatür bilgisi bulunmamaktadır ve bu da çalışmamızı ilginç kılmaktadır.

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesi sonucunda Gensini skoru hesaplanarak KAH ciddiyetine göre ayırdığımız KAH ciddiyeti düşük olan hasta grubuna göre KAH ciddiyeti yüksek olan hasta grubu H-FABP değerleri anlamlı derecede yüksek ($p:0,000$) gözlenmiştir ($p<0,05$). Yine aynı gruplar arasında bakılan CK-MB değerleri gruplar arasında ortalama değerler açısından farklı görülsede istatistiksel açıdan anlamlı fark ($p:0,277$) görülmemiştir ($p>0,005$). Aynı şekilde gruplar arasında bakılan Troponin-T değerleri gruplar arasında ortalama değerler açısından farklı görülsede istatistiksel açıdan anlamlı fark ($p:0,172$) görülmemiştir ($p>0,005$).

Çalışmaya dahil edilen kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu tüm hastalarda Gensini skoru ile CKMB arasında anlamlı korelasyon ($r=0,195$, $p=0,174$) olmadığı ($p>0,05$) görüldü.

Çalışmaya dahil edilen kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu tüm hastalarda Gensini skoru ile Troponin-T arasında bir korelasyon ($r=-0,142$ $p=0,325$) olmadığı ($p>0,05$) görüldü.

Fakat kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu tüm hastalarda Gensini skoru ile H-FABP değerleri arasında anlamlı korelasyon ($r=0,926$ $p=0,000$) olduğu ($p<0,005$) görüldü.

Bugüne kadar literatürde kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu AKS hastalarında Gensini skoru ile bakılan KAH ciddiyeti ile direkt serum H-FABP, CKMB, Troponin-T düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat AKS tanısı almış hastaların serum H-FABP değerleri ile prognozları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Ayrıca kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu AKS hastalarında serum H-FABP, CK-MB, Troponin-T düzeyleri ile Gensini skorları arasındaki korelasyon ile ilgili olarak literatürde çalışmaya rastlanmamıştır.

O'Donoghue ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada (102), AKS tanısı almış hastalar, serum H-FABP değeri 8 ng/dl ve üzeri ($n= 332$) olanlar ve serum H-FABP < 8 ng/dl ($n=1955$) olanlar olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmış ve 10 ay süre ile izlenmiştir. On ay içindeki gelişen kardiyak nedenli ölüm, tekrar MI geçirme ve KKY gelişimi açısından bu 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

O'Donoghue ve ark.'ın yaptığı aynı çalışmada (102) AKS tanısı almış hastalar, serum H-FABP >16 ng/dl ($n= 166$) olanlar, serum H-FABP değeri 8 ile 16 arasında ($n=166$) olanlar ve H-FABP < 8 ng/dl ($n=1955$) olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve 10 ay süre ile izlenmiş. 10 ay içindeki gelişen kardiyak nedenli ölüm, tekrar MI geçirme ve KKY gelişimi açısından serum H-FABP > 16 ng/dl üzerinde olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Suzuki ve ark.'ın yaptıkları retrospektif çalışmaya göre (103) AKS tanısı almış 90 hasta kalitatif olarak H-FABP pozitif (n=56) ve negatif (n=34) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmış ve bu 2 grup 30 gün içindeki gelişen ölüm, tekrar MI geçirme ve dekompanse KKY gelişimi açısından Cox Oransal Risk Metodu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,005$).

McCann ve ark.'ın yaptıkları prospektif çalışmaya göre (104) iskemik göğüs ağrısı ile koroner yoğun bakıma ünitesine yatırılan (n=664) hastaları 1 yıl boyunca takip etmişler 1 yıl içinde kardiyak olay geçirenler ve kardiyak bir olay geçirmeyenler olmak üzere 2 ayrı gruba ayırmışlar ve 2 grup arasında H-FABP ve Troponin-T değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0,001$, $p<0,001$).

Viswanathan ve ark.'ın yaptıkları prospektif çalışmaya göre acil servise başvuran AKS şüpheli 955 hasta 48 hafta boyunca takip edilmiştir. Hastalar serum H-FABP değerlerine göre 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Serum H-FABP $<3,27$ ng/dl Grup-I, H-FABP $3,27-6,48$ ng/dl Grup-II, H-FABP $6,49-12,77$ ng/dl Grup-III ve H-FABP $>12,77$ Grup-IV olarak değerlendirilmiştir. 48 hafta sonunda kardiyak nedenli ölüm ve MI geçiren hasta sayılarına göre Grup-III ve Grup-IV ile Grup-I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,0001$, $p<0,0001$). Ayrıca hastaların KAH öyküsü olup olmamasına göre Grup-IV ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$) (105). Bu bize hastalardaki KAH öyküsünün bizim çalışmamızda da olduğu gibi KAH'ın prognozunu değerlendirmek adına anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Viswanathan ve ark.'ın aynı çalışmalarında Troponin-T değerlerinin pozitif olduğu hastalar dışlanarak geriye kalan 756 hasta serum H-FABP değerlerine göre tekrardan 4 ayrı gruba ayrılmıştır. 48 hafta sonunda kardiyak nedenli ölüm ve MI geçiren hasta sayılarına göre Grup-III ve Grup-IV ile Grup-I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,0001$, $p<0,0001$) (105).

Viswanathan ve ark.'ın aynı çalışmalarında acil servise başvuran AKS şüpheli 955 hasta, 48 hafta boyunca takip edilmiştir. Hastalar serum Troponin -T değerlerine göre 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Serum Troponin-T $0,00-0,02$ ug/l arası Grup-I,

Troponin-T 0,03-0,08 ug/l arası Grup-II, Troponin-T 0,09-3,04 arası Grup-III ve Troponin-T >3,04 ug/l Grup-IV olarak değerlendirilmiştir. 48 hafta sonunda kardiyak nedenli ölüm ve MI geçiren hasta sayılarına göre Grup-III ve Grup-IV ile Grup-I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,0001$, $p<0,0001$) (105).

Viswanathan ve ark.'ın bu çalışmaları serum H-FABP değerleri ile Troponin-T değerlerinin KAH'da uzun dönem mortalitenin değerlendirilmesi açısından önemli olduğu göstermekle beraber H-FABP'nin Troponin-T'den bağımsız bir prognostik bir serum biyomarkeri olduğunu göstermektedir (105).

Ishii ve ark.'ı AKS tanısı ile yatışı yapılan ($n=328$) hastaları serum H-FABP değerlerine göre 9,8ug/l ve altı Grup-I ve 9,8 ug/l'in üzeri Grup-II olmak üzere 2 ayrı gruba ayırmışlar ve 6 ay hastaları takip etmişler. 6 ay sonunda kardiyak mortalite H-FABP değeri 9,8ug/l üzerinde olan gruba diğer grub arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark çıkmıştır ($p<0,0001$) (106).

Ishii ve ark.'ın aynı çalışmasında Troponin-T ve H-FABP'nin beraber yükseldiği hastalar ile yalnız Troponin-T yükseklği olan hastalar arasında 6 ay sonunda kardiyak nedenli mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,0001$) (106).

Bizim çalışmamızda KAH ciddiyeti yüksek olan hasta grubu (Grup 2) ortalama Troponin-T değerleri ile KAH ciddiyeti düşük olan hasta grubu (Grup 1) ortalama Troponin-T değerleri arasında sayısal olarak fark vardır (Grup 1=2,011ng/ml Grup 2=3,825ng/ml). Bununla birlikte çalışmamızda bu 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,005$). Literatürde yer alan Troponin-T ile KAH'da uzun dönem mortaliteyi değerlendirebileceği bilgisi bizim çalışmamızda istatistiksel olarak ters düşmekle beraber bu iki çelişkinin çalışmamızdaki Grup 1'deki hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

AMI'na bağlı sarkolemmal hasarın bir belirteci olan H-FABP, AMI'nın 1-3.saatlerinde artış gösterip, 6-8 saat içinde en üst seviyeye ulaşarak 24-36 saat içinde normal seviyelerine döner (15). Bu plazma kinetiği ve salınım özelliği ile H-FABP,

AKS tanısında önemli bir kardiyak belirteç olmasının yanında literatürdeki bu çalışmaların ve bizim çalışmamız ışığında akut koroner sendrom tanısı almış hastaların uzun dönem mortaliteleri ve prognozlarını değerlendirmede de yeni bir kardiyak marker olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ayrıca salınım özelliği nedeniyle kardiyak nekrozun başlamasından sonraki 2. Saat gibi çok erken dönemde bile KAH'ın yaygınlığı ve ciddiyetini değerlendirilebilmeye yardımcı olmaktadır. Bu özelliği ile de Troponin-T ve CKMB gibi biyomarkerların önüne geçmektedir.

Literatürde KAH'ın uzun dönem mortalitesini değerlendirmek amacıyla tek bir biyomarker yerine ikili veya üçlü biyomarker bakılmasının daha anlamlı olduğu da vurgulanmaktadır.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve literatürdeki çalışmalardan edindiğimiz veriler ışığında, H-FABP ile KAH ciddiyeti arasında bir ilişki mevcut olup, bu bulgunun daha geniş ölçekli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

6. SONUÇLAR

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır (100).

Geçtiğimiz on yıl içinde, inflamasyonun arterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına ilişkin kanıtlar toplanmış ve bütün bunlar inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıklara karşı taşınan bireysel riskin tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur (18). Mevcut risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması, gerçekleşen tüm koroner arter hastalığı (KAH) olgularının ve uzun dönemde meydana gelen kardiyak ölümlerin ve komplikasyonların sadece yarısını açıklayabilir. Bu yetersizlik, klasik risk faktörlerinin tahmin gücüne katkıda bulunabilecek yeni biyomarkerlerin tanımlanmasına yönelik yoğun bir ilgiyi tetiklemiştir (101). Görülmektedir KAH ciddiyetini ve prognozlarını erken dönemde belirleyebilmek adına klinik ihtiyacı karşılayan non-invaziv, kolayca tekrarlanabilir bir tekniğe gereksinim vardır.

Erken dönem kardiyak nekroz belirteci olan H-FABP'nin literatürleride gözden geçirerek KAH ciddiyeti ve yaygınlığı açısından bilgi verici olabileceğini düşündük. Bu nedenle çalışmamızda, kardiyak nekroz belirteçlerinin yüksek olduğu akut koroner sendrom hastalarında H-FABP ile Gensini skoru ile bakılan KAH ciddiyetinin ilişkisini araştırmayı planladık.

Bu çalışma 05.12.2008 ile 24.02.2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr Rıdvan Ege Hastanesi acil servisinden, koroner yoğun bakımına AKS tanısı ile tedavi amaçlı yatırılan 735 hastanın hastane dosyaları retrospektif incelenerek planlandı.

Kardiyak nekroz belirteçleri pozitif olan 50 AKS'lu hasta koroner anjiyografi sonrası hesaplanan Gensini skorlarına göre KAH ciddiyetlerine göre düşük KAH ciddiyeti (Grup 1 n=16) ve yüksek KAH ciddiyeti (Grup 2 n=34) olmak üzere 2 ayrı

gruba ayrıldı. Bu çalışmada gruplar arasında kardiyak nekroz belirteçleri olan H-FABP, CKMB, Troponin-T değerleri karşılaştırıldı. Çalışmamız sonucunda yüksek KAH ciddiyetine sahip olan hasta grubunda (Grup 2) ile düşük KAH ciddiyetine sahip olan hasta grubuna (Grup 1) göre serum H-FABP değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu tüm hastalarda Gensini skoru ile serum H-FABP değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve literatürdeki çalışmalardan edindiğimiz veriler ışığında, H-FABP ile KAH ciddiyeti arasında bir ilişki mevcut olup, H-FABP'in kardiyak hasarın erken döneminde bile KAH'ın yaygınlığı ve ciddiyeti açısından bilgi verebileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak serum H-FABP düzeylerinin kardiyovasküler risk prediktörü olarak kullanılmasını öngören çalışmalara, AKS hastalarında tanı, girişim ihtiyacının belirlenmesi, koroner arter hastalığının ciddiyetinin öngörülmesine yönelik daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

7. ÖZET

Amaç: Aterosklerotik süreç yavaş ve sinsi ilerler, plağın rüptüre olması ile gelişen AKS ile sonuçlanır. AKS’da kardiyak nekroz belirteçleri ancak geri dönüşümsüz hücre hasarı ortaya çıktıktan sonra dolaşıma salınmaktadır. Kardiyak nekroz belirteçlerinden H-FABP doku hasarına yanıt olarak miyokardan hızla salınan 14–15 Kd ağırlığında düşük molekül ağırlıklı sitozolik proteinlerdir. Bu çalışmada amacımız H-FABP ile Gensini skoru ile hesaplanan KAH ciddiyetinin ilişkisini araştırmak

Yöntem: Bu çalışma 05.12.2008 ile 24.02.2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr Rıdvan Ege Hastanesi acil servisinden, koroner yoğun bakımına AKS tanısı ile tedavi amaçlı yatırılan 735 hastanın hastane dosyaları retrospektif incelenerek planlandı. Kardiyak nekroz belirteçleri pozitif olan 50 AKS’lu hasta koroner anjiyografi sonrası hesaplanan Gensini skorlarına göre KAH ciddiyetlerine göre yüksek KAH ciddiyeti (n=34) ve düşük KAH ciddiyeti (n=16) olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı. H-FABP değerlerinin ölçümü için üretici firma tarafından (Rennesens GmbH Berlin, Almanya) CardioDetect Med adı verilen hasta başı testi kullanılmıştır. Yine aynı üretici firmanın Cardiodetect Quant (Rennesens GmbH Berlin, Almanya) cihazı H-FABP konsantrasyonlarının kantitatif olarak (7ng/dl -100ng/dl) ölçümü sağlanmıştır. Bu çalışmada elde edilen veriler PASW istatistik paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir

Sonuçlar: Yüksek KAH ciddiyetine sahip olan hasta grubunda (Grup 2), düşük KAH ciddiyetine sahip olan hasta grubuna (Grup 1) göre serum H-FABP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,05$). Bununla birlikte kardiyak nekroz belirteçlerinin pozitif olduğu tüm hastalarda Gensini skoru ile serum H-FABP değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($r:0,925$ $p<0,001$).

Tartışma: Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre H-FABP ile KAH ciddiyeti arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş ve H-FABP’in kardiyak hasarın erken döneminde bile KAH’in ciddiyeti açısından bilgi verebileceğini ortaya konmaktadır. AKS hastalarında KAH ciddiyetinin öngörülmesine yönelik daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Koroner Sendrom, H-FABP, Gensini Skoru

8. SUMMARY

Purpose: The atherosclerotic process develops slowly and sneakily and results with ACS (Acute Coronary Syndrome) developed upon the rupture of the plaque. The cardiac necrosis markers in ACS are released to the circulatory after irreversible cell injury occurred. H-FABP, as the markers of cardiac necrosis, are the cytosolic proteins in 14-15 Kd low molecule weight released rapidly from myocardium as the reply to the tissue injury. The purpose of this study is to research the relationship between H-FABP and severity of CAD (Coronary Artery Disease) calculated according to Gensini score.

Method: This study was planned by retrospective examining the hospital files of 735 patients taken from emergency service and hospitalized in coronary intensive care unit of Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi for treatment upon ACS diagnosis. 50 patients with ACS, whose cardiac necrosis markers were positive, were separated into 2 groups according to the severity of CAD as high CAD severity (n=34) and low CAD severity (n=16) according to Gensini scores calculated after coronary angiography. The Point of care (POC) test was used which was named as CardioDetect med by the manufacturer firm (Rennesens GmbH Berlin, Germany) for the measure of H-FABP values. Again, the quantitative measure of H-FABP concentrations (7ng/dL – 100ng/dL) were made by using Cardiodetect Quant (Rennesens GmbH Berlin, Germany) device of the same manufacturer firm. The data obtained from this study were evaluated with the help of PASW statistic packet programme.

Results: A significant statistical difference ($p<0,05$) was determined in the patient group with high CAD severity (Group 2) in terms of serum H-FABP compared to the patient group with low CAD severity (Group 1) in terms of serum H-FABP values. In addition to this, a meaningful correlation ($r:0,925$ $p<0,001$)

was found between Gensini scores and serum H-FABP values in all patients whose cardiac necrosis markers were positive.

Discussion: According to the results obtained from the study, it was determined that there was a serious relationship between H-FABP and CAD severity and H-FABP may provide information related to CAD severity even in the early period of the cardiac injury. The comprehensive and prospective studies are also needed in order to anticipate CAD severity in ACS patients.

Key Words: Acute Coronary Syndrome, H-FABP, Gensini Score

9. KAYNAKLAR

- 1- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
- 2- Mann JM, Davies MJ, Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 928-931
- 3- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:242-250
- 4- Hollander JE. Acute Coronary Syndromes: Acute myocardial Infarction and Unstable Angina. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2004. 343-351.
- 5- Solinas L, Raucci R, Terrazzino S, et al. Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in north-eastern Italy. *Ital Heart J* 2003; 4 (5): 318–324.
- 6- Karlson BW, Wiklund I, Bengtson A, Herlitz J. Prognosis and symptoms one year after discharge from the emergency department in patients with acute chest pain. *Chest*. 1994; 105 (5):1442–1447.
- 7- Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline No. 10 Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1994.
- 8- Theroux, Nanette K., Wenger and James Patrick Zidar Hani Jneid, A. Michael Lincoff, Eric D. Peterson, George J. Philippides, Pierre Donald E. Casey, Jr, Steven M. Ettinger, Francis M. Fesmire, Theodore G. Ganiats, R. Scott Wright, Jeffrey L. Anderson, Cynthia D. Adams, Charles R. Bridges, Interventions, and Society of Thoracic Surgeons Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Patients With Unstable Angina/NonST-Elevation

Myocardial Infarction 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 57:1920-1959

- 9- Aldous SJ, Richards MA, Cullen L, Troughton R, Than M. A New Improved Accelerated Diagnostic Protocol Safely Identifies Low-risk Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Acad Emerg Med.* 2012 May;19 (5):510-516.
- 10- Collinson P.O, Premachandram S, Hashemi K, et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ* 2000; 324: 1702–1705.
- 11- Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatin kinase. *J Clin Invest* 1978;6:1048–1056.
- 12- Alhadi HA, Fox KAA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty acid binding protein. *QJ Med* 2004; 97: 187–198
- 13- Tsuji R, Tanaka T, Sohmiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993; 41: 209-217.
- 14- Panteghini M, Bonora R, Pagani F, et al. Heart fatty acid-binding protein in comparison with myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997; 43: 157.
- 15- Cavus U, Coskun F, Yavuz B Heart-type, fatty-acid binding protein can be a diagnostic marker in acute coronary syndromes. *J Natl Med Assoc.* 2006 Jul;98 (7):1067-70.
- 16- Mad P, Domanovits H, Fazelnia C, Stiassny K Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *QJM.* 2007 Apr;100 (4):203-210.

- 17- Bruins Slot MH, van der Heijden GJ, Rutten FH Heart-type Fatty acid-binding protein in Acute Myocardial infarction Evaluation (FAME): background and design of a diagnostic study in primary care. BMC Cardiovasc Disord. 2008 Apr 15;8:8
- 18- Kelly AE, Gensini GG. Coronary arteriography and left-heart studies. Heart Lung. 1975 Jan-Feb;4 (1):85-98
- 19- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983; 51: 606.
- 20- Kumar A and Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc. 2009; 84: 1021-1036
- 21- Onat A, Karabulut A, Esen AM, Uyarel H, et al. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 2006;34:149-150.
- 22- Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri. 2006. Turk Kardiyoloji Derneği Web site. Available at: www.tkd-online.org/link/TKdUlusalKalpSagligiPolitikasi.pdf
- 23- Pozen MW, D'Agustino RB, Selker HD. A predictive instrument to improve coronary care unit admission practices in acute ischemic heart disease; a prospective multicenter clinical trial. N Eng J Med 1984; 310: 1273-1278.
- 24- Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. JAMA 1986;255:2774-2779.
- 25- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010;362:2155-2165.
- 26- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maffrcci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Vande Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707-713.

- 27- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27:2285–2293.
- 28- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26
- 29- Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lušcher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- 30- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Authors/Task Force Members: Christian W. Hamm (Chairperson) (Germany)*, Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson)*, (France), Stefan Agewall (Norway), Jeroen Bax (The Netherlands), Eric Boersma (The Netherlands), Hector Bueno (Spain), Pio Caso (Italy), Dariusz Dudek (Poland), Stephan Gielen (Germany), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germany), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgium), Doron Zahger (Israel). *European Heart Journal* 2011; 32, 2999–3054
- 31- Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 210-247.

- 32- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics— 2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119: 480–486.
- 33- Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, et al. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA*. 2008; 300: 2022-2029.
- 34- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.
- 35- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874.
- 36- Alderman EL, Corley SD, Fisher LD et al. Five year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). CASS Participating investigators and staff. *Y Am Coll Cardiol* 1993;22:1141–1154.
- 37- Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699–708.
- 38- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-522.
- 39- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
- 40- Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335:191-203.
- 41- Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:164-170.
- 42- Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65:140-146.

- 43- O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:249-55.
- 44- Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:11-22.
- 45- Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008;103:398-406.
- 46- Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis* 2008;200:1-12.
- 47- Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92: 8264-8268.
- 48- Abdalla Abbas M, Guenther A, Galantucci S, Fawi G, Comi G, Kwan J, et al. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *Open Neurol J* 2008;2:20-24.
- 49- Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-423.
- 50- Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
- 51- Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51: 183-194.
- 52- Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79 (8 Suppl):1544-1551.

- 53- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
- 54- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
- 55- Dyslipidemia, atherosclerosis, and vulnerable plaques: the effect of atorvastatin on atherosclerosis and plaque structure Dr. Lale Tokgözoğlu *Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37: 1-6
- 56- Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91: 281-291.
- 57- Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread. *Am Heart J* 2008;156:1065-1073.
- 58- Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:61-69.
- 59- Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111:927-930.
- 60- Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-1890.
- 61- Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia; Edinburgh: Saunders Elsevier; 2008.
- 62- Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 2009 Jun;204 (2):476-482
- 63- British Heart Foundation. *Coronary Heart Disease Statistics, 2010 Edition* Department of heart public health University Of Oxford: British Heart Foundation.

- 64- He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 340:920, 1999.
- 65- Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. 2003 Jul 2;290 (1):86-97
- 66- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 Mar 11;355 (9207):865-72
- 67- Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 2001 Nov 1;345 (18):1291-1297
- 68- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 Dec 4;288 (21):2709-2716.
- 69- Vaughan CJ, Gotto AM, Jr. Update on statins. 2003. *Circulation* 2004; 110:886-892.
- 70- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139–1147.
- 71- Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094-1100.
- 72- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331: 417–424.
- 73- Thygesen K, Alpert JS, Garson A, et al. Myocardial infarction redefineda consensus document of the joint European Society of Cardiol / American College of Cardiology Committee for the redefinition of MI. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-969.

- 74- Topol EJ, Van de Werf F. Acute myocardial infarction. Topol EJ (ed): Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997;422-425.
- 75- Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In Braunwald E, ed. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, WB Saunders Co Ltd. 1997;1184-1288.
- 76- Hill JA, Pepine CS. Silent myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1988; 39: 213-219.
- 77- Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 275–283.
- 78- Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1-11.
- 79- Apple F.S, Wu A, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51 (5):810-24
- 80- Martin G.S., Becker B.N., Schulman G.: Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Jul;13 (7):1709-1712
- 81- Brogan GX Jr., Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994;24:665-671
- 82- Zimmerman J, Fromm R, Mayer D, et al. Diagnostic marker-cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-1677
- 83- Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-372

- 84- Glatz JF, Hermens WT. Fatty acid binding protein as a plasma marker for the early assesment of individuals with acute coranary syndromes. *Markes in Cardiology*, Chapter 13: 139-152.
- 85- Glatz JF, Van B_LSEN M, Paulussen RJ, Veerkamp JH. Release of fatty acid binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148-152.
- 86- Glatz JF, Van der Vusse GJ, Maessen JG, Van Dieijen-Visser MP, Hermens WT. Fatty acid binding protein as marker of muscle injury: experimental finding and clinical aplication. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 111:292-294.
- 87- Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34:1-66.
- 88- Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Release of heart type fatty acid binding protein into plasma after AMI in man. *Mol Celi Biochem* 1992; 116:155-162
- 89- Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig KWH, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assesment of the plasma ratio of miyoglobin over fatty acid binding protein. *Circulation* 1995; 92:2848-2854.
- 90- Gorski J, Hermens WT, Boravvski J, Mysliwiec M, Glatz JF. Increased fatty acid binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1997; 43:193-195.
- 91- Abe S, Okino H, Lee S, et al. Human heart type fatty acid binding protein. A sensitive and specific marker of coronary reperfusion *Circulation* 1991; 84: 291-293
- 92- Kragten JA, Vn Nieuwenhoven FA, Van Dieijen-Visser MP, et al. Distrubution of miyoglobin and fatty acid binding protein human cardiac autopsies. *Clin Chem* 1996;42:337-338

- 93- Evaluation of the diagnostic indices and clinical utility of qualitative cardiodetect® test kit in diagnosis of ami within 12 hours of onset of chest pain in the emergency department Hisamuddin NAR and Suhailan M International Journal of Emergency Medicine 2011, 4:67
- 94- Cardiodetect rapid test for the diagnosis of early acute myocardial infarction Yan Liang, Cangel P. Y. Chan, Kwan-ye Cheung, George W. H. Cautherley, Jan F. C. Glatz, Reinhard Renneberg & Jun Zhu Journal of Immunoassay and Immunochemistry Volume, issue 4, 2011;32 (4):342-52.
- 95- Cannon CP Diagnosis and management of patients with unstable angina Curr Probl Cardiol. 1999 Nov;24 (11):681-744.
- 96- Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Postload glycemia as a predictor for coronary atherosclerosis. Diabetes Care 2001;24:897-901.
- 97- Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronaryangiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. Am Heart J 1990;119:1262-1266.
- 98- Bülent GÖK (2006) ST yükselmesiz akut koroner sendromların erken tanısında kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı proteinlerin tanısal değeri [Diagnostic value of human heart type fatty acid-binding protein in non-ST elevation acute coronary syndromesYayımlanmamış doktora tezi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilimdalı
- 99- Oishi Y, Wakatsuki T, Nishikado A, Oki T, Ito S. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. Coron Artery Dis. 2000;11:77-81
- 100- Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. Circulation. 1998; 97:1095-1102.
- 101- de Korte CL, van der Steen AF, Cepedes EI, Pasterkamp G, Carlier SG, Mastik F, et al. Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. Phys Med Biol 2000; 45: 1465-75.

- 102- Michelle O'Donoghue, James A. de Lemos, David A. Morrow, Sabina A. Murphy, Jacqueline L. Buross, Christopher P. Cannon and Marc S. Sabatine Prognostic Utility of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Patients With Acute Coronary Syndromes *Circulation*. 2006;114:550-557
- 103- Masaru Suzuki, Shingo Hori, Shigetaka Noma, and Kenji Kobayashi Prognostic Value of a Qualitative Test for Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein in Patients With Acute Coronary Syndrome *Int Heart J* 2005; 46:601-606
- 104- McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, Smit B, Sharpe PC, Young IS, Adgey JA. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *Am J Cardiol*. 2009 Jan 1;103 (1):22-28
- 105- Karhik Viswanathan, Niamh Kilcullen, Christine Morell, Sue J. Thistlethwaite, Mohan U. Sivananthan, Tajek B. Hassan, Julian H. Barth and Alistair S. Hall Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Predict Long-Term Mortality and Re-Infarction in Consecutive Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome Who Are Troponin-Negative *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55; 2590-2598
- 106- Ishii, Yukio Ozaki, Jingchao Lu, Fumihiko Kitagawa, Takahiro Kuno, Tadashi Nakano, Yuu Nakamura, Hiroyuki Naruse, Yoshihisa Mori, Shigeru Matsui, Hisaji Oshima, Masanori Nomura, Kouji Ezaki and Hitoshi Hishida Prognostic Value of Serum Concentration of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Relative to Cardiac Troponin T on Admission in the Early Hours of Acute Coronary Syndrome *Junnichi Clinical Chemistry* 2005;51 (8):1397-1404

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı : Togay
Soyadı : Evrin
Doğum Yeri : Gaziantep
Doğum Tarihi : 18.11.1982
Görev Yeri : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD
Yabancı Dil : İngilizce
e-posta : togayevrin@yahoo.com

Tarih **Eğitim durumu**

1988-1993 Gazipaşa İlkokulu
1993-2000 Yusuf Kalkavan Anadolu Lisesi
2000-2006 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Doktorluğu Lisans Eğitimi
2008- ... Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Uzmanlık Eğitimi

Tarih **Akademik Ünvanları**

2006 Tıp doktorluğu lisans
2008 Acil Tıp Araştırma Görevlisi

Tarih **İş Tecrübesi**

2008-2012 Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Araştırma Görevlisi

11. EK

AKS ve H-FABP

Hastanın Adı soyadı:

Protokol No:

Geliş Tarihi:../.../200

Hastanın yaşı:

Cinsiyeti: E / K

Geliş Saati:

Ağrının başlangıç saati:

Ağrının süresi:.....dk

Risk faktörleri:

HT:	Var ()	yok ()	yıl
İskemik kalp hastalığı:	Var ()	yok ()	yıl
Hiperlipidemi:	Var ()	yok ()	yıl
DM:	Var ()	yok ()	yıl
İlaç:			
Sigara:	Var ()	yok ()	

Soygeçmiş(özellikle kalp hastalıkları sorgulanacak):

EKG: ST elevasyonu, ST depresyonu, Dal bloğu, T dalga inversiyonu, Aritmi veya pacing,
Normal EKG, Spesifik değişiklik yok

BK: Acil Servis

Troponin T-I: H-FABP:

CK CKMB:

BUN: KREATİN:

AS Tanı:

Kardiyoloji Klinik Tanı:

Anjio Raporu:

Dahil edilme kriterleri Göğüs Ağrısı EKG bulgusu olan

Göğüs Ağrısı EKG bulgusu olmayan

NOT: -Her forma hastanın 1 adet iyi çekilmiş EKG'si eklenecektir.