

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI



**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
KALP TİPİ YAĞ ASİD BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP)
DÜZEYİNİN AKUT KORONER SENDROM RİSK
SKORLARI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur KÜÇÜK

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Burak ALTUN**

Çanakkale, 2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
KALP TİPİ YAĞ ASİD BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP)
DÜZEYİNİN AKUT KORONER SENDROM RİSK
SKORLARI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur KÜÇÜK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Burak ALTUN

Çanakkale, 2017

ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı
tarafından TTU-2016-756 Nolu proje ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından DR. Uğur KÜÇÜK'ün **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26.12.2016

TEZ KONU BAŞLIĞI

Akut koroner sendromlu hastalarda kalp tipi yağ asid bağlayıcı protein (H-fabp) düzeyinin akut koroner sendrom risk skorları ile ilişkisi

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Burak ALTUN

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Doç.Dr.Burak ALTUN

Doç.Dr.Bahadır KIRILMAZ

Doç.Dr.Hasan GÜNGÖR

İmzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 05/01/2017 tarih ve 1/01/02 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Yrd.Doç.Dr. Mustafa Kemal TAŞ
Dekan V.

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanlık eğitimimde emeği geçen Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen tez sorumlum Doç. Dr. Burak Altun'a, tez hastalarımın biyokimya parametrelerinin laboratuvar aşamasında yardımları için Yrd. Doç. Dr. Hakan Türkön'e ve istatistik verilerinin yorumlanmasında yardımları için Dr.Mehmet Arslan'a teşekkür ederim.

Aldığım her kararda bana destek olan eşime, bana mutlulukların en güzelini yaşatan oğlum Mustafa Kerem'e ve evlatları olmaktan gurur duyduğum aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Uğur KÜÇÜK

ÖZET

Amaç: Akut koroner sendrom (AKS) tanılı hastalarda kalp tipi yağ asit bağlayıcı proteinin (H-FABP) koroner arter hastalığının (KAH) yaygınlığı, ciddiyeti ile olan ilişkisini ve erken tanı koymada kullanılabilirliğini araştırdık.

Yöntem: Biz çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi acil servisi ve kardiyoloji kliniğine başvurup evrensel kılavuzlarda (European Society of Cardiology ve American Heart Association da) tanımlandığı gibi AKS tanısı almış olan ve yine bu kılavuzlardaki öneriler doğrultusunda tanı ve tedavi amaçlı koroner anjiyografi (KAG) yapılması planlanan 110 hasta aldık. Bu hastalardan hastanemize ilk başvuru anı ve 6.saatte kan alınarak tıbbi biyokimya laboratuvarına gönderildi. Elisa yöntemi ile HK401 HUMAN H-FABP kiti kullanılarak H-Fabp düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Başvuru anında baktığımız kardiyak markırlar içerisinde sensivitesi en yüksek olarak H-fabp %82,7, spesifitesi %83,3, pozitif prediktif değeri %97,6, negatif prediktif değeri %37,0, test güvenilirliği %82,7 idi. 6.saat bakılan H-fabp için sensivite %78,6, spesifite %100,0, pozitif prediktif değer %100,0 negatif prediktif değer %36,4, test güvenilirliği %80,9 du.

Hastaların başvuru anında bakılan H-fabp'in pozitif veya negatif olmasına göre sınıflandırdığımızda her iki grupta da Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), SYnergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery (SYNTAX) ve Gensini risk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p: 0,056, p:0,791, p: 0,278). H-fabp pozitif olan grupta Grace risk skoru ve Gensini risk skoru daha yüksek olmasına rağmen; H-fabp negatif hasta grubunda Syntax risk skoru daha yüksekti.

Hastaların 6.saat bakılan H-fabp'in pozitif veya negatif olmasına göre sınıflandırdığımızda H-fabp pozitif olan grupta Grace ve Gensini risk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (p: 0,003, p: 0,011); Syntax risk skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,984).

Sonuç: H-fabp'in kardiyak risk skorları ile olan ilişkisini göstermiş olmakla birlikte, AKS'li hastaların prognozunu değerlendirmede kullanılabilirliğini ve H-fabp'in hem erken tanıda hem de geç başvurularda spesifitesi %100,0 olduğundan kesin tanıda kullanılacak kardiyak markır olduğunu gösterdik. Çalışmamızın bilime katkısı bulunmakla birlikte, bu konuda daha geniş katılımlı çalışmaların yapılmasında gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp tipi yağ asit bağlayıcı protein, akut koroner sendrom

ABSTRACT

Introduction: We investigated the use of cardiac fatty acid binding protein (H-FABP) in the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) and its relation to the prevalence, severity, and early diagnosis of coronary artery disease (CAD).

Methods: In our study, we received 110 patients who were admitted to Çanakkale Onsekiz Mart University emergency department and cardiology clinic and who were diagnosed with ACS as defined in the universal guidelines (European Society of Cardiology and American Heart Association) and who were also scheduled to undergo coronary angiography (CAG) for diagnosis and treatment in accordance with the recommendations in these guidelines. From these patients, the first time they applied to the hospital and 6 hours later blood sample was taken and sent to our medical biochemistry laboratory. H-FabP levels were measured using the HK401 HUMAN H-FABP kit by Elisa method.

Results: Among the cardiac markers we looked at at the time of admission, the highest sensitivity was H-FABP 82.7%, specificity 83.3%, positive predictive value 97.6%, negative predictive value 37.0% and test reliability 82.7%. At 6th hour for H-FABP, Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and test reliability were 78.6%, 100.0%, 100.0%, and 80.9%, respectively we classified the patients according to whether the H-FABP was positive or negative at the time of admission. Both groups had no statistically significant relationship with the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), SYnergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery (SYNTAX) and Gensini risk scores ($p: 0,056$, $p:0,791$, $p: 0,278$). Although the Grace and Gensini risk scores were higher in the H-FabP positive group, Syntax risk score was higher in H-FabP negative patient group. When we classify the patients according to whether they are positive or negative for H-FABP at 6th hour, we found a statistically significant relationship between Grace and Gensini risk scores ($p: 0,003$, $p: 0,011$) in H-FabP positive group; There was no statistically significant relationship with Syntax risk score ($p: 0,984$).

Discussion: We have demonstrated that since the association of H-FABP with cardiac risk scores, H-FABP could be used to assess prognosis of patients with ACS and since H-FABP has 100% specificity in both early-onset and late-onset patients it's a cardiac marker that could be used in definitive diagnosis. It is necessary to carry out more extensive studies in this field.

Key Words: Heart-type fatty acid binding protein, acute coronary syndrome

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARDİYOvASKÜLER HASTALIKLAR VE ATEROSKLERoz.....	3
2.2. ATEROSKLERozUN BAŞLAMASI.....	4
2.2.1. Hücre Dışı Lipit Birikimi.....	4
2.2.2. Lökosit tutulumu.....	5
2.2.3. Ateromun gelişimi.....	6
2.2.4. Hücre Dışı Matriks.....	7
2.3. AKUT KORONER SENDROMLAR.....	8
2.4. KARDİAK HASARI GÖSTEREN MARKIRLAR.....	11
2.4.1. Kreatinin Kinaz ve İzofomları.....	11
2.4.2. Troponinler.....	12
2.4.3. Kalp kasına özgü yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP).....	12
2.5. AKUT KORONER SENDROMLARDA RİSK SKORLARI.....	14
2.5.1. GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk skoru.....	14

2.5.2. Gensını Skorlaması	17
2.5.3. Syntax Skoru.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. GEREÇ	20
3.2. YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKÇA.....	35

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
AST	: Aspartat aminotransferaz
CK	: Kreatin kinaz
DKH	: Düz kas hücresi
EKG	: Elektrokardiyografi
EPH	: Endotel progenitör hücre
CABG	: Aortokoroner Bypass ameliyatı
GRACE	: Global Registry of Acute Coronary Events
H-FABP	: Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein
Hs-CRP	: Yüksek duyarlıklı C- reaktif protein
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü
K	: Potasyum
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein
MKO	: Major kardiyak olay
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
Na	: Sodyum

- PKG** : Perkütan koroner girişim
- STYME** : ST yükselmeli miyokard infarktüsü
- STYzME** : ST yükselmez miyokard infarktüsü
- SYNTAX** : SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery
- Tn** : Troponin
- Tn I** : Troponin I
- Tn T** : Troponin T
- Tn C** : Troponin C
- USAP** : Kararsız anjina pektoris
- VEBFR2** : Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
- VCAM-1** : Vasküler hücre adhezyon molekülü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Aterosklerozun mekanizması ve rol alan yapılar	6
Şekil 2.2. Aterosklerozun gelişim evreleri	8
Şekil 2.3. Grace risk skor modeli parametreler görseli	14
Şekil 2.4. Gensini risk skorunda koroner anatomiye göre katsayı görseli	18
Şekil 2.5. Syntax risk skorunda koroner anatomiye göre katsayı görseli	19
Şekil 4.1. Başvuru anında kardiyak markır pozitifliği olan hasta sayısı	26
Şekil 4.2. Kardiyak markır değerleri için ROC eğrisi	26

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Klinik sebebe göre yeni miyokart enfarktüsü sınıflaması	10
Tablo 2.2.	Grace risk skoruna göre mortalite yüzdeleri.....	15
Tablo 2.3.	Grace risk skor parametrelerinin aldığı puanla	16
Tablo 2.4.	Gensini riskskorunda darlık yüzdesine göre alınan puanlar.....	17
Tablo 4.1.	Kardiyak markırların cut-off değerleri.....	22
Tablo 4.2.	Hastaların klinik ve demografik özellikleri	22
Tablo 4.3.	Hastaların laboratuvar değerleri.....	23
Tablo 4.4.	Hastaların başvuru ve 6.saat bakılan kardiyak markır sonuçları.....	24
Tablo 4.5.	Başvuru anındaki bakılan kardiyak markırların sensitivite ve spesifitesi	25
Tablo 4.6.	6.saat bakılan kardiyak markırların sensitivite ve spesifitesi	25
Tablo 4.7.	Hastaların Syntax skoruna göre dağılımı	27
Tablo 4.8.	Hastaların Grace risk skoruna göre dağılımı.....	27
Tablo 4.9.	Hastaların Gensini risk skoruna göre dağılımı	28
Tablo 4.10.	Başvuru anında bakılan H-FABP'ın kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi	28
Tablo 4.11.	6.saat bakılan H-FABP'ın kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi.....	29
Tablo 4.12.	Grace risk skoru ile H-FABP değerlerinin ilişkisi	29
Tablo 4.13.	Başvuru anında bakılan Troponin I'nın kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi.....	29
Tablo 4.14.	6. Saat bakılan Troponin I'nın kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi.....	30

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olan KAH yaşamın erken dönemlerinde koroner arterlerde yağlı çizgilenmeler olarak başlamaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte bütün alanlarda olduğu gibi kardiyoloji alanında da tanı ve tedavi modaliteleri sayesinde AKS'li hastalarda sağkalımın artması hastalıkların erken tanı ve risk faktörlerinin modifikasyonu önem kazanmaktadır (1).

AKS; St elevasyonlu miyokard infarktüsü (STYME), kararsız anjina pectoris (usap) ve St elevasyonsuz miyokard infarktüsünü (STYzME) içine alan klinik tablodur. STYME'de hastada tipik ağrı olmakla birlikte elektrokardiyografi (EKG) de st elevasyonu mevcuttur. STYzME'de ekg de st elevasyonu olmamakla birlikte kardiyak markır pozitifliği görülürken; USAP'ta hastada tipik ağrı mevcut olup kardiyak markırlarda yükselme beklenmez.

Hastaların tanı ve risk skorlamasında önemli yere sahip olan pek çok biyokimyasal belirteçler (ALT, CK-MB, LDH,) vardır. Yeni gelişen biyokimyasal belirteçler AKS'de patofizyolojiyi daha iyi tanımamıza ve spesifik tedavi geliştirmemize gerekse de risk değerlendirmesinde daha iyi tamamlayıcı bilgiler verirler. Biz kendi çalışmamızda evrensel klavuzlarda (European Society of Cardiology ve American Heart Association da) tanımlandığı gibi AKS tanısı konulup tanı ve tedavi amaçlı KAG yapılacak hastaları aldık. Çalışmaya aldığımız bu hastalarda AKS'de pozitif olan H-fabp'ın AKS risk skorları ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

İlk kez 1988 yılında akut miyokart enfarktüsü (AMI) hastalarda, hasarlı miyokarttan salındığı gösterilen H-fabp düşük molekül ağırlıklı, sitozolik, eriyebilir enzim yapısında olmayan bir proteindir (2). Miyokart iskemisine bağlı olarak erken dönemde kalp dokusundan salınır ve plazmada konsantrasyonu artar.

MI semptomlarının başlangıcından sonra 1.5 saat içinde kanda yükselmeye başlar, 6-8 saatte pik yapar ve 24-36 saatte tamamen kaybolur (3-5).

AKS'de hastaların ölüm riskini hesaplamada güncel olarak Grace, Syntax, Gensini skorları kullanılmaktadır.

Syntax skoru koroner lezyonlarının zorluğunun değerlendirilmesinde kullanılan lezyonla ilişkili anjiyografik skor sistemidir. KAH'ı olan hastalarda mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde, ayrıca revaskülarizasyon şeklinin (CABG veya PKG) kararını vermede yardımcıdır. Skor sol ana koroner ve üç damar hastalarında lezyonların anatomik kompleksitesini derecelendirmede yardımcı olur. PKG ile tedavi edilen hastalarda serebrovasküler ve kardiyak olayları öngörmeye bağımsız bir skorlamadır. PKG sonrası gelişebilecek istenmeyen olaylar açısından yüksek riskli hastaları tespit ederek optimal revaskülarizasyon yönetimini kolaylaştırır (6).

Gensini risk skorlaması anjiyografik stenoz derecesine göre puan verilmektedir. Gensini skoru, KAH'ın yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan bir parametredir (7). Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır. 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. 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. Sonuç olarak damar ve stenoz skorlaması sonucu çarpımı bize Gensini risk skorunu verir.

GRACE risk skoru ise hastane içi ve ilk 6. aydaki mortaliteyi tahmin etmemize olanak sağlamaktadır. Hastanın yaşı, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, ST depresyonu varlığı, başvuru anındaki kardiyak biyobelirteçler ve başvuru anındaki Killip sınıflaması gibi değişkenler kullanılır. Grace skoru 140 ve üzeri olması durumunda hastaya 24 saat içerisinde KAG yapılması, 140 ve altı durumunda ise 24-72 saat içerisinde KAG yapılması kararı vermede kullanılan parametrelerden biridir (8).

Çalışmamızda AKS'li hastalarda H-fabp'in KAH'ın yaygınlık ve ciddiyeti ile olan ilişkisini ve erken tanı koymada kullanılabilirliğini değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE ATEROSKLEROZ

Dünya genelinde sağlıktaki hızlı gelişmeler ve yaşam standartlarının değişmesi yaşam beklentisini uzatmıştır. Yaşlı nüfusun artışıyla birlikte kalp hastası birey sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada ölüm nedenleri (hipertansif hastalıklar, serebro-vasküler hastalık, solunum sistemi hastalıkları,malignite) arasında listenin ilk sırasındadır. Bununda büyük çoğunluğunu KAH oluşturur (9). Teknolojik gelişmelerin sunduğu kolaylıklar çoğu insanı fiziksel aktiviteden alıkoymuş ve sedanter bir yaşam kalp ve damar hastalıkları için risk faktörü haline gelmiştir.

Kalp damar hastalıklarının temeli ateroskleroz ile başlar. Fiziksel aktivitenin azalması aterosklerozun hızlı ilerleyişine neden olur. Ateroskleroz ve komplikasyonları sadece gelişmiş ülkeler için değil, dünya genelinde ölümün ve ciddi sakatlığın en önde gelen nedenidir (10).

Ateroskleroz anlam olarak; ateromların iç kısmının yumuşak, dış kısmının sert yapısından dolayı Yunanca athero (lapa) ve sclerosis (sertleşme) kelimelerinden türemiştir. Patogenezinde pek çok mekanizma rol alır. Endotel hasarı ile başlar ve ilerleyen evrelerde intima, media tabakalarıda katılır. Genç yaşlarda başlayıp orta ve ileri yaşlarda klinik sorunlar oluşturur. Küçük ve orta çaplı arterlerin kronik yavaş seyirli hastalığıdır.

Bu süreci daha iyi anlamak için normal arter yapısının bilinmesi gerekir. Normal arter yapısı; tunika intima, medya, adventisya ve arteriyel düz kas hücrelerinden oluşur. Bu yapıları açıklarsak;

Tunika intima tabakası en iç tabakadır ve iç yüzeyinde endotel hücreleri mevcuttur. Yüzeylerinde heparan sülfat bulundurlar.

Heparan sülfat antitrombin –III“ün kofaktörü olup böylece kanın akışkanlığı sağlanır ve trombüs oluşumu engellenir. Tunika intima tabakasında endotel progenitör hücreleri (EPH), CD34 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2 (VEBFR2) gibi belirteçler bulunur. EPH intimal bütünlük için gerekli olduğundan yaşla birlikte azalması ateroskleroz için zemin hazırlar (11-12).

Düz kas hücrelerinin (DKH) varlığı normal koroner arterler için kasılıp gevşemede rol oynarken; eğer koroner içi hastalık başlamışsa iskemiye neden olur.

Media tabakası: Orta tabakadır ve çoğunluğu DKH'dan oluşur. DKH'si aterosklerozda önemli yere sahip olan hücre dışı matriks sentezinde rol alırlar. Hem kasılma hem de dilatasyonda görev alırlar. Aterosklerozda anormal kasılmalar neticesinde iskemiye neden olurlar. DKH'nin yokluğu ise anevrizma ile sonuçlanır. Vaza vazorum ve sinir uçlarının yer aldığı adventisya tabakası ile ilgili çalışmalar daha çok hayvan deneyleridir ve mevcut bilgiler ışığında anevrizma oluşumuna katkısı olabileceği düşünülmektedir (13).

2.2. ATEROSKLEROZUN BAŞLAMASI

2.2.1. Hücre Dışı Lipit Birikimi

Aterosklerozun temeli yağlı çizgilenmelerle atılmış olur. Kişisel değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri ile çeşitli hücrelerin görev aldığı bir süreçtir. En önemli hücreler: endotel, makrofaj, düz kas hücreleri, trombosit ve T-lenfositlerdir. Risk faktörleri:

- 1- Yaş; erkekler için 45 yaş üstü kadınlar için 55 yaş üstü ya da menopoz
- 2- Hipertansiyon
- 3- Hiperkolesterolemi
- 4- Sigara

5- Aile öyküsü; birinci dereceden erkek akrabalarında 55 yaşından önce; birinci dereceden kadın akrabalarında ise 65 yaşından önce ani ölüm veya koroner arter hastalığı olmasıdır.

6- HDL-K düşüklüğü (<40 mg/dl)

Obezite, fiziksel inaktivite, subklinik ateroskleroz, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP), lipoprotein (a) diğer risk faktörleridir (14).

Ateroskleroz, LDL kolesterol başta olmak üzere diğer lipoproteinlerin hasarlı ya da sağlam vasküler endoteli geçip intima tabakasında toplanmasıyla başlar. Burada okside-LDL ile birlikte oluşan bir takım hücre ve sitokinlerin tetiklediği kronik inflamatuvar damar hastalığı başlar. İlerleyen evrelerde multifokal plak gelişimi gerçekleşir (15-16). Sonuçta hücre dışı lipit birikiminin temelleri atılmış olur.

2.2.2. Lökosit tutulumu

Lökositler hiperkolesterolemi ortamında endotele yapışırlar. Çok sayıda lipit depolayarak köpük hücrelerine dönüşürler (17). İnterselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), selektinler, vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) yardımıyla mononükleer fagositlerin ateromda birikmesini kolaylaştırırlar (18). İlerleyen evrelerde aterom büyür.

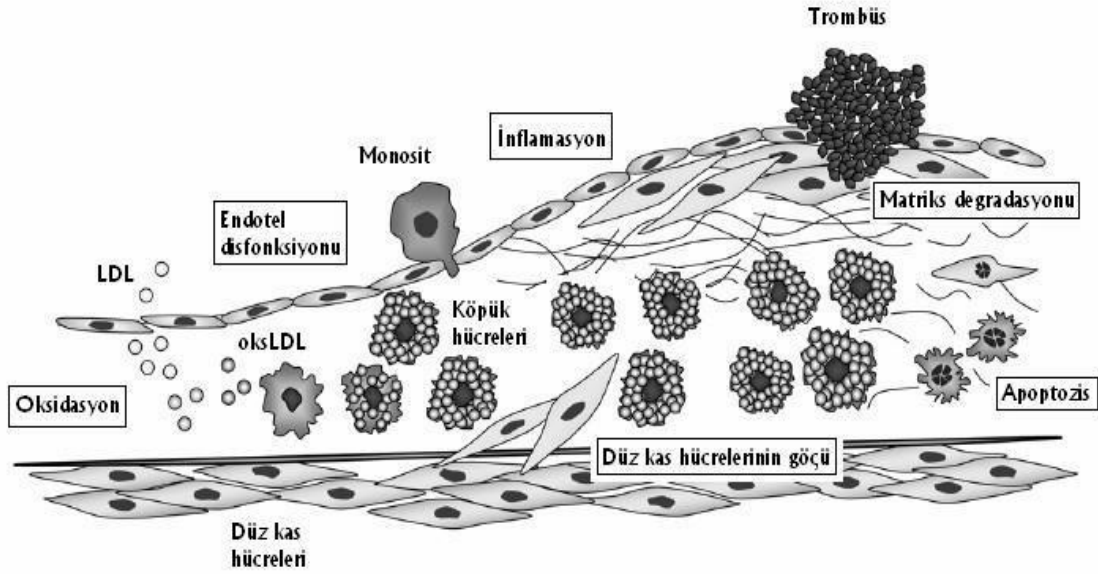
Büyüyen aterom gelişimini tamamlamak için hareket özelliğine ihtiyaç duyar. Endotelde biriken köpük hücrelerinin harekete başlamadan önce sinyal alması gerekir. Bu sinyal kemokinler dediğimiz protein molekülleri sayesinde olur (19-20). Her endotel tabaka böyle durumlarda monosit kemoatraktan proteini (MCP-1) üretir ve kemotaksis başlar.

2.2.3. Ateromun gelişimi

Oluşan köpük hücreler lipit depolamaya devam eder ve fagositik hücreler için kaynaktırlar. Ortama salınan oksidan türevleri inflamasyonu başlatır. Bir yandan da doğal bağışıklık hücreleri antiinflamatuvar ve apoptozu sağlar.

Bunlar olup biterken aterosklerozun temel taşlarından düz kas hücreleri çoğalmaya devam ederken, T hücreleri Fas ligand aracılığıyla düz kas hücrelerinin ölümünü neden olurlar (21-22). Bir yandan yapım bir yandan yıkım söz konusudur. oğalan DKH'leri normal mediyal DKH'lerinden morfolojik olarak ayrılır. Sayısal olarak az kontraktıl protein içerir. Bunun yerine kaba endoplazmik retikulum hakimdir.

B hücrelerinin ise aterosklerozdaki rolü net olmamakla birlikte araştırmalar devam etmektedir (23). Endotel hasarıyla başlayan süreç LDL kolesterolün depolanması, monositlerin bölgeye gelişi, köpük hücrelerinin ve yağlı çizgilerin oluşumu tamamlanınca düz kas hücre g ve çoğalımı başlar.



şekil 2.1. Aterosklerozun mekanizması ve rol alan yapılar (24)

2.2.4. Hücre Dışı Matris

Aterosklerotik plağın büyük çoğunluğunu hücre dışı matris oluşturur. Kollajenler ve proteoglikanlar büyük bir yüzdesini oluştururlar. Hücre dışı matriste tip I ve tip III gibi interstisyel kollajenler, versikan, agrekan, biglikan gibi proteoglikanlar yer almaktadır (25).

DKH'leri hücre dışı matrisi oluştururken; matris metalloproteinazları (MMP'lar) ve inhibitörleri plak miktarında rol alırlar (26).

Aterosklerotik plak ileriki dönemde vasküler yeniden biçimlenme, vazovazorum neovaskülarizasyonu, plak kalsifikasyonu, plak progresyonu evrelerinden geçer.

Plak gelişimi beş patolojik ve klinik faza ayrılır.

Faz 1: Çoğunluğu gençlerde izlenir ve üç tiptir.

- Tip 1 lezyonlar köpük hücrelerinden oluşur
- Tip 2 lezyonlar düz kas hücreleri, makrofaj, çok az hücre dışı lipid içerir.
- Tip 3 lezyonlar ise lipid, fibril ve bağ dokusunun çevrelediği düz kas hücrelerinden oluşur.

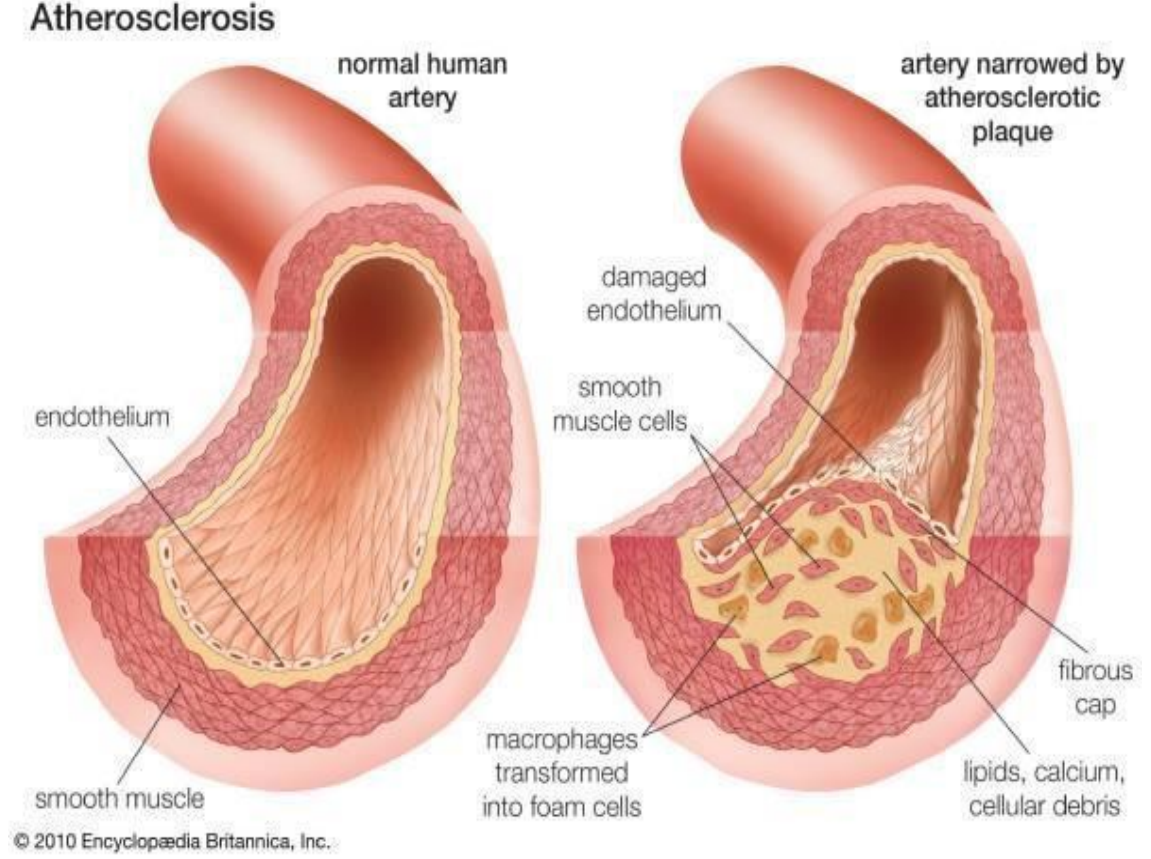
Faz 2: Çoğunlukla darlık oluşturmazlar. Yırtılma olasılıkları yüksektir. İki tipe ayrılırlar. Faz 1'in devamıdır.

- Tip 4 lezyonlar yoğun hücre dışı lipid ve etrafında fibroz kılıf vardır. Tip 5a lezyonlar hücre dışı lipid çekirdeğini saran fibröz kılıf içerir.

Faz 3: Erode ve yırtılmış Tip 4 veya 5a lezyonlardan oluşur. Akut komplike Tip 6 lezyonları içerir. Klinik sessizdir. Çünkü mural ve tıkaçıcı olmayan trombüse neden olur.

Faz 4: Devamlı tıkaçıcı trombüsün olduğu akut komplike Tip 6 lezyonlardır. Klinik çoğunlukla AKS ile ilişkilidir.

Faz 5: Anginaya neden olan Tip 5b (kalsifik) ve Tip 5c (fibrotik) lezyonlardır. Uzun süreli olduğundan kollateral oluşumuna olanak sağlar ve klinik çoğu zaman sessizdir (27).



Şekil 2.2. Aterosklerozun gelişim evreleri (28)

2.3. AKUT KORONER SENDROMLAR

Koronar arterin beslediği miyokard alanında iskeminin olduğu bütün durumlar AKS olarak adlandırılır. Vakaların çoğunu aterosklerotik zemin üzerine eklenen trombotik oklüzyonlar oluşturur. Nadir olarak emboli, vazospazm ve travma sonucunda görülebilmektedir. AKS'ler genel olarak ST yükselmeli (STYME) ve ST yükselmez (STYzME) diye iki gruba ayrılırlar.

Patogeneizde ateromatöz lezyonlar rol alırlar. Başlangıçta ablüminal şekilde büyüme eğiliminde olup plak yükünün dışa doğru yeniden şekillenmesini aştığı zaman arteriyel lümente darlığa neden olurlar. Lüminal plak yükü kesit alanının %40'ını geçtikten sonra stenoz başlar (29). Zamanla stenoz %60'ın üzerine çıktığı zaman ise kan akımını kısıtlar ve hastalarda anjina başlar.

AMI için stenoz derecesinin kritik seviyeye ulaşması şart değildir (30). Çünkü aterom plakları uzun yıllar sessiz kalabileceği gibi; ani plak rüptürü ve tromboz oluşarak AKS'a yol açabilirler.

Dünyada her yıl pek çok insan akut kalp atağı nedeniyle hayatını kaybederken, bir kısımda göğüs ağrısı ile doktora başvururlar. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların önemli bir kısmı AKS tanısı alır. TEKHARF çalışması verilerine baktığımızda ülkemizde her yıl 330.000 miyokard infarktüsü tanısı konulmaktadır (31). Temel olay koroner kan akımı bozulması sonucu ortaya çıkan iskemi ve iskemik değişiklerin Ekg'de görölmesidir. Altta yatan en sık etken aterosklerotik koroner arter hastalığıdır. Çoğunluğu plak rüptürü olmakla birlikte etyolojide plak erozyonu da suçlanmaktadır.

Kalp krizinde hastaların acile başvuru şikayetleri çoğunluka tipik tarzda olan göğüs ağrısıdır. Miyokard iskemisi dinamik süreceştir ve erken tanı için ekg çekilmesi önemlidir. Miyokard kurtarımı geçen zamanla ters orantılı olduğundan acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların başvuru anından itibaren 10 dakika içinde 12 derivasyonlu ekg çekilmeli ve hastanın tanısı konularak tedaviye başlanması gerekir (32). Çekilen ekg'nin normal olması tanıyı dışlamaz ve seri çekilen ekg'ler tanıda önemli katkı sağlarlar.

AMI'da ağrı genel olarak 30 dakikadan uzun süren, dil altı nitrata cevap vermeyen karakterdedir. Ezici, baskı ve göğüste ağırlık hissi biçiminde olup sol omuz, sol kola, boyuna, sırtta, alt çeneye yayılım gösterir. Ağrı iskemik dokudan salınan laktat ve adenozin salınımı sonucu oluşur. Bir takım grupta ise tipik ağrıdan ziyade ani dispne, hazımsızlık, sersemlik ve senkop ile başvuru olabileceğinden hastanın anamnezi dikkatli bir şekilde alınmalıdır.

STYME ekg'de belirgin st elevasyonu mevcut olup acil reperfüzyon tedavisine başlanması gerekir. STYZME ise kararsız angina pectoris (USAP) ve NSTEMI tanılarını içerir. Temel ayırıcıda NSTEMI miyokard hasarı içerdiğinden kardiyak markır pozitifliği mevcuttur. Her ikisinde de ekg'de spesifik bulgu saptanmayabilir (33). Olası diğer tanımlar açısından hem göğüs radyografisi hem de ekokardiyografi tanıda kolaylık sağlar. Klinik sebebe göre yeni miyokart enfarktüsü sınıflaması beş gruba ayrılır.

Tablo 2.1. Klinik sebebe göre yeni miyokart enfarktüsü sınıflaması (34)

Tip1	Spontan miyokart enfarktüsü; Plak rüptürü ya da erozyonuna bağlı primer koroner olayla ilişkili iskemi
Tip2	Oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengesizliğe bağlı olan sekonder miyokart enfarktüsü
Tip3	Ani kardiyak ölüm ile ilişkili miyokart enfarktüsü (ST segment elevasyonu ya da olası yeni LBBB veya otopside dökümente koroner trombus varlığı)
Tip4a	Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokart enfarktüsü
Tip4b	Dökümente stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü
Tip5	Koroner bypass cerrahisi ile ilişkili miyokart enfarktüsü

Aks ayırıcı tanısında en dikkat edilecek durumlar: aort diseksiyonu, pulmoner emboli, pnömotoraks ve perforé ülser, özefagus spazmı ve özefagus rüptürüdür. Dikkat edilecek bir husus özefagus spazm ağrısı nitrata cevap verdiğinden tanı koymada yanıltıcı olabilir.

2.4. KARDİAK HASARI GÖSTEREN MARKIRLAR

AKS olarak şüphelendiğimiz her hastadan tanı koymada kardiyak markır bakmamız gerekir. Koroner iskemi ile başlayan süreç kasılmanın azalması; ilerleyen dönemde de hücre ölümü ile sonuçlanır. Kısa süreli iskemiler tolere edilirken; uzun süreli iskemi sonucu miyosit ölümü ardından hücre içi moleküller hücre dışına çıkar (35). Böylelikle tanıda kullanabileceğimiz markırları serum ya da plazmada tespit etmiş oluruz.

Bu markırlar bize tanıda yardımcı olurlar. İdeal kardiyak markır özellikleri genel olarak: miyokardiyal hasarı saptayabilmesi için kalp kasına özgün olmalı, saatlerce kanda kalmalı, hasarla orantılı olmalı, kolay ve ucuz ölçülmeli ve hızla kana karışmalı, küçük bir hasarı dahi gösterebilecek kadar duyarlı olmalıdır. İdeal markır arayışı günümüzde de devam etmektedir (36)

2.4.1. Kreatinin Kinaz ve İzofomları

Kreatin kinaz (CK) 86,000 dalton ağırlığında dimerik enzimdir. Kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunur. Az miktarda dil, ince bağırsak ve diyafragmada bulunur. Üç izoenzimi vardır (MM, MB ve BB).

Kalpte hem MB hem de MB izoenzimleri bulunur. CK'nın %85'i CK-MM formunda, %15'i ise CK-MB formunda bulunur. Az miktarda da iskelet kasında bulunur. CK-MB normal insan kanında bulunabileceğinden dolayı laboratuvarlarda normal referans değerlerinin üstünde değer verilir. MI için özgüllüğü yüksektir. 3-12 saat aralığında yükselmeye başlar. 24 saatte pik yaptıktan sonra 48-72 saat aralığında normal seviyeye geriler (37). Ciddi egzersiz ve uzun mesafeli koşu sonrasında kanda yüksek saptanabilir. Klinikte reperfüzyon, reinfarktüs ve infarktüsün boyutunun hesaplanmasında yardımcı olur. Koroner obstrüksiyon dışında kardiyak kateterizasyon, şok, kardiyak cerrahi, travma, kardit gibi nedenlerde CK-MB seviyesinde artışa neden olabileceğinden klinikte ayırıcı tanılar akla gelmelidir (38).

2.4.2. Troponinler

Troponiler üç tiptirler. Troponin I (TnI), troponin T (TnT), troponin C (TnC) (28). TnC düz kasta salınan ile aynı izoforma sahip olduğundan tanıda yeri yoktur. Kardiyak (TnI) ve (TnT) ise iskelet kasından salınan troponinlere göre farklı genler tarafından kodlanır ve tanıda kullanılırlar. Troponinler sadece tanı için değil risk değerlendirme ve prognoz üzerinde de güçlü etkiye sahiptirler.

Kardiyak hasarda CK-MB'den özgündürler. TnI en özgül olanıdır (39).

TnT troponin kompleksini tropomiyozine bağlar. TnI F-aktin miyozin etkileşimini bozar ve TnC ise kalsiyum bağlayıcı proteindir.

TnI 23,500 dalton ağırlığında olup ilk yükselmeye kadar geçen zaman 3-12 saat aralığında değişir. Yirmi dört saatte pik yapıp 5-10 gün boyunca serumda tespit edilir.

TnT 33,000 dalton ağırlığındadır. TnI gibi 3-12 saatte yükselmeye başlayıp 12 saat ve 48 saat diliminde pik yapar. TnI dan farklı olarak daha uzun süre serumda tespit edilir. Yaklaşık olarak 5-14 gün kadar sürebilmektedir (40). Tn değerleri kardiyak hasar dışı klinik durumlarda da yükselebilir. Sepsis, akut böbrek yetersizliği, miyokardit, hipertansif kriz, konjestif kalp yetmezliği, travma, aort diseksiyonu, rabdomiyoliz, pulmoner emboli, taşiaritmi ve bradikardi gibi örnekleri çoğaltmak mümkündür (41). Tanı sadece kardiyak markır pozitifliği bakılarak değil, klinik olarak AKS kararı verirken hasta bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

2.4.3. Kalp kasına özgü yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler ilk kez Ockner tarafından 1972 yılında bulundu (42). İlk kez 1988 yılında AKS tanısında kullanıldı (43). Günümüze kadar dokuz tip tanımlanmıştır.

H-fabp 12–15 kDa ağırlığında 132 aminoasit içeren sitozolik proteindir. Daha çok kalpte bulunur. Çok az miktarda iskelet kasında, beyinde, renal tübüler hücrelerde bulunur.

En önemli görevleri:

- 1- Uzun zincirli hidrofobik yağ asitlerinin hücre sitoplazmasından hücre içine transportunda görev alırlar.
- 2- Taşınan yağ asitlerinin mitokondrilerde sitrik asid siklusuna girmelerinde görev alırlar (3).
- 3- İskemi sırasında yağ asitlerinin toksik etkilerine karşı miyokard hücrelerini korurlar (44).

Sağlıklı insanların plazma ve serumlarında çok düşük düzeylerde (0.0 ve 5.5 ng/ml) saptanabilir (45). H-fabp kalp kası hücre sitoplazmasında çok miktarda bulunduğu için AKS tanısında kullanılması önerilmiştir. Miyokard hasarı sonrasında kanda ilk 3 saatte yükselir ve 6-8. saatte tepe değerine ulaştıktan sonra 24-30 saatte normal seviyesine döner. İskemik alan büyüklüğü ile koreledir (46).

AMI dünya genelinde mortalitenin en önemli nedenlerinden biri ve hastaların çoğu ilk saatlerde aritmiden kaybedilirler. Bu yüzden bizlere erken tanı koymada kardiyak hasar olduğu zaman kanda erken tespit edilebilecek markıra ihtiyaç vardır. H-fabp bu özelliğinden dolayı AKS tanısında erken tanı koymada önemi gösterilmiştir (47-49). H-fabp AMI tanısını koymada erken saatlerde pik yaptığından dolayı göğüs ağrısının başlanması ile ilk 3 saatte myoglobin, ck-mb ve troponinlerden daha sensitif ve spesifiktir (50,51).

H-fabp'ın tanıda kullanıma girmesi ile birlikte hem erken tanıda kullanılacak hem de maliyet açısından tasarruf sağlayabiliriz.

2.5. AKUT KORONER SENDROMLARDA RİSK SKORLARI

KAH tanılı hastaların tek tek hasta bazlı riskleri hesaplamak zordur. Bu yüzden hastaları risklerine göre ayırmak tedavilerini kolaylaştırmak amacı ile kullandığımız risk skorları mevcuttur.

2.5.1. GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk skoru

Aks tanılı hastalar heterojen klinik tablo ile başvururlar. Hastaların erken dönemde risk skorlarının hesaplanması kısa ve uzun dönem prognozlarında optimal tedavilerinin başlanmasında anahtar rol oynar (52,53).

NSTE-ACS tanılı hastalarda hastaların riskini belirlemede güncel olarak Grace risk skoru kullanılmaktadır (54). Sekiz değişken parametre kullanılarak hesaplama yapılır.

Hastane içi ölüm ve taburculuktan sonraki 6 aylık dönemde ölüm veya ölüm ile miyokard infarktüsü birlikteliği için öngörücüdür. Skorlama sonucunda hastalar gruplara ayrılırlar (55).

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	--	--
To 6 months	---	---

Şekil 2.3. Grace risk skor modeli parametreler görseli (56)

Tablo 2.2 Grace risk skoruna göre mortalite yüzdeleri (8)

Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastanede mortalite (%)
Düşük	≤108	<1
Orta	109–140	1–3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastaneden çıkıştan itibaren 6. aya kadar mortalite (%)
Düşük	≤88	<3
Orta	89–118	3-8
Yüksek	>118	>8

Orta riskli gruptaki hastalara ilk yetmiş iki saat içinde, yüksek riskli gruptaki hastalara yirmi dört saat için koroner anjiyografi yapılması önerilir (57-59). Skordaki risk faktörleri hastane içi ve 6. aydaki mortalite için bağımsız tahmin gücünden elde edilmiştir (60).

Tablo 2.3. Grace risk skor parametrelerinin aldığı puanlar (61)

GRACE risk score parameters.

Age (years)	
<40	0
40-49	18
50-59	36
60-69	55
70-79	73
80	91
Heart rate	
<70	0
70-89	7
90-109	13
110-149	23
150-199	36
>200	46
Systolic blood pressure (mmHg)	
<80	63
80-99	58
100-119	47
120-139	37
140-159	26
160-199	11
>200	0
Creatinine (mg/dL)	
0-0.39	2
0.4-0.79	5
0.8-1.19	8
1.2-1.59	11
1.6-1.99	14
2-3.99	23
>4	31
Killip class	
Class I	0
Class II	21
Class III	43
Class IV	64
Cardiac arrest at admission	43
Elevated cardiac markers	15
ST-segment deviation	30

2.5.2. Gensini Skorlaması

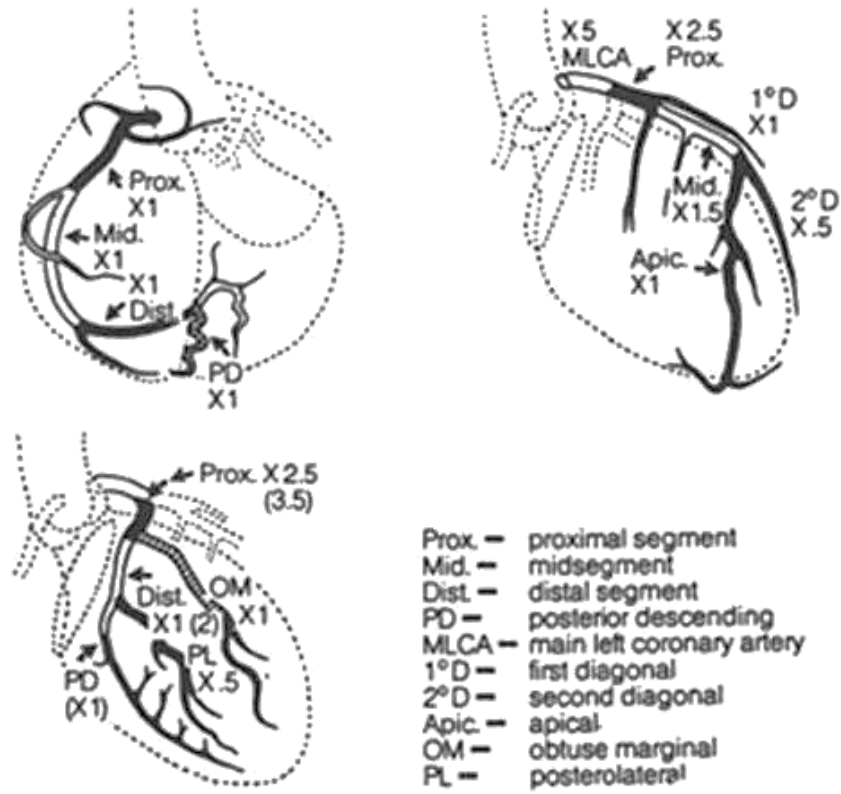
Skor ilk kez Gensini tarafından öne sürülmüştür. KAH'ın tespitinde objektif bir kriterdir (62).

KAH'ın yaygınlığı ve aterosklerotik plak yükünün değerlendirilmesinde kullanılır. Skorlama sisteminde kulprit lezyon dışındaki lezyonlar da değerlendirildiğinden hastanın total aterosklerotik plak yükü hesaplanmış olur. Yapılmış Intravascular ultrasound (IVUS) çalışmalarında plak yükünün gensini skoru ile korele olduğu gösterilmiştir (63).

Tablo 2.4. Gensini riskskorunda darlık yüzdesine göre alınan puanlar (63)

Darlık yüzdesi	Aldığı puan
<%25	1
%26-50	2
%51-75	4
%76-90	8
%91-99	16
%100	32

Puanlama yaparken darlık yüzdesi ve aldığı puan hesaplanarak yapılır. Darlığın anatomik lokalizasyonuna göre 0,5 veya 5 arasındaki katsayılar ile çarpılır. 20 puan üzeri ağır aterosklerotik plak yüküne sahip olan hastaları ifade eder.



Şekil 2.4. Gensini risk skorunda koroner anatomiye göre katsayı görseli (63)

2.5.3. Syntax Skoru

Risk sınıflandırmalarından bir diğeri de SYNTAX skorlama sistemidir. Sianos ve ark. tarafından 2005 yılında KAH tanılı hastalarda hastalığın düzeyini belirlemek için geliştirilmiştir (64). İlk kez 2010 European Society of Cardiology (ESC) / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) klavuzunda yer almıştır.

Syntax risk skoru anjiyografik lezyonların sayısı, önemi, yerleşim yeri hakkında önemli bilgiler sunar (64). Koroner lezyonlarının zorluğunun değerlendirmesinde kullanılan lezyonla ilişkili anjiyografik skor sistemidir.

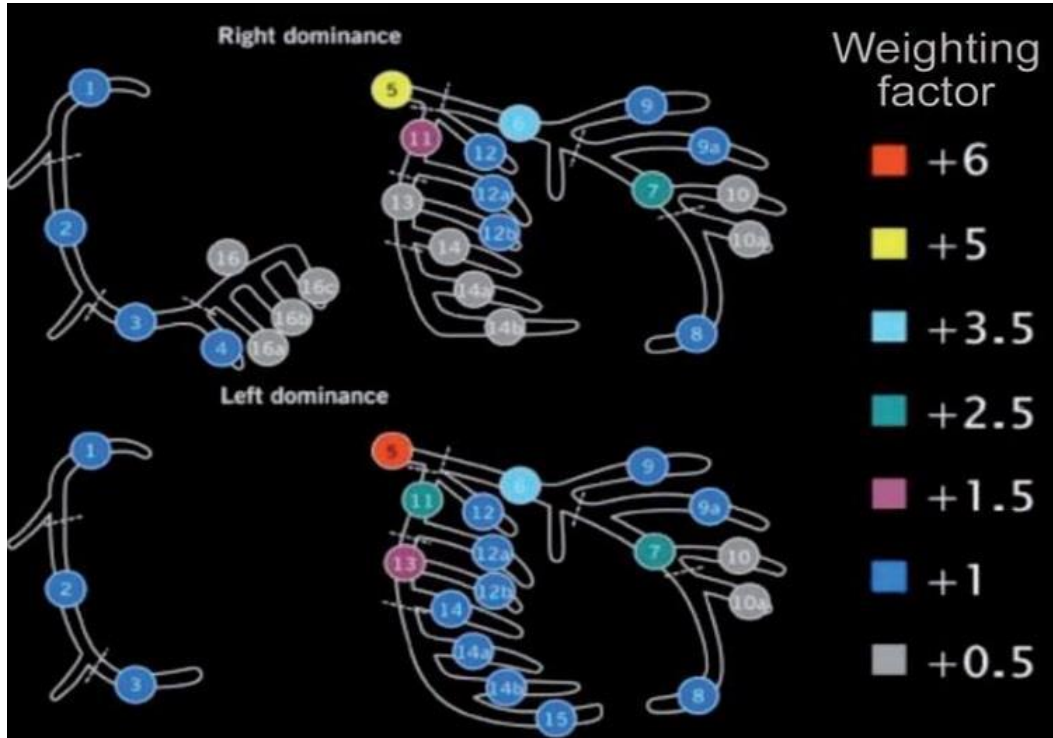
KAH'lı hastalarda mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde, ayrıca revaskülarizasyon kararını vermede yardımcıdır. Skor sol ana koroner ve üç damar hastalarında lezyonların anatomik kompleksitesini derecelendirmede yardımcı olur. Perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilen hastalarda

serebrovasküler ve kardiyak olayları öngörmeye bağımsız bir skorlamadır. PKG sonrası gelişebilecek istenmeyen olaylar açısından yüksek riskli hastaları tespit ederek optimal revaskülarizasyon yönetimini kolaylaştırır (6).

Skor hesaplanırken baskın damar sistemi seçilir. Eş baskınlık bir seçenek olarak yer almaz. Ardından lezyonun numarası, lezyon içeren segmentler seçilir. Tam tıkanmanın olup olmadığı; lezyonun trifurkasyon mu bifurkasyon mu yoksa aorto-osteal lezyon mu olduğu belirtilir. Bir sonraki adımda ise lezyon ciddi kıvrımlı damar yapısı özelliğinde mi, uzunluğu 20 mm üzerinde mi ve ciddi kalsifikasyona sahip mi belirtilir. Bir ileri adımda trombus varlığı ve yaygın hastalık ile birlikte küçük damarların varlığı ya da yokluğu belirtildikten sonra skoru hesaplamış oluruz.

Skor sonucunda alınan puana göre düşük (<22), orta (22-32) ve yüksek (>32) olmak üzere hastalar üç gruba ayrılırlar.

2.5.3.1. SYNTAX-score



Şekil 2.5. Syntax risk skorunda koroner anatomiye göre katsayı görseli (65)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 05/08/2015 tarih ve 13-08 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

3.1. GEREÇ

Çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi acil servisi ve kardiyoloji kliniğine başvurup evrensel kılavuzlarda (European Society of Cardiology ve American Heart Association da) tanımlandığı gibi AKS tanısı almış olan ve yine bu kılavuzlardaki öneriler doğrultusunda tanı ve tedavi amaçlı KAG yapılması planlanan 110 hasta aldık.

Hastaların acil servise başvuru esnasında çekilen elektrokardiyografilerinde 1mm> ST elevasyonu ile birlikte tipik göğüs ağrısı olması STEMI, iskemik ST segment değişiklikleri ile birlikte tipik göğüs ağrısı ve/veya enzim yüksekliği olması NSTEMI akut koroner sendrom olarak kabul edildi.

On sekiz yaşından küçük seksen yaşından büyük, aktif enfeksiyon ve malignitesi olan hastalar, kronik böbrek yetersizliği, travma öyküsü olanlar, son iki hafta içerisinde serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, kararsız anjina pectoris (usap) tanısı almış anlamlı lezyon çıkmayan ve troponin negatif olan hastalar, koroner arter by-pass (CABG) ameliyatı olan hastalar, invaziv girişimi kabul etmeyen veya koroner anjiyografi açısından kontrendikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. YÖNTEM

Hastalardan H-fabp, troponin I, CK-MB, glukoz, üre, kreatinin, Na (sodyum), K (potasyum), ürik asit, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, AST

(aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) ölçümü için vakumlu jelli tüplere ve hemogram testleri (Hb, Htc, PLT, WBC, MCV, MPV) için K3EDTA'lı tüpe kan alındı. Jelli tüplere alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

H-fabp için tam kan örneklerinden serumlar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. CK-MB immünolojik yöntemle, glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL enzimatik yöntemle, Na, K, Cl iyon selektif elektrot (İSE) yöntemle Cobas c501 analizöründe, Troponin I elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobas e601 analizöründe Roche kitleri (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak, hemogram (tam kan) testleri Beckman Coulter LH-780 (Beckman Coulter Ireland Inc Mervue, Galway, Ireland) kan sayım cihazı ile aynı gün çalışıldı. H-FABP (Cat No: HK401, Hycult Biotechnology, The Netherlands) düzeyleri; serumda enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model mikropalaka okuyucusunda okunarak belirlendi. H-fabp için gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri <%10 ile <12.

Elde edilen verilerin analizi SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Ki-Kare Testi ile; üre, kreatinin, k, plt, ldl, hdl, total-k için t testi, glukoz, na, wbc, hbg, tg, alt, ast için mann-Whitney U testi; H-fabp ve troponin I ile kardiyak risk skorları arasındaki ilişki değerlendirilirken Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya ÇOMÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvurup akut koroner sendrom tanısı ile yatış verilen ve koroner anjiyografi yapılan toplam 110 hasta alındı. Hastaların 86 tanesi erkek, 24 tanesi kadındı. Ortalama yaş $60,07 \pm 10,57$ idi. Hastaların başvuru ağrı süresi $59,14 \pm 27,49$ dakika olarak hesaplandı. Tüm hastaların 21'i diyabet, 44 tanesi hipertansiyon, 52'si hiperlipidemi hastası idi. Hastaların 64 tanesi sigara içmekte ve 30 hasta obezite grubunda idi.

Tablo 4.1. Kardiyak markırların cut-off değerleri

Kardiyak markır ismi	Cut-off değeri	Birimi
H-FABP	1700	PG/ML
TROPONIN I	0.6	NG/ML
CK-MB	25	U/l

Çalışmamızda troponin I değeri için cut-off değeri 0.6 ng/ml, ck-mb için 25 U/l, H-fabp için 1700 pg/ml idi.

Tablo 4.2. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Karakteristik özellikler	Tüm hastalar (n=110)	STYME (n=52)	STYzME (n=58)	p
Erkek cinsiyet	86 (%78.2)	44 (%84.6)	42 (%72.4)	0, 122
Kadın cinsiyet	24 (%21.8)	8 (%15.4)	16 (%27.6)	
Diyabet	21 (%19.1)	4 (%7.7)	17 (%29.3)	0,004
Hipertansiyon	44 (%40)	14 (%26.9)	30 (%51.7)	0,008
Sigara	64 (%58.2)	32 (%61.5)	32 (%55.2)	0,499
Hiperlipidemi	52 (%47.3)	27 (%48.1)	25 (%46.6)	1,0
Aile öyküsü	29 (%26.4)	18 (%34.6)	11 (%19)	0,063
Obezite	30 (%27.3)	16 (%30.8)	14 (%24.1)	0,436

p: Ki-Kare Testi

Hastaların klinik özellikleri tablo 4.2 de verilmiştir. Alt gruplara baktığımızda toplam 52 hasta STYME ve 58 hasta STYzME grubunda sınıflandırıldı. STYME grubuna 44 erkek 8 kadın alındı. Hastaların 4 tanesinde diyabetes mellitus vardı. 14 tanesi hipertansiyon hastasıydı. Hastaların 32 (%61.5) tanesi sigara içicisiydi.

STYzME grubuna 42 erkek 16 kadın alındı. 17 hastada diyabetes mellitus vardı. 30 hasta hipertansiyon hastası idi. Yine bu grupta 32 (%55.2) hastada sigara içiciliği mevcuttu. Hastaların tanı gruplarına göre bakıldığında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.2, p=0,122).

STYzME grubunda diyabetes mellitus açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (Tablo 4.2, p=0,004). Hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Tablo 4.2, p=0,008). Sigara kullanan, hiperlipidemi ve aile öyküsü açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.2, p=0,499, p=1,0 p=0,063).

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar değerleri

	Tüm hastalar	STYME	STYzME	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	p
Glukoz	154,02±74,28	149,98±74,59	157,64±74,46	0,886
Üre	34,00±9,78	34,08±8,26	33,92±11,05	0,933
Kreatinin	0,83±0,17	0,83±0,16	0,83±0,18	1,0
Sodyum	139,49±3,17	140,12±3,21	138,93±3,06	0,132
Potasyum	4,26±0,51	4,20±0,58	4,32±0,44	0,21
Ast	42,26±51,44	51,82±69,46	33,68±24,19	0,733
Alt	24,11±14,89	27,33±17,85	21,22±11,01	0,084
Wbc	14,90±22,03	15,52±18,76	14,35±24,75	0,005
Hgb	14,28±1,79	14,59±1,66	14,01±1,88	0,108
Plt	239,46±66,29	243,36±58,99	235,97±72,54	0,56
Ldl-k	132,79±35,23	133,90±37,44	131,73±33,34	0,756
Hdl-l	44,05±11,88	44,53±11,72	43,60±12,13	0,695
Total-k	190,84±41,98	194,00±39,09	187,93±44,65	0,468
Trigliserid	159,35±98,43	149,98±90,27	168,17±105,66	0,272

Üre, kreatinin, potasyum, plt, ldl, hdl, total k için p: t testi

Glukoz, sodyum, wbc, hbg, tg, alt, ast için p: Mann-Whitney U

Hastaların laboratuvar değerlerine baktığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak STYME grubunda Wbc değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (Tablo 4.3, p=0,005). Diğer değerlere baktığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.4. Hastaların başvuru ve 6.saat bakılan kardiyak markır sonuçları

	Tüm hastalar	STYME	STYzME	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	p
Ağrı süresi	59,14±27,49	50,19±24,69	67,16±27,58	0,001
Yaş	60,07±10,57	57,42±10,19	62,45±10,41	0,012
Bmi	28,14±4,33	28,18±4,58	28,11±4,12	0,940
Ck-mb başvuru anında bakılan değer	33,93±28,42	34,03±29,61	33,83±27,57	0,881
Ck-mb 6.saatte bakılan değer	131,29±133,96	203,83±148,82	66,26±73,45	<0,001
Troponin I başvuru anında bakılan değer	1,60±1,98	1,12±1,47	2,04±2,27	0,033
Troponin I 6. saatte bakılan değer	14,42±10,25	20,60±7,89	8,87±8,88	<0,001
H-fabp başvuru anında bakılan değer	6165,47±5858,75	8822,17±6660,81	3783,59±3705,52	<0,001
H-fabp6 6. saatte bakılan değer	7094,29±7125,75	10265,23±7855,33	4251,38±4948,84	<0,001

Yaş ve bmi: t-testi, diğerleri Mann-Whitney U

Tüm hastaların başvuru anındaki bakılan Troponin I değerleri 1,670±1,98 ng/ml, STYME hastalarında 1,12±1,47 ng/ml, STYzME hastalarında 2,04±2,27 ng/ml idi.

6. saat bakılan tüm hastaların Troponin I değerleri ise 14,42±10,25 ng/ml, STYME hastalarında 20,60±7,89 ng/ml, STYzME grubunda ise 8,87±8,88 ng/ml idi. Tüm hastalarda başvuru anında bakılan H-fabp değeri 6165,47±5858,75 pg/ml, STYME hastalarında 8822,17±6660,81 pg/ml, STYzME hastalarında 3783,59±3705,52 pg/ml idi. 6.saat bakılan tüm hastaların H-fabp değeri 7094,29±7125,75 pg/ml, STYME hastalarında 10265,23±7855,33 pg/ml, STYzME hastalarında 4251,38±4948,84 pg/ml idi.

Tüm hastaların başvuru anında bakılan CK-MB değeri 33,93±28,42 U/l, STYME hastalarında 34,03±29,61 U/l, STYzME grubunda ise 33,83±27,57 U/l idi.

Tablo 4.5. Başvuru anındaki bakılan kardiyak markırların sensitivite ve spesifitesi

Başvuru anı	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	TG
Ck-mb	%59,2	%58,3	%92,1	%14,9	%59,1
Troponin I	%63,3	%100,0	%100,0	%25,0	%67,3
H-fabp	%82,7	%83,3	%97,6	%37,0	%82,7

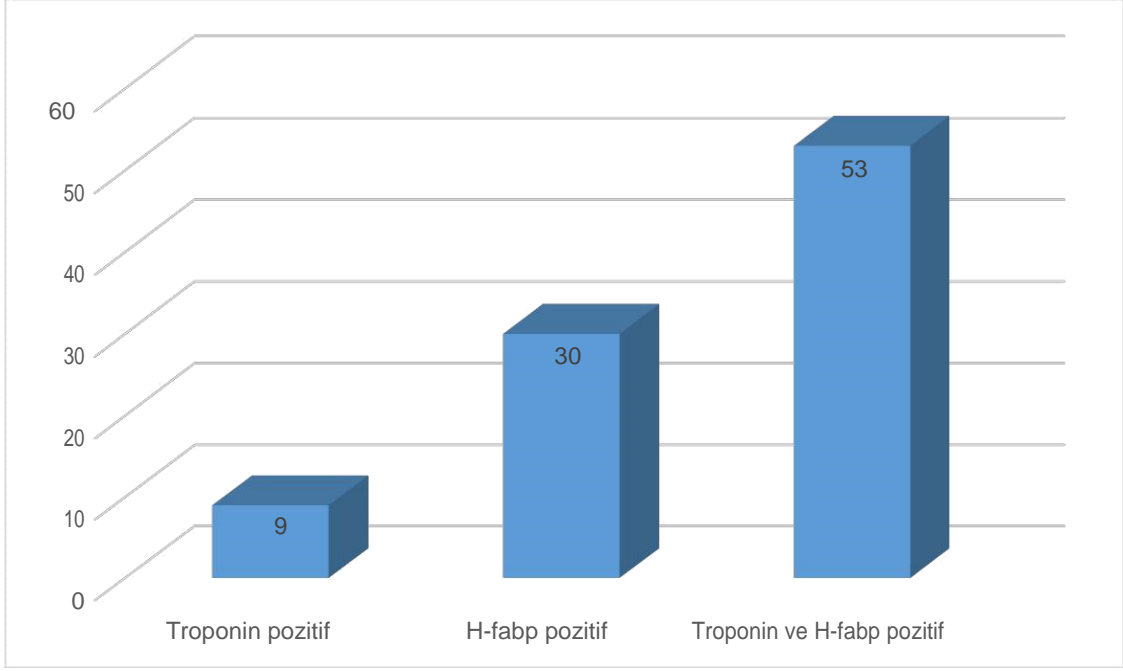
Başvuru anında baktığımız kardiyak markırlar içerisinde sensitivitesi en yüksek olarak H-fabp %82,7 idi. Spesifitesi %83,3, pozitif prediktif değeri %97,6, negatif prediktif değeri %37,0, test güvenilirliği %82,7 idi. Troponin I için sensitivitesi %63,3, spesifitesi %100,0, pozitif prediktif değeri %100,0, negatif prediktif değeri %25,0, test güvenilirliği %67,3 idi.

Ck-mb için baktığımızda sensitivitesi %59,2, spesifitesi %58,3, pozitif prediktif değeri %92,1, negatif prediktif değeri %14,9, test güvenilirliği %59,1 idi.

Tablo 4.6. 6.saat bakılan kardiyak markırların sensitivite ve spesifitesi

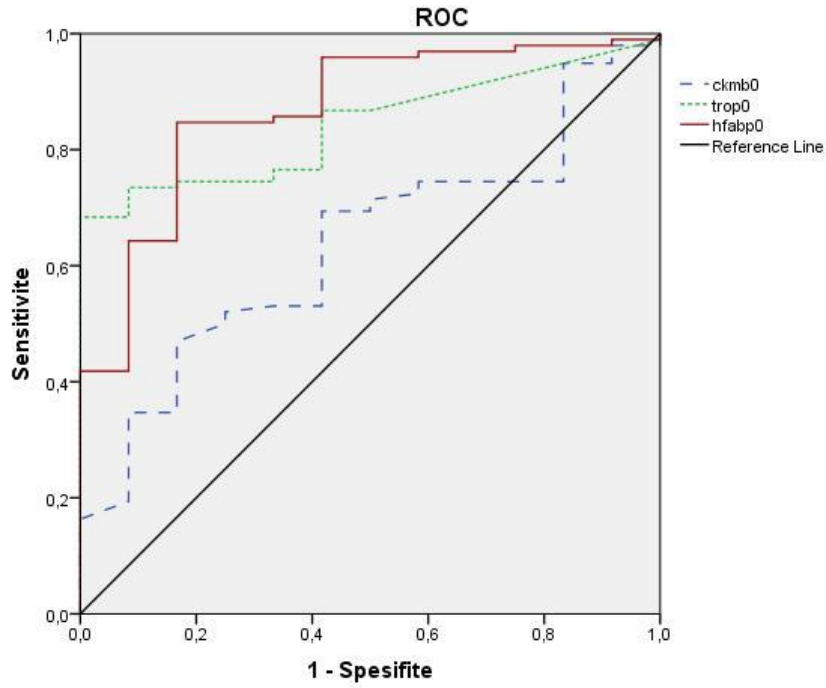
6. saat	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	TG
Ck-mb	%86,7	%83,3	%97,7	%43,5	%86,4
Troponin I	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0
H-fabp	%78,6	%100,0	%100,0	%36,4	%80,9

6. saat baktığımız kardiyak markırlar içerisinde Troponin I için sensitivitesi %100,0, spesifitesi %100,0, pozitif prediktif değeri %100,0, negatif prediktif değeri %100,0, test güvenilirliği %100,0 idi. Ck-mb için baktığımızda sensitivitesi %86,7, spesifitesi %83,3, pozitif prediktif değeri %97,7, negatif prediktif değeri %43,5, test güvenilirliği %86,4 idi. H-fabp için sensitivite %78,6, spesifite %100,0, pozitif prediktif değer %100,0, negatif prediktif değer %36,4, test güvenilirliği %80,9 idi.



Şekil 4.1. Başvuru anında kardiyak markır pozitifliği olan hasta sayısı

Hastaların başvuru anında bakılan kardiyak markırlardan sadece Troponin I pozitifliği olan hasta sayısı 9, H-fabp pozitifliği olan hasta sayısı 30, hem H-fabp hem de troponin I pozitifliği olan hasta sayısı 53 idi.



Şekil 4.2. Kardiyak markır değerleri için ROC eğrisi

Tablo 4.7. Hastaların Syntax skoruna göre dağılımı

SYNTAX skoru (ortalama)			
Hasta özellikleri	<23	23-32	>32
Hasta sayısı	96 (%87.3)	14 (%12,7)	-
STYME	47 (%90.4)	5 (%9.6)	-
STYzME	49 (%84.5)	9 (%15.5)	-

KAG sonucunda hastaların 96 (%87.3) sı Syntax skoru < 22 idi. 14 (%12,7) hasta skor olarak 23-32 arası grupta yer aldı. Alt gruplara baktığımızda STYME grubunda hasta skoru <23 olan grupta 47 (%84.5) hasta olup, skoru 23-32 olan grupta 5 (%9.6) hasta vardı. STYzME grubunda ise skoru <22 olan hasta sayısı 49 (%9.6) iken; skoru 23-32 olan hasta sayısı 9 (%15.5) idi.

Çalışmamızda Syntax skoru>32 olan hasta yoktu.

Tablo 4.8. Hastaların Grace risk skoruna göre dağılımı

GRACE risk skoru			
Hasta özellikleri	Düşük risk (1-108)	Orta risk (109-140)	Yüksek risk (>140)
Hasta sayısı	16 (%14.5)	41 (%37.3)	53 (%48.2)
STYME	3 (%5.8)	22 (%42.3)	27 (%51.9)
STYzME	13 (%22.4)	19 (%32.8)	26 (%44.8)

Hastaların Grace risk skoruna göre 16 (%14.5) sı düşük risk grubunda, 41 (%37.3) tanesi orta risk grubunda, 53 (%48.2) ü ise yüksek risk grubunda idi.

Alt gruplarda STYME tanılı hastaların 3 (%5.8) tanesi düşük risk grubunda, 22 (%42.3) tanesi orta risk grubunda, 27 (%51.9) si ise yüksek risk grubunda idi. STYzME hastalarının ise 13 (%22.4) tanesi düşük risk grubunda, 19 (%32.8) u orta risk grubunda, 26 (%44.8) tanesi yüksek risk grubunda yer aldı.

Tablo 4.9. Hastaların Gensini risk skoruna göre dağılımı

GENSINI risk skoru		
Hasta özellikleri	1-20	≥20
Hasta sayısı	19 (%17.3)	91 (%82.7)
STYME	7 (%13,5)	45 (%86,5)
STYzME	12 (%20,7)	46 (%79,3)

Hastaları Gensini risk skoruna göre gruplara ayırdığımızda 1-20 puan alan hasta sayısı 19 (%17.3), puanı ≥20 olan hasta sayısı 91 (%82.7) idi.

STYME grubunda 1-20 puan hasta sayısı 7 (%13,5), puanı ≥20 olan hasta sayısı 45 (%86,5) idi. STYzME grubunda 1-20 puan alan hasta sayısı 12 (%20,7), puanı ≥20 olan hasta sayısı 46 (%79,3) idi.

Tablo 4.10. Başvuru anında bakılan H-FABP'in kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi

Başvuru anı	H-FABP +	H-FABP -	p
Grace risk skoru Hastane içi	199,66±33,91	183,89±43,96	0,056
Grace risk skoru 6 aylık dönem	160,86±29,62	154,00±29,68	0,199
Syntax skoru	13,61±6,31	14,02± 6,41	0,791
Gensini skoru	53,34±29,54	47,87±33,19	0,278

Mann-Whitney U

Hastaların başvuru anında bakılan H-fabp'in pozitif veya negatif olmasına göre sınıflandırdığımızda her iki grupta da risk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. H-fabp pozitif olan grupta Grace risk skoru ve Gensini risk skoru daha yüksek olmasına rağmen; H-fabp negatif hasta grubunda Syntax risk skoru daha yüksekti.

Tablo 4.11. 6.saat bakılan H-FABP'nin kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi

6. saat	H-FABP +	H-FABP -	p
Grace risk skoru Hastane içi	203,74±32,85	177,24±40,08	0,003
Grace risk skoru 6 aylık dönem	164,27±29,48	147,27±26,84	0,009
Syntax skoru	13,66±6,09	13,83±6,90	0,984
Gensini skoru	57,0±131,48	40,29±24,36	0,011

Mann-Whitney U

Hastaların 6.saat bakılan H-fabp'nin pozitif veya negatif olmasına göre sınıflandırdığımızda H-fabp pozitif olan grupta Grace ve Gensini risk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; Syntax risk skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.12. Grace risk skoru ile H-FABP değerlerinin ilişkisi

	Grace Skoru			p
	Düşük	Orta	Yüksek	
H-FABP	4303,09±5133,60	6523,93±6883,92	6450,39±5161,83	0,369

Kruskal-Wallis Test

H-fabp'nin sayısal değerlerinin Grace risk skor grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.13, p:0,369).

Tablo 4.13. Başvuru anında bakılan Troponin I'nın kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi

Başvuru anı	Troponin +	Troponin -	p
Grace risk skoru Hastane içi	197,68±33,02	193,35±41,93	0,282
Grace risk skoru 6 aylık dönem	160,40±28,82	157,58±30,91	0,402
Syntax skoru	14,25±6,60	13,01±5,90	0,321
Gensini skoru	50,16±28,28	54,36±33,11	0,533

Mann-Whitney U

Hastaların başvuru anında bakılan Troponin I pozitif veya negatif olmasına göre sınıflandırdığımızda her iki grupta da risk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Troponin I pozitif olan grupta Grace risk skoru ve Syntax risk skoru daha yüksek olmasına rağmen; Troponin I negatif hasta grubunda Gensini risk skoru daha yüksekti.

Tablo 4.14. 6. Saat bakılan Troponin I'nın kardiyak risk skorları ile olan ilişkisi

6. saat	Troponin +	Troponin -	p
Grace risk skoru Hastane içi	200,00±33,88	161,42±45,10	0,004
Grace risk skoru 6 aylık dönem	161,27±29,08	142,08±29,84	0,061
Syntax skoru	13,70±6,20	13,75±7,47	0,992
Gensini skoru	54,28±30,29	33,33±25,41	0,020

Mann-Whitney U

Hastaların 6.saat bakılan Troponin I pozitif veya negatif olmasına göre sınıflandırdığımızda Troponin pozitif olan grupta Grace ve Gensini risk skorları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; Syntax risk skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

AKS'de temel fizyopatolojik mekanizma, koroner plağın çatlaması veya yırtılması sonucu plak üzerinde trombüs oluşmasıyla koroner akımın azalmasıdır. Hastaların %25'lik kısmında plak erozyonu sorumludur.

Dinamik bir süreç olup erken tanı konulup acil tedavi gerektirir. Plak üzerindeki trombüslerin distal embolizasyonu sonucu kardiyak markırlarda pozitifleşme olur ve tanı koymamızda yardımcı olurlar.

AKS'li hastalarda mortalite ve morbiditenin belirlenmesi önemlidir. Bunun için güncel olarak kullanılan Grace, Syntax ve Gensini skorları mevcuttur.

Syntax skoru koroner arterlerin ne kadar kompleks olduğunu belirlemek için kullanılan anjiyografik skorlamadır. Hastaların koroner anatomisinin zorluğuna göre yapılacak revaskülarizasyon şeklinin (CABG veya PKG) kararını vermede yardımcıdır. Grace risk skoru hem hastane içinde hem de ilk 6. Aydaki mortaliteyi tahmin etmemizde önemli bilgiler sunar. Skorlama sonucunda hastalar düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılıp hastalara uygun saat dilimlerinde KAG yapılmasını önerir.

KAH lezyon ciddiyeti üzerinden araştırılan Gensini skoru, bu ilişkiyi ortaya koyan basit, kateter kalibrasyonu ile yapılan analizlerle birlikte kullanıldığında sayısal olarak aterosklerotik plak yükünü veren bir yöntemdir (6,29,55,60,63).

AKS sıklığı yaşanan bölge, cinsiyet ve ırk gibi faktörlerden etkilenmektedir. Çalışmamızda STYME ve STYzME gruplarında erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu. McManus ve arkadaşlarının ve Eren ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (66,67). STYzME grubundaki hastalar daha ileri yaşta idi. BMI kategorisinde her iki grupta istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda ağrının iskemik kökenli olup olmadığının ayırıcı tanısını yapmak önemlidir. Göğüs ağrısı her zaman bizi tanıya götürmez ve aynı şekilde ekg'nin de her zaman bizi tanıya ulaştırmadığını düşünürsek ek yardımcı testlere ihtiyacımız vardır.

Burada kardiyak markırlar büyük rol oynarlar. Yapılmış çalışmalar göstermiştir ki ilk 6 saat içinde AKS tanısında troponinler ck-mb den daha üstündür. Buna rağmen troponin değerlerinde erken saatlerde kan düzeyinde tespit edilemediğinden kullanımda sınırlamaları beraberinde getirmiştir. Bu doğrultuda erken tanı koymada yeni kardiyak markırlar ihtiyaç duyulmuştur.

Biz çalışmamızda AKS hastalarının erken tanısında, hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olabilecek yeni bir kardiyak markır bulabilmek için H-fabp'ı araştırdık.

Aks'li hastalarda erken tanı ve tedavi prognoz açısından risk skorları geliştirilmiştir. Çalışmamızda 6.saat bakılan H-fabp ve Troponin I'nın Grace ve Gensini risk skorları ile istatikselsel olarak anlamlı ilişkilerini gösterdik. Yapılmış ve literatürde yer alan çalışmalar neticesinde Grace risk skorunun kullanımı yaygınlaşmıştır (68).

Aks hastalarında hassas plakları göstermekte kag yetersiz kaldığından dolayı stenoz skorlamasının gelişimine ihtiyaç duyulmuştur.

Stenoz skoru olarak bilinen Gensini skoru uzun ve kısa dönemde majör kardiyak olay (MKO) ile ilişkili bulunmuştur (69). Çalışmamız H-fabp'ın majör kardiyak olaylar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Mehmet Akif Cakar ve arkadaşlarının yapmış olduğu AKS'li hastalarda Grace risk skoru ile Gensini skoru arasındaki istatikselsel olarak anlamlı ilişki gösterdiler (63). Bizde çalışmamızda Grace risk skoru ile Gensini skoru arasında anlamlı ilişkiyi gösterdik (Tablo 4.10).

Çalışmamızın sonucunda başvuru anında H-fabp'ın sensitivitesini %82,7, spesifitesini %83,3 olarak bulduk. 6.saat verilerine baktığımızda H-fabp'ın sensitivitesi %78,6, spesifitesi %100,0 olarak bulduk. İlk başvuru anında H-fabp

hem ck-mb hem de troponin'e göre sensitivitesi en yüksek olan kardiyak markırdı. 6.saat bakılan kardiyak markırlar içerisinde de spesifitesi troponin I gibi %100,0 olan H-fabp idi. Umut Cavus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4. saat bakılan H-fabp spesifitesini %88.5 olarak buldular (70).

Valle ve arkadaşlarının çok merkezli yaptığı çalışmada AKS tanısı alan hastalarda başvuru H-fabp değerinin sensitivitesi %44 spesifitesi ise %94 olarak bulunmuştur (71).

Kenji Inoue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil serviste AKS tanılı hastalarda H-fabp'in sensitivitesi %78.5, spesifitesi %78.2 bulunmuştur (72).

Ruzgar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptom başlangıcına göre AKS tanılı hastalar saat dilimlerine göre gruplara ayrıldığında 0-6, 6-24 ve 24 saat sonra geç başvurularda H-fabp'in sensitivitesi %95.2, %91 ve %27.3 olarak bulunurken spesifite ise her üç dilimde de %100 bulunmuştur (73).

Başka bir çalışmada Richard body ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS tanılı ortalama semptom başlangıcı 3.5 saat ve üzeri hastalarda H-fabp'in sensitivitesi %75, spesifitesi %89 bulunmuştur (74).

Priya Gururajan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS tanılı hastalarda bakılan H-fabp'in sensitivitesi %87, spesifitesi %93 bulunmuştur (75).

Literatüre baktığımızda yapılmış pek çok çalışmada gösterildiği gibi H-fabp sensitivitesi ve spesifitesi AKS'li hastalarda semptom başlangıcına göre değişebilmektedir. Bizim çalışmamızda H-fabp'in sensitivitesi pek çok çalışma ile korele veya daha yüksek olmakla birlikte; spesifitemiz özellikle 6.saat bakılan değerler baz alındığında %100 olduğundan en yüksek olan çalışmalardan bir tanesi olmuştur.

6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada AKS'li hastalarda H-fabp'ın KAH'ın yaygınlık ve ciddiyeti ile olan ilişkisini araştırmak ve erken tanı koymada kullanılabilirliğini değerlendirmeyi hedefledik.

Elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdiğimizde, H-fabp'ın kardiyak risk skorları ile olan ilişkisini gösterdik ve AKS'li hastaların prognozunu değerlendirirken kullanabileceğini göstermiş olduk.

Çalışmamızda H-fabp hem erken tanıda kullanılabilirliğini gösterdik hem de geç başvurularda spesifitesi %100,0 olduğundan dolayı kesin tanıda kullanılacak markır olduğunu göstermiş olduk.

Sonuç olarak çalışmamız bilime katkıda bulunmakla birlikte bu konuda daha geniş katılımlı çalışmalar yapılmasında gerek duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. ANTMAN EM, BRAUNWALD E (2001). Acute myocardial infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. Heart Disease. Ed: A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders company. 131-1135
2. HAMM CW, KATUS HA (1995). New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol.* 10:355-60
3. GLATZ JF, VAN BILSEN M, PAULUSSEN RJ, VEERKAMP JH, VAN DERVUSSE GJ, RENEMAN RS. Et al (1998). Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta.* 961:148-52
4. OFFNER GD, BRECHER P, SAWLIVICH WB, COSTELLO CE, TROXLERRF (1998). Characterization and amino acid sequence of a fatty acid-binding protein from human heart. *Biochem J.* 252:191-8
5. NEWBY LK, GIBLER B, CHRIZTENSONRH (1999). Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ. 147- 171
6. TANBOGA IH, EKİNCİ M, ISIK T, KURT M, KAYA A, SEVİMLİ S (2011). Reproducibility of syntax score: from core lab to real world. *J Interv Cardiol.* 24 (4):302-306
7. GENSINI GG (1975). Coronary arteriography. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co
8. FOX KA, DABBOUS OH, GOLDBERG RJ, PIEPER KS, EAGLE KA, DE WERF FV, AVEZUM A, GOODMAN SG, FLATHER MD, ANDERSON FA Jr, GRANGER CB (2006). Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 333:1091

9. LOPEZ AD, MATHERS CD, EZZATI M, et al (eds) (2006). Global Burden of Disease and Risk Factors, New York, World Bank Group, p 552
10. LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, et al (2009). American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 119:480-486
11. DONG C, CRAWFORD LE, GOLDSCHMIDT-CLERMON PJ (2005). Endothelial progenitor obsolescence and atherosclerotic inflammation. *J Am Coll Cardiol* 45:1458
12. HAGENSEN MK, SHIM J, THIM T, et al (2010). Circulating endothelial progenitor cells do not contribute to plaque endothelium in murine atherosclerosis. *Circulation* 121:898
13. LIBBY P, SHI GP (2007). Mast cells as mediators and modulators of atherogenesis. *Circulation* 115:2471
14. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu (2002).
15. HANSSON GK (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 352:1685-1695
16. FALK E (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 47 (suppl):C7-C12
17. MULLER WA (2009). Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res* 105:223
18. WOOLLARD KJ, GEISSMANN F (2010). Monocytes in atherosclerosis: Subsets and functions. *Nat Rev Cardiol* 7: 77

19. CHARO IF, RANSOHOFF RM (2006). The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610
20. GLEISSNER CA, VON HUNDELSHAUSEN P, LEY K (2008). Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 28: 1920
21. ANDERSON J, LIBBY P, HANSSON GK (2010). Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 134: 33
22. TSIMIKAS S, BRILAKIS ES, MILLER ER, et al (2005). Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 353: 46
23. BLINDER CJ, CHOU MY, FOGELSTRAND L, et al (2008). Natural antibodies in murine atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 9: 190
24. FORTUNATO G, DI TARANTO MD (2007). Polymorphisms and the expression of genes encoding enzymes involved in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta* (381: 21–25)
25. WILLAMS KJ (2001). Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans: diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis. *Current Opinion in Lipidology*.12 (5):477-87
26. DOLLERY CM, LIBBY P (2006). Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 69: 625
27. STARY HC (2000). Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 20: 1177-1178
28. SUBBOTIN, V. M (2012). Neovascularization of coronary tunica intima (DIT) is the cause of coronary atherosclerosis. Lipoproteins invade coronary intima via neovascularization from adventitial vasa vasorum, but not from the arterial lumen: A hypothesis. *Theor Biol Med Model Theoretical Biology and Medical Modelling*, 9 (1), 11. doi:10.1186/1742-4682-9-11

29. PASTERKAMP G., DE KLEIJN DP., BORST C (2000). Arterial Remodeling In Atherosclerosis, Restenosis And After Alteration Of Blood Flow: Potential Mechanisms And Clinical Implications. *Cardiovascular Research*. (4):843-52. Review
30. LIBBY P, THEROUX P (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111:3481
31. ONAT A, KARABULUT A, ESEN AM, UYAREL H, et al (2006). TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 34: 149-15
32. ROFFI, M., PATRONO, C., COLLET, J., MUELLER, C., VALGIMIGLI, M., ANDREOTTI, F.,... WINDECKER, S (2015). 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Revista Española De Cardiología (English Edition)*, 68 (12), 1125. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.009
33. MORROW DA, CANNON CP, JESSE RL, NEWBY LK, et al (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 115 (13):e356-375
34. LINDEN, B (2013). The third universal definition of myocardial infarction. *Br J Cardiac Nursing British Journal of Cardiac Nursing*, 8 (1), 8-9. doi:10.12968/bjca.2013.8.1.8
35. MAIR J (1997). Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 34 (1):1–66
36. WU AH, APPLE FS, GIBLER WB, et al (1996). National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 45: 1104–21

37. APPLE FS, QUIST HE, DOYLE PJ, OTTO AP, MURAKAMI MM (2003). Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatinine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 49:1331-1336
38. PERRY S.V (1979). The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans*, 1979. 7 (4): p. 593-617
39. THYGESEN, KRISTIAN, JOSEPH ALPERT, and HARVEY WHITE (2011). "Universal Definition of Myocardial Infarction 2007." *Compendium of Abridged ESC Guidelines 2011*: 297-302
40. THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD (2007). Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 50: 2173
41. ANTMAN EM, ANBE DT, ARMSTRONG PW, BATES ER, GREEN LA, HAND M, HOCHMAN JS, KRUMHOLZ HM, KUSHNER FG, LAMAS GA, MULLANY CJ, ORNATO JP, PEARLE DL, SLOAN MA, SMITH SC Jr (2004). ACC/AHA guidelines for the management © 2004 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82-e293
42. JAFFE AS, BABUIN L, APPLE FS (2006). Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*; 48: 1–11
43. OCKNER RK, MANNING JA, POPPENHAUSEN RB, HO WK (1972). A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science*;177 (43):56-58
44. NAGAHARA D, NAKATA T, HASHIMOTO A, TAKAHASHI T, et al (2006). Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room. *Circ J*; 70 (4):419-425

45. GLATZ JF (1988). Fatty acid binding protein as a plasma marker for early detection of myocardial injury. In: Kasaki HDJC, editor. Myocardial damage: early detection by novel biochemical markers, Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, pp. 73±84
46. AZZAZY HM, PELSERS MM, CHRISTENSON RH (2006). Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem*; 52 (1):19–29
47. GLATZ JF, VAN DER VUSSE GJ, SIMOONS ML, KRAGTEN JA, VAN DIEIJEN-VISSER MP, et al (1998). Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 272: 87-92
48. CHAN CP, SANDERSON JE, GLATZ JF, et al (2004). A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid –binding protein. *Z Kardiol*; 93 (5):388-397
49. ALHASHEMI JA (2006). Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*;24 (2):149-155
50. MICHELLE O'DONOGHUE, JAMES A DE LEMOS, DAVID A MORROW, SABINE A MURPHY, JACQUELINE L BUROS, et al (2006). Prognostic utility of Heart-type Fatty Acid Binding Protein in patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 114: 550-557
51. MURAT ORAK, MEHMET USTUNDAG, CAHFER GULOGLU, AYHAN OZHASANEKLER, OMER ALYAN, et al (2010). The role of the heart-type fatty acid binding protein in the early diagnosis of acute coronary syndrome and its comparison with troponin I and creatine kinase-MB isoform. *The American Journal of Emergency Medicine* 28: 891–896
52. GERALDINE MCMAHON C, JOHN V LAMONT, ELIZABETH CURTIN, IVAN MCCONNELL R, MARTIN CROCKARD, et al (2012). Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid–binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *The American Journal of Emergency Medicine* 30: 267-274

53. VAN DOMBURG RT, MILTENBURG-VAN ZIKL AJ, VEERHOEK RJ, SIMOONS ML (1998). Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol*;31:1534–9
54. CANNON CP, WWINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA, VICARI R, FREY MJ, LAKKIS N, NEU-MANN FJ, ROBERTSON DH, DELUCCA PT, DIBATTISTO PM, GIBSON CM, BRAUNWALD E (2001). Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*;344:1879–87
55. WIDERA C, PENCINA MJ, MEISNER A, KEMPF T, BETHMANN K, MARQUARDT I, KATUS HA, GIANNITSIS E, WOLLERT KC (2012). Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*;33:1095–104
56. GRACE ACS Risk Model - Center for Outcomes Research
Erişim:[https://www.outcomesumassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html]. Erişim Tarihi: 03.07.2016
57. Türk Kardiyoloji Derneği Isırcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları (2011).
58. MEHTA SR, GRANGER CB, BODEN WE, STEG PG, BASSAND JP, FAXON DP, AFZAL R, CHROLAVICIUS S, JOLLY SS, WIDIMSKY P, AVEZUM A, RUPPRECHT HJ, ZHU J, COL J, NATARAJAN MK, HORSMAN C, FOX KA, YUSUF S (2009). Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*;360:2165–2175
59. SORAJJA P, GERSH BJ, COX DA, MELAUGHLIN MG, ZIMETBAUM P, COSTANTINI C, STUCKEY T, TCHENG JE, MEHRAN R, LANSKY AJ, GRINES CL, STONE GW (2010). Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol*; 55:1416–1424

60. EAGLE KA, LIM MJ, DABBOUS OH, PIEPER KS, GOLDBERG RJ, VAN DE WERF F, GOODMAN SG, GRANGER CB, STEG PG, GORE JM, BUDAJ A, AVEZUM A, FLATHER MD, FOX KA (2004). A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*; 291:2727–2733
61. M.A. CAKAR et al (2014). Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome *Journal of Cardiology* 63 24–28
62. GENSINI G (1983). A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*; 51:606
63. IAN J. NEELAND, MD; RIYAZ S. PATEL, MD; PARHAM ESHTEHARDI, MD; SAURABH DHAWAN, MD; MICHAEL C. MCDANIEL, MD; S. TANVEER RAB, MD; VIOLA VACCARINO, MD, PhD (2012). A. Maziar Zafari, MD, PhD; Habib Samady, MD; Arshed A. Quyyumi, MD. Coronary Angiographic Scoring Systems. *Am Heart J*; 164 (4):547-552.e1
64. SIANOS G, MOREL MA, KAPPETEIN AP, MORICE MC, COLOMBO A, DAWKINS K, et al (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*; 1 (2):219-27
65. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2014). *Eur Heart J European Heart Journal*, 35 (37), 2541-2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278
66. MCMANUS DD, GORE J, YARZEBSKI J, SPENCER F, LESSARD D, GOLDBERG RJ (2011). Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*; 124 (1):40-7
67. SEVKI HAKAN EREN, KERIM YILMAZ, ILHAN KORKMAZ, CAN AKTAS, HAKAN OGUZTURK, HAKAN ALAGOZLU (2006). Acil Serviste Akut Miyokard Enfarktüsü Tanısı Almış Hastalarda Trombolitik Tedavi Uygulanmasını Etkileyen Faktörler *Fırat Tıp Dergisi*, 11 (3):163-165

68. HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S, BAX J, BOERSMA E, BUENO H, et al (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STsegment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;32:2999-3054
69. HUANG G, ZHAO JL, DU H, LAN XB, YIN YH (2010). Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. *Circ J*;74:490-5
70. UMUT CAVUS, MD; FIGEN COSKUN, MD; BUNYAMIN YAVUZ, et al (2006). Heart-Type, Fatty-Acid Binding Protein Can Be a Diagnostic Marker in Acute Coronary Syndromes. *JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION*. VOL. 98, NO. 7, JULY
71. VALLE HA, RIESGO LG, BEL MS, GONZALO FE, et al (2008). Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med*;15 (3):140-144
72. INOUE, K., SUWA, S., OHTA, H., ITOH, S., MARUYAMA, S., MASUDA, N., DAIDA, H (2011). Heart Fatty Acid-Binding Protein Offers Similar Diagnostic Performance to High-Sensitivity Troponin T in Emergency Room Patients Presenting With Chest Pain. *Circulation Journal Circ J*, 75 (12), 2813-2820. doi:10.1253/circj.cj-11-0598
73. RUZGAR O, BILGE AK, BUGRA Z, UMMAN S, YILMAZ E, OZBEN B, et al (2006). The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels*; 21:309–14
74. BODY R, MCDOWELL G, CARLEY S, WIBBERLEY C (2011). A FABP-ulous 'rule out' strategy? Heart fatty acid binding protein and troponin for rapid exclusion of acute myocardial infarction. *Resuscitation*;82:1041–6

75. GURURAJAN P, GURUMURTHY P, NAYAR P, RAO G SRINIVASA, BABU S, CHERIAN KM (2010). Heart fatty acid binding protein (HFABP) as a diagnostic biomarker in patients with acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ*;19:660–4