



**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**TROPONİN-I ÖLÇÜMÜNDE ELFA VE CMIA  
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özgür Yıldırım KURTGÖZ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Zafer YÖNDEN**

**HATAY-2013**

**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**TROPONİN-I ÖLÇÜMÜNDE ELFA VE CMIA  
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özgür Yıldırım KURTGÖZ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Zafer YÖNDEN**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 1105U0102 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

### TROPONİN-I ÖLÇÜMÜNDE ELFA VE CMIA YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özgür Yıldırım KURTGÖZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....  
Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ  
Tıp Fakültesi Dekan V.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....  
Doç. Dr. Zafer YÖNDEN  
Ana Bilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....  
Doç. Dr. Zafer YÖNDEN  
Tez Danışmanı

#### TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. ....
2. Prof. Dr. ....
3. Doç. Dr. ....
4. Doç. Dr. ....
5. Yrd. Doç. Dr. ....

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
İTHAF	ix
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT KORONER SENDROMLARIN TANIMI	3
2.2. AKUT KORONER SENDROMUN SINIFLANDIRILMASI	4
2.2.1. ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS	4
2.2.2. ST Segment Yükselmesi Olan AKS	7
2.3. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ	7
2.4. ATEROSKLEROZ	10
2.4.1. Aterosklerozun Histopatolojisi	11
2.4.2. Patofizyoloji	15
2.5. KORONER ARTER HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ	19
2.5.1. Lipid risk faktörleri	19
2.5.2. Lipid dışı risk faktörleri	19

2.6. AMI TANISINDA RUTİN OLARAK İNCELENEN ENZİMLER	28
2.6.1. Aspartat Aminotransferaz (AST)	28
2.6.2. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	28
2.6.3. Kreatin Kinaz (CK)	29
2.7. AMI TANISINDA RUTİN OLARAK İNCELENEN PROTEİNLER	31
2.7.1. Myoglobin	31
2.7.2. Troponin	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. GEREÇ	42
3.1.1. Ön Değerlendirme Deneyleri	42
3.2.2. Son Değerlendirme Deneyleri	43
3.3.3. ROC Analizi Eğrisinin Çizilmesi	44
3.2. YÖNTEM	44
3.2.1. Ölçüm Yapılan Cihazların Ölçüm Prensipleri	44
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	75
8. ÖZGEÇMİŞ	97

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Architect I 2000 cihazındaki cTn-I'ya ait doğrusallık çalışması.....	50
<b>Tablo 2:</b> Vidas cihazındaki cTn-I'ya ait ait doğrusallık çalışması.....	51
<b>Tablo 3:</b> Architect I 2000 cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan within-run imprecizyon değerleri.....	52
<b>Tablo 4:</b> Vidas cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan within-run imprecizyon değerleri.....	53
<b>Tablo 5:</b> Architect I 2000 cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan deneyler arası imprecizyon değerleri.....	53
<b>Tablo 6:</b> Vidas cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan deneyler arası imprecizyon değerleri.....	53
<b>Tablo 7:</b> Architect I 2000 cihazı için normal ve yüksek serum konsantrasyonlarında yapılan geri elde çalışması.....	55
<b>Tablo 8:</b> Vidas cihazı için normal ve yüksek serum konsantrasyonlarında yapılan geri elde çalışması.....	56
<b>Tablo 9:</b> Architect I 2000 cihazında hemolizat eklenen farklı konsantrasyonlarda cTnI içeren seriler için hesaplanan CV, bias ve toplam hata değerleri.....	58
<b>Tablo 10:</b> Vidas cihazında hemolizat eklenen farklı konsantrasyonlarda cTnI içeren seriler için hesaplanan CV, bias ve toplam hata değerleri.....	59
<b>Tablo 11:</b> Acile servise başvuran hastaların ilk cTn-I değerleri (0-6 saat).....	62
<b>Tablo 12:</b> Acile servise başvuran hastaların 4-12 saat geçtikten sonraki cTn-I değerleri.....	63

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> AMI tanısının EKG ve troponine göre klinik sınıflandırılması.....	3
<b>Şekil 2:</b> Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu.....	13
<b>Şekil 3:</b> Tip II aterosklerotik lezyonları progresyonu.....	13
<b>Şekil 4:</b> Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu.....	14
<b>Şekil 5:</b> Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu.....	14
<b>Şekil 6:</b> Temel ateroskleroz süreci.....	16
<b>Şekil 7:</b> LDL partikülünün şematik görünümü.....	20
<b>Şekil 8:</b> VLDL'den IDL ve LDL oluşumu.....	20
<b>Şekil 9:</b> LDL partiküllerinin hücre içine alınımı.....	21
<b>Şekil 10:</b> High-sensitive troponin kitlerinin günümüzdeki troponin kitleri ile olan farkları.....	36
<b>Şekil 11:</b> Standart cTn'in sensitive ve high-sensitive cTn'ler ile tanısal doğruluk açısından karşılaştırılması.....	37
<b>Şekil 12:</b> cTnI'nın ELFA yöntemi ile ölçümünün şematik gösterimi.....	45
<b>Şekil 13:</b> Vidas cihazında kullanılan strip ve katı faz sağlayıcısı (SPR).....	45
<b>Şekil 14:</b> Numunenin SPR (katı faz sağlayıcı) içine alınıp bırakılması.....	46
<b>Şekil 15:</b> Architect I 2000 cihazına ait linearite (doğrusallık) şekli.....	50
<b>Şekil 16:</b> Vidas cihazına ait linearite (doğrusallık) şekli .....	51
<b>Şekil 17:</b> Vidas ve Architect I 2000 cihazlarında ölçülen değerlerin regresyon analizi .....	60
<b>Şekil 18:</b> Vidas ve Architect I 2000 cihazlarında ölçülen değerlerin Passing-Bablok-I analizi.....	61
<b>Şekil 19:</b> Vidas ve Architect I 2000 cihazlarında ölçülen değerlerin Passing-Bablok-II analizi.....	61
<b>Şekil 20:</b> Acile servise başvuran hastaların cTn-I değerlerine ait ROC eğrisi.....	63

## KISALTMALAR

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
USAP	: Unstable Angina Pektoris
cTnI	: Kardiyak Troponin I
cTnT	: Kardiyak Troponin T
CK-MB	: Kreatinin Kinaz-MB
Tn	: Troponin
TnC	: Troponin-C
TnI	: Troponin-I
TnT	: Troponin-T
ESC	: European Society of Cardiology
ACC	: American College of Cardiology
CV	: Varyasyon Katsayısı
MI	: Myokard İnfarktüsü
EKG	: Elektrokardiyogram
NSTEMI	: ST Yükselmesi Olmayan Akut Myokard İnfarktüsü
CK	: Kreatinin Kinaz
CRP	: C Reaktif Protein
EKO	: Ekokardiyografi
LAD	: Sol Ön İnen Damar
RCA	: Sağ Koroner Arter
MY	: Mitral Yetmezlik
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
LDL-K	: Düşük Dansiteli Kolesterol
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Apo-B	: Apolipoprotein-B
VCAM-1	: Damar Hücresi Adezyon Molekülü-1
M-CSF	: Monosit-Koloni Stimüle Edici Faktör
MHC	: Doku Uyumu Antijenleri
TNF- $\alpha$	: Alfa Tümör Nekrozis Faktör
NO	: Nitrik Oksit
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
TG	: Trigliseridler
DM	: Diabetes Melilitus
BNP	: Brain Natriuretic Peptid
Apo B-100	: Apolipoprotein B-100
Apo C-II	: Apolipoprotein C-II
IDL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Apo C	: Apolipoprotein C



Apo E	: Apolipoprotein E
T-Kol	: Total Kolesterol
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
MS	: Metabolik Sendromun
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Ve Risk Faktörleri
Apo (A)	: Apolipoprotein (A)
Hs- CRP	: High Sensitive C-Reaktif Protein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Camp	: Siklik Adenozin Monofosfat
NACB	: Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi
IFCC	: Uluslar Arası Klinik Biyokimya Federasyonu
ELFA	: Enzymed-Linked Fluorescent Assay
CMIA	: Kemiluminesans Immunoassay
RLU	: Rölatif Işık Üniteleri
ROC	: Receiver Operatör Characteristic
SPSS	: Statistical package for social sciences

*Sevgili eşime...*

## TEŞEKKÜR

Gerek eğitimim sırasında gerekse de tez konumun belirlenmesi, tezimle ilgili pratik çalışmaların yapılması ve tezimin yazılması aşamalarında bana yol gösterici olan, yardım ve desteğini esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. Zafer YÖNDEN hocama, Ana Bilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ, Prof. Dr. Ali ÖZCAN, Doç. Dr. Oktay Hasan ÖZTÜRK ve Yard. Doç. Dr. Sedat MOTOR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarım olan Dr. Ahmet Burak GÜRPINAR, Dr. Kemal Türker ULUTAŞ, Dr. Yeşim CAN, Dr. Rana YÜKSEL'e, teknisyen arkadaşlarıma ve benden maddi-manevi desteklerini eksik etmeyen canım annem, babam ve sevgili eşime çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Akut Koroner Sendrom tanı ve takibinde önemli bir yer tutan biyokimyasal kardiyak belirteçlerden kardiyak troponin-I (cTnI), spesifite ve sensitivitesi açısından diğerlerine göre daha özel bir öneme sahiptir. Bu çalışmada amaç; iki farklı troponin I ölçüm sistemini cihaz performansları açısından karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** ELFA (Enzim Linked Fluoro Immunassay) yöntemiyle çalışan Vidas ve CMIA (Kemilüminesans Immünassay) yöntemiyle çalışan Architect I 2000 SR cihazları arasında sistematik hatanın belirlenmesi için doğrusalılık, geri kazanım, interferans, yöntem karşılaştırma deneyleri, rastgele hatanın tespit edilmesi için tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı. Architect I 2000 SR cihazında çalışılan cTnI hasta sonuçları kullanılarak ROC analiz eğrisi grafiği yapıldı.

**Bulgular:** Vidas cihaz için 0-24.8 µg/L, Architect I 2000 SR cihazı için 0-35.3 ng/ml'deki sonuçlar lineer olarak bulundu. Her iki cihazın deney içi ve deneyler arası tekrarlanabilirlik sonuçları %10 CV'den küçüktür. Architect I 2000 SR cihazında ortalama %84.2 geri kazanım, Vidas cihazında ortalama %90 geri kazanım tespit edildi. Her iki cihazın interferansı için izin verilen hata yüzdesi <%22.5'dir. Yöntem karşılaştırma deneyinde, iki cihaz arasında korelasyon katsayısı (r) 0.96 olarak bulundu. ROC analiz eğrisinde, ilk kan alımından 4-12 saat sonra çıkan sonuçların ilk başvuru anındaki (0-6. saatler) sonuçlara göre daha duyarlı ve özgül olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda cTnI ölçümüne ait iki farklı yöntemin analitik performansları değerlendirildiğinde, iki cihazın sonuçları birbiri ile uyumlu bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak troponin-I, Enzim Linked Fluoro Immunassay, Kemilüminesans Immünassay.

## ABSTRACT

**Background and Aim:** Cardiac troponin I (cTnI), an important biochemical marker for diagnosis and management of acute coronary syndrome, has particular importance than others in terms of its specificity and sensitivity. In this study, device performance of two different troponin I measurement systems was compared.

**Methods:** Linearity, recovery, interference and method comparison experiments were carried out to be able to determine any possible systematic error between Vidas device, which is using CMIA (Chemiluminescence Immunoassay) method, and Architect I 2000 SR device, which is using ELFA (Enzyme Linked Fluoro-Immunoassay) method. Reproducibility studies were used to determine random errors. ROC curve graph was drawn by using CTnI patient results analyzed in Architect i2000.

**Results:** The results found as 0-24.8 mg/L in Vidas and 0-35.3 ng/ml in Architect I 2000 SR, were compatible with linearity. Intra and interexperimental reproducibility results were found lower than 10% CV in both devices. Recovery was detected on average of 84.2% in Architect I 2000 SR, while that was on average of 90% in Vidas device. Error percentage which was allowed for interference of each devices was <22.5%. In the method comparison study, correlation coefficient(r) between these two devices was found to be 0.96. The results in the first 4-12 hours after blood collection were found more specific and sensitive than the results in the first admission period (0-6. hours) on ROC curve.

**Conclusion:** The results of two devices were compatible with each other, as the analytical performance of two different methods was evaluated by measurement of cTnI.

**Keywords:** Cardiac troponin I, Enzyme Linked Fluoro-Immunoassay, Chemiluminescence Immunoassay.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) ve sonrasında meydana gelen akut miyokard infarktüsü (AMI) dünyadaki insidansı artan sakatlık ve ölümün en önemli nedenidir. AMI'nın başlangıcından itibaren ölüm riski en çok ilk birkaç saatte ortaya çıkmaktadır (1,2). Avrupa ülkelerinde 55 yaşın üzerindeki erkekler ile 65 yaşın üzerindeki kadınların birinci sıradaki ölüm nedenini KAH oluşturmaktadır. KAH'ın en sık görülen nedenlerinden birisi aterosklerozdur. Akut koroner sendromlar (AKS), genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan trombusun, koroner arteri total ya da subtotal tıkayan acil klinik tablolarıdır (3). AKS'ler unstable angina pectoris (USAP) ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gibi klinik tabloları kapsar (4). AKS'li hastaların tanısını koymada ve prognozu belirlemede kardiyak troponinler (cTnI ve cTnT), kreatinin kinaz-MB (CK-MB) ve miyogloblin gibi serum kardiyak belirteçlerinin seri olarak ölçümlerinin önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (5).

Troponin (Tn) çizgili kasın ince filamanlarının düzenleyici proteindir ve troponin-C (TnC) (18 kDa), troponin-I (TnI) (24 kDa) ve troponin-T (TnT) (37 kDa) olan üç alt gruptan meydana gelir (6). Troponinler kana T, I, C kompleksleri (cTnT-I-C üçlü kompleksi ve cTnI-C ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt gruplar olarak salınırlar (7). Troponin T ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak görev alırlar. Çizgili kaslarda troponin kompleksi benzer şekilde yer alır, fakat troponin T ve I'nın izoformları kardiyak kasta farklıdır, çünkü proteinler kalp kasında farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı spesifik antikolar, hassas cTnT ve cTnI testleri için esas oluşturur (8). Kardiyomyosit nekrozun periferik kandaki göstergesi cTn'lerin gösterilmesidir (9). AMI

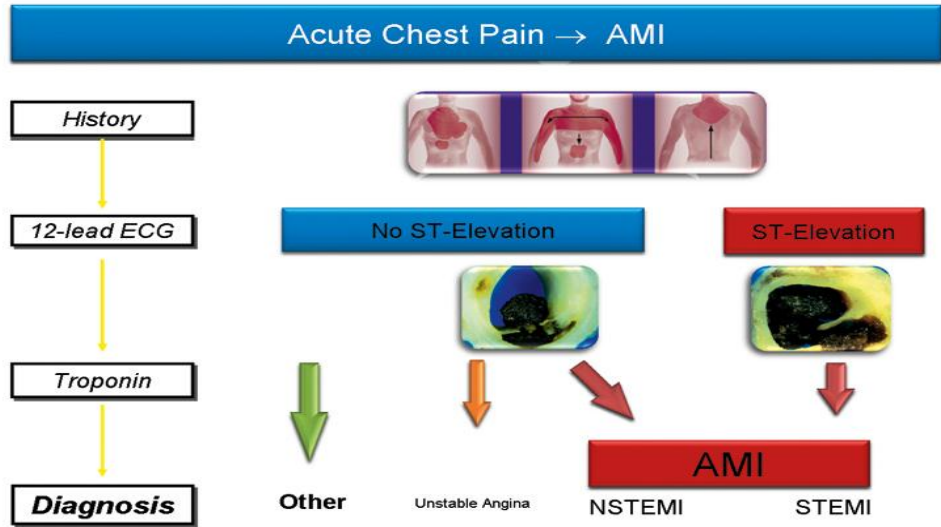
kardiyomyosit nekrozun önemli bir nedenidir. Yüksek duyarlıklı cTn'lerin AMI'ın tanısı için önemli bir parametre olacağı düşünülmektedir (10). Yapılan çalışmalarda akut koroner sendromda ölüm riskinin troponin değerlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (11). Diğer kardiyak testlerin aksine troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu yüzden troponinlerde meydana gelebilecek en ufak artışlar bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir (12). Pozitif (+) sonuç akut koroner sendrom dışında; pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik, miyokardit, kardiyomiyopati, renal yetmezlik, kardiyak cerrahi, akut felç, septik şok, perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti ve ilaca bağlı kardiyotoksistide de görülür. Yukarıda belirtilen durumlarda artmış troponinler, yine de subklinik miyokard hasarını gösterir. Değerler 4. saatten itibaren yükselmeye başladığından, başlangıçta negatif olan hastaların troponin değerleri 6-12 saat sonra tekrar edilmelidir. Troponin değerleri 14 güne kadar yüksek kalabilmektedir (13,14). Troponin test sonuçlarının yorumu, kullanılan troponin fraksiyonuna (T veya I), testin özelliklerine, cut off değerlerine ve miyokardiyal hasarın başlangıç zamanına göre değişiklik gösterir (15). Tüm bu farklılıklar nedeniyle European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Cardiology'nin (ACC) troponinlerle ilgili yayınlarında; her laboratuvarın kendi eşik değerlerini normal bireylerin %99'unda varyasyon katsayısı (CV) <%10 olan kesinlikten uzaklaşma içinde tayin etmesini önermiştir (16).

AKS tanı ve takibinde önemli bir yer tutan biyokimyasal kardiyak belirteçlerden troponin I, spesifite ve sensitivitesi açısından diğerlerine göre daha özel bir öneme sahiptir. Bu çalışmada amaç; iki farklı troponin-I ölçüm sistemini cihaz performansları açısından karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı

Akut koroner sendromlar (AKS), genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan trombüsün koroner arteri total veya subtotal tıkanması sonucu oluşan acil klinik durumlardır (3). Akut koroner sendromların altında yatan en önemli nedeni plak yırtılması ya da sonrasında gelişen trombüstür. Akut miyokard iskemisine bağlı gelişen klinik tabloların tümü AKS olarak tanımlanır. Bu klinik tablo, kararsız angina, ST-segment yükselmesi olan ve olmayan miyokard infarktüsü (MI) içerir (Şekil 1) (17).



Şekil 1: AMI tanısının EKG ve troponin' e göre klinik sınıflandırılması



## 2.2 Akut Koroner Sendromun Sınıflandırılması

Birleşik Avrupa Kardiyoloji Derneği/Amerika Kardiyoloji Koleji Komitesi (ESC/ACC) MI tanısı için ortaklaşa yönergelerinde en az aşağıdakilerden birine sahip tipik kardiyak marker artışı ya da düşüşü içerir:

- İskemik semptomlar,
- Elektrokardiyogramda (EKG) patolojik Q dalgaları gelişimi, ST segment artışı ya da EKG'de düşüşü
- Troponin referans aralığının yüzde 99'unun üzerinde olması (18).

AKS'li hastalar 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre iki ana gruba ayrılır (19):

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

### 2.2.1. ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS

AKS kliniği olan, fakat ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar unstable angina pectoris (USAP) ve Q dalgasız MI olarak değerlendirilir. ST yükselmesiz AKS'den sorumlu lezyon, genellikle yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde tam tıkanıklığa yol açmayan trombositten zengin, beyaz trombüstür. EKG normal olabilir. USAP veya Q dalgasız MI'lı hastalarda ölüm veya tekrar infarktüs riski ilk bir ay boyunca yaklaşık % 10'dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS'lilerin yaklaşık % 35-50'sinde medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemi görülebilir (20). USAP ile ST yükselmesi olmayan akut myokard infarktüsün (NSTEMI) ayrımı ancak kardiyak enzimlerin tespit edilmesi ile yapılabilir. Kardiyak enzimlerde yükselme oluyorsa NSTEMI, yükselme olmuyorsa USAP' tır.

### Unstable Angina Pectoris (USAP)

Yirmi dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya şiddeti artan egzersiz anjinası olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden "infarktüs öncesi (preinfarction) angina", "akut

koroner yetersizliği”, “gittikçe Őiddetlenen (kreŐendo) anjina” olarak tarif edilen durumların hepsi günümüzde, USAP içinde yer almaktadır.

Unstable Angina Pectoris tanısı koymak için aşağıdaki parametrelerden yararlanılır:

a) EKG: Hem tanı, hem de prognostik amaçlar için çok önemlidir. Akut iskemi tanısı özellikle ST ve T dalga değişikliklerine dayandırılır. USAP’ta en karakteristik bulgu, T dalgası değişikliği ile ST segment depresyonun birlikte görülmesidir. Hastaneye ilk baŐvurudaki normal EKG USAP tanısını ekarte ettirmez. Yapılan bir çalışmada, 1 yıllık mortalite, 1 mm’lik ST depresyonu olanlarda %14 ve 2 mm’lik ST depresyonu olanlarda %39 saptanmıştır (21).

b) Kardiyak markerler: Non-ST elevasyon miyokard enfarktüsünün anstabil anginadan ayırt edilmesi, kardiyak markerlerin miyokard nekrozunu gösterebilmesine bağlıdır. Kreatinin kinaz (CK) ve bunun alt fraksiyonu olan CK-MB gibi enzimler, akut MI tanısını doğrulamak için EKG bulguları ve tipik göğüs ağrısı öyküsü ile birlikte kullanılır. Kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I miyokardiyum için özgül olan proteinlerdir ve miyokard hasarının saptanması açısından duyarlılıkları yksekir. Ancak troponinlerin geniş bir zaman pencereleri vardır. Bu zellikler, troponinleri değişik yoğunlukta ve birkaç gün süren tekrarlayan iskemi atakları olan anstabil hastalarda, miyokard hasarının saptanması için özellikle uygun kılar. Hiçbir marker, hastaneye geliŐte, miyokard enfarktüsü veya hasarını ekarte edecek Şekilde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden ilk 12 saat içinde ölçümler tekrarlanmalı ve hospitalizasyon sırasında her hangi bir uzun süren göğüs ağrısı atağından sonra yine ölçüm yapılmalıdır (13). Son dönemde, enflamatuar aktivitenin, USAP’ın patogenezindeki önemi anlaŐılmıŐtır. Stabil ve anstabil koroner arter hastalığı ile ilgili klinik alıŐmalar, C reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin de yükselebileceğini göstermiştir (19).

c) İstirahat ekokardiyografi: Ekokardiyografi (EKO) ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu daha kolay ve doğru bir Şekilde değerlendirilebilir. Sol ventriküler

sistolik fonksiyon, iskemik kalp hastalığı olanlarda, en önemli değişkenlerden biridir. Bu nedenle USAP vakalarının çoğunda değerlendirilmelidir.

d) Stres testi: Yaygın olarak kullanılan ve sürekli EKG kaydı ile birlikte egzersiz stres testi, bir USAP atağından sonra, genellikle standart stres test yöntemi olarak önerilebilir. Prognostik değeri olan stres testinin özellikle negatif prediktif değeri yüksektir. Egzersiz testi sırasında ölçülen parametreler şunlardır:

-Rezidüel iskeminin derecesini hesaplayan parametreler (ST segment yanıtı ve göğüs ağrısı)

-Kardiyak performansı değerlendiren parametreler (iş kapasitesi, kan basıncı yanıtı ve hız-basınç çarpım yanıtı)

e) Koroner anjiyografi: Diagnostik ve prognostik olarak veya revaskülarizasyon prosedürünün başlangıcında uygulanabilir. ST depresyonu ile gelen hastalarda, tek başına T dalgası inversiyonu olan veya ST-T değişikliği olmayanlara göre, yüksek riskli koroner lezyon( üç damar hastalığı, proksimal sol anterior desenden arter stenozu, sol ana koroner arter stenozu ile birlikte iki damar hastalığı) yüzdesi daha yüksektir (21).

### **Q Dalgasız Myokard İnfarktüsü**

Bu terim, AMI'nın klinik belirtilerinin olduğu ve myokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak EKG'de patolojik Q dalgalarının görülmediği AMI tipini tanımlamak için kullanılır (22). Nekrozun subendokardiyal bölgede olması yani transmural olmaması, EKG'de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine neden olur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılan olan non-transmural veya subendokardiyal AMI gibi tanımlar yerine bugün Q dalgasız MI tercih edilmektedir. Q dalgasız MI tablosu, trombüsün koroner arterin tamamına yakın bir kısmını tıkadığı, fakat kısa sürede kendiliğinden veya tedavi giderildiği durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma bazen görülür. Q dalgasız MI tanısı alan hastaların %13'ünden azında tam tıkanmaya neden olan trombüs tespit edilmiştir. Q dalgasız MI vakaları tüm infarktüs hastalarının %30-50'sini meydana getirmektedir (5).

### **2.2.2. ST Segment Yükselmesi Olan AKS**

ST-segment yükselmesi olan MI' da tıkaçıcı olan bir tromboz hâkimdir. Sürekli ST-segment yükselmesi genellikle koroner arterde akut total tıkanıklığı göstermektedir. Koroner arterin tam tıkanmasından 15–30 dakika sonra miyokard nekrozu görülmeye başlar. Miyokard nekrozu, subendokardiyumdan subepikarda doğru yayılım gösterir. ST yüksekliği olan MI' da lezyon daha proksimalde görülür, myokard kaybı daha fazla olur ve prognoz daha kötüdür. ST segment yükselmesi olan hastaların çoğunluğunda Q dalgalı MI gelişir (23).

### **Q Dalgalı Myokard İnfarktüsü**

ST segment yüksekliği ile seyreden MI, sıklıkla koroner damarda kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tıkanma sonucu görülmekte ve tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Hastaların en az %30-35'i akut atak sırasında kaybedilmektedir. AMI'den sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme olasılığı, normal riskten 8 kat daha fazladır ve %50'den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir (24).

### **2.3. Akut Miyokard İnfarktüsü**

AMI, ciddi ve uzun süreli iskeminin görüldüğü irreversibl hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tarif edilir. AMI'ların çoğu koroner arterlerin aterosklerozisinden ve genellikle üzerine eklenen akut koroner trombozisten meydana gelir. Trombozun en sık nedeni aterosklerotik plağın çatlamasıdır. AMI'da aterosklerotik sürecin nedeni ne olursa olsun sonuçta, koroner arterin lümeninde daralma ve ardından total oklüzyonu görülür. İnfarktüs sonucu oluşan kontraktilite bozukluğu saniyeler içinde gelişir ve başlangıçta sadece tutulan bölümlle sınırlıdır. Sol ön inen dalın (LAD) tıkanmasıyla oluşan infarktüs, sol ventrikülün apikal ve anterior bölgelerinde, interventriküler septumda, anterolateral duvardaki papiller kaslarda ve sol ventrikülün inferoapikalinde oluşur. Sirkumfleks artere bağlı infarktüsler sol ventrikülün lateral ve inferoposterior duvarını tutar. Sağ koroner arter (RCA) tıkanmalarında interventriküler septumun inferior kısmı, posteromedial papiller kas infarktüsü ve ayrıca sağ ventrikül infarktüsü gelişebilir. Miyokard iskemisi ve ardından gelişen infarktüs genellikle endokarttan başlar ve epikarda doğru yayılım

gösterir. 15-20 dakikadan uzun süren akut koroner oklüzyonunda irreversibl kardiyak injuri başlar. İrreversibl injurinin endokarttan epikarda yayılması 4-6 saatte tamamlanır. Bu nedenle koroner kan akımının ilk 4-6 saatte tekrar sağlanması miyokard dokusunda nekrozun yayılmasını önlemektedir. Nekroza uğrayan dokunun miktarı kollateral kan akımının varlığı ile ilişkilidir. MI' da mortalite ve morbiditenin asıl belirleyicisi miyokard hasarının büyüklüğüdür (17).

a) Klinik: AMI'nın en önemli klinik belirtisi göğüs ağrısıdır. Ağrının şiddeti değişkendir, ancak hastaların çoğunda çok şiddetlidir. Genellikle 30 dk'dan fazla ve birkaç saat sürer. Sıkışma ve baskı şeklinde görülen ağrı, genellikle göğsüne birilerinin oturduğu şekilde tarif edilir. Retrosternal olarak yerleşim gösteren ağrı sıklıkla ön göğüsün her iki yanına yayılır ve sol tarafı tercih eder. Ağrı çoğunlukla sol kolun unlar yüzü boyunca aşağı doğru yayılır. Bazı olgularda ağrı epigastriyumda başlar ve abdominal hastalıkları taklit edebilir. Bazen AMI ağrısı, omuzlara, üst ekstremitelere, boyuna, çeneye ve interskapuler bölgeye yayılır ve yine sol tarafı tercih eder. Daha önceden angina geçiren olgularda ağrının şiddeti ve yeri önceki angina pectorise benzer. Ancak çok daha uzun sürer, istirahat ve nitrogliserine yanıt vermez (6).

Özellikle yaşlı hastalarda ağrı çok belirgin olmayabilir. Bu hastalarda AMI kendini; terleme, bulantı, kusma, dispne, senkop, konfüzyon ve hatta stroke ile belli edebilir. AMI geçiren hastaların yarısında bulantı ve kusma görülür. İleri derecede halsizlik, solukluk, soğuk terleme, baş dönmesi ve ölüm korkusu ağrı ile birlikte görülen diğer bulgulardır. AMI'lı hastalar endişeli, sıkıntılı ve oldukça huzursuz görünürler. Sol ventrikül yetmezliği ve sempatik stimülasyonu olan hastalarda soğuk terleme ve cilt soğukluğu görülebilir ve genellikle bu hastalar otururlar. Kalp hızı, sol ventrikül yetmezliğinin derecesine göre bradikardiden taşikardiye kadar değişkenlik gösterebilir (18). Komplikasyonsuz AMI'lı hastaların çoğu normotansiftir. Hastaların çoğunda infarktüsü izleyen ilk 24-48 saat içinde ateş görülür. Ateş, doku nekrozuna karşı vücudun verdiği bir yanıttır. Vücut sıcaklığı, infarktüsün başlangıcından itibaren 4-8 saat içinde yükselmeye başlar. Genellikle 7-8. günlerde normale döner. Sıcaklık genellikle 38-38.5 derece olur. AMI'den hemen sonra solunum sayısı normalin biraz üstünde olur. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda solunum sayısının

artma nedeni anksiyete ve ağrıdır. Kalp yetmezlikli hastalarda solunum sayısı, kalp yetmezliğinin derecesi ile ilişkilidir. Akciğer ödemi olan hastalarda solunum sayısı dakikada 40'ı aşar. İnfarktüstten hemen sonra kalp sesleri, özellikle 1. kalp sesi sol ventrikül kontraktilesinin azalmasına bağlı olarak hafifler. 4. kalp sesi sinüs ritmi olan AMI'lı hastalarda her zaman duyulur. Bu ses atriyal kontraksiyonu ve sol ventrikül kompliyansının azaldığını gösterir. 3. kalp sesi genellikle yaygın sol ventrikül disfonksiyonunu yansıtır. Daha çok büyük infarktöslü hastalarda duyulur. Sistolik üfürümler, geçici ya da kalıcı özellikte olup AMI'lı hastalarda sıklıkla duyulur. Genellikle papiller kas disfonksiyonuna bağlı mitral yetmezlikten (MY) ya da sol ventrikül dilatasyonundan oluşur (19).

b) Tanı: Miyokard infarktüsü tanısı için genellikle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılır.

Aşağıdaki kriterlerin ikisi varsa büyük ihtimalle, üçü varsa kesin olarak miyokard infarktüsü tanısı konur:

1. 20 dakikadan uzun süren iskemik tipte göğüs ağrısı olması
2. Seri EKG çekimlerinde değişiklikler olması
3. Kreatin Kinaz, Troponin-I ve Laktat Dehidrogenaz gibi enzim ve markerlerde artış ve düşüşlerin görülmesi (25).

WHO kriterleri, kardiyak biyomarkere daha fazla önem vermek için 2000 yılında yeniden düzenlendi. Yeni tanımlara göre kardiyak troponindeki yükselişe eşlik eden tipik semptomlar, patolojik Q dalgası, ST elevasyonu veya depresyonu veya koroner girişimler MI için tanı koydurucudur (26).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) uzlaşma komitelerinin önerileri doğrultusunda; miyokardiyal nekroz tanısı, kandaki kardiyak troponin seviyesinin sağlıklı popülasyonun 99. Persentilinden yüksek olması ve biyokimyasal belirteçlerden CK-MB ve/veya Troponin T veya I yüksekliğine ilaveten miyokardiyal iskemi ile uyumlu belirtilerin varlığı (özellikle angina pektoris) ile konabilir (9).

c) EKG bulguları: İnfarktüsün sonra enzimlerin yükselmesi saatler hatta günler alabilmektedir. Hâlbuki EKG değişiklikleri enzimlerin yükselmesine göre çok daha erken olmaktadır (27). Miyokart iskemisi ve infarktüsünün belirlenmesinde EKG çok sensitiftir, fakat iskemisi ve nekrozun ayırt edilmesinde çok faydalı değildir. EKG AMI'nın tanısı için genellikle yeterli olmaz. Çünkü akut perikardit, brugada sendromu, hiperkalemi, sol dal bloğu, sol ventriküler hipertrofi ve erken repolarizasyon gibi diğer durumlarda EKG'de ST sapmaları olabilir (28). ST-T segment elevasyonu AMI tanısı için daha spesifiktir ve epikardiyal koroner arterin total oklüzyonuna bağlı epikardiyal injuriyi gösterir. AMI'nın göstergesi anormal Q dalgalarının gelişmesidir. Anormal Q dalgalarının ortaya çıkması AMI için çok spesifiktir. Ancak hastaların %50'sinden azında bulunur. Diğer hastaların çoğunda T dalgası inversiyonu ya da ST segment depresyonu olur veya hiçbir değişiklik olmaz. Bu hastalar Q dalgasız miyokard infarktüsleri grubuna girer (27).

## **2.4. Ateroskleroz**

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel bir hastalıktır. Ateroskleroz; koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis ve daha az sıklıkla intrakraniyel arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır. Arter intimasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıt meydana gelir (29). Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olmaya eğilimlidir (30). Ateroskleroz, endotel disfonksiyonları ile başlar. Son aşama olan plak rüptüründe, endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun önemli katkısı vardır. Başlangıçta endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, olaylara birinci derecede katkıda bulunur ve ayrıca olaydan birinci derecede etkilenir (31). Aterosklerotik süreç daha çok intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum sonucunda media tabakasındaki hücrelere besin desteği azalır ve medial düz kas hücrelerinin çoğu intima tabakasına göç eder. Medial atrofisinin

sonucu olarak arter dilate olur. Media tabakasında remodelling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Arterde ciddi ateroskleroz olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmede arter normal görünebilir (32). Ateroskleroz devamlı gelişim gösteren, makroskopik olarak normal arterden, rüptüre plaklı bir damara kadar geniş perspektifi olan bir hastalıktır (30).

#### **2.4.1. Aterosklerozun Histopatolojisi**

Ateroskleroz gelişiminde 3 evre vardır. Değişen bu plak tipleri aterosklerozun değişik safhalarını yansıtır. Koroner ateroskleroza bağlı mortalite ve morbiditenin asıl nedeni komplike lezyonlardır (33).

#### **Aterosklerotik lezyonlar**

##### **Yağlı çizgilenme**

Tüm risk faktörleri etkilerini damar endoteli üzerinde yapmaktadır. Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgiler erken çocukluk döneminde dahi görülmektedir. Bu lezyonlar köpük hücresinden zengindir. Yağlı çizgilere düşük dansiteli kolesterol (LDL-K) girişi artarsa lezyon daha ileri aşamalara ilerler (33).

##### **Fibröz (stabil) plak**

Zaman içinde risk faktörlerinin devam etmesi ile subendotelyal depolanma giderek artar. Makroskopik olarak beyaz renklidir, lümene doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonun en dışında endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur. Fibröz plağın gelişimi sırasında intimadaki ana değişiklik, düz kas hücrelerinin proliferasyonudur. Bu hücrelerde yeni bağ dokusu matriksi, intrasellüler ve ekstrasellüler lipit birikimi fibröz bir kapsül şeklindedir. Bu fibröz kapsül ekstrasellüler lipit ve daha derindeki hücre artıklarını çevreler. Fibröz plağın temel işlevi lümendeki kan ile aterojenik lipit çekirdeğini birbirinden ayırmaktadır. Arter lümeninin kısmen tıkanmasına ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açar. Ama asıl klinik olaylar, bu aterosklerotik plağın rüptüre olmasıyla ilgilidir (33).



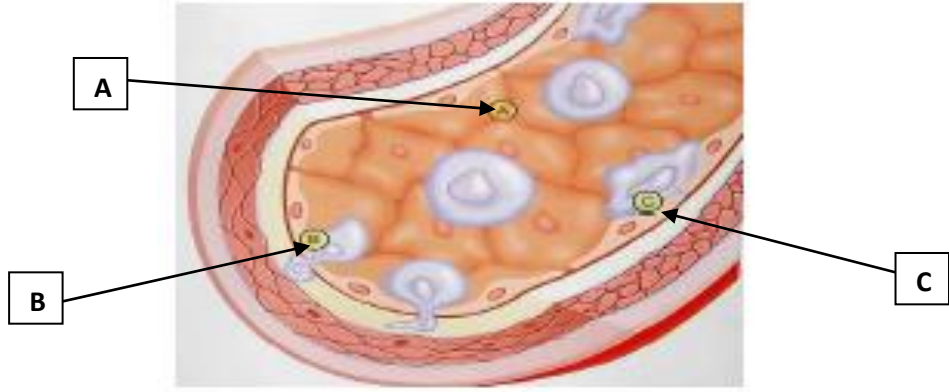
### **Komplike lezyon (zedelenebilir plak)**

Fibröz plak tromboz, hemoraji ve/veya kalsifikasyon ile ilişkili olduğunda genellikle komplike lezyon olarak isimlendirilir. Aterosklerotik plak mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile dıştan yıpranırken, bir taraftan da içten yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeni ile plak içindeki makrofajların salgıladığı metalloproteinazlar plağın fibröz çatısını yıpratır. Fibröz yapıda yapım ile yıkım dengededir. Plağın lipid çekirdeği içeriği %40'ı aştığında plak zedelenebilir. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile klinik semptomlar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve lipoprotein(a) (Lp(a))'dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombüs gelişir. Oluşan trombüs damar duvarını tam veya kısmi olarak tıkararak akut kardiyovasküler semptomlara neden olur (33).

Myokard infarktüsü; transmural ve subendokardiyal infarktüsler olarak ikiye ayrılabilir. Transmural infarktüslerde myokard nekrozu ventriküler duvarın tamamını kapsar. İnfarktüs transmural olduğunda akut koroner tromboz çok daha yaygın olur. Transmural infarktüsler genellikle tek bir koroner arterin dağılım bölgesinde olur. Subendokardiyal infarktüslerde ise nekroz subendokardiyumu, intramural miyokardı veya epikardı kapsar. Subendokardiyal infarktüslerde ciddi bir şekilde daralmış fakat açık koroner arterlerde olur. Bu durum genellikle pulmoner emboli, hipertansiyon, hipotansiyon, anemi, aort stenozu, ameliyatlara veya serebrovasküler durumlarda görülür. Myokard infarktüsü genellikle sol ventrikül ve interventriküler septum bölgesinde görülür. Bununla birlikte inferior infarktüsü olan hastaların yaklaşık üçte biri ile üçte ikisinde sağ ventrikülün de bir miktar tutulumu vardır (34).

Bu sınıflamanın dışında AHA (American heart association) plak tiplerinin gelişimine göre de bir sınıflama yapmıştır.

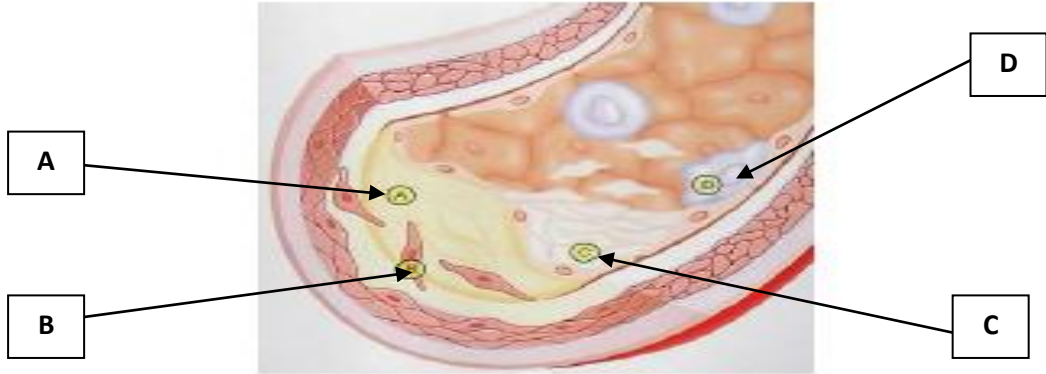
Tip 1 lezyon: Minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp, arter lümeninden intimaya geçmeleri ile az miktarda da makrofaj köpük hücrelerinden oluşur (Şekil 2).



Şekil 2: Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu

(A endotel geçirgenliği, B lökosit göçü, C lökosit adhezyonu) (35).

Tip 2 lezyon: Lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel toplanması ile olan yağlı çizgilenmelerdir. Bu lezyonlarda az miktarda lipitle dolu düz kas hücreleri, mast hücreleri ve T lenfositleri bulunur (Şekil 3).



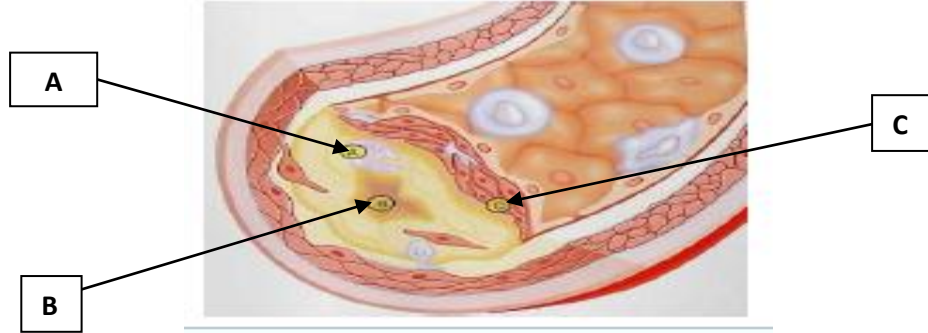
Şekil 3: Tip II aterosklerotik lezyonları progresyonu

A- köpük hücre gelişimi, B- Kas hücresi göçü, C- Trombosit adhezyonu ve agregasyonu, D- Lökosit adhezyonu ve girişi.

Tip 3 lezyon: Yukarıdaki lezyonlara ek olarak, az miktarda extraselüler lipid kümeleri içerir. Tip 1-3 lezyonlar, koroner aterosklerozun öncü lezyonları sayılmasına rağmen klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip 4 lezyon: Extraselüler lipid hücreleri bir araya gelerek, lipid çekirdek oluşturur. Bu çekirdek ince bir düz kas tabakası ve bağ dokusu tarafından

kaplanmıştır (Şekil 4). Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu aşamada yeniden yapılanma başlar.

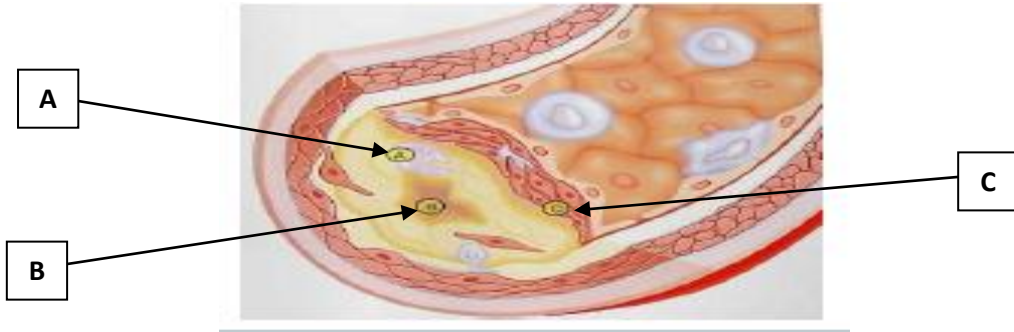


Şekil 4: Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu (35).

A- Makrofaj birikimi, B- Nekrotik çekirdek oluşumu, C- Fibröz tabaka oluşumu.

Tip 5 lezyon: Bu aşamada yoğun bağ dokusu depolanması vardır. Fibrozis düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Bu lezyonlar çoğunlukla büyüktür ve yeniden remodeling ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır.

Tip 6 lezyon: Tip 5 plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun nedeni plak yırtılmasıdır (Şekil 5). AMI ve USAP gibi klinik olayların nedeni tip 6 lezyonlardır.



Şekil 5: Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu (35).

A- Plak rüptürü B- Fibröz plak kalınlaşması, C- Plak kanaması.

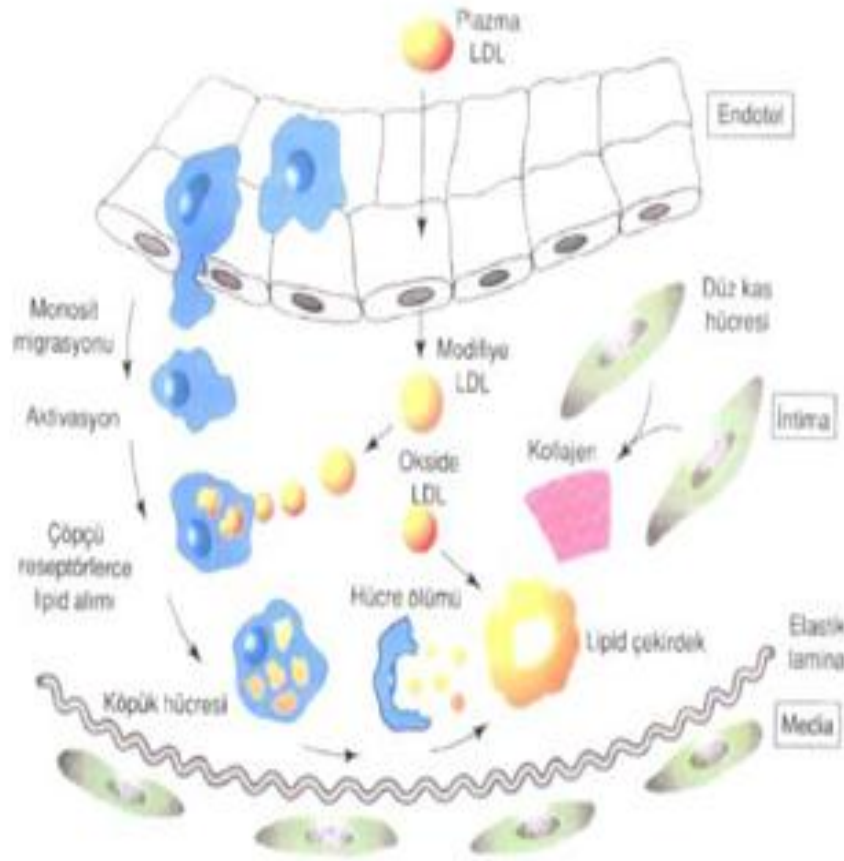
Tip 7 lezyonlar: Bu lezyonlarda yoğun kalsifikasyon vardır.

Tip 8 lezyonlar: Plakların neredeyse tümü kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur.

Son iki tip lezyonlar, 5. ve 6. tip plaklara göre daha stabildir.

#### **2.4.2. Patofizyoloji**

Aterosklerotik damar hastalığı erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde lipid depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıklandığı sanılmıştır. Anitsjkov (29), aterosklerotik plaklarda büyük lipid birikimlerini tespit etmiş ve kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini belirtmiştir. Ancak arterler kanı taşıyan bir boru olmaktan ziyade, bizzat ateroskleroz gelişiminde rol alan aktif yapılardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır (36). AKS sonucu ölen hastaların büyük çoğunluğunda aterosklerotik plakların bulunduğu görülmektedir. Ateroskleroz, kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikron artıkları gibi lipoprotein partiküllerinin vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi ve okside olması, özellikle okside-LDL'nin tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve kemoatraktan faktörlerin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı inflamatuvar bir reaksiyondur (Şekil 6) (37).



Şekil 6: Temel Ateroskleroz Süreci

Kolesterol yüksekliği gibi aterojenik uyarı ile gözlenen ilk değişiklik, endotel altına lipid birikimi ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunun başlamasıdır. Plazmada LDL-K düzeyleri arttığında yüksek miktarlarda LDL-K, endoteli geçerek intimaya ulaşır. LDL'ye ek diğer apolipoprotein-B (apo B) içeren lipoproteinler, Lp(a) ve artıkları da damarın intima tabakasında birikip aterosklerozu şiddetlendirebilir (38). Matriksde bulunan proteoglikanların LDL-K'ya ilgileri vardır ve bu LDL-K'nın bağlanması ve birikmesi ile sonuçlanır. İntimada bulunan LDL-K'da, agregasyon, oksidasyon ve LDL-K içeriğinin yıkımı gibi bir seri değişiklik olur. Bu değişiklik doku makrofajları tarafından salınan oksijen radikallerinin LDL-K'ya saldırısıyla gerçekleşir. LDL-K oksidasyona uğrar ve lizofosfolidilkolin gibi çeşitli modifiye lipidler açığa çıkar. Bu modifiye lipidler endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri gibi davranırlar ve ayrıca monositler ve T-lenfositleri için reseptör olan lökosit adezyon molekülü, damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi proteinlerin ekspresyonuna

neden olurlar. VCAM-1 ve diğer adezyon molekülleri monositler ve T hücrelerin lipid biriken bölgelerinde endotelial yüzeye yapışırlar. Okside olan LDL-K; makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından kompleman aktivitesini uyarır. Bu uyarılar sonucunda mononükleer hücreler endoteli geçerek intimaya ulaşır. İntimaya geçen monositler makrofajlara dönüşürler. Bu süreç, aktive damar hücreleri tarafından üretilen monosit-koloni stimule edici faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Makrofajlar, aterosklerotik lezyonun oluşmasında başrole sahiptirler. Okside lipoproteinleri içlerine alırlar, içlerinde kolesterol birikir ve aterosklerozun tipik hücresi olan "köpük hücreleri"ne dönüşürler. Köpük hücresi aterosklerozun prototip hücresidir. Makrofaj içine alınan kolesterol önce serbestleştirilir, sonra tekrar esterleştirilir ve yağ damlacıkları halinde depolanır. Bu olay, makrofaj köpük hücresine dönüşüncüye kadar devam eder. T hücreleri de makrofajlar gibi arter intimasına geçerler. Plakta bulunan başlıca T hücreleri CD4+ T hücreleridir. Makrofajlar antijen parçalarını doku uyumu antijenleri (MHC) klas II molekülleri vasıtasıyla T hücrelerine sunarlar ve sonuçta hücre içi sinyal üretimi gerçekleşir. T hücre sitokinleri makrofajları, endotel ve düz kas hücrelerini aktive eder; aynı zamanda inflamasyon baskılanırken fibrozis oluşumu uyarılabilir. En önemli T hücre sitokini olan gama-interferon; endotel hücrelerinde adezyon molekül ekspresyonunu, prokoagulan aktiviteyi uyarır, düz kas hücrelerinin aktin ve kollajen yapımını baskılar, damar duvarında hücre bölünmesini uyarır. Gama-interferon makrofaj uyarılmasında da en önemli sitokindir. Makrofajların fagositozu, alfa tümör nekrozis faktörünü (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 gibi sitokinleri, proteolitik enzimleri, toksik oksijeni ve nitrik oksit (NO) düzeyini artırır. TNF-  $\alpha$  prokoagulan aktiviteyi uyararak endotel yüzeyindeki fibrinolitik-antifibrinolitik dengeyi değiştirir. Bütün bu etkiler ateroskleroz oluşumunu uyarır. Yağlı çizgilenme, köpük hücrelerinin T-hücreleri ve serbest kolesterol ile sağlam endotel altında birikmesi ile oluşur. Yağlı çizgilenmelerin klinik açıdan anlamı yoktur, pek çoğu kendiliğinden geriler. Fakat bazıları fibröz plaklar haline dönüşür. Düz kas hücreleri endotel altına göç ederler, bölünür ve matriks üretirler. Sonuçta "fibröz plak" olarak adlandırılan, lipitle dolu çekirdeği endotel yüzeyinden ayıran lezyon oluşur. Fibröz plak oluşumunu uyarıcı faktörlerin düz kas hücrelerini uyarmak suretiyle etki gösterdikleri ve bunların lokal faktörler olduğu düşünülmektedir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit

kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi çeşitli moleküller düz kas hücre proliferasyonunu uyarmaktadır. PDGF düz kas hücreleri için kemotaktik bir ajandır. Makrofajlar ve trombositler, PDGF'nin önemli kaynaklarıdır ve bunların PDGF salınımı T hücreleri ve damar hücrelerince salınan sitokinlerce sağlanır. Yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşümde hemodinamik stres ve/veya inflamatuvar aktivitenin makrofaj ve/veya trombositlerden PDGF salınımı rol oynar (31). Aterosklerotik plağın doğal seyrinde lipidden zengin bölgelerde çatlamlar oluşur, plak içerdiği kanla temas eder, trombosit ve trombin aktivasyonu ve sonrasında akut tıkanmalar görülür. Tıkanmaya neden olan trombüs, kan dolaşımını durdurarak oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki dengeyi bozar. Meydana gelen myokard iskemisi, uzun sürerse hücre ölümü ile sonuçlanır. Nekrozun ortaya çıkış süresi kollaterallerin varlığına, koroner tıkanmanın sürekli ya da geçici oluşuna ve miyositlerin iskemiye dayanıklılığına bağlıdır. AKS'nin farklı klinik tablolarla ortaya çıkmasında koroner arterdeki total tıkanmanın süresi, darlığın oluşma hızı, kollateral gelişme hızı, plağın yırtılma öncesi ve sonrası darlığın derecesi gibi birçok faktör rol oynamaktadır (39). Fibröz kapsülün kalın olması ve yırtılmaması hastada sıklıkla "akut koroner sendrom" gelişimini engellemektedir. Ancak plağın arter lümeninin % 50'sinden fazlasını tıkaması halinde, hastada iskemik bulgular ortaya çıkacaktır. Fibröz kapsülün ince olması, aterosklerotik plağı kararsız hale getirecektir. Kapsüldeki yırtılma sonucu oluşabilecek trombüs, hastalarda kararsız anjina, ST yükselmeli/yükselmez miyokart enfarktüsü gibi olaylara yol açabilmektedir. Bazı hastalar asemptomatik bir klinik seyir gösterebilir ve olay sessiz iskemi şeklinde ilerleyerek sonuçta kalp yetersizliği, aritmi ve ani ölüm olarak da karşımıza çıkabilmektedir (40). USAP'da nispeten küçük bir erozyon veya hafif bir plak yırtılması vardır. Q dalgasız MI'da USAP'a göre daha yaygın bir plak rüptürü ve daha uzun süren bir tıkanma söz konusu iken Q dalgalı MI da daha geniş bir plak rüptürü ve daha uzun süren total tıkanmaya ve transmural nekroza yol açan kalıcı bir trombüs söz konusudur (41). Koronerlerdeki kollateral varlığı, vazokonstriksiyonun gerilemesini ve Q dalgalı MI oluşumunu engelleyen başlıca mekanizmalardır (42).

## **2.5. Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri**

Koroner arter hastalığında rol oynayan aterosklerozun gelişimini etkileyen bir takım önemli risk faktörleri bilinmektedir (43). KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (44).

### **2.5.1. Lipid risk faktörleri**

- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL-K),
- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL-K),
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL-K),
- Trigliseridler (TG)

### **2.5.2. Lipid dışı risk faktörleri**

#### **Değiştirilemeyen risk faktörleri**

- Yaş ve cinsiyet
- Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

#### **Değiştirilebilen risk faktörleri**

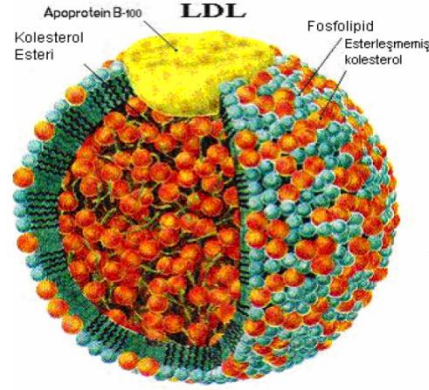
- Sigara içiciliği
- Hipertansiyon
- Obezite ve metabolik sendrom
- Diyabetes mellitus (DM) ve insülin direnci
- Lipoprotein(a)
- Sialik asit
- Homosistein
- Fibrinojen
- Brain Natriuretic Peptid (BNP) yüksekliği
- Yüksek sensitiviteli CRP yüksekliği

### **2.5.1. Lipid risk faktörleri**

**-Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL-K):** Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70' ini içeren LDL, plazmanın başlıca kolesterol taşıyan lipoproteinidir.

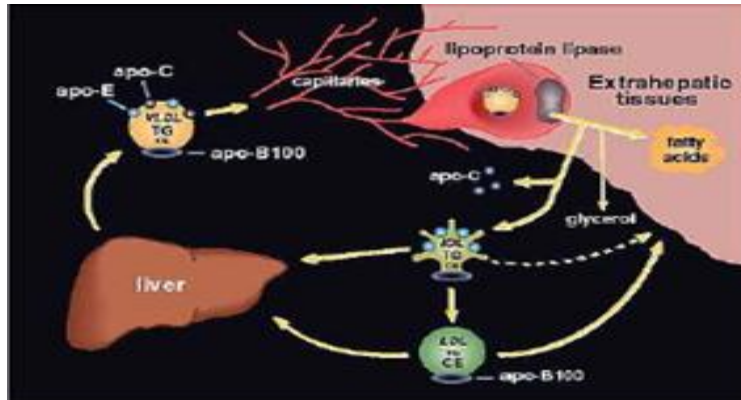


Yaklaşık olarak %80 lipid ve %20 oranında protein içerir. LDL-K' nın çekirdek kısmında kolesterol esterleri ve trigliseridler bulunur. Bu çekirdeği fosfolipitler ve serbest kolesterol çevreler. Dış kısmında ise apolipoprotein B-100 (apo B-100) bulunur. Yapısındaki esas lipid kolesterol esterleridir (45) (Şekil 7).



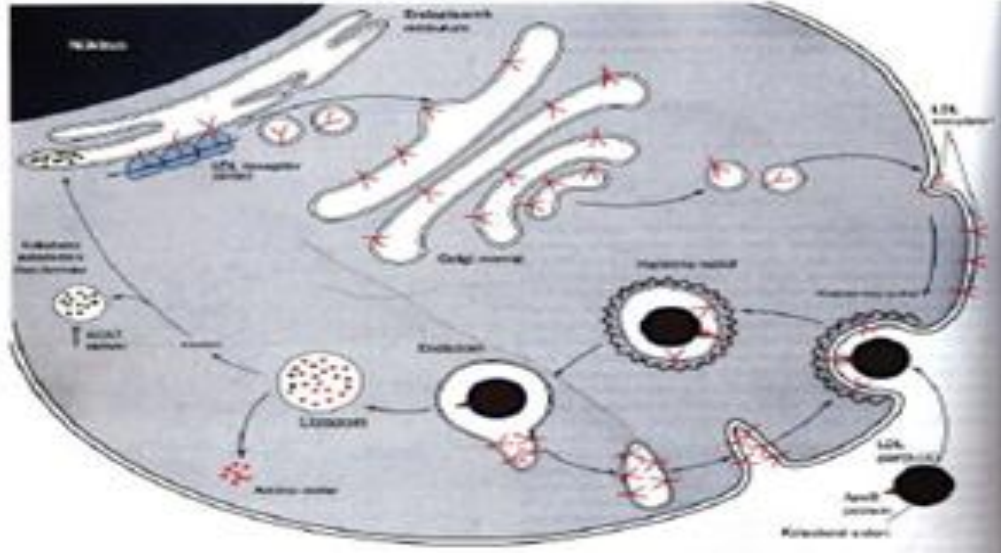
Şekil 7: LDL partikülünün şematik görünümü

Hemen hemen tüm LDL-K' lar, VLDL'den lipoliz sonucu meydana gelir ve VLDL'nin yaklaşık olarak %50' si LDL-K' ya dönüşür. Öncü molekülü olan VLDL' de bulunan çeşitli apoproteinlerden sadece apo B- 100 içeren LDL-K' nın trigliserid oranı VLDL'den azdır (46). Apolipoprotein C-II (ApoC-II), lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL trigliseridlerinden serbest yağ asitlerinin salıverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL' ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve daha sonra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) haline değiştirilirler (Şekil 8).



Şekil 8: VLDL'den IDL ve LDL oluşumu

Dolaşımdaki her bir LDL partikülü, kolesterol almaya gereksinen hücrelerde LDL reseptörleri denilen özgül yüzey reseptör proteinleri tarafından tanınır, apo B-100'ü taşır. LDL reseptörüne LDL' nin bağlanması, LDL ve onun reseptörünü hücre içine taşıyan endositozu başlatır. Bu endozom sonuçta kolesterol esterlerini hidrolizleyen enzimleri taşıyan lizozomla kaynaşır. LDL'nin apo B-100'ü de aminoasitlerine parçalanarak sitozole salınır, fakat LDL reseptörü yıkılmadan LDL alma işlevini sürdürmek üzere hücre yüzeyine döndürülür (47) (Şekil 9). LDL'ler hücre içine normal olması gereken miktarlarda LDL reseptörleri tarafından alındığında fazla kolesterol birikimi olmaz. Ancak aterosklerozda makrofajlara giren LDL, reseptör aracılığı ile kontrollü girmedikleri için böyle bir feed-back etkisi yoktur ve bu birikim hücreyi köpük görünümüne çevirir (48).



Şekil 9: LDL partiküllerinin hücre içine alınımı

LDL- kolesterolün düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı olgularda ise total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur. Çeşitli tipteki kanıtlar LDL-K' nın birincil aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL-K' nın düşürülmesinin koroner arter hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (49).

**-Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL-K):** En küçük ve en yoğun olan lipoproteindir. Yoğunluğu 1.06- 1.25 g/ml'dir. Çapı 6- 12 nm ve moleküler ağırlığı 70- 400 kDa arasındadır. Elektroforetik olarak alfa bandında yer alır, yaklaşık olarak

%50 lipid ve %50 oranında protein içerir. HDL' nin ana görevi periferik dokulardan aldığı kolesterolü karaciğere taşımaktır. Lipoprotein partikülleri arasında iki yönlü alışverişi sağlayarak lipoprotein metabolizmasını düzenleyici rolüde vardır. Aynı zamanda şilomikron ve VLDL metabolizmasında gerekli olan apolipoprotein C (apo C) ve apolipoprotein E (apo E) için bir depo görevi görür (50). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda sonuç plazma HDL-K düzeyi ile koroner iskemi gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerlidir. Ortalama 1 mg/dl HDL- K düşmesi KAH riskini % 2-3 artırmaktadır. KAH için düşük HDL- K (<40 mg/dl) seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek HDL- K (>60 mg/dl) seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (51). Araştırmacıların bir kısmı HDL'nin kolesterolü arterlerden uzaklaştırıp karaciğere taşıdığını, bir kısmı da HDL'nin aşırı kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırdığını ve böylece plak oluşumunu engellediğini ileri sürmektedir. Bu nedenle HDL- K "iyi kolesterol " olarak bilinir (52). Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, KAH riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin bir aradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve KAH riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterolün (T-Kol) HDL-K'ya oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5' in altında olması gerekir. T-Kol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda tedaviye geçilmesi önerilmektedir (53,54). Ortalama kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu toplumlarda, düşük HDL kolesterol düzeyi koroner arter hastalığını öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda bir belirteç olmayabilir. Yani düşük HDL kolesterol düzeyi ve diğer lipid dışı risk faktörlerinin varlığı LDL kolesterolün aterojenik etkisini artırır (55).

**-Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL):** LDL partikülleri, yoğunluk ve hacim bakımından 2 farklı fenotipe ayrılmıştır. A fenotipinde büyük, daha az yoğun partikül yapısı baskınken, B fenotipinde küçük, yoğun partikül yapısı daha baskındır. Küçük ve yoğun LDL partikülleri artmış trigliseridlerle birlikte olma eğilimindedir. Bu birlikteliğe aterojenik dislipidemi denir (56). Küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL'den daha aterojenik olduğu öne sürülmektedir. Yapılan başka bir çalışma küçük yoğun LDL' ye sahip kişilerin

diyabetten bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı olduğu bildirilmiştir (57).

**-Trigliseridler (TRG):** Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek plazma trigliserid (TG) düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığını göstermiştir. Artmış TRG düzeyleri, serumda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde azalmaya, kalıntı lipoproteinlerde artışa ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde artışa yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Açlıkta trigliseridlerin en önemli temsilcisi VLDL, toklukta ise şilomikronlardır. Gıdalarla alınan trigliseridlerin barsaktan karaciğere geçişi sırasında oluşan şilomikronların dokulardaki yıkım ürünleri şilomikron kalıntılarıdır. Şilomikron ve VLDL gibi trigliseridden zengin büyük lipoproteinler, endotelden geçemezler. Bu nedenle kendi başlarına aterojenik değildirler. Fakat bunların kalıntıları, aterosklerotik damar hastalığında önemli rol alırlar (58). Trigliseridler normalde damar duvarında birikmez; ancak TRG düzeyleri yükseldikçe, esas olarak aterojenik olan ve trigliserid içeriği zengin olan lipoproteinler kanda artar. Bunların yoğunluğu yüksek ve boyutları küçük olduğundan, kolayca damar duvarını geçip aterom plağı gelişiminde rol oynarlar. Yapılan bir çalışmada TRG düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle TRG düzeyi >200 mg/dl olduğunda riskin arttığı saptanmıştır. Açlık trigliserid yüksekliğinin KAH ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar açlık trigliserid düzeyi kadar tokluk trigliserid düzeyinin de önemli olduğunu ve KAH açısından risk oluşturduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada açlık trigliserid düzeyleri normal iken tokluk trigliserid düzeyindeki aşırı yükselmenin anlamlı olduğu görülmüştür (59).

### **2.5.2. Lipid dışı risk faktörleri**

#### **Değiştirilemeyen risk faktörleri**

**-Yaş ve Cinsiyet:** Ateroskleroz erken yaşlarda başlayan ve sonuçları orta yaşlarda ortaya çıkan bir durumdur. Ateroskleroz oluşumu, olasılıkla hormonal etkileşimler sonucunda, erkeklerde daha sık görülür ve daha genç yaşta bulgu vermektedir. Koroner ateroskleroza bağlı morbiditenin erkeklerde kadınlara göre 2

kat fazla olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Koroner olaylara bağlı bulguların başlaması erkeklerde kadınlara göre 10 sene daha önce olmaktadır. Menopozdan sonra kadınlarda koroner ateroskleroz hızla artarak, KAH sıklığı erkek ve kadınlarda eşit duruma gelmektedir (50). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üstünde ve östrojen replasman tedavisi almamış erken menopoz döneminde olmak veya uzun süreli doğum kontrol hapı kullanmak koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (38).

**-Ailede erken koroner kalp hastalığı yks:** Yapılan çalışmalarda aile öyküsünün olmasının KAH için kuvvetli bir bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce ve birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce kalp krizi olması aile öyküsünün pozitif olduğunu gösterir.

#### **Değiştirilebilen risk faktörleri**

**-Sigara içiciliği:** Sigara, hem kısa dönem hem de uzun dönem zararlı etkileri olan, ancak önlenebilir olması nedeniyle önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda sigara içiciliğinin, KAH riskini 2-3 kat artırdığı ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek KAH risk artışına neden olduğu söylenmektedir. Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (38). Sigara KAH gelişiminde major risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, günde 20 veya daha fazla sigara tüketenlerde KAH'ın 2-3 kat daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Üstelik bu etkinin doza bağımlı olduğu, günde 1-4 adet gibi az sayıda sigara içiminin bile KAH riskini artırdığı söylenmektedir. Sigara kullanımının aterosklerozu ilerlettiği ve trombotik olayları da artırdığı bilinmektedir. Sigara endotel işlevlerini de etkileyerek prostasiklin salınımını inhibe etmesi yanında nitrik oksidin endotel hücrelerinden salıverilmesini de bozar. Ayrıca sigara kullanılması koroner arterlerin genişlemesini bozar (60).

**-Hipertansiyon:** Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sistolik ve diyastolik kan basıncının koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda hipertansiyonun mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha da belirgindir (61). KAH ve inme mortalitesi, 115 mmHg sistolik ve 75 mmHg diyastolik kan

basıncından yukarıya doğru, ilerleyici ve doğrusal bir artış göstermektedir. Ayrıca, Framingham Kalp Çalışması'ndan zaman içinde elde edilen veriler, 130-139 / 85-89 mmHg aralığındaki kan basıncı değerlerinin, kan basıncı düzeyleri 120 / 80 mmHg'nin altındakilere göre, KAH görece riskinde iki katın üzerinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (62). Yine yapılan bir değerlendirmeye göre diastolik kan basıncında her 7 mmHg'lik artış için KAH riskinde %27 oranında bir artış söz konusudur. Hipertansiyon sıklıkla insülin direnci ve obezite ile birliktelik gösterdiğinden tüm bu faktörlerin bir arada olması durumunda mevcut riskin artışı söz konusu olacaktır (43).

**-Obezite ve Metabolik Sendrom:** Günümüzdeki yaygın görüşe göre obezite, insülin direncine neden olmakta, buda daha sonra tip 2 diyabet, dislipidemi ve bunlarla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine yol açmaktadır. Obezitenin basit ve görsel tanımı bir kişide aşırı vücut yağı birikimi olmasıdır. Ancak literatürde obezitenin en önemli belirteci Beden Kütle İndeksidir (BKİ). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' ne göre Beden Kütle İndeksi (BKİ)  $>30 \text{ kg/m}^2$  veya bel/ kalça oranı erkekte  $> 0.9$ , kadında  $> 0.85$  olan bireyler obez kabul edilmelidir. Obezite ile kardiyovasküler hastalığa bağlı artmış mortalite arasındaki korelasyonu işaret eden hem epidemiyolojik hem de kesitsel çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Vücut ağırlığındaki en ufak bir değişikliğin bile hem erkekler hem de kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini 4 kat arttırdığı düşünülmektedir. Obezite riski düşünüldüğünde adipoz dokunun dağılımı önem kazanmaktadır. Kardiyovasküler ve metabolik risk, gövdesel obezite ile yakından ilişkilidir. Birçok araştırmacı gövdesel subkutan adipoz dokunun insülin direncinin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (63). Metabolik sendrom (MS), abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glikoz metabolizması gibi bir grup aterosklerotik risk faktörünü kapsayan klinik bir durumu tanımlamaktadır (64). Metabolik sendromun temel unsurlarından olan obezite günümüzde birçok gelişmiş toplumda epidemi olarak kabul edilmektedir. Obezitenin kardiyovasküler ve metabolik risklerini belirlemede BKİ' nin, bel çevresine göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, aksi yönde fikir bildiren çalışmalar da mevcuttur (65). Türkiye'de Metabolik Sendrom ile ilgili en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri de TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk

Faktörleri) çalışmasıdır. Çalışmanın başladığı 1990 yılında MS oranı %24.4 iken, 2000 yılında bu oran % 36.2' ye yükselmiştir. Bununla birlikte erkeklerde en sık 40-49 yaş aralığında görülen ve bu noktada bir plato yapan MS oranı, kadınlarda 30-39 yaşlarından itibaren giderek yükselip 60-69 yaş grubunda doruğa ulaşmaktadır (66). Yapılan başka bir çalışmada MS ve bileşenlerinin yaygınlığının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada MS sıklığı % 33.9 bulunmuştur (67).

**-Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci:** Diabetes mellitus hastalığının gerek insüline bağımlı (tip 1) gerekse insülininden bağımsız (tip 2) tiplerinde KAH, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık riski belirgin biçimde artar. İnsülin direnci ve diyabet esas kardiyovasküler risk faktörlerindedir. İnsülin direnci tek başına diyabet olmadan da ateroskleroza hızlandırmakta olup, yapılan çalışmalar insülin direncinin aterotromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (68). Metabolik sendromda glikoz metabolizma bozukluğunun sonuçları; tip II diabetes mellitus, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olarak sınıflanabilir. Glikoz metabolizma bozukluğu da, obezite ve insülin direnci ekseninde gelişmektedir. İnsülin direnci ve serbest yağ asitlerinin artması sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz ve periferik dokularda glikoz kullanımı azalır. Hasta genellikle bozulmuş açlık glikozu ya da bozulmuş glikoz toleransı evresindedir, aşikâr hiperglisemi metabolik sendromun daha ileri safhalarında ortaya çıkmaktadır (69).

**-Lipoprotein(a):** Lipoprotein(a) plazmada büyük miktarlarda bulunduğu zaman koroner arter hastalığı riskini artırdığı düşünülen bir partiküldür. LDL partikülüyle yapısal olarak hemen hemen aynıdır. Ayırt edici bir özelliği apolipoprotein (a) (Apo (a)) adında ilave bir apolipoprotein molekülünün lipoprotein (a)'nın yapısında bulunmasıdır (70). Apo (a) başlıca karaciğer tarafından yapılan, ağırlığının % 30'u karbonhidrat olan, 300 ile 800 kDa arasında değişen büyüklükte bir polipeptit zinciri içeren bir glikoproteindir. Ayrıca LDL ile apo (a) hücre dışında, olasılıkla da hepatosit yüzeyinde birleşirler. Taşıdığı lipid esas olarak kolesteroldür (71,72).

**-Sialik asit:** Sialik asit glikoprotein ve glikolipidlerin bir komponenti olup, özellikle membrandaki glikoproteinlerde terminal olarak bulunur. Kanserde, diyabette ve böbrek hastalıklarında sialik asit metabolizmasında bir değişimin olduğu

bildirilmektedir. Koroner arter hastalığında ve myokard infarktüsünde serum sialik asit düzeylerinde bir artış olduğu ve artmış sialik asit derişiminin kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir habercisi olduğu ileri sürülmüştür. Biyolojik sistemlerde bir glikoproteinden sialik asit kalıntılarının uzaklaştırılması onun antijenik ekspresyonunu, reseptörler tarafından tanınmasını, fonksiyonunu ve yarılanma ömrünü etkileyebilir. LDL'nin sialik asidini kaybetmesi onun reseptör aracılıklı alımında artışla sonuçlanır. Desialillenmiş LDL'nin aterojenik özellik kazandığı ve agregasyona eğilimli olduğu bildirilmektedir (73).

**-Homosistein:** Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden bir diğeri ise homosistein yüksekliğidir. Homosistein kükürt içeren bir aminoasittir. Metionin metabolizmasında bir ara ürün olarak meydana gelir ve plazmada % 75–85 oranında proteine bağlı, % 15–25 oranında da serbest olarak bulunur. Homosistein miktarındaki artışlar aterosklerotik vasküler hastalıklar ve tekrarlayan venöz tromboemboliler açısından bağımsız risk faktörü olarak sayılmaktadır (74). Homosistein düzeyinde 5 µmol/L' lik bir artış total kolesterol düzeyinde 20 mg/dl' lik artışa denk düzeyde KAH riskini artırır (75). Artmış homosistein endotel hücrelerine toksik etkisiyle fonksiyonunu bozmakta, trombosit agregasyonunu arttırmakta, koagulasyon faktörlerini aktive etmektedir.

**-Fibrinojen:** Hipertansiyon, dislipidemiler, diabetes mellitus, obezite, sigara kullanımı ve genetik yatkınlık ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörleridir. Bununla birlikte bir akut faz reaktanı olan ve koagulasyonda direk olarak yer alan fibrinojen yeni risk faktörleri arasında yer almaktadır (76,77). Çoğu orta yaşlı, sağlıklı erkekleri içeren birçok epidemiyolojik çalışma plazma fibrinojen düzeyi ile başlangıçtaki ve takip eden dönemdeki kardiyovasküler olaylar arasında ilişki olduğunu göstermiştir (77,78).

**-BNP yüksekliği:** Ventrikül duvarının gerilmesiyle BNP kardiyak miyositlerden salınmaktadır (79). Nekrozun yokluğunda iskemi varlığında, ventrikül relaksasyonun bozulması ve ventrikül içi basıncının artması sonucu BNP artmaktadır (80). Özellikle USAP'da, BNP yükselir (81,82). BNP konsantrasyonları AKS arasındaki ilişki; ileri yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği bulgusu,



myokardiyal nekroz varlığı, ciddi anjiyografik koroner ateroskleroz bulgusu gibi faktörlerden bağımsızdır (83,84).

**-Yüksek sensitiviteli CRP yüksekliği:** Sistemik ve lokal inflamasyonun bir belirteçidir. AKS ile gelen hastaların önemli bir kısmında yüksek bulunur (85,86). Özellikle ST segment yükselmesi olmayan AKS'li hastalarda high sensitive c-reaktif protein (hsCRP) kısa ve uzun dönem prognozunu belirlemede bağımsız bir göstergedir (87,88). Kardiyak troponin testi negatif bulunan hastalarda hsCRP prognostik olarak önem kazanmaktadır (89,90).

## **2.6. AMI Tanısında Rutin Olarak İncelenen Enzimler**

Myokard infarktüslerinin yaklaşık %30'unda göğüs ağrısı atipiktir. Aynı şekilde hastaların bir bölümünde infarktüse özgü EKG değişiklikleri gözlenmez. Bu yüzden akut myokard infarktüsünün teşhisinde CK-MB, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) gibi bazı enzimlerle intramyokardiyal proteinlerin (myoglobin, troponin-T ve I) serum seviyelerinin ölçümü en güvenilir diagnostik yöntemlerdir (91). İdeal bir kardiyak enzim ya da protein tamamıyla kalbe özgün olmalıdır. Miyokarda yüksek konsantrasyonda bulunmalı, miyokard dışındaki dokularda ve dolaşımda saptanmamalıdır. Ayrıca miyokard hasarı ile erken yükselip yeterli süre serumda ölçülebilir seviyede bulunmalıdır. Ancak tekrarlayan miyokard hasarının saptanmasını engelleyecek kadar uzun kalmaması da önemlidir. Seviyesi miyokard hasarının derecesi ile orantılı olarak artmalıdır. Serumda varlığı ve miktarı ile hastanın sonlanımı arasında bir ilişki olmalıdır. Ölçüm yöntemi ucuz, kolay, hızlı ve kantitatif olmalıdır (92,93).

### **2.6.1. Aspartat Aminotransferaz (AST)**

AST, akut myokard infarktüslü hastaların %90-95'inde yükselir. Göğüs ağrısı ortaya çıktıktan sonra 8-12 saat içinde yükselmeye başlar, 24-48 saatte pik değerine ulaşır ve 3-4 gün içinde normal değerine döner (94).

### **2.6.2. Laktat Dehidrogenaz (LDH)**

LDH'nin 5 izoenzimi bulunmaktadır. Bu izoenzimlerden LDH-1 ve LDH-2 miyokard nekrozunun tanısında kullanılır. LDH1/LDH2 oranının >1 olması AMI için

oldukça özgüdür. LDH'nin günümüzde tek kullanım alanı, geç dönemde başvuran, troponinleri pozitif, CK ve CK-MB düzeyleri normale dönmüş olan hastalarda akut-subakut MI ayırımı yapmaktır (95). AMI'lı hastaların %92-95'inde total LDH düzeyleri yükselir. İnfarktüsü takiben 24-48 saat içinde normal değerini aşar, 48-72 saat sonra pik yapar ve 5-10 gün içinde normal değerlere düşer (96). Serum LDH-1 aktivitesinin artışı, total LDH aktivitesinin artışından önce görülür ve genellikle infarktüstten sonraki 8 ile 24 saat içinde olur. Total LDH yüksekliği ve LDH-1'in Total LDH'a oranındaki yükseklikler AMI'lı hastaların %95'inden fazlasında görülür (97). Karaciğer hasarı şüphesi varsa, LDH izoenzimlerinin varlığı AMI'nın teşhisinde önem kazanır (94).

### **2.6.3. Kreatin Kinaz (CK)**

CK, AMI'lı hastaların yaklaşık %90-93'ünde yükselir. Miyokard infarktüsü sonrasında serum total CK aktivitesi, 4-6 saat içerisinde yükselmeye başlamakta, 18. ve 30. saatlerde pik değerine ulaşır, 3. gün hızla normale dönmektedir. Total CK aktivitesi ortalamanın 7-12 katı kadardır. Total serum CK aktivitesinin artışı, serum CK-MB artışı ile paralellik gösterir. Yükselmiş total serum CK ve hafif CK-MB artışları olan vakalarda, diğer kalp hastalıklarından (angina pectoris, kardiyak şok, taşikardi, miyokarditis ve konjestif kalp yetmezliği) şüphelenilmelidir. Bu durumlarda kardiyak hasar miyositlerin hücre zarlarında ağır değişmelere neden olarak intersellüler CK'nın ekstrasellüler boşluğa diffüze olmasına sebep olmaktadır. Kalp ameliyatlarından sonraki kardiyak travmada, serum total CK ve CK-MB yükselmesine neden olur. Serumda yalnız CK-MB aktivitesinin varlığı kesinlikle miyokardiyal hasarı göstermemektedir. CK-MB miyokardiyum dışındaki dokulardan da kaynaklanabilmektedir. CK-MB (<%6) aktivitesi, enflamatuvar ve dejeneratif kas hastalıklarında, şok da dâhil olmak üzere travmatik hastalarda, intoksikasyonda, delirum tremenste, hipertiroidizmde, akut psikoziste ve doğumdan hemen sonra kadınlarda saptanabilmektedir (98).

### **Kreatin Kinaz İzoenzimleri**

CK, yüksek enerjili fosfatların ATP'den kreatine transferini sağlayan bir enzimdir. Kas hücrelerinde mitokondri ve sitozol içinde yer alır. Sitozolik CK insan

dokularında M ve B olarak belirlenen iki monomerden oluşan bir dimer olarak bulunur (99). Elektroforezdeki hareket özelliklerine göre birbirlerinden kolaylıkla ayrılabilen CK-1(BB), CK-2(MB) ve CK-3(MM) olarak isimlendirilen 3 izoenzimi oluşturmak üzere bir araya gelirler (100). Miyokarda yer alan total CK'nın %20'si MB formundadır (101). İskelet kasında ise %5 oranında bulunur. Bu nedenle travma ve inflamasyonlarda seviyesinin yükselmesi özgüllüğünü azaltmaktadır. CK-MB'nin bir diğer kısıtlılığı da yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle minör miyokard hasarını gösterememesidir. CK-MM; tüm dokularda bulunan dominant formdur. CK-BB; beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde bulunur. CK-MB; kalp, iskelet kası ve az miktarda ince bağırsak, diyafram, uterus, dil ve prostatta bulunur (99). CK-MM hem kalp hem de iskelet kasında predominant olmasına rağmen, CK-MB'nin miyokarda daha spesifik olduğu gösterilmiştir. Serumda CK ve izoenzimlerinin ölçümü AMI'de ve kas bozukluklarında tanısal amaçlı kullanılır (102). AMI'lı hastaların yaklaşık %15'inde total CK normal kalırken, CK-MB yükselir. Ağır egzersiz yapanlarda hem total CK hemde CK-MB yüksekliği görülebilir (103). CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve hızla en az iki forma dönüşür: CKMB1 ve CK-MB2. Çeşitli araştırmacılar CK-MB1 / CK-MB2 oranını AMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve arkadaşları (104) CK-MB2'nin 1 U/L'den büyük olması veya CKMB2 / CK-MB1'in > 1.5 olması halinde ilk 4 saatte %46.4'luk, ilk 6 saatte %91.5'lik sensitiviteyle AMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir. CK-MB tayini, aktivite veya kütle ölçümü olmak üzere iki şekilde olur. CK-MB aktivitesinin ölçümü, immunoinhibisyon teknolojisi ile yapılmaktadır. Bu ölçüm, M subunitinin inhibisyonu ile B aktivitesinin ölçümünün değerlendirilmesine dayandığı için özellikle beyin ve mide-barsak sistemi malignitelerinde artan B aktivitesinden dolayı CK-MB aktivitesinin yanlış yüksekliğine sebep olmaktadır. Ayrıca adenilat kinaz'ın serumda yükseldiği hemoliz gibi durumlarda ve izoenzimlerin immunglobulinlerle kompleks yapması ile meydana gelebilen atipik CK formlarının varlığı (Makro CK) da CK-MB aktivitesinin yanlış yüksek bulunmasına neden olmaktadır (105). Günümüzde immunokimyasal yöntemlerle CK-MB'nin tayini kütle ölçümü (ng/ml) olarak yapılabilir. Bu durumda CK-BB, makro CK ve adenilat kinaz ile interferans meydana gelmemektedir (106).

## **2.7. AMI Tanısında Rutin Olarak İncelenen Proteinler**

### **2.7.1. Myoglobin**

Düşük moleküler ağırlıklı hem proteindir. Kalp ve iskelet kasının normal bir bileşenidir. Bu kasların nekrozu sonrası ortaya çıkar. Myokard infarktüsünün erken tespiti için CK ile karşılaştırıldığında, nekrotik hücrelerden daha erken açığa çıkar. Myokard hasarı için %99-100 hassasiyet sağlayan bir serum göstergesidir (107). İnfarktüsten 1 saat sonra normal değerinin üstüne çıkar, 4-12 saatte pik değerine ulaşır ve nekrozun diğer göstergelerinden önce normal değerlere iner (108). Böylece serum myoglobin tayini myokardiyal nekrozun erken seyrini yansıtır. Semptomlar başladıktan sonraki 4-6 saat içerisinde miyoglobinde artış olmaması kardiyak hasarı ekarte etmek için çok değerli bir kriterdir. Bu da, acil servisler gibi hızlı triajın önemli olduğu ortamlarda çok önemli bir avantaj sağlamaktadır (95). Bununla birlikte myoglobin ölçümü AMI'nin teşhisi için yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bunun başlıca sebebi iskelet kasında da büyük miktarlarda bulunması ve protein spesifitesinin zayıf olmasıdır (103). Son klinik çalışmalar göstermiştir ki myokard nekrozun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin beraber kullanımı AMI'nin erken dışlanması için kullanılabilir (109,110). EKG değişikliği olmaksızın yüksek ölçülmesi AMI tanısı için yeterli değildir ve başka belirteçlerle desteklenmesi gereklidir (111).

### **2.7.2. Troponin**

Troponin kompleksi, iskelet ve kalp kaslarının bir bileşeni olan ince filamanlarıdır ve bu kompleks; troponin C (TnC) (18 kDa), troponin T (TnT) (37 kDa) ve troponin I (TnI) (24 kDa) içerir (100). Troponin C kalsiyumu bağlayarak kontraksiyon olayını başlatırken, troponin I aktini bağlar ve istirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin T ise troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar (112). Düz kas hücrelerinde kontraksiyonu düzenleyen bir troponin kompleksi ise yoktur (113). Bu hücrelerde kontraksiyon miyozin hafif zinciri-2'nin fosforilasyonu ile düzenlenmektedir. Ventrikül miyokardı 10.8 mg/gr yaş troponin T içermektedir. Bu miktar troponin I'nın iki katıdır (114). Bu da akut myokard enfarktüsü sırasında neden troponin T'nin daha fazla

yükseldiğini açıklar. Kardiyak troponin I (cTnI) veya T (cTnT)'nin serum konsantrasyonlarında bir artış saptanması, miyokardial iskemi kanıtları ile birlikte akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısında kullanılır (115). Kardiyak troponinler kardiyomiyosit nekrozun sensitive ve spesifik biyokimyasal belirteçleridir (116-118). Günümüzdeki cTn kitlerinin önemli bir dezavantajı, AMI ın ilk saatlerinde dolaşımında yeterince bulunmadığından sensitiviteyi düşürür. Bu testlerin periferik kanda ölçülebilmesi için 3-4 saatin geçmesi gerekir (119). AMI'ın tanısı için 6-12 saat seri kan örneklerinin alınması gerekir. AKS'de troponinlerin salınması iki mekanizma ile açıklanmaktadır, bunlar:

1. İskeminin geri döndürülebilir döneminde, sitoplazmik havuzun açığa çıkması ve geçici olarak kandaki seviyesinin yükselmesine neden olan hücre membran hasarı.
2. İskeminin geri dönüşümsüz (irreversibl) döneminde troponinlerin yavaş ve uzun süreli salınımı ile kandaki miktarlarının uzun süre yüksek kalmasına neden olan myofibriller proteinlerin nekrozudur.

Sitoplazmik komponentin salınımı, erken dönemde sensitiviteyi artırırken, myofibriller komponentin salınımı geç dönemde sensitivitesini artırır. cTnT'nin sitoplazmik komponentin cTnI'ya göre fazla olması özellikle erken dönemde sensitivite bakımından cTnI'ya üstünlük kazandırırken, renal yetmezlik, rabdomyoliz, polimyozit ve muskuler distrofi gibi nonkardiyak hadiselerde de yükselmesi cTnI'ya göre spesifite bakımından kullanım gücünü azaltmaktadır. Gerek TnT gerekse TnI hem kalp hem de iskelet kasında bulunursa da kalpte bulunanla iskelet kasında bulunanın farklı genler tarafından kodlanması, bu Tn tiplerine karşı farklı antikörlerin oluşturulabilmesi imkânını ortaya koymuştur. Bu da kalbe spesifik TnT ve TnI'nın plazmadan ölçülebilmesini mümkün kılmıştır (120). TnT ve TnI yavaş, hızlı seyiren iskelet kası ve kalp kası olmak üzere üç farklı kas dokusunda, üç ayrı gen tarafından kodlanmaktadır (121,122). Daha büyük olan troponin T akut miyokard hasarı sonrası daha erken salınmaktadır. Her iki troponin de kontraktıl elemente bağlı olmasına rağmen troponin T'nin %6-8'i, troponin I'nın ise %2.8-4.1'i serbest olarak sitoplazmada bulunmaktadır. Dolayısıyla troponin T kanda daha hızlı ve daha fazla oranda yükselmektedir (123). Troponin T'nin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Bu durumun sebebi olarak, kronik böbrek

yetmezliğinde artmış fetal troponin T'nin yanlış-pozitif tanıya yol açması öne sürülmüştür. Kronik böbrek yetersizliğinde troponin I'nın da yükselmesine rağmen orantısal olarak troponin T'deki yükselmenin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Özgün aminoasit dizisi, yüksek hücre içi konsantrasyon, hasarlı miyokardiyumdan salınım ve immunoassay yöntemle saptanması bu proteinleri miyokardial hasarın duyarlı ve özgül serum belirteçleri olmasını sağlamıştır (124,125). Yapılan çalışmalarda troponinlerin AMI'deki duyarlılık ve özgünlüğünün diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Troponin T ve I'nın salınma kinetikleri birbirine benzemektedir. Her ikisi de AMI'dan sonraki ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlarlar ve nekrotik miyokarddaki dejenere olmuş kontraktıl aparatından salınmaya devam ederler. Kardiyak troponin T (TnT) miyokard hasarını izleyen 3 ile 12. saatte, troponin I (TnI) ise 6 ile 12. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. TnI yaklaşık 10 gün, TnT 14 gün kadar yüksek kalabilir (126,127). Bu uzamış süreler AMI'nın gecikmiş tanısında faydalıdır. Her iki troponin de normalde kanda bulunmamaktadır. Troponinlerin ölçümü AMI'den sonra miyokard hasarının yaygınlığı hakkında da bilgi vermektedir. Bir çalışmada sintigrafik olarak infarkt büyüklüğü ile troponin I ve T ölçümü arasında korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada AMI ile başvuran hastalarda başvurudan 12-24 saat sonra bakılan troponin T değeri 2.8'in üstünde olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun %100 duyarlılıkla %40'ın altında bulunduğu gösterilmiştir (128). Akut koroner sendromda ölüm riskinin, kardiyak nekrozun doğru ölçümünü sağlayan kardiyak Tn'lere bağlı olduğu gösterilmiştir. Ufak artışları bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir. Örneğin Deibert E. (129) ve arkadaşlarının çalışmasında, yükselmiş Tn-I seviyelerinin sol ventrikül disfonksiyonunun iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Pozitif sonuç göğüs ağrısının akut koroner sendroma bağlı olacağını gösterse de, pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik, miyokardit, kardiyomiyopati, renal yetmezlik, kardiyak cerrahi, akut felç, septik şok, perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti ve ilaca bağlı kardiyotoksistide de değerler yükselmektedir (130). Tüm bu vakalarda Tn'ler, yine de subklinik miyokard hasarını göstermektedir. Değerler 4. saatten itibaren yükselmeye başladığından, başlangıçta Tn'i negatif olan hastalarda 6-12 saat sonra testin tekrarı gerekmektedir. Değerler 14 güne kadar yüksek kalabilmektedir (120). Kardiyak troponinler akut, subakut

miyokard infarktüsü tanısının yanı sıra anstabil angina pektoris, ST segment yükselmesi olmayan MI, Q dalgası olan MI gibi, AKS' li olgularla risk belirleyici olarak ve tedaviyi yönlendirici rehberler olarak değerlendirilmektedirler (131,132). ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastalarda, serumda yükselmeleri artmış ölüm ve tekrarlayan infarktüs riskiyle ilişkilidir (133,134). Akut miyokard enfarktüsünün hem erken hem de geç dönem tanısında da kardiyak troponinlerden sıklıkla faydalanılmaktadır. Q dalgalı miyokard enfarktüslü ve ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastaların yanı sıra, perkutan girişimlerden sonra da kardiyak troponinlerin serumda arttığı bilinmektedir (11). Minimal myokardial hasar, CK-MB değerleri referans aralıkları içinde iken, troponin düzeylerinin artmış olması ile karakterize bir durumdur. Minimal miyokardial hasar tanımına uyan hastaların, yüksek risk grubuna girdikleri ve dikkatle takip edilmeleri gerektiği bildirilmektedir (132). Kardiyak troponinlerin minimal myokardial hasarda infarktüse göre daha geç yükselmeleri, büyük infarktlara kıyasla daha erken bir evrede normale dönmeleri ve yükselme derecelerinin infarktüs kadar yüksek olmaması troponinler için tek bir eşik değeri kullanımını tartışılır duruma getirmiştir (135). Kalp kası ile ilişkili olan biyomarkarlarda görülen anlamlı yükseklikler kalp kası hasarının göstergeleri olmakla beraber, bu durum hasarın iskemik mekanizması ile sinonim olarak değerlendirilmemelidir (125). Kardiyak troponinler kalp kası hasarının sensitif ve spesifik markerleridir. 2000 yılında European Society of Cardiology / American College of Cardiology (ESC / ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısında, ACC / American Heart Association (AHA) tarafından ise; Anstabil angina pektoris tanı ve takibinde standart biyomarkarlara olarak kabul edilmişlerdir (136). Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) risk sınıflamasına göre, ST yükselmesiz AKS hastalarında, kardiyak Tn T'nin 0.01-0.1 ng/ml arasında olması prognostik açıdan orta derecede riskli, 0.1 ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riskli gösterir. Kardiyak Tn I için ise 0.1-1.5 ng/ml orta, 1.5 ng/ml'nin üstü, yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılır (19). Klinik sensitivitelerinin yüksek olması, kalp dokusunda diğer markerlere kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır (122). Spesifisitesinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak

troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CK-MB' de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır (137). Troponin T ve I yalnızca infarktüs tanısında değil aynı zamanda ST yükselmesi olmayan akut myokard infarktüsü hastalarının risk belirlemede faydalıdır. Troponinlerin kullanımında en önemli sorunlardan biri maliyetin yüksek olmasıdır. Ancak troponin ölçümü ile tanısal doğruluğun artması, uygun olmayan uzun dönem ilaç tedavisinin önüne geçmektedir. Bu da maliyeti dolaylı olarak azaltmaktadır (128). Yayımlanmış güncel rehberler hastanın hastaneye gelişinde tek bir troponin testinin yetersiz olduğunda birleşmektedirler (138). Erken üçlü dönemde en azından 3 kan numunesi alımı önerilir (139). AMI teşhisindeki rolü dışında kardiyak troponin I'nın tespiti trombolitik tedavinin etkisinin tayininde ve nekrozun büyüklüğünün tahmininde yararlıdır (140). Akut koroner sendromu olan hastalarda, troponin prognozun bir göstergesidir. Kardiyak olaylar ve mortalite için risk sınıflandırmasına olanak sağlar (141,142). Bazı klinik durumlarda, kanda artmış troponin konsantrasyonlarına yol açan miyokardiyal hücre hasarı görülebilir (143).

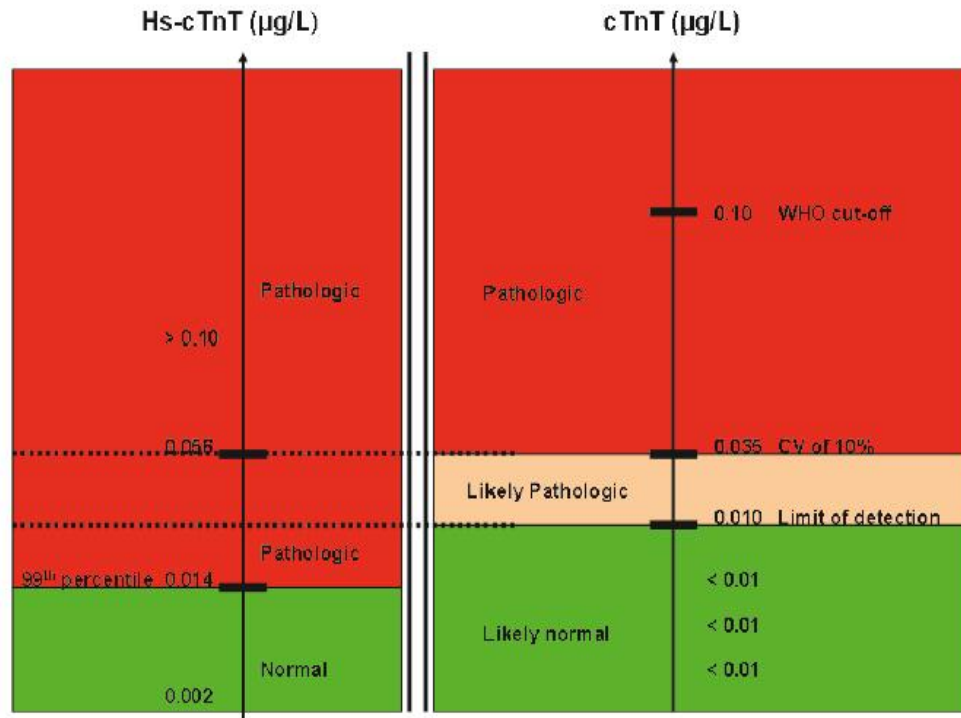
### **Troponin T (TnT)**

Troponin -T iskelet ve kalp kası liflerinde bulunan düzenleyici bir proteindir. Hızlı, yavaş (iskelet kasında ) ve yavaş (kalp kasında) olan izoformları vardır. Serumda TnT'nin bu izoformları immünolojik tekniklerle birbirinden ayrılabilir (144). Kas dokusunun düzenleyici proteini olan Troponin-T tropomyozini bağlar ve böylece kalsiyum tarafından indüklenen konfomasyonel değişiklikleri kasın ince filamentine iletir (145). Troponin I ve C ile birlikte, TnT kasın troponin kompleksinin bir parçasını oluşturur (146). Kardiyak Troponin-T'nin dolaşıma salınımı miyokardiyal hücre hasarının hassas ve oldukça spesifik bir belirleyicisidir. Akut miyokard infarktüsünde tanısal etkinliği %98'dir. Normal ve sağlıklı bireylerin %99'unda serum TnT konsantrasyonları 0.06 ug/L'nin altındadır. AMI'dan kuşku edilen hastalarda 0.2 veya 0.5 mg/L'lik bir ayırım limitinin kullanımı ile TnT %97-100'lük hassasiyet ve spesifite gösterir (144). İnfarktüsün başlangıcından sonra ortalama 4-6 saat sonra Tn-T düzeyi artmaya başlar, ortalama 11. saatte (10-24 saat arası) pik yapar ve 10 gün veya daha uzun sürede referans değerine döner. TnT bu



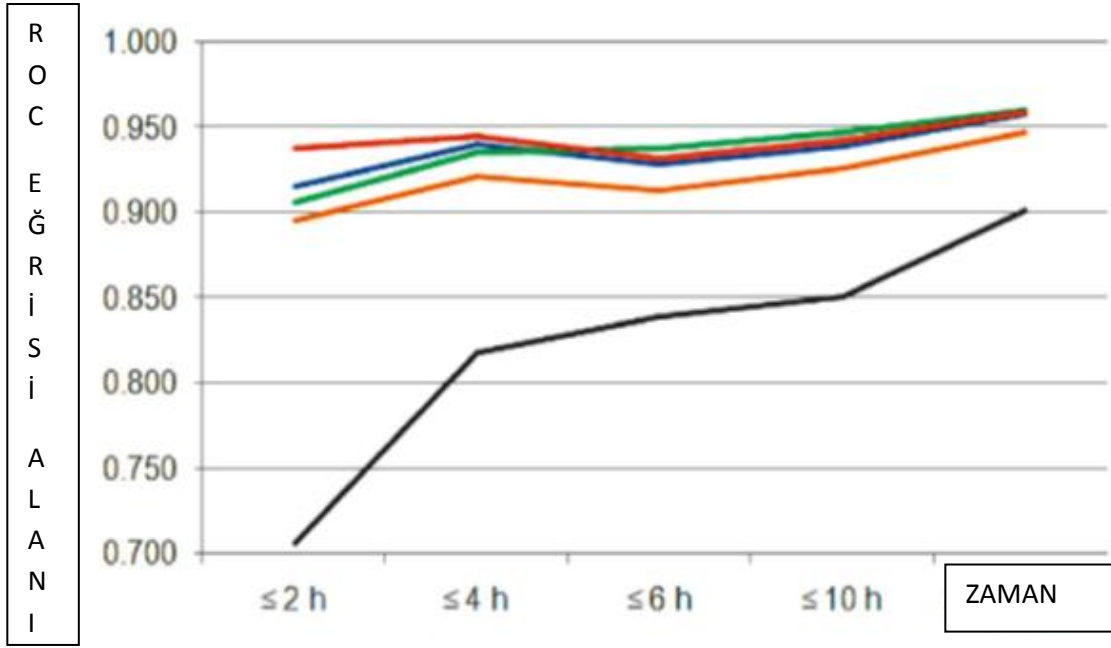
yönden CK-MB'ye benzer fakat çok daha uzun süre yüksek kalır (147,148). Kardiyak troponin I ve T, serum kreatin kinaz ve kreatin kinaz-MB fraksiyonuna (CK ve CK-MB) göre miyokard hasarının daha duyarlı ve özgül biyolojik belirteçleridir (149,150). High sensitive troponin kitlerinin günümüzdeki troponin kitlerinden iki önemli farkı vardır:

- 1) Sağlıklı kişilerdeki kardiyak troponin tespiti
- 2) Normal (99.persentil) olanların tanımı (27,151,152)



Şekil 10: High-sensitive troponin kitlerinin günümüzdeki troponin kitleri ile olan farkları

Prospektif olarak yapılan iki büyük çalışmada AMI tanısında kullanılan duyarlı ve yüksek duyarlı cTn kitlerin günümüzdeki cTn kitlere göre tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Duyarlı ve yüksek duyarlı cTn kitlerin gözlemlenmiş bir faydası, bu kitlerin göğüs ağrısı başlangıcından kısa bir süre sonra başvuran hastalarda daha belirgin olmasıdır (153). Bu bulgular, ikinci birçok merkezli bir çalışmada teyit edildi (154).



Şekil 11: Standart cTn'in sensitive ve high-sensitive cTn'ler ile tanısal doğruluk açısından karşılaştırılması

Siyah: cTn, kırmızı: Siemens cTnI Ultra, mavi: Abbott cTnI Architect, yeşil: Roche high-sensitivity cTnT, turuncu: Roche cTnI

### Troponin I (TnI)

CTnI'nın 3 doku izoformu tespit edilmiştir:

1. Fast Troponin I: İskelet kası lifinde bulunur.
  2. Slow Troponin I: İskelet kası liflerinde bulunurlar.
  3. Kardiyak Troponin I: Molekül ağırlığı 24.000 dalton olup kalp kasında bulunur.
- Troponin I'nın kardiyak ve iskelet formları arasında önemli farklılıklar vardır (155). Kardiyak troponin I (cTnI), fast troponin I ile % 52, slow troponin I ile % 54 aminoasit homolojisi gösterir. İskelet kası stimulasyona yanıt verirken veya yanıt geliştirirken cTnI eksprese etmez (136). Bu yüzden cTnI'nın kalbe spesifitesi; iskelet kası hasarı sırasında oluşan kas yıkımının, AMI sırasında oluşan kas yıkımından ayırmaya yardımcı olur. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3-4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12-16 saat sonra pik yaptığı ve AMI sonrası 4-9 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir (156). Miyokardiyumda cTnI'nın değişim derecesinin, iskemi/ reperfüzyon hasarının derecesi ile doğru orantılı olduğu düşünüldüğünde, serumdaki değişime uğramış

cTnI ürünlerinin varlığı, koroner sendromlu olguları risklerine göre ayırmada yardımcı olabilecektir. Son çalışmalar ayrıca cTnI' nin spesifik ve selektif proteolizinin, miyokardial iskemi/reperfüzyon hasarında gözlenen işlev bozukluğunda rol alabileceğini göstermektedir (157). CTnI, AKS'li hastaların prognozunu belirlemede önemli bir belirteçdir. ST segment elevasyonu olmayan AKS ile başvuran ve cTnI değerleri yüksek olan hastalar, normal bulunan hastalarla kıyaslandığında ölüm ve tekrarlama riskinde yaklaşık 4 kat artış olduğu gösterilmiştir (158,159). ST segment yükselmesi olan hastalarda kısa dönem mortalite belirgin olarak artmıştır (160). CTnI, siklik adenosin mono fosfat (cAMP) bağımlı protein kinazlar ve Ca<sup>++</sup> fosfolipit bağımlı protein kinazlar ile çeşitli bölgelerinden fosforile edilmektedir. Bu fosforilasyon molekülün şeklini değiştirmekte ve çeşitli monoklonal antikorlar ile etkileşimini bozabilmektedir. cTnI'nın dolaşıma fosforile ya da defosforile formda mı geçtiği ise henüz tam olarak bilinmemektedir (161). İnsan kökenli cTnI iki adet sistein rezidü içermekte olup, buradaki sülfidril gruplarının oksidasyonu; cTnI, cTnC ve cTnT' nin birbiri ile olan etkileşimine sebep olmakta ve cTnI' nin monoklonal antikorlara bağlanışını etkileyebilmektedir. Spesifik immün testler göstermiştir ki AMI' dan sonra dolaşımdaki cTnI'nın çoğunluğu ikili cTnI-TnC (IC) kompleksiyle birlikte çok az kısmı serbest cTnI şeklinde mevcuttur (162). CTnI'nın redükte-okside, fosforile-defosforile formlarının bulunması ve bu tür değişikliklerin troponin şeklini değiştirmesi; cTnI analizi için sunulan yöntemlerde antikor seçimini güçleştirmektedir (161). Seçilen antikor farklılıklarına bağlı olarak, tanısal limitlerde oluşan büyük farklılıklar klinisyenler için bir şüphe kaynağı olabilmektedir. CTnI tayini için geliştirilmiş olan 10' un üzerinde kantitatif ve en az 4 kalitatif yöntem mevcuttur. Farklı yöntemlerde hedef olarak seçilen bölgelerin değişik olabilmesi nedeni ile sonuçlarda 40-60 kata ulaşan farklılıklar gözlenebilmektedir (163,164). Bu durum belirgin bir karmaşaya neden olmakta ve eşik değerlerinin yönetime spesifik olarak belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde cTnI tayininde kullanılan immünassay yöntemlerinin standardize edilmesi; endüstri, laboratuvarlar ve klinisyenler için önemli amaç haline gelmiştir (165). CTnI analizini etkileyebilecek temel faktörler şu şekilde sıralanmaktadır: İlk olarak cTnI' nin büyük bir bölümü cTnTIC veya cTnIC kompleksi halinde açığa çıkmaktadır. Seçilen antikorlar, cTnTIC ve cTnIC komplekslerine ya da serbest

cTnI'ya farklı oranlarda bağlanabileceğinden, bu durum yöntem sensitivitesini etkilemektedir (166). İkinci olarak, hasarlı kalp kasında cTnI'nın fosforilasyonu bozulmakta ve buna bağlı olarak şekilsel bir değişiklik görülmektedir. Bu değişikliğin, cTnI'ya spesifik olan amino terminal uçta antikor bağlanışını etkileyip etkilemediği ise bilinmemektedir. Fosforile ve defosforile formlara eşit oranda bağlanabilen cTnI ölçümleri sonucun doğru olarak değerlendirmesine olanak sağladığından tercih edilmektedir (167). Üçüncü olarak, cTnI düzeyleri proteinin okside ya da redükte formda bulunuşuna bağlı olarak da değişiklik gösterebilmektedir. CTnI hasarlı dokuda redükte formda açığa çıksa bile, hava ile temas etme sonucunda 5 saat içinde okside olabilmektedir. Dördüncü olarak, cTnI'nın bir bölümü in situ yıkıma uğramakta ve bu durum antikor bağlanma bölgelerini etkileyerek plazmadaki protein düzeylerini değiştirebilmektedir (161). Deneysel olarak oluşturulan bir nekroz modelinde, doku nekrozundan 20 saat sonra alınan doku örneklerinde cTnI'nın sadece % 1-2'sinin intakt formda olduğu belirlenmiştir (168). CTnI tayin yöntemleri ile ilgili olarak bir standardizasyon komitesi kurulmuş olup, bu komitenin amacı cTnI için uluslararası referans materyalleri belirlemek ve yöntemler arası farklılıkları ortadan kaldırmaktır. Ancak ortak bir kalibratör kullanılması, plazmada çeşitli formlarda bulunabilen cTnI için farklı antikorların kullanımından kaynaklanan sorunlara çözüm getirmeyecektir. Kesin çözüm, cTnI analizinde serbest ve kompleks haldeki TnI' yı eşit derecede tanıyabilecek bir antikor geliştirilmesidir (169). CTnI ile ilgili yöntemler standardize edilmeden, belli yöntemler ile elde edilen eşik değerleri genelleştirilmemeli ve verilen belirli bir limit değeri içinde, her bir cTnI yönteminin klinik etkinliği ayrıntılı klinik çalışmalarla ortaya konmalıdır. Ayrıca kalp kası hasarı nedenlerinin her biri ile ilgili olarak, popülasyon çalışmaları yapılmalı ve kullanılan sistemle ilgili bir veri tabanı oluşturulmalıdır. The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) kardiyak troponinlerin bakılması için plazma veya antikoagülanlı tam kan kullanımını önermekte ve birçok laboratuarda, heparin üzerine alınan kan örnekleri tercih edilmektedir. Son yıllarda sunulan birçok çalışmada, serum ve heparinli plazmada cTnI için farklı değerler elde edildiği bildirilmektedir (170). Gerhart ve ark. (171) cTnT sonuçlarının heparinli plazmada seruma kıyasla % 15 oranında daha düşük olduğunu ve bu farklılığın heparin düzeyi ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir.

Benzer sonuçlar cTnI içinde elde edilmiştir. Heparindeki negatif yüklü polianyonların, troponindeki pozitif yüklere bağlanmasının bu durumdan sorumlu olabileceği ve oluşan komplekslerin antijen antikor etkileşimini bozabileceği de bildirilmiştir (172). Bazı üretici firmalar, cTnI'nın cama adsorbe olabilme özelliği nedeniyle, örneğin, cam tüplerde 6 saatten daha uzun bir süre bekletilmemesini önermektedir. Örneklerde heterofil antikor düzeylerinin yüksek olması "sandwich immunoassay" yöntemlerinde hatalı yüksek sonuçlara yol açabilmektedir. Serum örneğinin iyi ayrılmamış olmasından kaynaklanan fibrin partikülleri de hatalı yüksek sonuçlara neden olabilmekte, hemoglobinin, bilirubin ve lipid gibi endojen maddeler ise troponin analizlerinde negatif ya da pozitif interferansa yol açabilmektedirler (157).

Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi' ne (National Academy Clinical Biochemistry, NACB) göre AKS' de erken riski belirlemede ve AMI tanısında biyokimyasal belirteçlerin kullanımı ile ilgili öneriler, önem derecelerine göre sınıflandırılarak şu şekilde özetlenmiştir:

Class I;

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

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

Class II;

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

Class III;

1. Total CK, AST, LDH AMI tanısında belirteç olarak kullanılmamalıdır.

2 Klinik ve EKG bulguları olan hastalarda tanı ve tedavi için biyokimyasal belirteçlerin sonucunu beklememek gerekir.

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

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

Özellikle ST segment yükselmesi olmayan hastalarda seri örnek alınması erken dönemde tanı olasılığını %49'dan %68'lere çıkarmıştır ve tanı doğruluğunu artırmıştır (173). İskemik kalp hastalığının klinik kanıtlarının yokluğunda artmış troponin I değeri, myokard hasarın derecelerini göstermede gecikmeden yardımcı olur. Şiddetli hastalık ve troponin I arasında önemli bir sıkı ilişki vardır. Bunun için troponin I, AKS tanısı için CK-MB'nin yerini gold standart olarak almıştır (174). Kardiyak troponinler, özellikle CK-MB konsantrasyonunun normal veya hafif yükseldiği myokardiyal nekroz ayırımında önemlidir (175,176). American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA)'nın güncellenen kılavuzunda AKS'nin semptomları ile gelen hastaların risk stratifikasyonunu belirlemede kullanılan belirteçlerin cTnI ölçümlerini içermesini önemle tavsiye etmektedir (177).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereç**

Acil laboratuara kabul edilen cTnI ölçümü yapılacak örnekler en geç iki saat içinde 10 dakika süreyle 4000 devir/dakikada santrifüj edildi ve -80°C' de saklandı. Seçilen örneklerin hemolizli, lipemik ve ikterik olmamasına dikkat edildi.

#### **3.1.1. Ön Değerlendirme Deneyleri**

##### **Doğrusallık (Linearite) Deneyi**

Doğrusallık çalışması için; lineer aralıktan daha geniş değerlere sahip 5 adet hasta serumu kullanıldı. Bu serumlardan her biri cihazda çift çalışılarak yüksek seviye havuz oluşturuldu. Architect I 2000 SR cihazında linearite (doğrusallık) çalışması için cTnI değeri 175.2 ng/ml olan serum havuzu, Vidas analizöründe ise cTnI değeri 43.2 ng/ml olan serum havuzu -80°C'de bekletildi. Architect I 2000 SR cihazı için cTnI içermeyen referans numarası 2K41, lot numarası V43966, değeri 0.000 ng/ml olan Architect stat troponin-I kalibratörü kullanıldı. Vidas analizörü için de cTn değeri 0 mikrogram/L olan havuz oluşturuldu. Değişik oranlarda yüksek ve düşük seviye havuzlar karıştırılıp cihazda iki kez çalışıldı. Çalışma sonucunda çıkan değerler beklenen değerlerle kıyaslandı ve % geri kazanım hesaplandı. cTnI'nın doğrusallığını belirlemek için % geri kazanımın %95'ten büyük olması hedeflendi.

##### **Deney İçi (Within-run) Tekrarlanabilirlik (Presizyon ) Deneyi**

20/12/2011 ile 24/12/2011 tarihleri arasında serum cTnI tayini isteğiyle, hastanemiz acil laboratuvarına kabul edilen, yaklaşık 10 hastanın serumu, her iki

cihazın deney içi (within-run) presizyon (tekrarlanabilirlik) değerlendirmesi için normal ve yüksek olmak üzere iki farklı cTnI konsantrasyonlu serum havuzları hazırlandı.

### **Geri Kazanım (Recovery) Deneyi**

Geri kazanım çalışmasında, cTnI içeren bir seruma Architect I 2000 SR cihazı için referans numarası: 2K41F, lot numarası: V43971 değeri: 50.0 ng/ml olan kalibratör eklendi. Vidas analizörü için referans numarası: 30448 lot numarası: 1013580 ve değeri: 4.65 mikrogram/L olan kalibratör eklendi. Ölçülen sonuç kontrol eklemekten önceki ölçülen değerden çıkarılıp geri kazanım miktarı bulundu. Geri kazanım miktarı CLIA 2003 kriterlerine göre değerlendirildi.

### **İnterferans Deneyi**

İnterferans deneyi için hemolizsiz serum örneklerinden 3 farklı konsantrasyonda cTnI içeren serum havuzları oluşturuldu. Troponin-I için interferans veren parametrelerden birisi hemolizdir. Sağlıklı bir gönüllüden EDTA'lı tüpe alınan kandan hemolizat hazırlandı. Bu hemolizattan farklı konsantrasyonlarda hemoglobin elde edilip, değişik seviyelerdeki cTnI serumları ile karıştırılıp ölçüm yapıldı. Çıkan ölçümlerden % interferans hatası tespit edilip CLIA 2003 kriterleri ile karşılaştırıldı.

### **3.1.2. Son Değerlendirme Deneyleri**

#### **Yöntem Karşılaştırılması**

02/01/2012–09/01/2012 tarihleri arasında hastanemize tanı ve tedavi amacıyla başvuran 40 tane hasta serumundan elde edilen cTnI düzeyleri Biomeriux firmasının Vidas analizörü ile tayin edildi. Cihaz karşılaştırılması için örnekler -80°C'de bekletildi.

#### **Deneyler Arası Tekrarlanabilirlik Deneyi**

24/12/2011 ile 30/12/2011 tarihleri arasında serum cTnI tayini isteğiyle, hastanemiz acil laboratuvarına kabul edilen, yaklaşık 50 hastanın serumundan, her iki cihazın deneyler arası presizyon (tekrarlanabilirlik) değerlendirmesi için normal ve



yüksek olmak üzere iki farklı cTnI konsantrasyonlu serum havuzları hazırlandı. Her biri porsiyonlara bölünerek -80°C’de bekletildi.

### **3.1.3. Receiver Operatör Characteristic (ROC) Analizi Eğrisinin Çizilmesi**

Kontrol ve hasta olguların toplam dağılım aralığında, aralıklı eşik değerleri için hesaplanan duyarlılık ve özgüllük değerlerinden yararlanılarak çizilen grafikdir. Grafiğin x eksenine *1-özgüllük*, y eksenine ise *duyarlılık* yer alır. Hesaplanan ve yerleştirilen noktalar birleştirilerek ROC eğrisi elde edilir. *Eğri altında kalan alan* testin tanısal performansını bildiren ölçüttür.

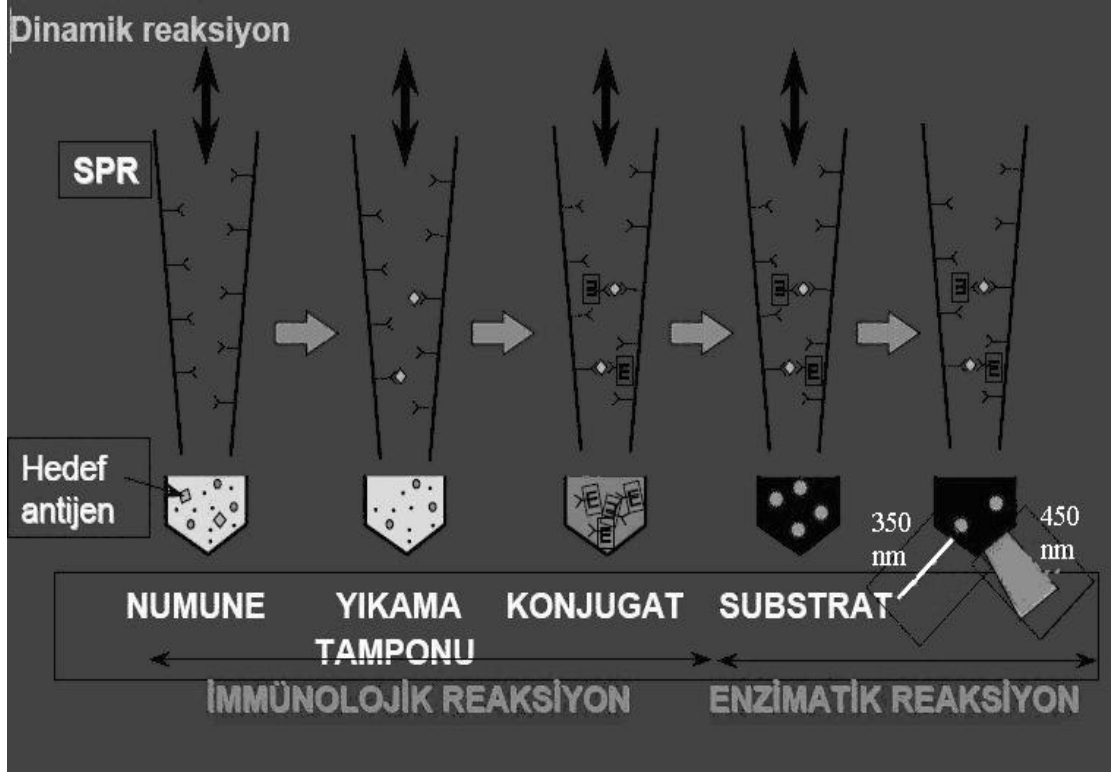
## **3.2. Yöntem**

Serum cTnI düzey tayini, Biomeriux firmasına ait Vidas cihazında ve Abbott firmasına ait Architect I 2000 SR cihazında kendilerine ait TnI tayini için hazırlanan reaktifleri kullanılarak yapıldı.

### **3.2.1. Ölçüm Yapılan Cihazların Ölçüm Prensipleri**

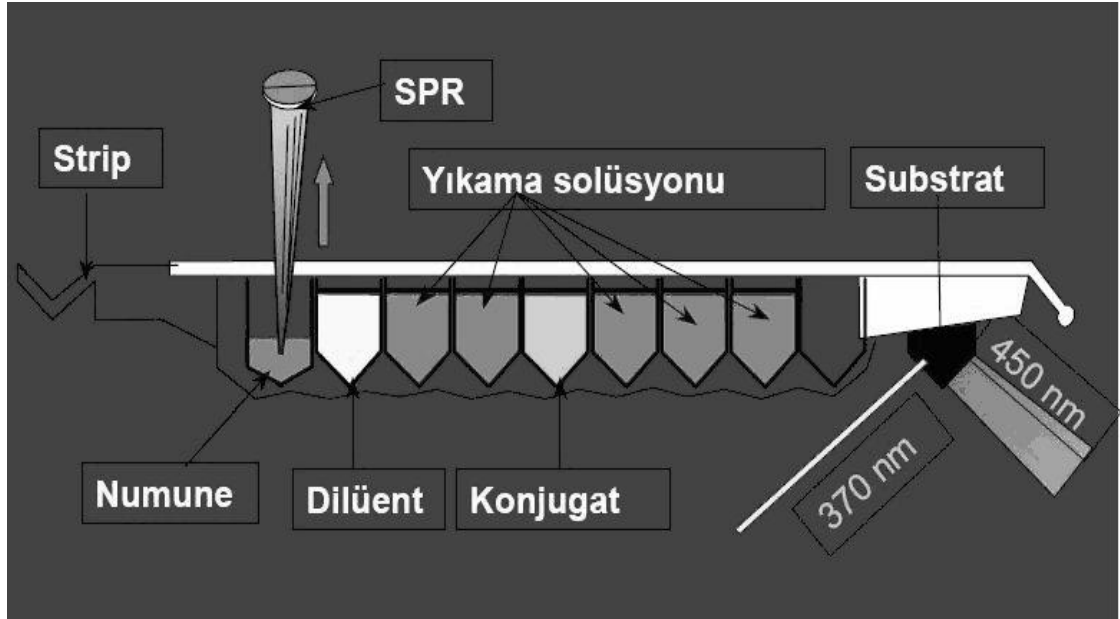
#### **cTnI VIDAS**

Vidas cTnI, ELFA (Enzymed-Linked Fluorescent Assay) tekniğini kullanarak insan serum ya da plazmasında cTnI tespiti için kullanılan otomatik bir testtir (Şekil 11). Testin prensibi immunotest sandviç yöntemini son floresan okuma (ELFA) ile kombine eder. Katı Faz Sağlayıcı (SPR®) katı faz olarak işlev görmeyen yanı sıra test için pipetleme aygıtı olarakta kullanılmaktadır (Şekil 12). Testin reaktifleri kullanıma hazırdır ve kaplanmış reaktif striplerine ön dağıtımı yapılmıştır. Testin tüm adımları cihaz tarafından otomatik olarak yapılır. Numune, alkalın fosfataz (konjugat) ile işaretlenmiş anti-kardiyak troponin I antikoru içereren kuyuya transfer edilir (Şekil 13). Numune/konjugat karışımı SPR’in içine defalarca çekilip bırakılır. Bu işlem antijenin, bir sandviç oluşturmak için; SPR’nin iç duvarına bağlı olan Troponin I ve konjugata bağlanmasını sağlar. Bağlanmayan içerikler yıkama adımları sırasında uzaklaştırılır. Daha sonra substrat (4-Metil-umbeliferil fosfat) SPR içine alınıp bırakılır. Konjugat enzim, substrat’ın floresansı 450 nm’de ölçülen floresan bir ürüne (4-Metil-umbelliferon) hidrolizini katalize eder.

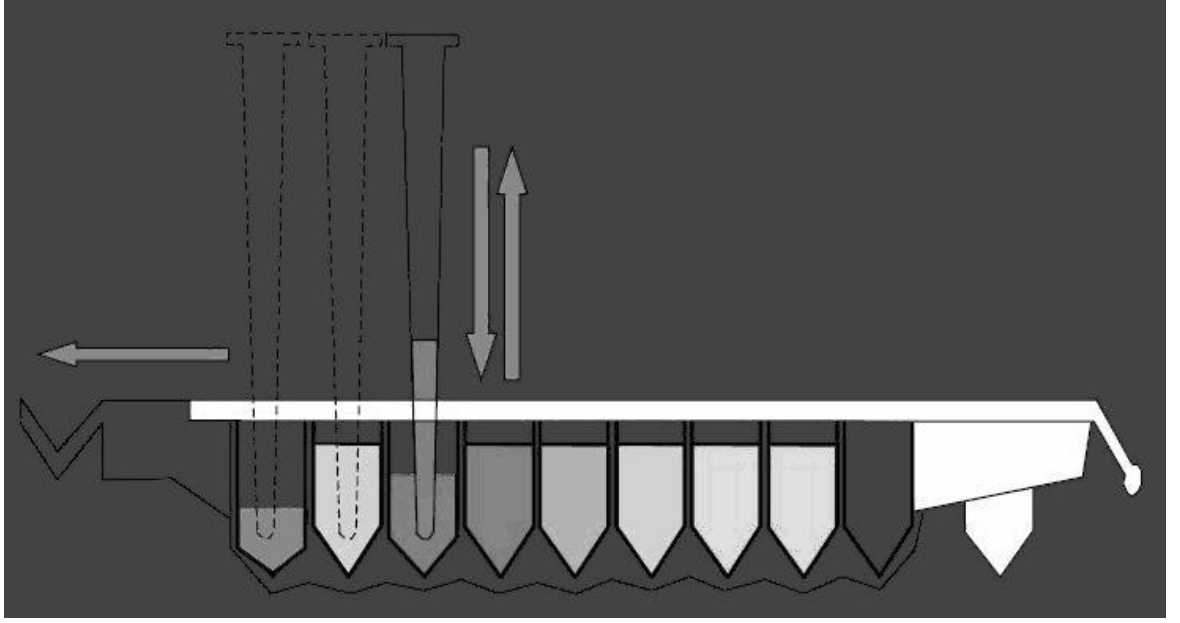


Şekil 12: cTnI' nin ELFA yöntemi ile ölçümünün şematik gösterimi

Floresansın yoğunluğu numunede bulunan antijen konsantrasyonu ile orantılıdır. Testin sonunda, sonuçlar kalibrasyon eğrisine göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır.



Şekil 13: VIDAS cihazında kullanılan strip ve katı faz sağlayıcısı (SPR)



Şekil 14: Numunenin SPR (katı faz sağlayıcı) içine alınıp bırakılması

Vidas troponin I ultra kiti 2–8 C°de muhafaza edilir. Serum veya heparinli plazmada ölçüm yapılabilir. Gerekli olan numune hacmi 200 µL'dir.

Biomeriux firmasının Vidas cihazının ölçüm aralığı: 0-30 µg/L olup bu değer in üstündeki değerleri belirlemek için örnekler Vidas troponin I ultra kit dilüenti ile 1/5 oranında dilüe edilir.

### **STAT Troponin-I**

Architect stat troponin-I tetkiki, insan serumu ve plazmasında bulunan cTnI'nın belirlenmesi için kemiluminesans immunoassay (CMIA) teknolojisi ile chemiflex olarak tanınan esnek tetkik protokoller kullanan iki adımlı (two step) bir immünolojik tetkiktir. İlk adımda, örnek, tetkik dilüenti ve anti-troponin-I antikor kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir. Örnekte mevcut Troponin-I, anti-troponin-I kaplı mikropartiküllere tutunur. İnkübasyon ve yıkamadan sonra, ikinci adımda anti-troponin-I akridinium etiketli konjugatı reaksiyon karışımına ilave edilir. Diğer bir inkübasyon ve yıkama dönüşümünden sonra pre-trigger ve trigger solüsyonları reaksiyon karışımına ilave edilir. Elde edilen kemilüminesan reaksiyon, rölatif ışık üniteleri (RLU) olarak ölçülür. Örnekteki troponin-I miktarı ve Architect I sistem optik sistemleri ile tespit edilen RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki

bulunmaktadır. Troponin-I konsantrasyonu, bilinen troponin-I konsantrasyonlarının kalibratörleri ile gerçekleştirilen bir standart eğrisine karşı okunur.

Kemiluminesans immunölçüm; Kemiluminesans, kimyasal reaksiyon sırasında oluşan ışık yayılımıdır (178). Kemiluminesans reaksiyonları sonucu oluşan ışık; UV bölgede, visible (görünür) bölgede ya da infrared bölgede olabilir. Kemiluminesans reaksiyonlar için en çok kullanılan bölge görünür bölgedir (179). Kemiluminesans bir immunölçümde işaretleyici olarak kemiluminesans kullanılır. İzoluminol veya akridinyum esterleri, kemiluminesans işaretleyicilere örnektir (178). Luminol bir amin türevidir ve mikroperoksidaz gibi katalizör varlığında hidrojen peroksit tarafından luminolün oksidasyonu, 425 nm' de göreceli olarak daha uzun ömürlü ışık yayılımı yapar.

Lusigenin ve akridinyum esterleri de kemiluminesans reaksiyonlarında yer alırlar. Lusigenin immünolojik çalışmalarda reaktif oksijen türlerinin ölçülmesinde kolaylık sağlarken, akridinyum kapiller elektroforezde amino asit, peptit ve proteinlerin belirlenmesinde kullanılır. Alkalen hidrojen peroksit ile akridinyum esterlerinin oksidasyonu, 429 nm' de ani ışık yayılmasına neden olur.

Kemiluminesans reaksiyonları direkt metot ve indirekt metot olmak üzere başlıca iki mekanizma ile gerçekleşir. Direkt kemiluminesans reaksiyonunda herhangi bir ilave basamak veya çoğaltılmış molekül olmadan doğrudan ışık enerjisi ölçülür. İndirekt reaksiyonda ise istenen analitin substrat olduğu ve ürünlerden birinin kemiluminesansla tespit edildiği bir enzim reaksiyonundan sonra bir kemiluminesans basamağı yürütülür. Kemiluminesans reaksiyonlar esnasında eksitasyon kaynağı, monokromatör ve filtreye gerek yoktur. Reaksiyon ölçümünde luminometreler kullanılmaktadır. Luminometreler; reaksiyon hücresi, detektör, sinyal işleme metodu ve sinyal verimi gösterimi içerirler (180). Kullanılan ışık detektörü; ışın yoğunluğunu ölçebilecek düzeyde ve spektrumun tamamında hassas olmalıdır. Kantitatif analiz için sinyal sabit bir zaman periyodu için entegre edilir ve aynı yolla işlem görmüş standartlar ile karşılaştırılır. Sinyal ve derişim arasında geniş bir derişim aralığında genellikle doğrusal bir ilişki vardır.

Architect I 2000 SR cihazının ölçüm aralığı: 0-50 ng/mL olup bu değerin üstündeki değerleri belirlemek için örnekler otomatik olarak 1/9 oranında dilüe edilir.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Yöntem karşılaştırma, tekrarlanabilirlik, geri kazanım ve interferans deneylerindeki veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 13.0 programı ile analiz edildi. Ayrıca yöntem karşılaştırma deneyinde Vidas ve Architect I 2000 SR cihazlarında ölçülen değerlerin Passing-Bablok-I ve Passing-Bablok-I analizleri yapıldı.

## 4. BULGULAR

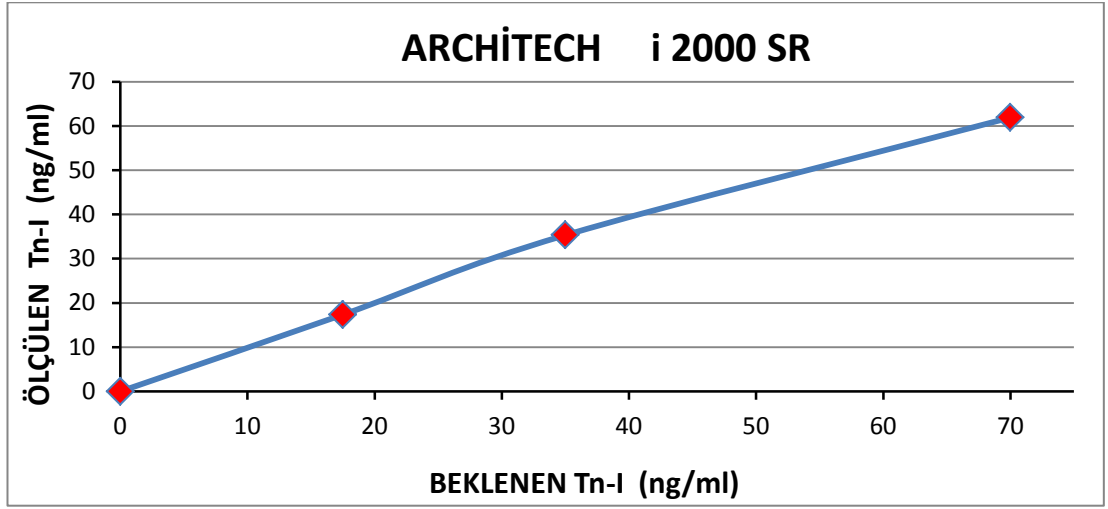
Her iki cihazın doğrusallık (linearite) performansını değerlendirirken NCLLS EP6 protokolü uygulandı. Architect I 2000 SR cihazında yüksek havuz için ortalaması 175.2 ng/ml serum havuzu; düşük havuz için referans numarası 2K41A, lot numarası V43966, değeri 0.0 ng/ml olan Architect stat troponin-I kalibratörü kullanıldı. Vidas cihazında yüksek havuz için ortalaması 43.2 µg/L, düşük havuz için ortalaması 0.0 µg/L olan serum havuzları kullanıldı. Düşük ve yüksek konsantrasyonlardaki örneklerden çeşitli dilüsyonlarda çözeltiler hazırlandı.

Architect I 2000 SR cihazında;

- 1.TÜP: %100 500 MİKROLİTRE 0 ng/ml KALİBRATÖR
- 2.TÜP: %90 450 MİKROLİTRE 0 ng/ml KALİBRATÖR+ %10 50 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ
- 3.TÜP: %80 400 MİKROLİTRE 0 ng/ml KALİBRATÖR+ %20 100 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ
- 4.TÜP: %60 300 MİKROLİTRE 0 ng/ml KALİBRATÖR+ %40 200 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ

Tablo 1: Architect I 2000 SR cihazındaki cTn-I'ya ait doğrusallık çalışması

Havuz No	Beklenen Havuz Değeri	Ölçüm 1	Ölçüm 2	Ölçüm 3	Ölçülen Ortalama Değer	% Geri Kazanım
1.TÜP	0	0	0	0	0	-
2.TÜP	17.5	16.4	19.0	16.5	17.3	98.8
3.TÜP	35	34.9	35.6	35.4	35.3	100
4.TÜP	70	62,6	61,8	61.4	61.9	88



Şekil 15: Architect I 2000 SR cihazına ait linearite (doğrusallık) şekli

Architect I 2000 SR cihazının ölçüm aralığı: 0-50 ng/mL'dir. Bu değerler arasındaki sonuçları Architect I 2000 SR cihazı lineer olarak okuyabilir. Ölçülen ortalama değerlerin geri kazanım yüzdesi (  $\frac{\text{Ölçülen değer}}{\text{Beklenen değer}} * 100$  ) % 95 ten büyük ise ölçüm linearite sınırları içerisinde.

Vidas cihazında;

1.TÜP: %100 500 MİKROLİTRE 0.0 mikrogram/L NORMAL HAVUZ

2.TÜP: %90 450 MİKROLİTRE 0.0 mikrogram/L NORMAL HAVUZ + %10 50 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ

3.TÜP: %80 400 MİKROLİTRE 0.0 mikrogram/L NORMAL HAVUZ + %20 100 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ

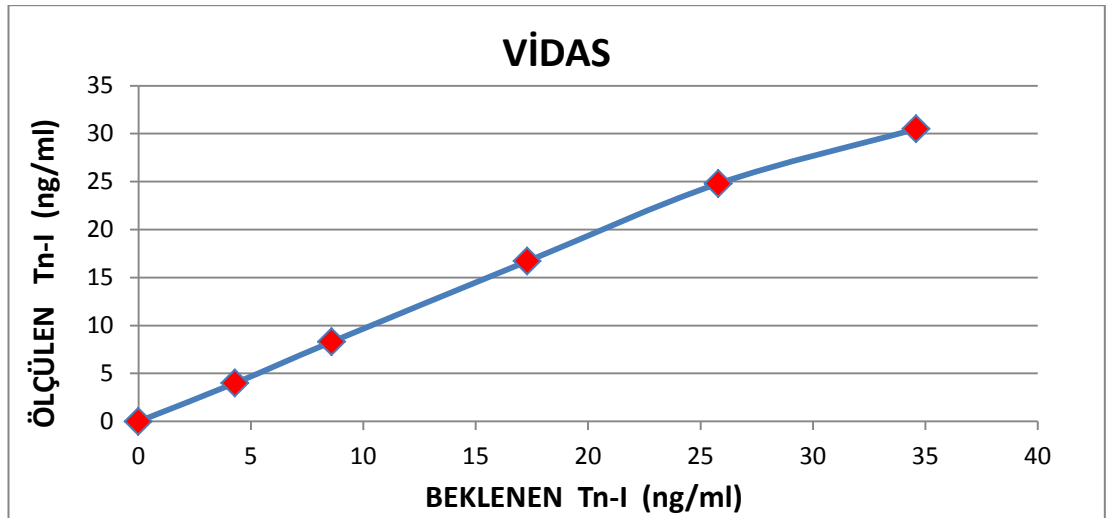
4.TÜP: %60 300 MİKROLİTRE 0.0 mikrogram/L NORMAL HAVUZ + %40 200 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ

5.TÜP: %40 200 MİKROLİTRE 0.0 mikrogram/L NORMAL HAVUZ + %60 300 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ

6.TÜP: %20 100 MİKROLİTRE 0.0 mikrogram/L NORMAL HAVUZ + %80 400 MİKROLİTRE YÜKSEK HAVUZ

Tablo 2: Vidas cihazındaki cTn-I'ya ait doğrusallık çalışması

Havuz No	Beklenen Havuz Değeri	Ölçüm 1	Ölçüm 2	Ölçüm 3	Ölçülen Ortalama Değer	% Geri Kazanım
1.TÜP	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
2.TÜP	4.3	4.1	4.0	4.0	4.0	93
3.TÜP	8.6	8.4	8.2	8.5	8.3	96.5
4.TÜP	17.3	16.3	16.9	17.1	16.7	96.5
5.TÜP	25.8	24.5	24.7	25.2	24.8	96.1
6.TÜP	34.6	29.8	31.2	30.6	30,5	88



Şekil 16: Vidas cihazına ait linearite (doğrusallık) şekli

Vidas cihazının ölçüm aralığı: 0-30 µg/L'dir. Bu değerler arasındaki sonuçları Vidas cihazı lineer olarak okuyabilir. Ölçülen ortalama değerinin geri kazanım yüzdesi ( $\frac{\text{Ölçülen değer}}{\text{Beklenen değer}} \times 100$ ) % 95 ten büyük ise ölçüm linearite sınırları içerisinde.



Tekrarlanabilirlik (presizyon), tekrarlanan ölçümlerle bulunan değerlerin birbirine yakınlığını ifade eder. Her iki cihazın presizyon performanslarını değerlendirirken NCCLS EP5 protokolü uygulandı. Presizyon değerlendirmesi amacıyla iki farklı düzeye sahip (normal-yüksek) serum havuzları kullanıldı.

1- Within-run çalışmada her seviye serum havuzundan 20 ölçüm yapıldı ve standart sapmaları ve % CV (varyasyon katsayısı) hesaplandı.

2- Her çalışmada kalite-kontrolü sağlamak amacıyla Architect I 2000 SR cihazında 3 seviyeli, Vidas cihazında 2 seviyeli kontrol okutuldu. Çalışma boyunca aynı kalibratör, kontrol ve reaktif lotu kullanıldı. İlk 5 gün sonunda elde edilen kontrol sonuçları ile Levey-Jennings grafiği çizildi ve elde edilen kalite kontrol kriterlerine uygun olmayan çalışmaların değerlendirme dışı tutulması amaçlandı. Bu grafikler her 5 günün sonunda yenilendi ve her bir çalışmanın kalite kontrole uygunluğu geriye dönük olarak tekrar değerlendirildi.

3- Deneyleler arası çalışmada iki seviye serum havuzu, 20 gün boyunca her iki cihazda sabah ve öğleden sonra olmak üzere günde iki kez çalışıldı. Aynı günde iki çalışma arasında en az 3 saat olmasına dikkat edildi ve her örnek, her çalışmada çift çalışıldı.

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

Tablo 3: Architect I 2000 SR cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan within-run impresizyon değerleri

ARCHITECT I 2000 SR		
	Normal Konsantrasyon (0.0 ng/ml)	Yüksek Konsantrasyon (6.41 ng/ml)
%CV	0	%2.7
SD	0	0.17

Tablo 4: Vidas cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan within-run impresizyon değerleri

VİDAS		
	Normal Konsantrasyon ( $<0.01 \mu\text{g/L}$ )	Yüksek Konsantrasyon ( $1.95 \mu\text{g/L}$ )
%CV	0	%5.7
SD	0	0.11

Tablo 5: Architect I 2000 SR cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan deneyler arası impresizyon değerleri

ARCHITECT I 2000 SR		
	Normal Konsantrasyon ( $0.0 \text{ ng/ml}$ )	Yüksek Konsantrasyon ( $6.12 \text{ ng/ml}$ )
%CV	0	%6.48
SD	0	0.39

Tablo 6: Vidas cihazı için normal ve yüksek konsantrasyonlarda hesaplanan deneyler arası impresizyon değerleri

VİDAS		
	Normal Konsantrasyon ( $<0.01 \mu\text{g/L}$ )	Yüksek Konsantrasyon ( $1.89 \mu\text{g/L}$ )
%CV	0	%4.74
SD	0	0.09

Doğruluk, gerçek değer ile ölçülen değer arasındaki yakınlığı ifade eder. Bu iki değer arasındaki fark, hatanın göstergesidir. Bir yöntemin doğruluğunu etkileyen hata, sistematik hatadır ve analit konsantrasyonundan bağımlı olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Analit konsantrasyonundan bağımsız olan hata *sabit hatadır*. Analit konsantrasyonuna bağımlı olan sistematik hata ise *oransal hatadır*. Geri kazanım çalışması oransal sistematik hatanın saptanmasında yararlıdır. Her iki cihaz için geri elde (recovery) çalışması yapıldı.

Architect I 2000 SR cihazı için, normal (0.0 ng/ml) ve yüksek (21.6 ng/ml) olan hasta serumlarına referans numarası 2K41F, lot numarası V43971, değeri 50.0 ng/ml olan Architect Stat Troponin-I Kalibratöründen 0.1 ml eklendi. Vidas cihazı için, normal (0.0 µg/L) ve yüksek (4.7 µg/L) olan hasta serumlarına referans numarası 30448, lot numarası 1013580, değeri 4.65 µg/L olan Vidas Troponin Kalibratöründen 0.1 ml eklendi. Her tüp dört defa çalışılarak rastgele hata önlenmeye çalışıldı.

EKLENEN MİKTAR: EKLENENİN KONSANTRASYONU \* EKLENEN HACMİ / TOTAL HACİM

GERİ KAZANIM KONSANTRASYONU: ÖLÇÜLEN KONSANTRASYON-BAZAL KONSANTRASYON

%R: GERİ KAZANIM/ EKLENEN \* 100

%BIAS: 100-%R

Elde edilen verinin, analitin eklenen miktarı kadar bulunması %100 geri kazanımını gösterir. cTnI için izin verilen TEa değeri, 2003 CLIA yeterlilik testlerine %22.5'dir (181). Testin toplam hatası (%TE), Westgardın metot değerlendirme karar grafiklerine göre hesaplandı (182).

%TE'nin hesaplanmasında %Bias (oransal hata) + 2x %CV formülü kullanıldı. %TE < %TEa (izin verilen hata).

Architect I 2000 SR cihazı için örnek hazırlanması:

1. Tüp: 1.0 ml normal (0.0 ng/ml) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml distile su
2. Tüp: 1.0 ml normal (0.0 ng/ml) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml değeri 50.0 ng/ml olan Architect Stat Troponin-I Kalibratörü
3. Tüp: 1.0 ml yüksek (21.6 ng/ml) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml distile su
4. Tüp: 1.0 ml yüksek (21.6 ng/ml) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml değeri 50.0 ng/ml olan Architect Stat Troponin-I Kalibratörü

EKLENEN MİKTAR:  $50 \times 0.1 / 1.1 = 4.5 \text{ ng/ml}$

Tablo 7: Architect I 2000 SR cihazı için normal ve yüksek serum konsantrasyonlarında yapılan geri elde çalışması.

	1.TÜP (NORMAL KONSANTRASYON)	2.TÜP	3.TÜP(YÜKSEK KONSANTRASYON)	4.TÜP
Ölçülen kons	0	4.12	21.6	25.6
Eklenen kons	-	4.54	-	4.54
Geri elde kons	-	4.12	-	4
%Geri elde	-	90.7	-	88

2.Tüp için %Bias: %9,3, CV değeri %3,7

2. TÜPÜN % TOTAL HATASI: %16,7

4. Tüpün %Bias: %12, CV değeri %1,5,

4. TÜPÜN % TOTAL HATASI: %15

Vidas cihazı için örnek hazırlanması:

1. Tüp: 1.0 ml normal (0.0 µg/L) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml distile su

2. Tüp: 1.0 ml normal (0.0 µg/L) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml değeri 4.65 µg/L olan Vidas Troponin Kalibratörü

3. Tüp: 1.0 ml yüksek (4.7 µg/L) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml distile su

4. Tüp: 1.0 ml yüksek (4.7 µg/L) konsantrasyonlu serum + 0.1 ml değeri 4.65 µg/L olan Vidas Troponin Kalibratörü

EKLENEN MİKTAR:  $(4.65 \times 0.1) / 1.1 = 0.42 \mu\text{g/L}$

Tablo 8: Vidas cihazı için normal ve yüksek serum konsantrasyonlarında yapılan geri elde çalışması.

	1.TÜP ( NORMAL KONSANTRASYON)	2.TÜP	3.TÜP(YÜKSEK KONSANTRASYON)	4.TÜP
Ölçülen kons	0.0	0.37	4.7	5.1
Eklene kons	-	0.42	-	0.42
Geri elde kons	-	0.37	-	0.4
%Geri elde	-	88	-	92

2.Tüp için %Bias: %12, CV değeri %2.4

2. TÜPÜN % TOTAL HATASI: %16.8

4. Tüpün %Bias: %8, CV değeri %1.9

4. TÜPÜN % TOTAL HATASI: %11.8

İnterferans çalışması sabit sistematik hatanın saptanmasında yararlıdır. Her iki cihaz için interferans çalışması yapıldı. Hemolizsiz serum örneklerinden 3 farklı konsantrasyonda troponin-I içeren serum havuzları oluşturuldu (Architect I 2000 SR cihazı için; düşük: 0.3 ng/ml, orta: 3.3 ng/ml, yüksek: 22.6 ng/ml; Vidas cihazı için; düşük: 0.2 µg/L, orta: 1.5 µg/L, yüksek: 7.5 µg/L). Hemolizat hazırlanması için ozmotik şok yöntemi kullanıldı. Sağlıklı bir gönüllüden EDTA tüpe alınan kan 10 dk santrifüj edilerek plazması atıldı. Eritrositler %0,9' luk serum fizyolojik ile yıkandı (10dk santrifüj yapıldı). Bu işlem 2 kez yapıldı. Süpernatanı atıldı. Kalan kısım distile su ile 1:1 oranında dilüe edilip -20 C<sup>0</sup>'de bir gün bekletildi. Ertesi gün oda sıcaklığına getirilip çözüldü ve yarım saat santrifüj edilerek hücre kalıntılardan arındırıldı. Böylece hemolizat elde edilmiş oldu. Başlangıçta hemoglobin miktarı 12 g/dl olan hemolizat distile su ile dilüe edilerek 0.6 -1.6 -3 g/dl olan 3 farklı konsantrasyonda Hb elde edildi. Hemolizat eklenen tüplerdeki hemoglobin konsantrasyonlarının (0.6, 1.6 ve 3 g/dl) hemoliz indekslerinin sırasıyla; *hafif, orta ve yüksek* hemoliz karar düzeylerine karşılık geldiği kabul edildi. Hemolizat içermeyen dördüncü tüpler karşılaştırmada kullanılmak üzere C1 olarak işaretlendi.

Tekrarlanabilirlik çalışması için serilerin cTn-I düzeyleri her örnekte 20 kez ölçüldü ve varyasyon katsayısı (%CV) değerleri hesaplandı. Hemolizat eklendiğinde cTnI konsantrasyonlarında saptanan farkların yüzdesi veya bias  $[(C_x - C_1)/C_1] \times 100$  formülü kullanılarak hesaplandı. C1, hemolizat içermeyen örneklerdeki; Cx ise tüm hemoliz düzeylerindeki analit konsantrasyonunu göstermektedir. Klinik karar düzeyi Architect I 2000 SR cihazı için 0.3 ng/mL olarak kabul edildi. Vidas cihazı için klinik karar düzeyi 0.11 µg/L'dir. Performans kriteri olarak alınan testin toplam hatası (%TE), Westgardın metot değerlendirme karar grafiklerine göre hesaplandı (182). %TE'nin hesaplanmasında %Bias + 2x %CV formülü kullanıldı. Tüm hemoliz düzeylerinde farklı konsantrasyonlarda cTnI içeren seriler için hesaplanan %TE'ler, %TEa ile karşılaştırıldı (183). cTnI için TEa değeri, 2003 CLIA yeterlilik testleri raporlarından alındı.

Düşük, orta ve yüksek Tpn-I düzeyleri için 4'er tüp hazırlandı. Her tüp iki kez çalışıldı.

Architect I 2000 SR cihazı için;

- 1.tüp: 1ml düşük (0.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 0.6 g/dl Hb hemolizat
- 2.tüp: 1ml düşük (0.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 1.6 g/dl Hb hemolizat
- 3.tüp: 1ml düşük (0.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 3 g/dl Hb hemolizat
- 4.tüp: 1ml düşük (0.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml distile su
- 1.tüp: 1ml orta (3.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 0.6 g/dl Hb hemolizat
- 2.tüp: 1ml orta (3.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 1.6 g/dl Hb hemolizat
- 3.tüp: 1ml orta (3.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 3 g/dl Hb hemolizat
- 4.tüp: 1ml orta (3.3 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml distile su
- 1.tüp: 1ml yüksek (22.6 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 0.6 g/dl Hb hemolizat
- 2.tüp: 1ml yüksek (22.6 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 1.6 g/dl Hb hemolizat
- 3.tüp: 1ml yüksek (22.6 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 3 g/dl Hb hemolizat
- 4.tüp: 1ml yüksek (22.6 ng/ml) troponin-I içeren serum + 0.1 ml distile su

Vidas cihazı için;

- 1.tüp: 1ml düşük (0.2 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 0.6 g/dl Hb hemolizat
- 2.tüp: 1ml düşük (0.2 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 1.6 g/dl Hb hemolizat
- 3.tüp: 1ml düşük (0.2 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 3 g/dl Hb hemolizat
- 4.tüp: 1ml düşük (0.2 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml distile su
- 1.tüp: 1ml orta (1.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 0.6 g/dl Hb hemolizat
- 2.tüp: 1ml orta (1.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 1.6 g/dl Hb hemolizat
- 3.tüp: 1ml orta (1.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 3 g/dl Hb hemolizat
- 4.tüp: 1ml orta (1.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml distile su
- 1.tüp: 1ml yüksek (7.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 0.6 g/dl Hb hemolizat
- 2.tüp: 1ml yüksek (7.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 1.6 g/dl Hb hemolizat
- 3.tüp: 1ml yüksek (7.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml 3 g/dl Hb hemolizat
- 4.tüp: 1ml yüksek (7.5 µg/L) troponin-I içeren serum + 0.1 ml distile su

Tablo 9: Architect I 2000 SR cihazında Hemolizat eklenen farklı konsantrasyonlarda cTnI içeren seriler için hesaplanan CV, bias ve toplam hata değerleri.

cTnI (ng/ml) %CV	Bias / Toplam hata (%TE)	İzin verilebilir toplam hata (%TEa)
0.3 ng/ml CV: %3	Hafif hemolizli : -1/ 7 Orta hemolizli: 2.3/ 8.3 Yoğun hemolizli: 1.3/ 7.3	22.5
3.3 ng/ml CV: %2.2	Hafif hemolizli : -0.1/ 4.5 Orta hemolizli: 4/ 8.4 Yoğun hemolizli: 0/ 4.4	22.5
22.6 ng/ml CV: %2	Hafif hemolizli : -2.4/ 6.4 Orta hemolizli : -6.2/ 10.2 Yoğun hemolizli: -5.4/ 9.4	22.5

Yüksek düzey cTnI konsantrasyonu (22.6 ng/ml) içeren seride, orta hemolizli örnekte en yüksek oranda bias gözlemlendi (Tablo 9). Orta (3.3 ng/ml) cTnI konsantrasyonu içeren örneklerden sadece orta hemoliz düzeyinde pozitif bias

saptandı. Yüksek (22,6 ng/ml) cTnI konsantrasyonu içeren serinin hepsinde negatif bias gözlemlendi. cTnI serilerinde tekrarlanabilirlik çalışmasından elde edilen varyasyon katsayısı sonuçları (%CV) Tablo 9’da gösterildi. Tüm hemoliz düzeylerindeki troponin I serilerinin ölçümünün analitik performans kriteri %TE (toplam hata) < %TEa (izin verilebilir toplam hata) [TEa = %22,5 CLIA 2003] olarak hesaplandı (Tablo 9).

Tablo 10: Vidas cihazında hemolizat eklenen farklı konsantrasyonlarda cTnI içeren seriler için hesaplanan CV, bias ve toplam hata değerleri

cTnI (µg/L) %CV	Bias / Toplam hata (%TE)	İzin verilebilir toplam hata (%TEa)
0.2 µg/L CV: %3.3	Hafif hemolizli : -2.2/ 8.8 Orta hemolizli: 2.2/ 8.8 Yoğun hemolizli: 4.5/ 11.1	22.5
1.5 µg/L CV: %2.5	Hafif hemolizli : -11.6/ 16.6 Orta hemolizli : -0.6/ 5.6 Yoğun hemolizli: -0.6/ 5.6	22.5
7.5 µg/L CV: %3.7	Hafif hemolizli : -5.8/ 13.2 Orta hemolizli : -2.1/ 9.5 Yoğun hemolizli: -2.6/ 10	22.5

Orta cTnI konsantrasyonu (1.5 µg/L) içeren seride, hafif hemolizli örneklerde en yüksek oranda bias gözlemlendi (Tablo 10). Orta (1,5 µg/L) ve yüksek (7,5 µg/L) cTnI konsantrasyonu içeren örneklerin hepsinde negatif bias saptandı. cTnI serilerinde tekrarlanabilirlik çalışmasından elde edilen varyasyon katsayısı sonuçları (%CV) Tablo 10’da gösterildi. Tüm hemoliz düzeylerindeki troponin I serilerinin ölçümünün analitik performans kriteri %TE (toplam hata) < %TEa (izin verilebilir toplam hata) [TEa = %22,5 CLIA 2003] olarak hesaplandı (Tablo 10).

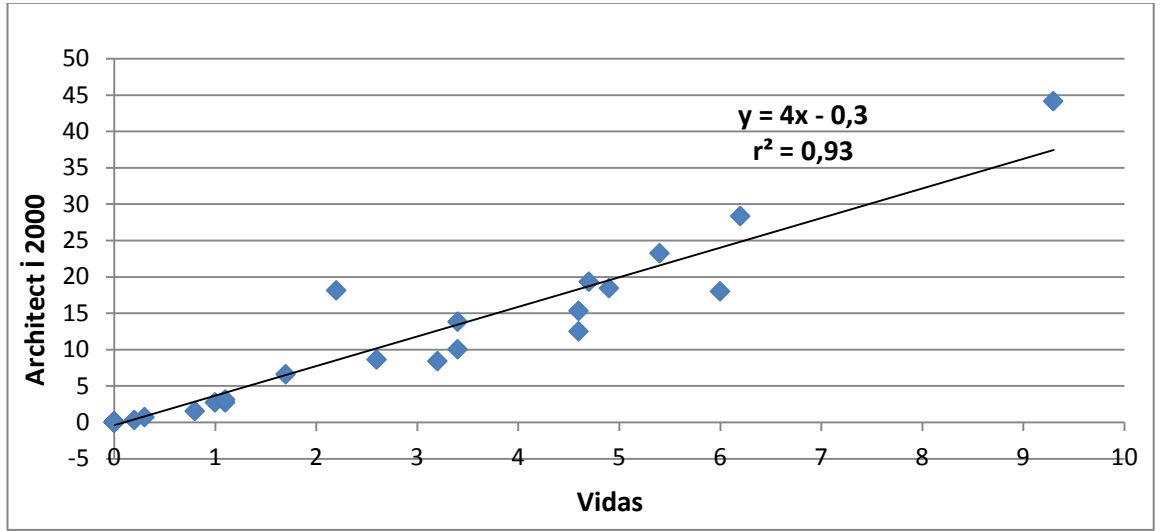
İki cihaz arasındaki ilişkinin incelenmesinde NCCLS EP9-A protokolü uygulandı:

1. Numuneler her iki cihazda da çift olarak çalışıldı.

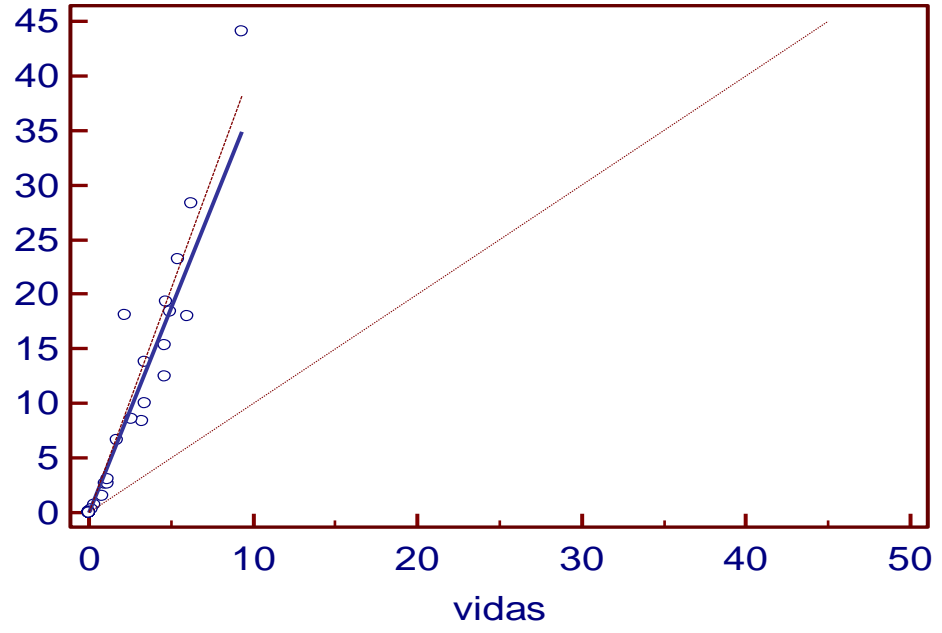


- Her çalışma için Architect I 2000 SR cihazına üç seviye, Vidas cihazına iki seviye kontrol verildi.
- Her bir numune, her iki cihazda en fazla 2 saat içinde çalışıldı.
- Bu çalışma 40 numune ile yapıldı ve 5 günde tamamlandı.

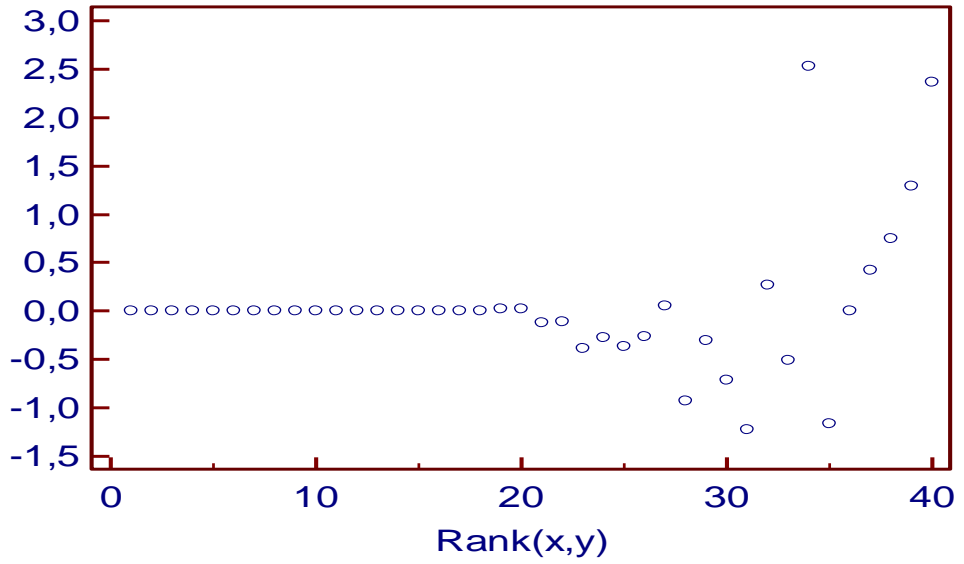
Aralarındaki ilişkiyi incelemek amacıyla regresyon analizi yapıldı ve bu ilişki korelasyon katsayısı olarak ifade edildi. Korelasyon katsayısı (r) 0.96 olarak bulundu. Aradaki ilişkinin şeklini incelemek için “curve fit” analizi yapıldı ve  $r^2=0.93$  ile ilişkinin lineer olduğuna karar verildi. Regresyon denklemi  $y = 4x - 0.3$  olarak bulundu (Grafik 4). Korelasyon katsayısı (r) < 0.975 olduğundan ayrıca passing bablok analizi de yapıldı (Grafik 5,6).



Şekil 17: Vidas ve Architect I 2000 SR cihazlarında ölçülen değerlerin regresyon analizi



Şekil 18: Vidas ve Architect I 2000 SR cihazlarında ölçülen değerlerin Passing-Bablok-I analizi



Şekil 19: Vidas ve Architect I 2000 SR cihazlarında ölçülen değerlerin Passing-Bablok-II analizi

**Duyarlılık( Sensitivite ):** Bir testin gerçek hastalar içinden hastaları bulma yeteneğidir.

DUYARLILIK: GERÇEK HASTA/GERÇEK HASTA+YALANCI SAĞLAMX100

**Özgüllük (Spesifisite ):** Bir testin gerçek sağlamlar içinden sağlamları ayırabilme yeteneğidir.

ÖZGÜLLÜK: GERÇEK SAĞLAM/GERÇEK SAĞLAM+YALANCI HASTAX100

Eşik değer eldesi:

Sağlıklı grubun ortalaması+1SD 1.EŞİK

Sağlıklı grubun ortalaması+2SD 2.EŞİK

Sağlıklı grubun ortalaması+3SD 3.EŞİK

Sağlıklı grubun ortalaması+4SD 4.EŞİK

Sağlıklı grubun ortalaması+5SD 5.EŞİK

Sağlıklı grubun ortalaması+6SD 6.EŞİK

Sağlıklı grubun ortalaması+7SD 7.EŞİK

Sağlıklı grubun ortalaması+8SD 8.EŞİK

Tablo 11: Acile servise başvuran hastaların ilk cTn-I değerleri (0-6 saat)

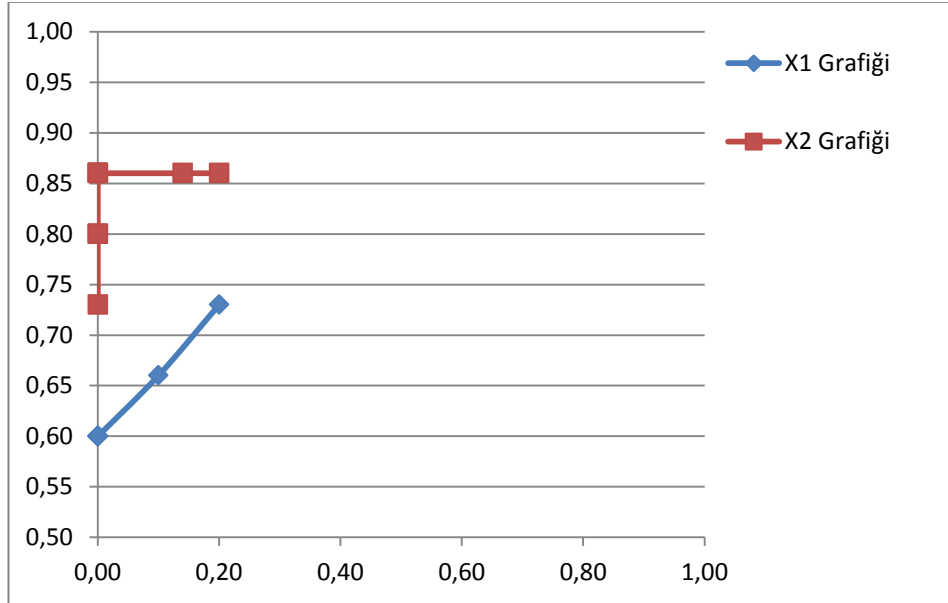
Eşik değer	Doğru(+)	Yanlış(-)	Duyarlılık%	Doğru(-)	Yanlış(+)	Özgüllük	1-Özgüllük
0.1	11	4	0.73	12	3	0.8	0.2
0.15	10	5	0.66	14	1	0.9	0.1
0.21	9	6	0.6	15	0	1	0
0.26	9	6	0.6	15	0	1	0
0.32	9	6	0.6	15	0	1	0
0.37	9	6	0.6	15	0	1	0
0.43	9	6	0.6	15	0	1	0
0.48	9	6	0.6	15	0	1	0

Sağlıklı grubun ortalaması 0,045 standart sapması 0,055'dir.

Tablo 12: Acile servise başvuran hastaların 4-12 saat geçtikten sonraki cTn-I değerleri

Eşik değer	Doğru(+)	Yanlış(-)	Duyarlılık%	Doğru(-)	Yanlış(+)	Özgüllük	1-Özgüllük
0.15	13	2	0.86	12	3	0.8	0.2
0.24	13	2	0.86	13	2	0.86	0.14
0.33	13	2	0.86	15	0	1	0
0.43	13	2	0.86	15	0	1	0
0.52	13	2	0.86	15	0	1	0
0.61	12	3	0.8	15	0	1	0
0.7	12	3	0.8	15	0	1	0
0.79	11	4	0.73	15	0	1	0

Sağlıklı grubun ortalaması 0,059 standart sapması 0,093'dür.



Şekil 20: Acile servise başvuran hastaların cTn-I değerlerine ait ROC analiz eğrisi

X1 grafiği: İlk cTn-I değerleri, X2 grafiği: 4-12 saat geçtikten sonraki cTn-I değerleri

## 5. TARTIŞMA

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı sürekli artan akut koroner sendrom, hastanın hayatı, klinisyenin tanı koyması ve tedavisi bakımından aciliyet gerektiren bir durumdur. Dispne, terleme, bulantı, kusma ve halsizlik gibi ağrı dışında nonspesifik şikayetlerle hastaların başvurması (184) ve hastaların bir kısmında EKG bulgularının olmaması (174), bu hastalığın tanısında, biyokimyasal parametrelerin kullanımının önemini daha da arttırmaktadır.

CK-MB ve miyoglobin gibi kardiyak belirteçlerin aksine sağlıklı bireylerde tespit edilemeyen kardiyak troponinlerin spesifite ve sensitiviteyi daha yüksek olduğundan ufak artışları bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir (12). Ayrıca kardiyak troponin düzeyleri yüksek olan hastaların, CKMB düzeyleri normal olsa dahi, kardiyak komplikasyon riskinin ve prognostik değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (185).

Klinik öyküsü AKS ile uyumlu hastalarda yapılan prospektif çalışmada, karar limitine (cut-off) yakın troponin düzeyi olan hastaların MI tekrarlama riski, troponin düzeyi daha düşük olan hastalardan daha fazla olduğu belirtilmiştir (186). TIMI 18 (187) çalışmasında 0,1 ng/ml düzeyinde impresizyon (CV): %20 olan 99. persentilden yüksek cTnI düzeyi olan hastaların ölüm veya tekrar MI geçirme riski cTnI düzeyi<0.1 ng/ml olan hastalardan 3 kat yüksek bulunmuştur. Bu yüzden kritik karar düzeyine AKS tanısı alacak, takip ve tedavinin daha sağlıklı yapılabilmesi için troponin konsantrasyonlarını ve bu seviyelerdeki küçük artışları doğru ve tutarlı olarak tespit edebilmek son derece önemlidir.

AKS'li hastaların tanısını doğru verebilmek için, kardiyak troponinlerin kritik eşik değerlerini belirlemek önemlidir. Bu konudaki görüşleri iki başlık altında toplayabiliriz.

1. Referans toplumdan elde edilen, 99. persentil düzeyi veya %10 CV ile ölçülebilen en düşük konsantrasyonun üzerindeki kardiyak troponin düzeyi myokardiyal hasarın göstergesi olarak kabul edilir. 99.persentil düzeyinin en fazla %10 CV ile tespit edilebilmesi ideal olan ölçüdür (151). Stratus CS cihazı ile yapılan bir çalışmada 99.persentil düzeyindeki kardiyak troponin miktarı 0.05 ng/ml olarak bulunurken %10 CV ile ölçülebilen en düşük kardiyak troponin miktarı 0.1 ng/ml olarak ölçülmüştür (188). NACB, kardiyak troponin-I'nın cut-off düzeyi için 99. persentil düzeyinin kullanılmasını önermiştir (189).

2. Göğüs ağrısı ile gelen ve klinik olarak MI tanısını düşünülen hastaların seri troponin ölçümleri ile elde edilen, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir cut-off düzeyinin elde edilmesidir (174). Her laboratuvarın kendi cut-off düzeyini kullanması idealdir. Fakat acil servise başvuran hastalardan seri cTnI ölçümü yapmak ve bu ölçümleri hastanın kliniği ile birlikte takip ederek cTnI için cut off değerinin tespit edilmesi çok zordur. Bu yüzden laboratuvarlar daha çok üretici firma tarafından verilen referans değerlerini kullanmaktadırlar.

Kardiyak troponin düzeylerini doğru ve tutarlı bir şekilde ölçmek, AKS tanısı verebilmek için uygun olan cut-off düzeyini belirlemek çok önemli olduğundan, farklı kardiyak troponin ölçümü yapan yöntemlerin analitik performansları çok önemlidir.

Bu çalışmada; ELFA (Enzymed-Linked Fluorescent Assay) yöntemi ile çalışan Vidas cihazı ile CMIA (Kemiluminesans Immunoassay) yöntemini kullanan Architect I 2000 SR cihazında ön değerlendirme deneyleri (doğrusallık (linearite) deneyi, within-run tekrarlanabilirlik (presizyon) deneyi, geri elde (recovery) deneyi, interferans deneyi) ve son değerlendirme deneyleri olan yöntem karşılaştırma deneyi ve deneyler arası tekrarlanabilirlik (presizyon) deneyi yapıldı. Ayrıca 03-31 Aralık 2011 tarihinde acil servise başvuran hastaların ilk saatlerdeki (başvuru anındaki) ve 4-12. saatlerdeki cTnI verileri kullanılarak ROC eğrisi grafiği çizildi.

Linearite değerlendirmesi konusunda dilüsyon oranları farklı çalışmalar vardır. Denise Uettwiller-Geiger ve arkadaşlarının (167) Beckman Coulter cihazında Access AccuTnI TM kiti kullanılarak yapılan linearite çalışmasında, cTnI düzeyi yüksek dört adet lityum-heparinli tüp kullanılarak elde edilen plazmalardan oluşturulan havuzdan NCCLS EP6-P protokolüne göre %80, %60, %40, %20 ve %10 oranındaki dilüsyonlar elde edilmiş. Değerleri 0.82, 2.39, 13.51 ve 60.48 µg/L olan plazmalardan sırasıyla %106, %100, %98 ve %94 oranında geri kazanım elde edilmiş. M.M. Arrebola ve arkadaşlarının (190) Siemens'in Dimension RxL cihazında cTnI kiti kullanılarak yapılan CLSI EP6-A protokollü linearite çalışmasında; cTnI düzeyi yüksek bir örnek ile cTnI içermeyen ikinci örnek dilüent kullanılarak farklı dilüsyon oranında karıştırılmış. 0.03, 0.18, 1.26, 4.20, 9.08, 16.9, 25.3, 34.5 ve 44.6 µg/L olan örneklerden %98 (0.03 µg/L), %99 (0.18 µg/L), %101 (1.26 µg/L), %100 (4.20 µg/L), %97 (9.08 µg/L), %104 (16.9 µg/L), %104 (25.3 µg/L), %102 (34.5 µg/L) and %99 (44.6 µg/L) oranlarında geri kazanımlar elde etmişler. Varga ve arkadaşlarının (191) linearite çalışmasında; 0.43, 2.33, 14.25, and 29.20 ng/mL olan cTnI örneklerinin her biri %80, %60, % 40, %20 ve %10 oranlarında dilüe edilerek çalışılmış. Beklenen değerler ile çıkan sonuç arasında lineer regresyon analizi yapılmış. Beklenen değer ile çıkan sonuç arasındaki geri kazanım miktarı >%95 ise linearite (doğrusallık) kabul edilmiş. 0.43 ng/ml için %98, 2.33 ng/ml için %99, 14.25 ng/ml için %99 ve 29.2 ng/ml için %98 oranında geri kazanım elde edilmiştir. M. Zaninotto ve arkadaşlarının (192) yaptığı linearite çalışmasında cTnI değeri 70 µg/L olan serum rneği ile cTnI içermeyen serum rneği farklı oranlarda karıştırılıp çalışılmıştır. Yaptıkları çalışmada beklenen değer ile çıkan sonuç arasında %99'luk korelasyon tespit etmişlerdir. Bu alışmada Vidas ve Architect I 2000 SR cihazları için firma tarafından belirtilen ölçüm aralıklarında (Vidas cihazı için 0.01 ila 30 µg/L, Architect I 2000 SR cihazı için 0.00 - 50.00 ng/mL) alıştığımız serum örnekleri sonuçlarının doğrusal olduğu gözlendi.

Vidas ve Architect I 2000 SR cihazlarının kendi reaktifleri kullanılarak NCCLS EP5 protokolüne göre within-run ve deneyler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı. Rukhsana ve arkadaşlarının (193) Architect I 1000 cihazı ile yaptıkları çalışmada, değerleri 0.14 ng/ml, 0.55 ng/ml, 15.2 ng/ml olan üç seviye kontrol serumlarından sırasıyla %7.5, %8.2, %4.8 CV değerlerini tespit etmişler.

Arrebola ve arkadaşlarının (190) Dimension Vista LOCI cihazının cTnI kiti ile yaptıkları çalışmada, üç farklı konsantrasyonda serum örneği kullanılmış. 0.39 µg/L için within-run %1.75, deneyler arası %2.07 CV, 0.69 µg/L için within-run %1.76, deneyler arası %2.15 CV, 23.02 µg/L için within-run %0.59, deneyler arası %1.78 CV bulunmuş. Mion ve arkadaşları (194) Evidence cihazının cTnI kitini kullanarak yaptıkları çalışmada; üç farklı seviye kontrol ve iki farklı örnek havuzu için within-run ve deneyler arası tekrarlanabilirlik çalışması yapmışlar. Üç farklı seviye kontrol ve iki farklı örnek havuzun cTnI değerleri ve CV'leri sırasıyla; 1.53 µg/L için within-run CV %7.59 deneyler arası CV %9.8, 4.64 µg/L için within-run CV %4.09 deneyler arası CV %6.9, 7.8 µg/L için within-run CV %4.1 deneyler arası CV %6.02, 2.84 µg/L için within-run CV %3.2 deneyler arası CV %7.75, 8.85 µg/L için within-run CV %2.87 deneyler arası CV %9.37 değeri bulunmuştur. Pagani ve arkadaşları (195) Liaison marka oto analizörün 4 farklı ülkedeki tekrarlanabilirlik değerlerini karşılaştırmışlar. Çalışmada NCCLS EP5-A protokolü uygulanarak düşük (0.045 µg/L) ve yüksek (0.95 µg/L) seviye kontrol serumlarının within-run ve total imprecision (tutarlılık) değerlerini ölçmüşler. Belçika'nın düşük kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 7.7 ve %8.6, Fransa'nın düşük kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 11.1 ve % 11.6, Almanya'nın düşük kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 7.6 ve % 8.3, İtalya'nın düşük kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 7.9 ve % 9.2 bulunmuştur. Belçika'nın yüksek kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 2.1 ve % 2.8, Fransa'nın yüksek kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 1.3 ve % 4, Almanya'nın yüksek kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 2.9 ve % 3.6, İtalya'nın yüksek kontrol için within-run ve total CV değerleri; % 1.6 ve % 3.4 bulunmuştur. Within-run tekrarlanabilirlik çalışmasında aynı gün her iki cihaz için hazırlanan havuzlar ardı ardına 20 kez çalışıldı. NCCLS EP5 protokolüne göre iki farklı konsantrasyonda serum havuzları kullanarak yapılan deneyler arası tekrarlanabilirlik çalışmasında; 20 gün boyunca, günde iki defa (sabah ve öğleden sonra) ve her çalışmada ikişer kez olmak üzere serum havuzları toplam 80 kez çalışıldı. Üretici firmalar tarafından önerilen numune stabilitesi sürelerine dikkat edildi. Yapılan çalışmada her iki cihazın performansı, within-run ve deneyler arası impresizyon %CV' si olarak değerlendirildi. IFCC'ye göre ideal bir presizyon performans değerlendirmesinde



CV<%10 olmalıdır (174). Bu değerlendirmelerin ışığında Architect I 2000 SR cihazının within-run tekrarlanabilirlik çalışmasında normal konsantrasyonda (0 ng/ml) CV %0, yüksek konsantrasyonda (6.41 ng/ml) CV %2.7; deneyler arası impresizyon değerleri normal konsantrasyonda (0 ng/ml) CV %0, yüksek konsantrasyonda (6.12 ng/ml) CV %6.48 bulundu. Vidas cihazının within-run tekrarlanabilirlik çalışmasında normal konsantrasyonda (<0.01 µg/L) CV %0, yüksek konsantrasyonda (1.95 µg/L) CV %5.7; deneyler arası impresizyon değerleri normal konsantrasyonda (<0.01 µg/L) CV %0, yüksek konsantrasyonda (1.89 µg/L) CV %4.74 bulundu. Her iki cihazın, her iki seviye için CV değerleri <%10 olduğundan performansları yeterli bulundu.

Analit konsantrasyonuna bağımlı olan oransal sistematik hatanın tespit edilebilmesi için geri kazanım (recovery) deneyi yapılır. Architect I 2000 SR cihazının kullandığı cTnI kiti için üretici firmanın 6 farklı numunede yapmış olduğu recovery çalışmasında; 9.9 ng/ml için % 98, 25.2 ng/ml için % 98, 39 ng/ml için %99, 42.5 ng/ml için %96, 43.7 ng/ml için %97, 50.3 ng/ml için %88.6'lık bir geri kazanım elde edilmiş. Vidas cihazına ait geri kazanım çalışması üretici firma tarafından bulunmamaktadır. Yapılan alışmada; Architect I 2000 SR cihazı için 3.65 ng/ml'de geri kazanım %90.7, bias %9.3, total hata %16.7, 25.6 ng/ml'de geri kazanım %88, bias %12, total hata %15 olarak bulundu. Vidas cihazında, 0.37 ng/ml'de geri kazanım %88, bias %12, total hata %16.8, 5.1 ng/ml'de geri kazanım %92, bias %8, total hata %11.8 olarak bulundu. Her iki cihazın total hata yüzdeleri cTnI için 2003 CLIA yeterlilik testlerinde izin verilen %22.5 değerinden küçük bulunduğu için testlerin performansları yeterli bulundu.

Hemoliz; alınan kan örneklerinde sıklıkla karşılaştığımız, çalışılan numunelerde interferansa yol açan ve hastaların tanısında aksaklıklara yol açabilecek önemli bir olaydır. Yanlış pozitif sonuçlar; hastaların gereksiz bir şekilde tedavi almalarına, yanlış negatif sonuçlar ise alınması gereken tedavinin atlanmasına yol açabilir.(183). İmmunometrik yöntemler, spektral analiz yöntemlerine göre hemoliz interferansından daha az etkilendiği belirtilmiştir (196). Ancak immunometrik yöntemlerde spesivitesi düşük antikorlar kullanıldığında, bu antikorlar hemolize

uğrayan eritrositlerden salgılanan bazı bileşiklerle çapraz reaksiyona girerek pozitif interferansa yol açabileceği gibi, eritrositlerden salgılanan başka bileşikler de analitin antikora reaksiyona gireceği bölgeyi kapatarak negatif biasa yol açabilir (197). Snyder ve arkadaşlarının (183) hemolizin immunoassay sistemler üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, cTnI analizinde 0.015 ve 0.144 ng/ml analit konsantrasyonlarında CV'nin daha yüksek, ancak biasın pozitif yönde ve çok düşük olduğunu bulmuşlardır. Orhan ve arkadaşlarının (181) yaptığı çalışmada cTnI düzeyleri 1.17 ng/ml, 3.75 ng/ml ve 22.15 ng/ml olan tüm örneklerin %TE'si %30'dan küçük olarak bulunmuş. Yaptığımız çalışmada hemolizat eklenen cTnI düzeylerinde Architect I 2000 SR cihazında; düşük seviyede (0.3 ng/ml) %7, %8.3, %7.3 total hata, orta seviyede (3.3 ng/ml) % 4.5, % 8.4, %4.4, yüksek seviyede (22.6 ng/ml) %6.4, %10.2, %9.4 total hata bulundu. Vidas cihazında ise; düşük seviyede (0.2 µg/L) %8.8, %8.8, %11.1 total hata, orta seviyede (1.5 µg/L) %16.6, %5.6, %5.6 total hata, yüksek seviyede (7.5 µg/L) %13.2, %9.5, %10 total hata bulundu. Her iki cihazdaki eklenen hemolizatın konsantrasyonlarına göre belirlenen total hatalara baktığımızda tüm %TE <%TEa (TEa = %22.5) olarak bulundu (Tablo 9,10). Bu sonuçlar 3 g/dl'ye kadar hemolizin kemiluminesans yönteminin kullanıldığı Architect I 2000 SR cihazında ve ELFA yönteminin kullanıldığı Vidas cihazında cTnI ölçümlerini bozmadığını göstermektedir.

Aralık ayında acil servise gelen hastaların ilk başvuru anındaki (0-6. saatler) ve ilk kan alımından 4-12 saat sonra arasında çalışılan cTnI ait sonuçlar kullanılarak duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanıp, ROC analiz eğrisi grafiği oluşturuldu. Bu deneyin yapılmasındaki amaç ilk başvuru anındaki cTnI sonuçları ile ve ilk kan alımından 4-12 saat sonra istenen cTnI sonuçlarını arasındaki ilişkiyi incelemektir. Üretici firmaların bulduğu ilk kan alımından 4-12 saat sonra çıkan sonuçların daha duyarlı ve daha özgül olduğu yaptığımız çalışma ile uyumludur.

Arrebola ve arkadaşları (190) NCCLS EP9-A protokolüne göre 93 hasta serumunu kullanarak Dimension RxL cihazı ile Dimension Vista cihazının yöntem karşılaştırma çalışmasını yapmışlar. Passing-Bablok regresyon analizi sonucunda korelasyon katsayısını (r) 0.978 olarak bulmuşlar. Student's t testine göre iki yöntem

arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Casals ve arkadaşları (198) ADVIA Centaur TnI-Ultra kiti ile ADVIA Centaur cTnI kiti ve Beckman Access 2 cTnI kitleri arasında yöntem karşılaştırma deneyi yapmışlardır. ADVIA Centaur cTnI ve ADVIA Centaur TnI-Ultra kitlerinin kullanıldığı çalışmada 0-50 µg/L arasında bir değere sahip örnekler ile yapılan yöntem karşılaştırmasında korelasyon katsayısını (r) 0.986, plazma cTn-I değeri 2 µg/L'den az olan örnekler kullanıldığında ise korelasyon katsayısını 0.840 olarak bulmuşlardır. Beckman Access 2 cTnI kiti ve ADVIA Centaur TnI-Ultra kitlerinin kullanıldığı çalışmada 0-60 µg/L arasında bir değere sahip örnekler ile yapılan yöntem karşılaştırmasında korelasyon katsayısını (r) 0.981, plazma cTn-I değeri 2 µg/L'den az olan örnekler kullanıldığında ise korelasyon katsayısını 0.813 olarak bulmuşlardır. Per Venge ve arkadaşlarının (199) çalışmasında Beckman Coulter Access AccuTnI kiti ile Siemens Centaur TnI Ultra kiti arasındaki yöntem karşılaştırmasında korelasyon katsayısı (r) 0.91 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda cihazlar arası sonuçların uyumunun değerlendirilmesi NCCLS EP9-A protokolüne göre yapıldı. Korelasyon katsayısı  $r=0.96$  olarak bulundu. Her iki cihaz arasında anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada, ELFA (Enzymed-Linked Fluorescent Assay) yöntemi ile çalışan Vidas cihazı ile CMIA (Kemiluminesans Immunoassay) yöntemini kullanan Architect I 2000 SR cihazı arasında sonuçların güvenilirliği açısından bir fark bulunmamıştır. Yapılan ön değerlendirme (doğrusallık (linearite) deneyi, within-run tekrarlanabilirlik (presizyon) deneyi, geri elde (recovery) deneyi, interferans deneyi) ve son değerlendirme deneylerinde (yöntem karşılaştırma deneyi ve deneyler arası tekrarlanabilirlik (presizyon) deneyi) her iki cihazda başarılı sonuçlar alınmıştır. Çok yaygın görülmesi ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalık olmasından dolayı, MI'da erken tanı hayati önem taşımaktadır. Ticari cTnI kitleri, değeri bilinen bir cTnI konsantrasyonunda değişik sonuçlar verebildiğinden cTnI ile ilgili immunokimyasal ölçümlerin standardizasyonu, laboratuvar ve klinikler için önemli bir amaçtır. Bu nedenle, MI'nın erken tanısında başarılı sonuçlar alınabilmesi için kullanılan, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan ultra sensitive cTnI kitleri kullanılarak, çok merkezli ve daha kalabalık hasta

gruplarıyla yapılacak araştırmalar klinik laboratuvar rutin çalışmalarına katkı sağlayacaktır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada; Biomeriux firmasına ait Vidas cihazında ve Abbott firmasına ait Architect I 2000 SR cihazında kendilerine ait cTnI kitleri kullanılarak ön değerlendirme (doğrusallık, deney içi tekrarlanabilirlik, geri kazanım, interferans), son değerlendirme (yöntem karşılaştırma ve deneyler arası tekrarlanabilirlik) ve ROC analiz eğrisi deneyleri yapıldı.

2. Doğrusallık (linearite) deneyinde; üretici firmaların değerleri ile (Vidas cihaz için 0-30 µg/L, Architect I 2000 SR cihazı için 0-50 ng/ml) bulduğumuz değerler (Vidas cihaz için 0-24.8 µg/L, Architect I 2000 SR cihazı için 0-35.3 ng/ml) uyumlu bulundu. Vidas cihazında 34.6 µg/L olarak beklediğimiz değer 30.5 µg/L olarak (%88 geri kazanım), Architect I 2000 SR 70 ng/ml olarak beklediğimiz değer 61.9 ng/ml olarak (%88 geri kazanım) ölçüldü. Geri kazanım miktarları <%95 olduğu için 30.5 µg/L ve 61.9 ng/ml olan sonuçlar linearitenin dışında olarak yorumlandı.

3. Deney içi tekrarlanabilirlik (within-run) deneyinde; Architect I 2000 SR cihazında normal konsantrasyonda (0.0 ng/ml) SD: 0, %CV: 0, yüksek konsantrasyonda (6.41 ng/ml) SD: 0.17, %CV: 2.7 olarak bulundu. Vidas cihazında normal konsantrasyonda (<0.01 µg/L) SD: 0, %CV: 0, yüksek konsantrasyonda (1.95 µg/L) SD: 0.11, %CV: 5.7 olarak bulundu. Bulduğumuz sonuçların tamamı IFCC'ye göre ideal bir presizyon performansı olan CV<%10'dür (174).

4. Geri kazanım (recovery) deneyinde; Architect I 2000 SR cihazında 0.0 ng/ml değeri için %90.7 geri kazanım %16.7 total hata, 21.6 ng/ml değeri için %88 geri kazanım %15 total hata bulundu. Vidas cihazında 0.0 µg/L değeri için %88 geri

kazanım %16.8 total hata, 4.7 µg/L değeri için %92 geri kazanım %11.8 total hata tespit edildi. Bulunan total hatalar 2003 CLIA yeterlilik testlerinde belirtilen total hata <%22.5 ile uyumludur (181).

5. İnterferans deneyinde; Architect I 2000 SR cihazında 0.3 ng/ml değeri için hafif hemolizli örneklerde %7, orta hemolizli örneklerde %8.3, yoğun hemolizli örneklerde %7.3 total hata, 3.3 ng/ml değeri için hafif hemolizli örneklerde %4.5, orta hemolizli örneklerde %8.4, yoğun hemolizli örneklerde %4.4 total hata, 22.6 ng/ml değeri için hafif hemolizli örneklerde %6.4, orta hemolizli örneklerde %10.2, yoğun hemolizli örneklerde %9.4 total hata tespit edildi. Vidas cihazında 0.2 µg/L değeri için hafif hemolizli örneklerde %8.8, orta hemolizli örneklerde %8.8, yoğun hemolizli örneklerde %11.1 total hata, 1.5 µg/L değeri için hafif hemolizli örneklerde %16.6, orta hemolizli örneklerde %5.6, yoğun hemolizli örneklerde %5.6 total hata, 7.5 µg/L değeri için hafif hemolizli örneklerde %13.2, orta hemolizli örneklerde %9.5, yoğun hemolizli örneklerde %10 total hata tespit edildi. Tüm hemoliz düzeylerindeki cTnI serilerinin ölçümünün analitik performans kriteri %TE (toplam hata) < %TEa (izin verilebilir toplam hata) [TEa = %22.5, CLIA 2003] olarak hesaplandı. Bu sonuçlar 3 g/dl'ye kadar hemolizin kemiluminesans yönteminin kullanıldığı Architect I 2000 SR cihazında ve ELFA yönteminin kullanıldığı Vidas cihazında cTnI ölçümlerini bozmadığını göstermektedir.

6. Yöntem karşılaştırma deneyinde, Vidas cihazı ile Abbott firmasına ait Architect I 2000 SR cihazı arasında NCCLS EP9-A protokolüne göre yapılan çalışmada iki cihaz arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0.96 olarak bulundu. Yapılan regresyon analizinde  $y = 4x - 0.3$  denklemi tespit edildi.

7. Deneyler arası tekrarlanabilirlik deneyinde; Architect I 2000 SR cihazında normal konsantrasyonda (0.0 ng/ml) SD: 0, %CV: 0, yüksek konsantrasyonda (6.12 ng/ml) SD: 0.39, %CV: 6.48 olarak bulundu. Vidas cihazında normal konsantrasyonda (<0.01 µg/L) SD: 0, %CV: 0, yüksek konsantrasyonda (1.89 µg/L) SD: 0.09, %CV: 4.74 olarak bulundu. Bulduğumuz sonuçların tamamı IFCC'ye göre ideal bir presizyon performansı olan  $CV < \%10$ 'dur (174).

8. Acile servise başvuran hastaların cTn-I değerlerine ait ROC analiz eğrisinde, ilk kan alımından 4-12 saat sonra çıkan sonuçların ilk başvuru anındaki (0-6. saatler) sonuçlara göre daha duyarlı ve özgül olduğu tespit edildi.

Bir yöntemin analitik değerlendirilmesi doğruluk ve kesinlik çalışmaları ile yapılır. Doğruluğu ve kesinliği etkileyen iki tip hata bulunmaktadır. Bunlar; sistematik ve rastgele hatalardır. Sistematik hata; analiz sonucunu sabit ve belirli düzeyde değiştiren, nedeni bilinen ve ölçülebilen kesin değerlere sahip hatalardır. Sistematik hatalar analiz sonucunun doğruluğunu etkiler. Her fiziksel ve kimyasal ölçümde bulunan, düzeltilemeyen ve kontrol edilemeyen birçok değişkene bağlı hatalar ise rastgele hatalardır. Rastgele hatalar, analizin kesinliğine etki eder. CTnI için sistematik hatanın belirlenmesi için doğrusallık, geri kazanım, interferans ve yöntem karşılaştırma deneyleri, rastgele hatanın tespit edilmesi için tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı. ROC analiz eğrisi bir testin duyarlılığını ve özgüllüğünü gösterir.

Çok yaygın görülmesi ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalık olmasından dolayı, MI'da erken tanı hayati önem taşımaktadır. Ticari cTnI kitleri, değeri bilinen bir cTnI konsantrasyonunda değişik sonuçlar verebildiğinden cTnI ile ilgili immunokimyasal ölçümlerin standardizasyonu, laboratuvar ve klinikler için önemli bir amaçtır. Bu nedenle, MI'nın erken tanısında başarılı sonuçlar alınabilmesi için kullanılan, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan ultra sensitive cTnI kitleri kullanılarak, çok merkezli ve daha kalabalık hasta gruplarıyla yapılacak araştırmalar klinik laboratuvar rutin çalışmalarına katkı sağlayacaktır. Ayrıca ROC analiz eğrisi için daha fazla veri kullanılarak Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı için uygun eşik değeri (cut off) belirlenip klinisyene doğru tanı için yarar sağlanabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Nawar EW, Niska RW, National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Emergency Department Summary. Advance Data from Vital and Health Statistics. 2007 June 29;386:1-32.
2. Bassand JP, Hamm CW, Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007;28(13):1598-660.
3. Takano M, Kitamura M, Inami T, Seino Y, Mizuno K. Acute coronary syndrome without optical coherence tomography identification of plaque disruption: Is this plaque erosion? Int J Cardiol. 2012 Jul 16.
4. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. Circulation. 1996 Sep 1;94(5):928-31.
5. Enar R. Akut Myokard İnfarktüsü – Trombolitik tedavi. İstanbul: Tatlıdil matbaacılık; 1998.
6. Bates KJ, Hall EM, Fahie-Wilson MN, Kindler H, Bailey C, Lythall D, et al. Circulating immunoreactive cardiac troponin forms determined by gel filtration chromatography after acute myocardial infarction. Clin Chem. 2010 Jun;56(6):952-8.
7. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. Clin Chem. 1998 Jun;44(6 Pt 1):1198-208.



8. Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins in chest pain. *BMJ*. 1999 Dec;319:1451-2.
9. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(18):2197-204.
10. Mueller C, Muller B, Perruchoud AP. Biomarkers: past, present, and future. *Swiss Med Wkly*. 2008 Apr 19;138(15-16):225-9.
11. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002 December 3;106:2871-2.
12. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):211-7.
13. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999 Sep 1;84(5):608-11.
14. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 1;30(5):1354-9.
15. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol*. 1998 Jun 15;81(12):1405-10.
16. Pagani F, Bonetti G, Panteghini M. Comparative study of cardiac troponin I and T measurements in a routine extra-cardiological clinical setting. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(4):210-4.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012.

18. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee; for the redefinition of Myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2000;21:1502-13.
19. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002 October 2;40:1366-74.
- 20 Müller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Swiss Med Wkly.* 2012 March 22;142:1-4.
21. Lee HS, Cross SJ, Rawles JM, Jennings KP. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. *Lancet.* 1993 Nov 13;342(8881):1204-7.
22. Zareba W, Moss AJ, Raubertas RF. Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction: the limited role of non-invasive testing. The Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Coron Artery Dis.* 1994 Dec;5(12):1009-18.
23. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003 Jan;24(1):28-66.
24. Gök H. *Klinik Kardiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.*
25. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J.* 1984 Jul;108(1):150-8.

26. Menown IBA, MacKenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000 February;21:275–83.
27. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2634–53.
28. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2007 August 14;116(7):148–304.
29. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford: Mosby International Ltd; 2003.
30. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. New York: Harrison's Principles of Internal Medicine; 2005.
31. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature.* 1993 Apr 29;362(6423):801–9.
32. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. *Am Heart J.* 1989 Nov;9:908–18.
33. Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis.* 1998 Jun;138(2):229–35.
34. Thorin E, Shreeve SM. Heterogeneity of vascular endothelial cells in normal and disease states. *Pharmacol Ther.* 1998 Jun;78(3):155–66.
35. Kardiyoloji Mini atlas. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon; 2003.

36. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009;37(4):1-6.
37. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, et al. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Dec;18:1885-94.
38. Libby P, Ridker P M, Genest J. The vasküler biology of atherosclerosis and risk faktors for atherosclerotic disease. 6th ed. Philadelphia;Saunders; 2001;995- 1039.
39. Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation.* 1994 Oct;90(4):2126-46.
40. Steinberg D. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation.* 1997 Feb 18;95(4):1062-71.
41. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Kiguchi H. Spontaneous rupture of aortic arch through an atheromatous plaque resulting in pseudoaneurysm. *Acta Pathol Jpn.* 1992 Oct;42(10):740-4.
42. Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a 'new diagnostic mind-set'. *Circulation* 1994 Feb;89(2):872-81.
43. Yılmaz Y, Öngen Z. Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009;37(4):7-13.
44. Gundu HR. Coronary artery disease: Risk Promoters, Pathophysiology and Prevention. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2005.
45. Dirican M. LDL Oksidasyonu ve Aterosklerozla İlişkisi. *Biyokimya Dergisi,* 1999;24:41-8.

46. Thompson GR. Lipoprotein metabolizması. Hiperlipidemi El Kitabı. 1.Baskı. İstanbul. Uycan Yayınları;1991.
47. David LN, Cox MM. Memeli metabolizmasının entegrasyonu ve hormonal regülasyonu. 3.Baskı. Ankara. Palme Yayıncılık; 2005.
48. Emekli N. Biochemistry of hemostatic system. In: basic and applied biochemistry. 2.Baskı. İstanbul. Nobel Kitapevi; 2004.
49. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Hurt's The Heart. 1.Basım. İstanbul: And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd; 2002. p. 1065- 1109.
50. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. Adv Intern Med; 2000:391- 418.
51. Rader DJ, Tall AR. The not-so-simple HDL story: Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? Nat Med. 2012 Sep 7;18(9):1344-6.
52. Arsenault BJ, Despres JP. Lipids: HDL cholesterol is not HDL-don't judge the book by its cover. Nat Rev Cardiol. 2012 Oct;9(10):557-8.
53. Kanabrocki EL, Hermida RC, Wright M, Young RM, Bremner FW, Third JL, et al. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. Chronobiol Int. 2001 Mar;18(2):273-83.
54. Kobayashi K, Yokote K. The treatment for dyslipidemia and the prevention of dementia. Nihon Rinsho. 2011 Dec;69 Suppl 10(Pt 2):197-201.
55. Dansky HM, Fisher EA. High-density lipoprotein and plaque regression: the good cholesterol gets even better. Circulation. 1999 Oct 26;100(17):1762-3.
56. Davidson MB. Novel risk factors for atherosclerosis. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):301.

57. Liu J, Wang W, Wang M, Sun J, Li Y, Qi Y, et al. Impact of diabetes, high triglycerides and low HDL cholesterol on risk for ischemic cardiovascular disease varies by LDL cholesterol level: a 15-year follow-up of the Chinese Multi-provincial Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 May;96(2):217-24.
58. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation.* 2002 Jun 4;105(22):2632-7.
59. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, et al. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Nov;15(11):1829-38.
60. Özcan N, Pay S, Çalıkaner Z. Koroner kalp hastalıklarında risk faktörleri, Korunma ve tedavi. 1. Baskı. Ankara: Koroner Kalp Hastalıkları; 1997;31- 58.
61. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, 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.
62. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 17;358(9294):1682-6.
63. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *J Diabetes Complications.* 2007 Mar-Apr;21(2):128-36.
64. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
65. Ryan MC, Fenster Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2008 Jul 1;102(1):40-6.

66. Gultekin T, Ozer BK, Akin G, Bektas Y, Sagir M, Gulec E. Prevalence of overweight and obesity in Turkish adults. *Anthropol Anz.* 2009 Jun;67(2):205-12.
67. Ilow R, Regulaska-Ilow B, Rozanska D, Kowalisko A, Biernat J. Prevalence of metabolic syndrome among 40- and 50-year-old inhabitants of Wroclaw, Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2012 Sep 20;19(3):551-6.
68. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Higashiguchi T, Tominaga T, et al. Long-term comorbidity of diabetes mellitus is a risk factor for perineal wound complications after an abdominoperineal resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2009 Jan;394(1):65-70.
69. Alegria Ezquerra E, Castellano Vazquez JM, Alegria Barrero A. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Jul;61(7):752-64.
70. Kohan AB, Howles PN, Tso P. Methods for studying rodent intestinal lipoprotein production and metabolism. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2012 Sep 1;2:219-30.
71. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7;353(1):46-57.
72. Yang H, Mohamed AS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2012 Jul 2;11(1):85.
73. Butun, II, Ekmekci H, Sonmez H, Gurel C, Ciftci O, Ulutin T, et al. Preliminary study showing the relationship between platelet fibronectin, sialic acid, and ADP-induced aggregation levels in coronary heart disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007 Jul;13(3):308-12.
74. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev.* 1999 Oct;20(5):738-59.
75. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association

with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994 Jun 15;139(12):1164-79.

76. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction--the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost.* 1998 Nov;80(5):749-56.

77. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998 May 13;279(18):1477-82.

78. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbin E, Dulbecco CA, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol.* 2012 Jun 15;109(12):1749-53.

79. De Mauri A, Bellomo G, Navino C, David P, Chiarinotti D, Capurro F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide in dialyzed patients: marker of cardiovascular disease or link to plasma refilling. *J Nephrol.* 2011 Jul-Aug;24(4):507-14.

80. de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation.* 2002 Dec 3;106(23):2868-70.

81. Scotti AV, Tura BR, Rocha RG, Albuquerque DC. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in the mortality of patients with Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Jul;99(1):605-12.

82. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2002 Feb 15;89(4):463-5.

83. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002 Dec 3;106(23):2913-8.



84. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med.* 2003 Aug 15;115(3):178-84.
85. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994 Aug 18;331(7):417-24.
86. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Feb;35(2):358-62.
87. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997 Feb 15;349(9050):462-6.
88. James SK, Armstrong P, Barnathan E. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003 March 19;41(6):916-24.
89. Morrow D, Rifai N, Antman EM. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 1998 June;31:1460-5.
90. 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 Oct 19;343(16):1139-47.
91. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med.* 1986 Aug;105(2):221-33.

92. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). *Eur Heart J.* 1998 Nov;19 Suppl N:N16-24.
93. De Winter RJ, Lijmer JG, Koster RW, Hoek FJ, Sanders GT. Diagnostic accuracy of myoglobin concentration for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 2000 Feb;35(2):113-20.
94. Bergquist J, Baykut G, Bergquist M, Witt M, Mayer FJ, Baykut D. Human myocardial protein pattern reveals cardiac diseases. *Int J Proteomics.* 2012;2012:342659.
95. Porela P, Helenius H, Pulkki K, Peltola O, Hanninen K, Pettersson K, et al. Cardiac decompensation during an ischemic event weakens the predictive power of myocardial injury markers. *Clin Chim Acta.* 2000 Dec;302(1-2):133-44.
96. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007 Jul;91(4):553-72.
- 97 Weidner N. Laboratory diagnosis of acute myocardial infarct: usefulness of determination of lactate dehydrogenase (LDH)-1 level and of ratio of LDH-1 to total LDH. *Arch Pathol Lab Med.* 1982 Aug;106(8):375-7.
98. Cavallini C, Rugolotto M, Savonitto S. Prognostic significance of creatine kinase release after percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J.* 2005 Jun;6(6):522-9.
99. Kellett J. Early diagnosis of acute myocardial infarction by either electrocardiogram or a logistic regression model: portability of a predictive instrument of acute cardiac ischemia to a small rural coronary care unit. *Can J Cardiol.* 1997 Nov;13(11):1033-8.
100. Gambhir DS, Gambhir JK, Sudha R. Role of cardiac troponins for risk stratification in unstable coronary artery disease. *Indian Heart J.* 1999 Jan-Feb;51(1):35-6.
101. Urdal P, Urdal K, Stromme JH. Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. *Clin Chem.* 1983 Feb;29(2):310-3.

102. Olukoga A, Donaldson D. An overview of biochemical markers in acute coronary syndromes. *J R Soc Promot Health*. 2001 Jun;121(2):103-6.
103. Apple FS, Rogers MA, Sherman WM, Ivy JL. Comparison of serum creatine kinase and creatine kinase MB activities post marathon race versus post myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 1984 Mar 27;138(1):111-8.
104. Omland T. New sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction. *Drugs Today (Barc)*. 2011 Apr;47(4):303-12.
105. Strom S, Bendz R. Serum creatine kinase (CK) activity after M-subunit inhibition in patients with atypical CK isoenzymes--a comparison to findings in acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 1983 Jul 31;132(1):73-81.
106. Gadsden RH Sr, Papadea CN, Cate JC. Analytical evaluation of methods for serum creatine kinase-MB. Electrophoresis, immunoinhibition and solid phase separation. *Ann Clin Lab Sci*. 1994 Mar-Apr;24(2):110-20.
107. Lefebvre C, Hoekstra J. Early detection and diagnosis of acute myocardial infarction: the potential for improved care with next-generation, user-friendly electrocardiographic body surface mapping. *Am J Emerg Med*. 2007 Nov;25(9):1063-72.
108. Kagen L, Scheidt S, Roberts L, Porter A, Paul H. Myoglobinemia following acute myocardial infarction. *Am J Med*. 1975 Feb;58(2):177-82.
109. Hamm CW. New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1994 Sep 1;331(9):607-8.
110. Xiao HG, Huang ZH, Liu HX, Lin YP. Quantitative analysis of serum troponin I and myoglobin in patients with acute myocardial infarction. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005 May;25(5):550-1.
111. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989 Dec;21(12):1349-53.

112. Lindhout DA, Sykes BD. Structure and dynamics of the C-domain of human cardiac troponin C in complex with the inhibitory region of human cardiac troponin I. *J Biol Chem.* 2003 Jul 18;278(29):27024-34.
113. Moran CM, Garriock RJ, Miller MK, Heimark RL, Gregorio CC, Krieg PA. Expression of the fast twitch troponin complex, fTnT, fTnI and fTnC, in vascular smooth muscle. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2008 Aug;65(8):652-61.
114. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 1998 Nov;19 Suppl N:N25-9.
115. Apak I, Iltumur K, Tamam Y, Kaya N. Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Tohoku J Exp Med.* 2005 Feb;205(2):93-101.
116. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Zeller T, Buettner HJ. Prognostic value of quantitative troponin T measurements in unstable angina/non-ST-segment elevation acute myocardial infarction treated early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Am J Med.* 2004 Dec 15;117(12):897-902.
117. Hochholzer W, Buettner HJ, Trenk D, Laule K, Christ M, Neumann FJ, et al. New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality. *Am J Med.* 2008 May;121(5):399-405.
118. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 2006 April 5;295(13):1531-8.
119. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Pahlomaki GE, et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem.* 2006 February 6;52(5):812-8.
120. Karciauskaite D, Grybauskiene R, Statkeviciene A, Auskalniene R. Comparison of clinical performance of troponin T and troponin I in diagnosing acute myocardial infarction. *Medicina (Kaunas).* 2004;40(5):439-45.

121. Cullen ME, Dellow KA, Barton PJ. Structure and regulation of human troponin genes. *Mol Cell Biochem.* 2004 Aug;263(1-2):81-90.
122. Luo Y, Leszyk J, Li B, Gergely J, Tao T. Proximity relationships between residue 6 of troponin I and residues in troponin C: further evidence for extended conformation of troponin C in the troponin complex. *Biochemistry (United States).* 2000 Dec 19;39(50):15306-15.
123. Rottbauer W, Greten T, Müller-Bardorff M, Remppis A, Zehelein J, Grünig E, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac damage. *Eur Heart J.* 1996 Dec;17:3-8.
124. Abbott MB, Dong WJ, Dvoretzky A, DaGue B, Caprioli RM, Cheung HC, et al. Modulation of cardiac troponin C cardiac troponin I regulatory interactions by the amino-terminus of cardiac troponin I. *Biochemistry (United States),* 2001 May 22;40(20):5992-6001.
125. Mossab A, Guillaumin S, Lessire M, Milliat F, Hermier D. Plasma lipoprotein distribution in the turkey (*Meleagris gallopavo*). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2001 Sep;130(2):227-35.
126. Pope JH, Selker HP. Acute coronary syndromes in the emergency department: diagnostic characteristics, tests, and challenges. *Cardiol Clin.* 2005 Nov;23(4):423-51.
127. Tello-Montoliu A, Marín F, Roldán V, Mainar L, López MT, Sogorb F, et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med.* 2007 Dec;262(6):651-8.
128. Apple FS. Clinical biomarkers of cardiac injury: cardiac troponins and natriuretic peptides. *Toxicol Pathol.* 2006 October 11;34(1):91-3.
129. Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, Edwards DF, Aiyagari V, Dacey R, et al. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003 Apr;98(4):741-6.

130. Peivandi AA, Dahm M, Opfermann UT, Peetz D, Doerr F, Loos A, et al. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz*. 2004 Nov;29(7):658-64.
131. Celebi OO, Diker E, Aydogdu S. Clinical importance of cardiac troponins. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Jun;36(4):269-77.
132. Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta*. 1996 Feb 9;245(1):19-38.
133. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation*. 1996 May 1;93(9):1651-7.
134. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):146-50.
135. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol*. 2004 Oct;20(12):1212-8.
136. Haider KH, Stimson WH. Cardiac troponin-I: a biochemical marker for cardiac cell necrosis. *Dis Markers*. 1993 Dec;11(5-6):205-15.
137. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechneitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*. 1995 June 13;41(9):1266-72.
138. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet*. 2001 November 3;358:1533-8.
139. WU AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice:

recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. Clin Chem. 1999 March 18;45(7):1104-21.

140. Apple FS, Henry TD, Berger CR, Landt YA. Early monitoring of serum cardiac troponin I for assessment of coronary reperfusion following thrombolytic therapy. Am J Clin Pathol. 1996 Jan;105(1):6-10.

141. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1996 October 31;335:1342-9.

142. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation. 1997 Apr 15;95(8):2053-9.

143. Roerecke M, Rehm J. Ischemic heart disease mortality and morbidity rates in former drinkers: a meta-analysis. Am J Epidemiol. 2011 Feb 1;173(3):245-58.

144. Green GB, Li DJ, Bessman ES, Cox JL, Kelen GD, Chan DW. The prognostic significance of troponin I and troponin T. Acad Emerg Med. 1998 Aug;5(8):758-67.

145. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. FASEB J. 1995 Jun;9(9):755-67.

146. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac Troponin-T Comparison in Normal and Regenerating Human Skeletal Muscle. Clin Chem. 1997 Mar;43(3):476-84.

147. Michielsen ECHJ, Diris JHC, Kleijnen VWVC, Wodzig WKWH, Van Diejen-Visser MP. Investigation of release and degradation of cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. Clin Biochem. 2007 Aug;40(12):851-5.

148. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2000 Sep 12;102(11):1221-6.

149. Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial 'infarctlet' during percutaneous coronary revascularisation procedures. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3369-75.
150. Gerhardt W, Katus HA, Rauklide J, Hamm JV. S-troponin-T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Chem*. 1992 Jun;38(6):1194-5.
151. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J*. 2002 Dec;144(6):981-6.
152. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):e352-5. Epub 2007.
153. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):858-67.
154. Gassenmaier T, Buchner S, Birner C, Jungbauer CG, Resch M, Debl K, et al. High-sensitive Troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):116-22.
155. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett*. 1990 Sep 17;270(1-2):57-61.
156. Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Leclercq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1993 Jun;39(6):972-9.
157. Prasan AM, McCarron HC, Hambly BD, Fermanis GG, Sullivan DR, Jeremy RW. Effect of treatment on ventricular function and troponin I proteolysis in reperfused myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2002 Apr;34(4):401-11.



158. Napan S, Kashinath RC, Kadri S, Orig MN, Khadra S. Prognostic significance of preprocedural troponin-I in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2010 Aug;21(5):261-5.
159. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):916-24.
160. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. *Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries.* *Am J Cardiol.* 1999 Dec 1;84(11):1281-6.
161. MacGowan GA, Evans C, Hu TC, Debrah D, Mullet S, Chen HH, et al. Troponin I protein kinase C phosphorylation sites and ventricular function. *Cardiovasc Res.* 2004 Aug 1;63(2):245-55.
162. Giuliani I, Bertinchant JP, Granier C, Laprade M, Chocron S, Toubin G, et al. Determination of cardiac troponin I forms in the blood of patients with acute myocardial infarction and patients receiving crystalloid or cold blood cardioplegia. *Clin Chem.* 1999 Feb;45(2):213-22.
163. Hsu LF, Koh TH, Lim YL. Cardiac marker point-of-care testing: evaluation of rapid on-site biochemical marker analysis for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore.* 2000 Jul;29(4):421-7.
164. Wu AH, Smith A, Christenson RH, Murakami MM, Apple FS. Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta.* 2004 Aug 16;346(2):211-9.
165. Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Noble JE, Porter RA, et al. Standardisation of cardiac troponin I measurement: past and present. *Pathology.* 2010;42(5):402-8.
166. Newman DJ, Olabiran Y, Bedzyk WD, Chance S, Gorman EG, Price CP. Impact of antibody specificity and calibration material on the measure of agreement between methods for cardiac troponin I. *Clin Chem.* 1999 Jun;45(6 Pt 1):822-8.

167. Uettwiller-Geiger D, Wu AH, Apple FS, Jevans AW, Venge P, Olson MD, et al. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem.* 2002 Jun;48(6 Pt 1):869-76.
168. del Rey JM, Madrid AH, Valino JM, Rubi J, Mercader J, Moro C, et al. Cardiac troponin I and minor cardiac damage: biochemical markers in a clinical model of myocardial lesions. *Clin Chem.* 1998 Nov;44(11):2270-6.
169. Savukoski T, Engstrom E, Engblom J, Ristiniemi N, Wittfooth S, Lindahl B, et al. Troponin-specific autoantibody interference in different cardiac troponin I assay configurations. *Clin Chem.* 2012 Jun;58(6):1040-8.
170. Dorizzi RM, Caputo M, Ferrari A, Lippa L, Rizzotti P. Comparison of serum and heparin-plasma samples in different generations of dimension troponin I assay. *Clin Chem.* 2002 Dec;48(12):2294-6.
171. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem.* 2000 Jun;46(6):817-21.
172. Kim WJ, Laterza OF, Hock KG, Pierson-Perry JF, Kaminski DM, Mesguich M, et al. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. *Clin Chem.* 2002 Jul;48(7):1028-34.
173. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation.* 1998 Nov 3;98(18):1853-9.
174. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem.* 2008 Jul;45(Pt 4):349-55.
175. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991 Mar;83(3):902-12.

176. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, Ljungdahl L, Pettersson T, Tryding N, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993 Nov;53(7):677-85.

177. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000 Dec;51(4):505-21.

178. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. 5. Ed. 2005;178-194.

179. Dasgupta A, Chow L, Wells A, Datta P. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(4):175-7.

180. Stanley PE. Commercially available luminometers and imaging devices for low-light level measurements and kits and reagents utilizing bioluminescence or chemiluminescence: survey update 5. *J Biolumin Chemilumin*. 1997 Mar-Apr;12(2):61-78.

181. Orhan N, Ak H, Yüksel H, Yavuz Ö. Troponin I Ölçümünde Hemolizin İmmünoassay Sisteminin Analitik Performansına Etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2010 Nisan;8(1):1-7.

182. Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDx chart) for judging method performance. *Clin Lab Sci*. 1995 Sep-Oct;8(5):277-83.

183. Snyder JA, Rogers MW, King MS, Phillips JC, Chapman JF, Hammett-Stabler CA. The impact of hemolysis on Ortho-Clinical Diagnostic's ECi and Roche's elecsys immunoassay systems. *Clin Chim Acta*. 2004 Oct;348(1-2):181-7.

184. Scharnhorst V, Krasznai K, van 't Veer M, Michels RH. Variation of cardiac troponin I and T measured with sensitive assays in emergency department patients with noncardiac chest pain. *Clin Chem*. 2012 Aug;58(8):1208-14.

185. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing

emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I448-53.

186. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol*. 2002 May 1;89(9):1035-41.

187. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001 Nov 21;286(19):2405-12.

188. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem*. 2004 Feb;50(2):327-32.

189. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH, Cannon CP, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007 Apr;53(4):547-51.

190. Arrebola MM, Lillo JA, Diez De Los Rios MJ, Rodriguez M, Dayaldasani A, Yahyaoui R, et al. Analytical performance of a sensitive assay for cardiac troponin I with loci technology. *Clin Biochem*. 2010 Aug;43(12):998-1002.

191. Varga A, Schober KE, Walker WL, Lakritz J, Michael Rings D. Validation of a commercially available immunoassay for the measurement of bovine cardiac troponin I. *J Vet Intern Med*. 2009 Mar-Apr;23(2):359-65.

192. Zaninotto M, Vernocchi A, Di Serio F, Vilorio Mdel M, Hurtado JM, Perez-Guerrero JJ, et al. Assay performance improved, but which "scorecard" designation for Vitros Troponin I? *Clin Chim Acta*. 2012 Apr 11;413(7-8):826-8.

193. Rukhsana J, Perrotta PL, Okorodudu AO, Petersen JR, Mohammad AA. Fit-for-purpose evaluation of architect i1000SR immunoassay analyzer. *Clin Chim Acta*. 2010 Jun 3;411(11-12):798-801.

194. Mion MM, Novello E, Altinier S, Rocco S, Zaninotto M, Plebani M. Analytical and clinical performance of a fully automated cardiac multi-markers strategy based on protein biochip microarray technology. *Clin Biochem.* 2007 Nov;40(16-17):1245-51.
195. Pagani F, Stefani F, Chapelle JP, Lefevre G, Graine H, Luthe H, et al. Multicenter evaluation of analytical performance of the Liaison troponin I assay. *Clin Biochem.* 2004 Sep;37(9):750-7.
196. Kricka LJ. Commentary: interferences in laboratory tests. *Clin Chem.* 2008 Jul;54(7):1245.
197. Piran U, Kohn DW, Uretsky LS, Bernier D, Barlow EH, Niswander CA, et al. Immunochemiluminometric assay of creatine kinase MB with a monoclonal antibody to the MB isoenzyme. *Clin Chem.* 1987 Sep;33(9):1517-20.
198. Casals G, Filella X, Bedini JL. Evaluation of a new ultrasensitive assay for cardiac troponin I. *Clin Biochem.* 2007 Dec;40(18):1406-13.
199. Venge P, James S, Jansson L, Lindahl B. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays. *Clin Chem.* 2009 Jan;55(1):109-16.

## **8. ÖZGEÇMİŞ**

Özgür Yıldırım KURTGÖZ, 1981 yılında Tokat'da doğdu. 1999 yılında Niksar Danişmend Gazi Süper Lisesi'ni, 2007 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi. 2007-2009 yılları arasında Turhal Devlet Hastanesi Acil Polikliniği'nde görev yaptı. 2009 yılında araştırma görevlisi olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladı ve 2013 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı.