

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KORONER SENDROM PROGNOZ TAYİNİNDE
MULTİ BİYOMARKIR YAKLAŞIMI

Dr. Evin KOCATÖRK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KORONER SENDROM PROGNOZ TAYİNİNDE
MULTİ BİYOMARKIR YAKLAŞIMI

Dr. Evin KOCATÜRK

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer ÇOLAK

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Evin KOCATÜRK'e ait "Akut Koroner Sendrom Prognoz Tayininde Multi Biyomarkır Yaklaşımı" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 19.08.2013

Jüri Başkanı Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ömer ÇOLAK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Sema USLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

‘Akut Koroner Sendrom Prognoz Tayininde Multi Biyomarkır Yaklaşımı’ adlı 201311D02 proje numaralı tezim, ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu desteğiyle gerçekleştirilmiş olup Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen ve eğitimimin her aşamasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma; başta tez danışmanım Prof. Dr. Ömer ÇOLAK’a ve Prof. Dr. Özkan ALATAŞ’a, Prof. Dr. Mine İNAL’a, Prof. Dr. Güngör KANBAK’a, Prof. Dr. Sema USLU’ya, Doç. Dr. Emine SÜTKEN DEMİRKAN’a ve Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ’e, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Alparslan BİRDANE’ye, Arş. Gör. Dr. Utku ŞENOL’a, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK’a, Arş. Gör. Ahmet MUSMUL’a, Biyolog Nevin ALPER DÖNER’e, Laboratuvar Teknikeri Ahmet ÇALIK’a ve eşim Uzm. Dr. B. Kenan KOCATÜRK’e teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Kocatürk, E. Akut koroner sendrom prognoz tayininde multi biyomarkır yaklaşımı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Akut koroner sendrom (AKS) yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla seyreden hastalıkların başında gelmektedir. AKS'li hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve erken dönemde risk sınıflandırması, akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası komplikasyonların öngörülmesi ve önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada AKS tanısında kullanılan ve prognostik öneme sahip olan miyogloblin, yüksek duyarlılıklı troponin T (hsTnT), glukoz ve N-terminal pro B-tip natriüretik peptit (NT-proBNP) ile araştırmaları halen devam eden yeni biyomarkır kopeptinin prognostik değerinin araştırılması ve karşılaştırılmasını hedeflendi. Çalışmaya 120 AKS'li hasta dahil edildi ve hasta verileri prospektif olarak incelendi. AMI'lı hastalarda başvuru anındaki miyogloblin ve hsTnT seviyeleri ve 3.gün NTproBNP düzeyleri ile TIMI ve GRACE risk grupları arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Başvuru anındaki miyogloblin, hsTnT, kopeptin ve glukoz değerleri ile 3.gün NT-proBNP düzeylerine tek tek ve ikili gruplar halinde ROC analizleri yapılarak eğri altında kalan alanlar (EAA) hesaplandı. Sonuçlara göre kalp yetmezliği (KY) öngörüsünde ikili markır kombinasyonu ile EAA'larda artış saptandı. Mortalite öngörüsünde tek başına hsTnT kullanımına göre miyogloblin-hsTnT ($p=0.002$) ve tek başına miyogloblin kullanımına göre miyogloblin-glukoz ($p=0.02$) kullanımının daha anlamlı olduğu bulundu. Kopeptin hariç diğer markırlardan bir panel oluşturularak yapılan ROC analizlerine göre KY öngörüsünde çoklu markır kullanımı ile EAA'nın 0.917'ye, mortalite öngörüsünde ise EAA'nın 0.875'e yükseldiği saptandı. Sonuç olarak, testlerle çoklu markır paneli oluşturulabileceği ve klinik karar algoritmelerini destekleyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Miyokard infarktüsü, prognoz, kopeptin, glukoz, NT-proBNP
ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, Proje No:
201311D02

ABSTRACT

Kocatürk, E. Multi biomarker approach in acute coronary syndrome prognosis. Medical Specialization Thesis, Department of Medical Biochemistry in Osmangazi University School of Medicine, Eskisehir, 2013. Acute coronary syndrome (ACS) is a common disease associated with high morbidity and mortality. Rapid assessment and early risk classification of these patients are considerably important to predict and prevent complications after acute myocardial infarction. In this study, we aim to searched and compared prognostic values of markers which are used in the diagnosis of ACS and have prognostic importance like myoglobin, high sensitive troponin T (hsTnT), glucose, N terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and a new biomarker, copeptin whose studies are still continued. This study included 120 patient with ACS and patient's datas were analyzed prospectively. Admission myoglobin and hsTnT and NT-proBNP levels at third day post-MI were positively correlated with GRACE and TIMI risk groups in patients with AMI ($p<0.05$). Area under the ROC curves (AUC) were calculated for admission myoglobin, hsTnT, copeptin and glucose values and NT-proBNP levels third days post-MI alone and the dual combination of the markers. According to the results, for the heart failure (HF) AUCs were reached an improved performance by dual markers combination. For all-cause of mortality, a combination of myoglobin and hsTnT had a significantly better predictive performance than hsTnT alone ($p=0.002$) and a combination of myoglobin and glucose had a significantly better predictive performance than myoglobin alone ($p=0.02$). A combination all markers without copeptin reached an improved performance with an AUC of 0.917 for the HF and 0.875 for the all-cause of mortality. In conclusion a multi-marker panel of tests could be used to create an algorithm to aid clinical-decision making.

Key Words: Myocardial infarction, prognosis, copeptin, glucose, NT-proBNP

ESOGU Commission of Scientific Research Projects, Project No :
201311D02

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı Fizyopatolojisi	2
2.2. Ateroskleroz	3
2.3. Aterosklerotik Lezyon	4
2.3.1. Yağlı Çizgiler	4
2.3.2. Kararlı Aterosklerotik Plak	4
2.3.3. Kararsız Aterosklerotik Plak	4
2.4. Plak Ruptürü, Tromboz ve Akut Koroner Sendrom	5
2.5. Risk Faktörleri	7
2.6. Akut Koroner Sendrom	7
2.6.1. Israrcı ST-Segment Yüksekliği Olan Akut Koroner Sendrom	8
2.6.2. Israrcı ST-Segment Yükskeliği Olmayan Akut Koroner Sendrom	9
2.7. Akut Koroner Sendrom Tanısı	10
2.7.1. Fizik Muayene	10
2.7.2. Elektrokardiyogram	10
2.7.3. Miyokard Hasarının Biyomarkırları	12
2.8. Akut Koroner Sendrom Prognozu ve Risk Sınıflandırması	16
2.9. Akut Koroner Sendromda Yeni Biyomarkır – Kopeptin	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Gereçler	23
3.2. Yöntemler	24

	Sayfa
3.2.1. Miyoglobin Ölçümü	24
3.2.2. Yüksek Duyarlılıklı Troponin T Ölçümü	24
3.2.3. N-Terminal Pro B Tip Natriüretik Peptid Ölçümü	25
3.2.4. Kopeptin Ölçümü	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Amerikan Kardiyoloji Enstitüsü
ADH	Anti diüretik hormon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AKS	Akut koroner sendrom
AMI	Akut miyokard infarktüsü
AVP	Arjinin vazopressin
BNP	B-tip natriüretik peptit
CK	Kreatin kinaz
CRP	C-reaktif protein
cTnI	Kardiyak troponin I
cTnT	Kardiyak troponin T
DM	Diabetes Mellitus
EAA	Eğri altında kalan alan
eGFR	Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı
EKG	Elektrokardiyogram
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
hsCRP	Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
hsTnT	Yüksek duyarlılıklı troponin T
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner arter hastalığı
KY	Kalp yetmezliği
LDL	Düşük dansiteli Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NPD	Negatif prediktif değer
NSTE-AKS	ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom
NSTEMI	ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü
NT-proBNP	N-terminal pro B-tip natriüretik peptit
SAP	Stabil anjina pektoris
STE-AKS	ST segment elevasyonu olan akut koroner sendrom

STEMI	ST segment elevasyonu olan miyokard infarktüsü
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Ischemia
UAP	Unstabil anjina pektoris

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Koroner arter trombozu mikroanatomisi ve akut oklüzyon	6
2.2. Koroner aterosklerotik plaktaki trombozun etkileri	6
2.3. Avrupa Kardiyoloji Birliği'ne göre akut koroner sendrom spektrumu	9
2.4. Akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların seri EKG ölçümleri	11
2.5. Miyokard infarktüsü patogeneziyle ilişkili biyomarkırlar	12
2.6. Miyokard infarktüsü sonrası biyomarkırların serum düzeylerinin seyri	13
2.7. Miyokard infarktüsü tanısında hsTnT kullanımı	16
4.1. TIMI skora sistemi risk gruplarına göre markırların ilişkisi	30
4.2. GRACE skora sistemi risk gruplarına göre markırların ilişkisi	31
4.3. Hasta kabul tanıları hasta sonlanımlarıyla arasındaki ilişki	32
4.4. Sonlanım öngörüsünde markır kullanımının karşılaştırılması	34

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri	8
2.2. Göğüs ağrısı ile başvurunun iskemik kalp hastalığı dışı nedenleri	11
2.3. Troponinlerin koroner arter hastalığı dışında arttığı durumlar	16
2.4. TIMI risk skora sistemi	18
2.5. GRACE risk skora sistemi	18
2.6. Akut koroner sendrom sonrası prognozu öngörmede kullanılabilecek biyomarkırlar	19
4.1. Son tanılara göre hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri	28
4.2. AMI'lı hastaların başvuru kardiyak markır seviyeleri ile 3. gün NTproBNP değerleri	29
4.3. Kopeptin korelasyon tablosu	29
4.4. Prognoz takibinde markırların etkisi	33

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenlerindedir ve bu durumun önümüzdeki on yılda da devam etmesi beklenmektedir (1). Bu hastalıklar arasında koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla seyredir. KAH klinik yansımalarından *unstabıl* anjina pectoris (UAP), AMI ve ani kardiyak ölüm tabloları AKS olarak tanımlanır ve KAH olan hastaların hastanelere en sık başvuru şekli AKS'dir. AKS tanısı; klinik, laboratuvar bulguları ve elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri tespit edilerek konulmaktadır (2). AKS'li hastalara hızlı bir şekilde tanı konulması, spesifik tedaviye erken başlanması ve erken dönemde risk sınıflandırmasının yapılması, AMI sonrası görülen çeşitli komplikasyonların öngörülmesi ve önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Akut koroner sendrom tanısında, göğüs ağrısını takiben ortaya çıkan enzim değişiklikleri, EKG değişikliklerinden daha önemlidir (3). Tanıda altın standart olan markırlar kardiyak troponin I ve T (cTnI ve cTnT) ve kreatin kinaz MB (CK-MB)'dir (4). Ayrıca bu markırların AKS sonrası risk sınıflandırmasında kullanımları pek çok prospektif ve retrospektif klinik çalışmada araştırılmıştır (5-7). AMI sonrası komplikasyonları öngörmeye yaş, DM ve/veya KY varlığı, aspirin kullanımı gibi bir takım klinik özellikler de kullanılabilir ancak; bu özelliklerin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça düşüktür (8). B tip natriüretik peptid (BNP) ve bunun daha stabil formu NT-proBNP bu alanda umut vericidir (9).

C-terminal provazopressin (kopeptin) son zamanlarda AMI tanısının konulması veya bu tanının dışlanması ve AMI sonrası prognoz tayinininde kullanılabilecek yeni bir markır olarak gündeme gelmiştir. Kopeptinin, AMI'lı hastalarda göğüs ağrısının hemen başlangıcında arttığı ve fizyolojik seviyelere 5 gün içerisinde döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca kopeptinin, AMI sonrası 60 günlük periyotta ölüm ve kalp yetmezliği açısından bağımsız bir öngörücü olduğu bulunmuştur (8).

Bu çalışmada AKS tanısında kullanılan ve prognostik öneme sahip markırlar ile araştırmaları halen devam eden yeni biyomarkır kopeptinin prognostik değerinin araştırılması ve karşılaştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığı, koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması sonucu oluşan kronik bir hastalıktır (10). Klinik olarak sessiz iskemi, stabil anjina pektoris (SAP), UAP, AMI, KY ve ani ölüm şeklinde ortaya çıkar (11). KAH olan hastalar hastaneye en sık AKS şeklinde başvurur. AKS, ani miyokard kan akımı bozukluğu sonucu ortaya çıkar ve UAP, ST-segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI), ST-segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ani kardiyak ölümü içeren trombotik koroner arter hastalığına bağlı gelişen bir dizi olayı ifade eder (12). AKS'nin önde gelen semptomu ise tipik göğüs ağrısıdır (1).

2011 verileriyle Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde KAH'larından toplam 16.3 milyon kişinin etkilendiği, bunların 9 milyonunda AP bulunduğu ve yaklaşık 8 milyonun AMI geçirdiği tahmin edilmektedir (13) ve yine ABD'de AMI geçirenlerin ise %25'i aritmi ya da kalp yetmezliği nedeniyle ölmektedir (14). Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2 milyon koroner arter hastası bulunmakta ve her yıl ortalama 65 bin kişi KAH'a bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (15).

2.1. Koroner Arter Hastalığı Fizyopatolojisi

Akut koroner sendrom, aterosklerozun yaşamı tehdit edici belirtisidir. Genellikle yırtılmış veya aşınmış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır ve kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. AKS temel olarak ateroskleroz zemininde gelişmesine rağmen, nadiren arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi farklı nedenlere de bağlı olabilir (11).

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin intimasında başlayan ve lümenin tıkanmasına kadar uzanan kronik ilerleyici bir durumdur (16). İnsan hayatı boyunca progresyon halindedir ve akut iskemik olay şeklinde sonuçlanır. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi bir takım risk faktörleri bu süreci etkiler (17, 18).

Yukarıdaki risk faktörleri gibi birtakım aterojenik uyarılara maruz kalma sonucunda ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intima tabakasında serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri yükseldiğinde çok miktarda LDL partikülü endotelden geçerek intimaya girer ve burada birikir. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için lipoprotein partiküllerinin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. İntimadaki proteoglikanlara bağlanan lipoprotein partikülleri yakalanır ve buldukları yerde uzun süre alıkonurlar. Proteoglikanlara bağlı lipoprotein partikülleri oksidasyon veya diğer kimyasal modifikasyonlara maruz kalır ve bu süreç çoğu araştırmacı tarafından erken aterosklerozun önemli bir bileşeni olarak kabul edilir (19-21).

Risk faktörlerine maruziyet damar endoteline zarar verir ve bu durumun yol açtığı endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreci başlatan temel mekanizmadır. Disfonksiyonel endotel nitrik oksit sentezi ve aşırı miktarda endotelin-1 üretimiyle karakterizedir. Bu durum vasküler homeostazı bozar, bir takım adezyon moleküllerinin ekspresyonun ve bazı lokal aktif ürünler nedeniyle trombojeniteyi artırır (22, 23).

Endotel hasarı sonrası inflamatuvar hücrelerden özellikle monositler, endotel adezyon moleküllerine bağlanarak subendotelyal alana göç ederler ve dokuya geçtiklerinde makrofaj adını alırlar. Makrofajlar, arter duvarından penetre olan okside LDL'yi fagosite eder ve böylece köpük hücrelerine dönüşürler. Aktive makrofajlar, monosit kemoatraktan proteini-1, tümör nekrozis faktör- α ve interlökinler gibi bir takım sitokinleri salgılar ve bu da daha fazla makrofajın ve vasküler düz kas hücrelerinin plağın bu bölgesinde toplanmasına neden olur. Makrofajlar aynı zamanda ekstraselüler matriks parçalanması ve plak hasarına neden olacak matriks metalloproteinazlar gibi bir takım enzimleri sentezler (17). Düz kas

hücreleri ve makrofajlar arasındaki oran plak dayanıklılığı ve plak rüptürünün oluşumunda önemli rol oynar. Plak rüptürü AKS ile sonuçlanabileceği gibi, çoğunlukla klinik olarak sessiz de kalabilir (24). Aterosklerotik lezyon progresyon oranı değişkendir ve önceden tahmin edilemez (25).

2.3. Aterosklerotik Lezyon

2.3.1. Yağlı Çizgiler

Aterosklerozun en erken lezyonu yağlı çizgilerdir. Erken çocukluk yaşlarında bile görülebilir. Makroskopik olarak damar lümeninde sarı çizgiler olarak görülür ve arter lümeninde daralmaya yol açmaz. Bu görüntü endotel altında birikmiş olan, içleri lipid dolu köpük hücrelerinden kaynaklanır. Bu evrede lipidlerin lezyona girişi ve çıkışı arasında dinamik bir denge vardır. Denge lipid girişi lehine artarsa ateroskleroz lezyonları sonraki evrelere ilerler (26).

2.3.2. Kararlı Aterosklerotik Plak

Aterom plağının kararlı olarak adlandırılması, komplike olma olasılığının düşük olduğunu ifade eder. Plak arter lümenine doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler bulunur. Bu evrede media tabakasından intimaya göçen düz kas hücreleri plağın başlığını oluşturur. Düz kas hücreleri çoğalarak ve kollajen salınımını arttırarak plağın mekanik gücünü arttırır, böylece plağın kararlı halde kalmasını sağlar (27). Kararlı plakta, fibröz başlık kalınlığı plağın her bölgesinde eşittir. Bu özellik, plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır ve plaktaki gerilme stresini azaltır. Fibröz başlık, düz kas hücresi ve kollajenden zengindir. Lipid içeriği, toplam plak içeriğinin %40'ından azını oluşturur ve inflamatuvar hücre (makrofaj, T lenfosit) sayısı azdır (28, 29).

2.3.3. Kararsız Aterosklerotik Plak

Komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilir. Kararsız plakta düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince fibröz başlık vardır ve bu fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresi artmıştır. Lipid içerik, toplam plak içeriğinin %40'ından fazlasını oluşturur ve inflamasyon hücrelerinin sayısı

fazladır (28, 29). Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururlar. AKS'ye neden olan plakların %80-90'ı kararsız plaklardır. Aterosklerotik plaklar komplike olduğunda AKS'ye neden olabileceği gibi sessiz de kalabilir (26).

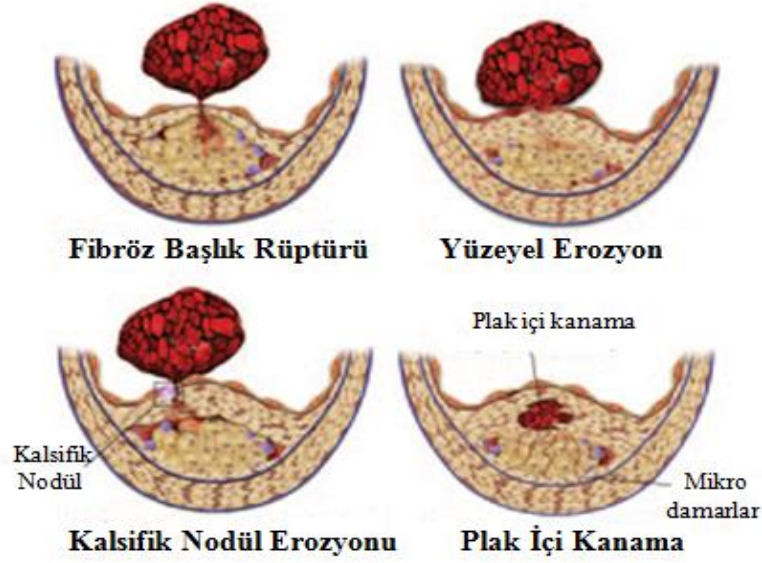
2.4. Plak Ruptürü, Tromboz ve Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom patogenezi, endotel, inflamatuvar hücreler ve kanın trombojenitesi arasındaki karmaşık etkileşimi kapsar (30, 31). Anjiyografik olarak kritik olmayan koroner lezyonlar (%50'den az darlık) ani gelişen progresyon ile şiddetli veya tam oklüzyona neden olabilir ve AKS nedenlerinin 2/3'si bu mekanizma ile açıklanır (32, 33).

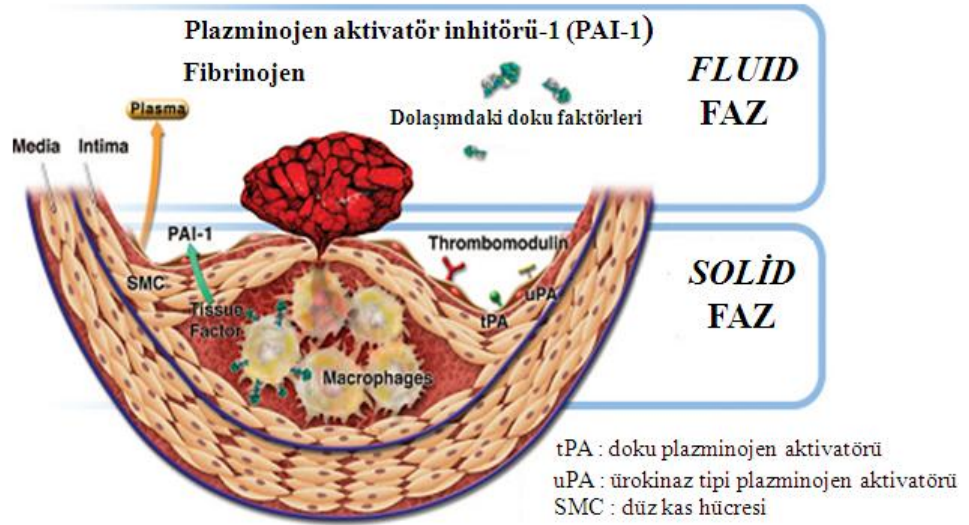
Plakların lipid veya doku faktörü içerikleri, plak ruptürünün ve inflamasyonun şiddeti, o bölgedeki kan akımı, hastanın antitrombotik ve protrombotik dengesi gibi bazı faktörler, trombüs formasyonunun derecesini belirler ve plak ruptürü olup olmayacağı tahmininde önemlidir (34-36).

Otopsi çalışmalarına göre sıklıkla plak fibröz kapsülünün ruptürü koroner tromboza neden olur (37, 38). Yüzeysel erozyon, plak içi kanama ve kalsifik nodül erozyonu gibi diğer mekanizmalar, fatal koroner trombozun minör nedenleridir (Şekil 2.1) (39). Yine otopsi çalışmaları göstermiştir ki plak ruptürü yaklaşık olarak %75 fatal MI'a neden olur, halbuki yüzeysel endotel hasarında bu oran %25'ler civarındadır (40).

Parçalanmış-hasarlanmış plak birçok yolla trombozu provoke eder. İlk olarak plağın ekstrasellüler matriksteki kollajen ile teması trombosit aktivasyonuna neden olur. İkinci olarak da makrofajlar tarafından üretilen doku faktörü ve düz kas hücre aktivasyonu koagülasyon kaskadını aktive eder (41). Dolayısıyla hasarlanmış plağın *solid* parçaları hem trombozu hem de koagülasyonu aktive etmiş olur. Bu yolaklar da birbirlerini güçlendirir ve trombin oluşumu, trombosit ve lezyondaki diğer hücrelerin aktivasyonunu artırır. Ek olarak hasarlanmış plağın *fluid* fazı koroner tromboz için predizpozan bir faktördür. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 doğal fibrinolitik mekanizmaları baskılar bunu da ürokinaz benzeri ve doku tipi plazminojen aktivatörü inhibisyonu ile yapar. Hasarlanmış plak doku faktörü oluşumuna neden olabilir bu da trombojeniteyi artırır (Şekil 2.2) (39).



Şekil 2.1. Koroner arter trombozu mikroadatomisi ve akut oklüzyon – Libby ve ark. (39)'dan alınmıştır.



Şekil 2.2. Koroner aterosklerotik plaktaki tromboz etkenleri – Libby ve ark (39)'dan alınmıştır.

Plak rüptürü veya endotel erozyonundan sonra, subendotelyal matriks (ki bu doku, potent prokoagulan olan doku faktöründen zengindir) dolaşan kanla temas eder

ve bu temas trombosit adezyonuna neden olur. Daha sonra trombosit aktivasyonu ve agregasyonu gerçekleşir ve ardından trombüs formasyonu oluşur. İki tip trombüs gelişebilir; birincisi trombositten zengin pıhtı (beyaz pıhtı), yüksek stres bölgelerinde oluşur ve arterlerde kısmi tıkanıklığa neden olur; ikincisi de fibrinden zengin pıhtı (kırmızı pıhtı), koagülasyon kaskadının aktivasyonu sonucu oluşur ve arterdeki akımı azaltır. Kırmızı pıhtı sıklıkla beyaz pıhtının üzerinde gelişir. Kırmızı pıhtı özellikle total oklüzyona neden olur (42).

2.5. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi, asemptomatik kişilerde KAH'nın gelişiminin (primer koruma) ve KAH olan kişilerde de tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Bu risk faktörleri hiperkolesterolemi, hipertansiyon (HT), sigara içiciliği, Diabetes Mellitus (DM), obezite ve düşük seyreden yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi gibi değiştirilebilen ve cinsiyet, yaş gibi değiştirilemeyen faktörler olarak sayılabilir (43). Yukarıda sayılan risk faktörlerine ilaveten günümüzde KAH'a yol açtığı bilinen bazı faktörler de mevcuttur. Bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi, infeksiyöz ajanlar, oksidatif stres, artmış fibrinojen, trigliserid, inflamasyon belirteçleri, homosistein ve lipoprotein a seviyeleri olarak tanımlanabilir (Tablo 2.1) (44).

2.6. Akut Koroner Sendrom

Akut Koroner Sendrom, miyokard kan akımının bozulması sonucu ortaya çıkan akut göğüs ağrısı veya miyokard iskemisinin diğer semptomları ve miyokard iskemisine bağlı EKG değişikliklerinin de genellikle eşlik ettiği klinik tabloları tanımlamaktadır (45).

Akut Koroner Sendrom'un tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılabilen, aralıklı gelip genellikle birkaç dakika süren veya kalıcı ağrı veya baskı hissidir (anjina). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak, epigastrik ağrı, sindirim zorluğu veya giderek artan nefes darlığı gibi atipik belirtiler de görülebilmektedir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (75 yaş üstü)

hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir (46, 47).

Tablo 2.1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri (44).

<i>Klasik Risk faktörleri</i>	<i>Yeni risk faktörleri</i>
<i>Değiştirilemeyen risk faktörleri</i>	Trigliserid yüksekliği
Yaş (♂>45, ♀>55)	Metabolik sendrom
Erkek cinsiyet	Obezite
Aile hikayesi	Yaşam tarzı
Erken menapoz	Renal yetersizlik
<i>Değiştirilebilen risk faktörleri</i>	İnflamasyon belirteçleri
Hiperlipidemi	Hiperhomosisteinemi
Sigara	Oksidatif stres
HT	Lipoprotein (a)
DM	İnfeksiyöz ajanlar
	Artmış fibrinojen seviyesi

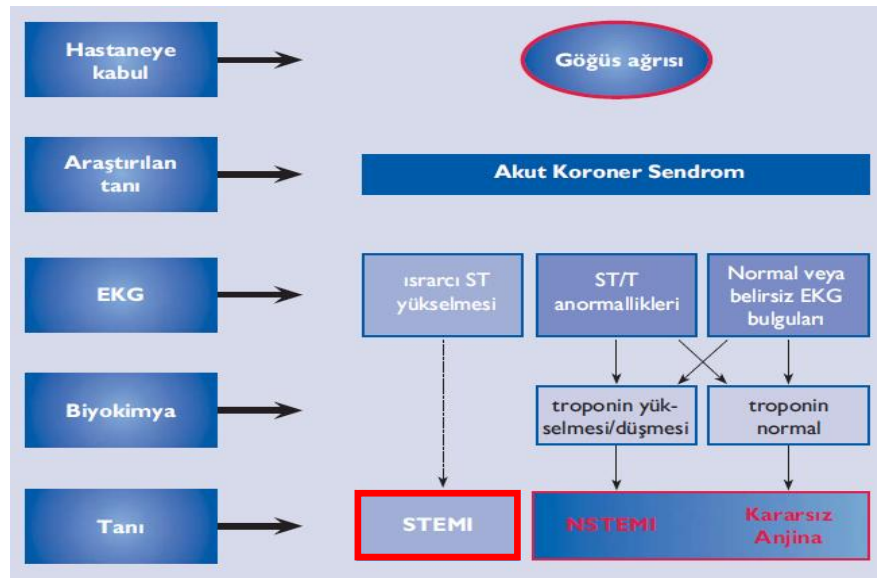
Zincirleme tanı ve tedavi süreçlerini başlatan öncü belirti göğüs ağrısı olmasına rağmen hastaların sınıflandırılması EKG bulgularına dayanmaktadır (Şekil 2.3) (11). Buna göre klinik tablo ısrarcı (20 dk'dan uzun süren) ST-segment yükselmesi olan (STE-AKS) ve ısrarcı ST-segment yüksekliği olmayan AKS (NSTE-AKS) olarak iki gruba ayrılır.

2.6.1. İsrarcı ST-Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom

Bu duruma genellikle akut total koroner oklüzyon neden olmaktadır. Bu hastaların çoğunda STEMI gelişmektedir (11). Koroner arterin tam tıkanmasından 15–30 dakika sonra miyokard nekrozu gelişmeye başlar. Miyokard nekrozu, subendokardiyumdan subepikardiyuma doğru yayılır (dalga-cephe fenomeni) (48).

ST-segment yükselmesi olan MI sirkadiyen değişkenlik gösterir ve sabahın erken saatlerinde daha sık görülür. Bu da β -adrenerjik uyarı (vasküler tonus ve kan basıncı artışı), kanda hiperkoagülabilité ve trombosit hiperreaktivitesinin ortak

etkisiyle açıklanabilir. Fiziksel ve duygusal stres gibi sempatik uyarılar ve vazokonstriksiyon artışı ile sonuçlanan bir takım durumlar da plak yırtılmasını ve koroner trombozu tetikleyebilir (49). Tedavide amaç birincil anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve kesintisiz reperfüzyon sağlamaktır (11).



Şekil 2.3. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'ne göre akut koroner sendrom spektrumu (11).

2.6.2. İsrarcı ST-Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom

ST-segment yükselmesi olmayan AKS'den sorumlu lezyon, sıklıkla yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde tam tıkanıklığa yol açmayan trombositten zengin, beyaz trombüstür (50).

NSTE-AKS'nin klinik tablosu çok çeşitli semptomları içermektedir. Klasik olarak birkaç klinik belirti aşağıda verilmiştir:

- İstirahatte uzun süreli göğüs ağrısı (20 dk'dan daha uzun süren);
- Yeni başlangıçlı anjina (Kanada Kardiyovasküler Derneği-CCS sınıf II veya III);
- Daha önce kararlı durumda olan anjinanın yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS sınıf III anjina (şiddeti giderek artan anjina) şiddetine ulaşması
- Miyokard infarktüsü sonrası anjina.

Bu hastalar daha çok ısrarcı veya geçici ST-segment çökmesi veya negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıltıcı normalleşmiş T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar. Bu hastalarda iskemi ve semptomları hafifletmek ilk hedefdir. Hasta seri EKG'ler ile takip edilir ve miyokard nekroz markırlarının ölçümleri tekrarlanır. Buna göre, eğer miyokard iskemisi, cTnT ve cTnI veya CK-MB gibi miyokard nekroz markırlarının salınımına neden olmuşsa tanı NSTEMI olacaktır. Aksi durumda hasta UAP olarak kabul edilecektir (11).

Unstabil anjina pectoris, kararlı anjina ve MI arasında bulunan bir sendromu tanımlar. Kararsız anjina, 20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya var olan stabil anjinanın son zamanlarda şiddetinin artması şeklinde ortaya çıkabilir (51).

2.7. Akut Koroner Sendrom Tanısı

2.7.1. Fizik muayene

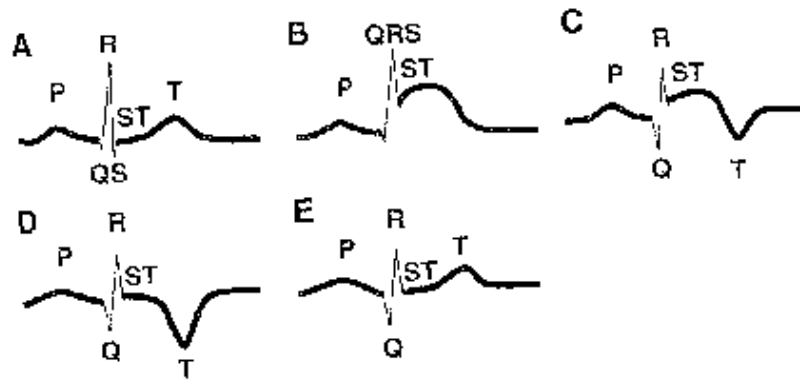
Fizik muayene sıklıkla normaldir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısına neden olan ancak iskemiye bağlı olmayan kalp bozukluklarını veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri (Tablo 2.2) dışlamaktır (11).

2.7.2. Elektrokardiyogram

Akut koroner sendrom düşünülen hastalarda ilk tanısal araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk EKG, AMI'lı olguların %50'sinden fazlasında tanı koydurucudur. Yaklaşık %15 olguda ilk EKG'de değişiklik izlenmez. Seri EKG çekimleri ile ilk 24 saat tanısal duyarlılık %75'e yükselir. Tanısal özgüllüğü ise %100'e yakındır. EKG'de izlenen AMI değişiklikleri, iskemi, hasar ve hücre ölümü seviyelerinde olup, sırasıyla T-dalgası ve ST-segment değişiklikleri ile geniş Q dalgalarının görülmesi şeklindedir (Şekil 2.4) (52).

Tablo 2.2. Göğüs ağrısı ile başvurunun iskemik kalp hastalığı dışı nedenleri (42).

<i>Non-iskemik kardiyovasküler</i>	<i>Pulmoner</i>
Aort diseksiyonu	Pnömoni
Miyokardit	Pulmoner emboli
Perikardit	Pnömotoraks
Hipertrofik kardiyomiyopati	Plörezi
Stres kardiyomiyopatisi	
<i>Göğüs duvarı /kas-iskelet sistemi</i>	<i>Gastrointestinal</i>
Servikal disk hastalıkları	Kolesistit
Kostokondrit	Peptik ülser
Herpes Zoster	Reflü hastalığı
Nöropatik ağrı	Özafageal spazm
Kosta kırığı	Boerhave Sendromu
<i>Psikiyatrik</i> (Depresyon,Ansiyete,Somatizasyon)	



Şekil 2.4. Akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların seri EKG ölçümleri (52).

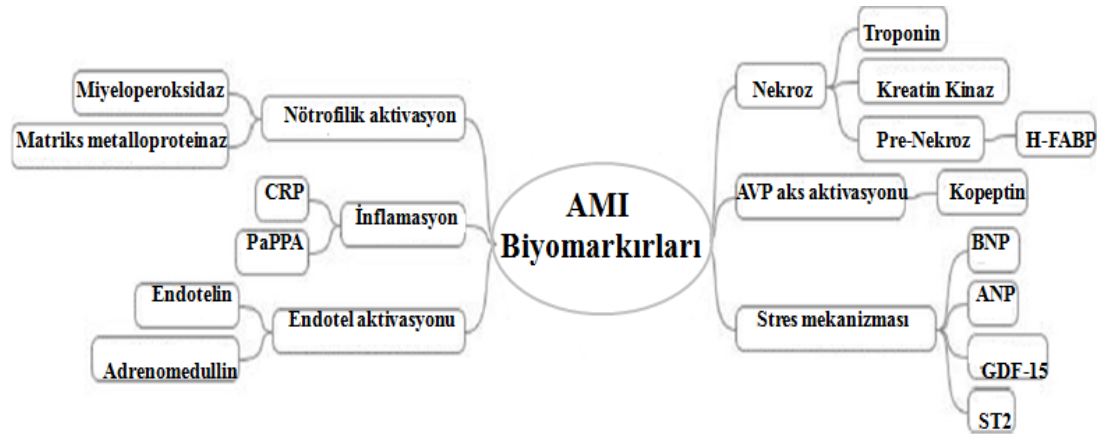
- Normal,
- AMI'dan saatler sonra ST-segment yükselişinin başlaması,
- Saatler-günler sonra T-dalgası inversiyonu ve Q-dalgası genişlemesinin başlaması,
- Günler-haftalar sonra ST-segmentinin normale yaklaşması,
- Haftalar-aylar sonra T-dalgasının düzelmesi

2.7.3. Miyokard Hasarının Biyomarkırları

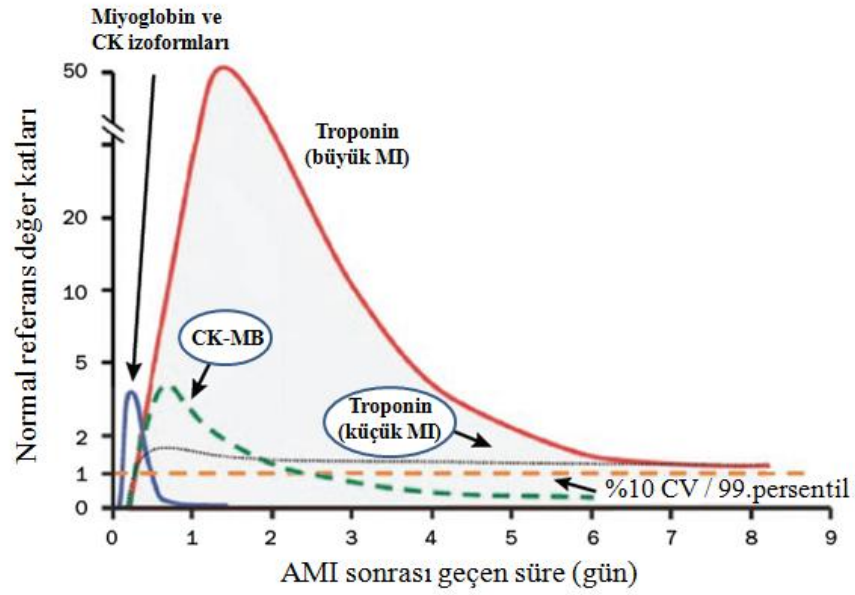
Kardiyak markırlar, AMI veya minör miyokadiyal hasarın saptanmasında yararlı olan klinik laboratuvar testleridir (53). Miyokard hasarı için ideal markır şu özellikleri taşımaktadır:

- AMI için erken tanı imkanı sağlama,
- Risk belirlemede yardımcı olma,
- Trombolitik tedavi sonrası reperfüzyon başarısının idaresini optimize etme,
- Tekrarlayan oklüzyon ve tekrarlayan infarktüsleri saptama,
- İnfarkt boyutunu belirleme,
- Kardiyak ve kardiyak olmayan cerrahi sırasında AMI'ı saptama,
- 60 dakika içinde çalışılabilme (52).

Kardiyak hasarı değerlendirmek için birçok markır geliştirilmiştir (Şekil 2.5). Ancak bugün en iyi bilinen ve en çok kullanılan iki biyomarkır CK-MB ve kardiyak troponinlerdir (54). Kardiyak troponinler, 2000 yılında, AMI tanısında üstün bir markır olarak CK-MB'nin yerini almıştır (55). Miyokarda spesifik olmamasına rağmen en erken yükselen markır olan miyoglobinin, negatif prediktif değerinin (NPD) %100 olması nedeniyle klinik kullanımı devam etmektedir. Bu üç markırın AMI sonrası seviyelerinin seyri Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Miyokard infarktüsü patogeneziyle ilişkili biyomarkırlar – Chan ve ark. (54)'dan alınmıştır.



Şekil 2.6. Miyokard infarktüsü sonrası biyomarkırların serum seviyelerinin seyri (42).

Kreatin Kinaz ve İzofomları

Kreatin kinaz, kreatin ve adenosin trifosfatı kullanarak fosfokreatin oluşumunu katalizler. Sitoplazmik ve mitokondriyal izoenzimleri tanımlanmıştır. Enzimin sitozolik formu iki alt üniteden (M ve B) oluşan bir dimer olup üç izoenzime sahiptir: CK-BB (1), CK-MB (2), CK-MM (3). Mitokondriyal CK ise iki izoenzime sahiptir. CK-MM kalp ve iskelet kasında bulunurken, CK-MB miyokarda daha özgündür. Normal iskelet kası yaklaşık %1 oranında CK-MB içerir. Ancak müsküler distrofi ve polimiyozit gibi kronik kas hastalıklarında ve aşırı egzersiz veya fiziksel aktivitede bulunan sağlıklı kişilerde de serum CK-MB seviyelerinde kararlı artışlar saptanabilir. Bu artışların nedeninin, kasın rejenerasyon işlemi ile birlikte kalptekine benzer şekilde CK-B geninin ekspresyonu olduğu düşünülmektedir. Akut miyokard infarktüslü olgularda CK-MB seviyesi hızlı artış gösterir ancak, üst referans değerini geçmesi için 4-6 saat gereklidir. Tepe değerleri ise yaklaşık 24 saat içinde oluşur. Bu klasik değişim modelini etkileyen faktörler, miyokarddaki CK-MB içeriği, eşlik eden iskelet kası hasarının olması ve reperfüzyonun sağlanmasıdır. Geliştirilmiş CK-MB kütle immün ölçümleri ile AMI için başvuru anında duyarlılık %17-62 arasında olup, başvurudan 3 saat sonra %92-100'e ulaşır (52).

Miyogloblin

Kalp ve iskelet kasının oksijen bağlayıcı proteindir. Kas hasarından sonra düşük moleküler ağırlığı ve sitoplazmik yerleşimi nedeniyle dolaşımında en erken yükselen markırdır. AMI oluşumundan 1 saat sonra referans aralığının üzerine çıkar ve tepe değerine %90-100 duyarlılıkla 4-12 saatte ulaşır. Serumdan hızla temizlendiğinden 12 saat sonraki klinik duyarlılığı belirgin ölçüde azalır. Serum miyogloblin ölçümleri ile doku kaynağı ayırt edilemez. İskelet kasındaki küçük hasarlar bile miyogloblin değerlerini yükseltebileceğinden, AMI tanısı açısından yanlış pozitifliklere neden olabilir. NPD'nin yüksek olması nedeniyle, esas olarak AMI tanısının dışlanmasında kullanılır. Eğer göğüs ağrısından sonraki ilk 2-4 saat içinde alınan erken ve çoklu ölçümlerde miyogloblin konsantrasyonu değişmiyor ve referans aralığı değerleri içinde kalıyorsa, %100 kesinlikle yakın dönemde kalp veya iskelet kası hasarının oluşmadığı söylenebilmektedir (52).

Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksi üç alt protein üniteden oluşur:

- Troponin C (kalsiyum bağlayıcı bileşen),
- Troponin I (inhibitör bileşen),
- Troponin T (tropomiyozin bağlayıcı bileşen).

Troponinler büyük oranlarda (%94-97) miyofibrillerde yerleşmiş olup, küçük oranlarda ise sitoplazmik bileşenler içerirler. Troponinlerin alt üniteleri bir dizi izoform olarak bulunur. Bu izoformların dağılımı kalp kası ile yavaş ve hızlı kasılımlı iskelet kası arasında değişir. Troponin C'nin 2 izoformu yavaş kasılımlı iskelet kası ile benzer olup, bu nedenle yararlı bir kardiyak belirteç değildir. Ancak, kalp için cTnT ve cTnI izoformları belirlenmiştir (52).

Kardiyak ve iskelet kası troponin I ve T'leri değişik genler tarafından kodlanırlar. İskelet kası ile karşılaştırıldığında, cTnI 30 amino asit daha uzundur, cTnT'nin ise kendine has 11 amino asitlik dizisi vardır. Bu özellikler kardiyak özgüllüğü sağlar. cTnI'nın normal, rejenerasyon gösteren veya hasta iskelet kasından eksprese olmadığı gösterilmiştir (56). Ancak iskelet kasında düşük miktarda cTnT insan fetal gelişimi sırasında, rejenerasyon gösteren ve hasta kas dokularında yapılmaktadır ve musküler distrofi, polimiyozit ve kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde elde

edilen iskelet kası örneklerinde cTnT saptanmıştır (57). Yapılacak cTnT immün ölçümleri açısından da sorun oluşturabilecek bu durum, izoformlar arasında çapraz reaksiyon göstermeyen 3. kuşak reaktif ve antikorların kullanımıyla problem olmaktan çıkmıştır (52).

Kardiyak troponinler AMI sonrası ilk 4-8 saat içinde artar. Bu ilk artıştan %5'lik sitoplazmik bileşen sorumludur. Miyofibrillere bağlı bileşenden troponinlerin devam eden salınımı, seviyelerin 5-10 gün yüksek seyretmesine neden olur. AMI sonrası cTnT, göğüs ağrısından sonraki 6 saatlik dönemde düşük bir klinik duyarlılık (%50-65) gösterir. Buna karşın ağrı sonrasında geçen süre uzadıkça klinik duyarlılık %90'ların üzerine çıkmaktadır (52).

Pek çok çalışma cTnI'nın AMI'ın tanısında CK-MB ile eşdeğer olduğunu göstermiştir (58-60). Bu nedenle CK-MB gibi cTnI, AMI'ın çok erken ve etkili tanısı için yeterli değildir. Ancak AMI sonrası ilerleyen saatlerde cTnI duyarlılığında artma görülür (61, 62). Bununla birlikte cTn'lerin kalbe spesifik olduğu unutulmamalıdır (52, 56, 57).

Son zamanlarda cTnT'nin ölçümlerinde yüksek duyarlılıklı yöntemler geliştirilmiştir. HsTnT göğüs ağrısı başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde artmaya başlar (63) ve bu yeni yöntem sayesinde konvansiyonel ölçümler ile tespit edilemeyen konsantrasyonlar belirlenebilir. Böylece hastaneye başvuru sırasında NSTEMI tanısının konulabilmesi veya ekarte edilebilmesi olanaklı hale gelmiştir (64-66). HsTnT testi, 99. persentil referans üst sınırında %10'dan daha düşük varyasyon katsayısı (CV) göstermekte olup, bu seviye şu anda mevcut olan en üstün test seviyesidir (67). Bu özellik, tanısal *cut-off* değerlerinin kesin olarak tanımlanmasını ve sağlıklı insanların hastalardan ayırt edilmelerini sağlar (68). İki büyük çok merkezli prospektif çalışma, hsTnT ölçümünün başvuru anında AMI tanısının konulmasında konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında daha yüksek tanı doğruluğuna sahip olduğunu göstermiştir (63, 69). HsTnT'nin klinikte kullanımını Şekil 2.7'de (70) özetlenmektedir.

Kardiyak troponinler, koroner arter hastalığı dışında bazı durumlarda da yükselebilirler. Miyokardit, kalbi tutan amiloidoz/sarkoidoz gibi kollajen doku hastalıkları, pulmoner emboli, kardiyak travma gibi durumlar troponin pozitifliği yapabilir. Bu durumlar Tablo 2.3'te (71) özetlenmiştir.



Şekil 2.7. Miyokard infarktüsü tanısında hsTnT'nin kullanımı – White (70)'tan alınmıştır.

Tablo 2.3. Troponinlerin koroner arter hastalığı dışında yükseldiği durumlar.

Miyokardit	Kalp cerrahisi
Perikardit	Kardiyoversiyon
Kardiyomiyopatiler	Sepsis
Konjestif kalp yetmezliği	Rabdomiyolizis
Kronik börek yetmezliği	Amiloidoz/Sarkoidoz
Pulmoner emboli	Göğüs travması

2.8. Akut Koroner Sendrom Prognozu ve Risk Sınıflandırması

Koroner arter hastalığı kronik bir durumdur ve sonrasında yeni olay gelişme ve erken ölüm riski yüksektir. AMI geçiren hastaların %8-10'u taburcu edilmelerini izleyen bir yıl içerisinde yeniden infarktüs geçirdikleri (72) ve taburculuk sonrası mortalite oranları çok daha yüksektir (73).

NSTE-AKS'li hastalara kıyasla, STEMI geçiren hastalarda, hastanede ölüm oranları daha yüksek (sırasıyla % 3-5 ve %7) olmasına rağmen, 6. aylardaki oranların birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla % 12 ve %13) (74-76).

Amerikan Kardiyoloji Enstitüsü (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzları AKS sonrası erken dönemde risk sınıflandırmasının yapılmasını

önermektedirler (77). Çünkü erken risk sınıflandırması tedavinin yapılacağı ünitenin ve tedavi şeklinin seçiminde (78-80) ve prognozu öngörmede yararlı olacaktır (11).

Çeşitli klinik faktörler AKS'li hastaların klinik sonuçlarıyla ters ilişki içerisindedir. Bu faktörler; ileri yaş, DM (NSTE-AKS'li DM'si olan hastalarda risk, DM'si olmayanlara göre %50 daha fazladır), ekstrakardiyak vasküler hastalıklar, KY (*Killip* sınıf II ve daha üstü) ve uzun dönem aspirin tedavisi almayan AKS'li hastalar (42).

Akut olay sonrası risk sınıflandırması için çeşitli risk faktörleri ve klinik özellikler, EKG bulguları ve serum biyomarkırlarındaki değişiklikler göz önünde bulundurularak bir takım risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler içerisinden en sık kullanılan, prognostik değeri sadece EKG ve troponin kullanımına göre daha yüksek olan, TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Ischemia*) risk skorudur. Aksi olayların öngörüsünde kesinliği az olmasına karşın, kullanım kolaylığı nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (45). Bu skorlama sisteminde her bir pozitif özelliğe 1 puan verilir ve toplam puana göre 14 gün içinde gelişebilecek ölüm, MI ve acil rekanalizasyon ihtiyacı için risk tahmini yapılır (Tablo 2.4) (81).

AKS için diğer bir skorlama sistemi de GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)'tir. GRACE skorlama sistemi de tüm AKS'li hastalar için kullanılabilir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, EKG ve kardiyak markır değişiklikleri, kreatinin seviyesi ve kardiyak arrest öyküsü değişkenleri ile bilgisayar programları yardımıyla risk skorları hesaplanır ve bu skorlara göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubu olmak üzere 3 gruba ayrılır (Tablo 2.5). Bu skorlar hastaların hastanede ölüm riskleri, hastaneden taburculukları ve 6 aylık mortalite risklerinin hesaplanmasında anlamlı ayırteci güce sahiptir (82, 83).

Halen, AKS'de hasta yönetiminde kabul gören tek biyomarkır kardiyak troponinlerdir. Yakın zamanda tanımlanan çeşitli biyomarkırlar da bu konuda yardımcı olabileceği ve basit risk skorlarının prognostik değerlerini daha da arttırabilirleceği savunulmaktadır (54). Tablo 2.6'te bu risk skorlama sistemlerinde kullanılabilecek çeşitli biyomarkırlar gösterilmiştir.

Tablo 2.4. TIMI risk skorlama sistemi (81).

Özellikler	
• Yaş > 65	
• En az 3 risk faktörü varlığı ¹	
• Anlamlı koroner stenoz ($\geq 50\%$)	
• ST değişikliği	
• Şiddetli anjinal semptomlar (son 24 saatte > 2 anjinal olay)	
• Son 7 gün içinde aspirin kullanımı	
• Serum kardiyak markırlarında yükselme ²	
Skorlama	
0/1	% 4.7
2	% 8.3
3	% 13.2
4	% 19.9
5	% 26.2
6/7	% 40.9

1. Risk faktörleri: aile öyküsü, HT, hiperlipidemi, DM, sigara içimi;
2. CK-MB ve/veya cTn seviyeleri.

Tablo 2.5. GRACE risk skorlama sistemine göre hastanede ve 6 aylık dönemde mortalite puanı ve tahmini yüzdeleri (83).

<i>Risk derecesi</i>	Skor	Hastanede mortalite (%)
Düşük risk	≤ 108	< 1
Orta risk	109-140	1-3
Yüksek risk	> 140	> 3
<i>Risk derecesi</i>	Skor	6 aylık mortalite (%)
Düşük risk	≤ 88	< 3
Orta risk	89-118	3-8
Yüksek risk	> 118	> 8

Tablo 2.6. Akut koroner sendrom sonrası prognoz tahmininde kullanılabilen biyomarkırlar (54).

<i>Stres biyomarkırları</i>	<i>Plak stabilitesi ve inflamasyonu</i>
B-tip natriüretik peptit (BNP) / N-Terminal proBNP (NT-proBNP)	Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein (HsCRP)
Mid-Rejyonel pro-Atriyal Natriüretik Peptid (MRproANP)	Miyeloperoksidaz (MPO)
Büyüme Farklılaştırıcı Faktör-15 (GDF-15)	Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A (PAP-A)
ST-2	Lökosit sayıları (WBC)
Endotelin 1 / C-Terminal pro Endotelin 1	<i>Nörohormonal mekanizma</i>
<i>Diğer yeni biyomarkırlar</i>	Mid-Rejyonel pro-Adrenomedullin (MRproADM)
MMP 9, MMP 2, TIMP 1	Kopeptin

Akut kardiyak iskemi semptomlarıyla başvuran hastalarda troponin, risk sınıflandırması için yararlı bir araçtır. Hatta troponindeki minör artışlar bile kötü prognozu gösterir ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve/veya invaziv tedaviler gibi spesifik tedavilerden fayda görecektir yüksek riskli hastaların tespitine de olanak sağlar (84). Ayrıca, troponin seviyelerindeki artış ile ölüm riski arasında kantitatif bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (85).

B-tip Natriüretik Peptit, AKS'li hastalar için güçlü bir prognostik markırdır. 6809 NSTEMI-AKS'li hastayı kapsayan GUSTO-IV çalışmasında artmış NT-proBNP seviyeleri ile uzun ve kısa dönem mortalite riskleri arasında orantılı bir ilişki bulunmuştur (86). OPUS-TIMI 16 çalışmasında da, yüksek BNP seviyeleri olan AKS'li hastalarda, 10 ay içindeki ölüm riskinin 2-3 kat arttığı bulunmuştur (87). Artmış BNP seviyeleri STEMI'li hastalarda, artmış kısa dönem mortalite riski ile ilişkilidir (88). BNP'nin pik seviyeleri ise infarkt alanının boyutu ile ilişkilidir (89).

Hastaneye yatırılan AMI'lı hastalarda sık rastlanan laboratuvar bulgularından biri de hiperglisemidir ve prevalansı %40 civarındadır (90, 91). AMI'dan sonra KY, kardiyojenik şok ve ölüm riski yüksek hastaların başvurularında akut hiperglisemi olduğu saptanmıştır ancak mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (90). En çok üzerinde durulan mekanizma endojen stres yanıtına bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve yükselen kan katekolamin ve glukokortikoid seviyeleridir. Bu hormonlar glikojenoliz ve lipolizi arttırarak ve de insülin duyarlılığını azaltarak kan glukoz seviyeleri yükselmesine neden olurlar (92-94). Bu durumda glukoz kullanımı düşer ve serbest yağ asitleri miyokard için temel besin kaynağı halini alır. Bu da zaten iskemik kalmış miyokardın oksijen ihtiyacını daha da arttırarak hem okside olmamış ürünlerin birikimine (95) hem de miyokartta kollateral gelişimine neden olur (96). Tüm bu değişiklikler koroner oklüzyon süresince miyokard hasarının daha da artmasına (97) ve prognozun daha da kötüleşmesine neden olur.

2.9. Akut Koroner Sendromda Yeni Biyomarkır, Kopeptin

Göğüs ağrısı ile gelen hastalar içinden AMI'ı olanların erken tanınması, hızla tedaviye başlamak açısından oldukça önemlidir. Kardiyak troponinler ve CK-MB gibi miyokardiyal nekroz markırları AMI tanısında altın standarttır. Özellikle de kardiyak troponinler mükemmel bir spesifiteye sahiptir. Fakat bu markırlar hücre yıkımından sonra geçikmiş olarak salınırlar ve dolayısıyla göğüs ağrısının erken döneminde tanı performanları düşüktür. Bu yüzden hücre nekrozunun patofizyolojik arka planından bağımsız markırların AMI'ın hızlı tanısında kullanılabileceği fikri gündeme gelmiştir.

Arjinin vazopressin (AVP), diğer ismiyle antidiüretik hormon (ADH), nörohipofizden sekrete edilir ve ozmotik homeostazı kontrol eder. Hiperozmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörlerin ve anjiotensin II uyarımı ile AVP salınımı kontrol edilir ve seviyeleri kişinin içinde bulunduğu stres seviyesini yansıtır. AVP, KY ve AMI tanısında kullanılabilir ve bu durumlar sonrasındaki *remodelling* patogenezinde potansiyel role sahiptir. Endokrin stres yanıtı olarak, AVP seviyeleri şok ve kardiyak arrestte artar. Fakat AVP'nin kısa yarı ömrü, pulsatil salınımı, trombositlere bağlanması ve yöntem varyasyonları nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (98).

İlk olarak 1972’de Holverda tarafından tanımlanan (99) ve glikolize bir peptid olan kopeptin, AVP ve nörofizin II ile birlikte preprovazopressinden köken alır (100). Provazopressinin C-terminalinin 39 amino asitlik bölümüdür ve 5 kDa’luk bir glikopeptittir (99). AVP’nin dolaşıma salınmadan önce yapısal oluşumuna destek olmaktadır (101). Yapılan çalışmalarda kopeptinin, AVP gibi davrandığı ve her iki markır seviyelerinin iyi bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (102). Dolayısıyla kopeptinin, AVP salınımını yansıtan vekil bir markır olduğu kabul edilmektedir (103).

Kopeptin ölçümünün, AVP ölçümüne göre avantajları şunlardır:

- AVP ölçümü 1 ml’nin üzerinde hacimlere gereksinim duyarken, kopeptin ölçümü için 50 ul serum veya plazma yeterlidir.
- AVP ölçümleri 12-24 saat sürerken, kopeptin sonuçları yaklaşık 3 saat içinde çıkar.
- AVP seviyeleri orta ve düşük osmolalitedeki plazma örneklerinde saptanamazken, kopeptin seviyeleri osmolalite ne olursa olsun sağlıklı kişilerin %97’sinde plazma veya serum örneklerinde belirlenebilir.
- Kopeptinin ölçümde sandviç immün assay tekniği kullanılmaktadır ve bu yöntem oldukça sensitiftir. Analitik tespit limiti 1.7 pmol/L’dir. Bu da ölçüme yüksek bir kesinlik sağlar. AVP’nin ölçümünde ise, molekül boyutunun küçük olması nedeniyle, sandviç immün ölçüm yöntemleri kullanılamaz. Ölçüm ancak düşük sensitiviteli yarışmalı immün ölçümlerle yapılabilir (103).
- Kopeptinin stabilitesi oda sıcaklığında 7 gün, +4°C’de 14 gündür. Ancak, AVP, -20°C’de saklansa bile plazmada dayanıksızdır (104).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, plazma kopeptin seviyeleri ortanca değeri 4.2 pmol/L (1-13.8 pmol/L) olarak bulunmuş, cinsiyetler ve farklı yaş grupları arasında da anlamlı farklar saptanmamıştır (102).

2005’ten bu yana da, kopeptin, birçok hastalıkta prognostik ve diyagnostik markır olarak çalışılmaktadır. Bu hastalıkların başında akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, pnömoni, hemorajik ve septik şok gelmektedir (105).

Kopeptinin, AMI’lı hastalarda göğüs ağrısının hemen başlangıcında arttığı ve fizyolojik seviyelere 5 gün içerisinde döndüğü gösterilmiştir (8). Göğüs ağrısından

sonra ilk saatlerde kopeptinin yüksek sensitiviteye sahip olduğu, TnT ile kopeptin kombinasyonunun göğüs ağrısından sonra ilk 3 saat içinde ROC analizi performansında önemli bir ilerleme sağladığı ve bir nekroz markırı olan miyoglobin ile TnT'nin kombinasyonunun, kopeptin ile oluşturulan kombinasyondan daha başarısız olduğu bulunmuştur. Bu özellikleriyle yüksek spesifiteye sahip troponinle birlikte kullanılmaya ideal bir aday olduğu savunulmuştur (98).

Kopeptin seviyeleri, AMI sonrası ölen hastalarda, hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek saptanmış ve 60 gün içinde ölüm ve KY açısından anlamlı bir prediktif faktör olarak bulunmuştur (8). Ayrıca, AMI sonrası KY semptom ve bulguları olan hastalarda ölüm ve kardiyovasküler olaylar için de güçlü bir öngörücü markır olduğu bulunan kopeptinin, mortalite için prediktif değeri, BNP ve NT-proBNP'nin değeri göre daha yüksek olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Acil Tıp Anabilim Dalı işbirliği ile, ESOĞÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu 13 Mayıs 2011 gün ve 2011/119 sayılı kararı ile onaylanarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya, ESOĞÜ Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne Ağustos 2011 ile Haziran 2012 tarihleri arasında başvurmuş, klinik ve elektrokardiyografik olarak akut koroner sendrom tanısı konulmuş 120 hasta dahil edildi ve hasta verileri prospektif olarak incelendi. Malignitesi olan, son 1 ay içinde major cerrahi operasyon veya travma geçiren, gebe olan, son dönem böbrek yetmezliği olan, anemisi olan (hemoglobin < 10 g/dl) ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara başvuru anında ve gerektiğinde 3. ve 6. saatlerde kardiyak markırların (miyoglobin ve hsTnT) ölçümleri yapıldı ve eş zamanlı 12 derivasyonlu EKG çekimleri gerçekleştirildi. Hastaların TIMI ve GRACE hastanede ölüm skorları hesaplandı. TIMI skorlama sistemi risk gruplarına göre hastalar 4 gruba (0-2, 3, 4, 5-7), GRACE skorlama sistemi puanlarına göre de 3 gruba (≤ 108 , 109-140, >140) ayrılarak incelendi. Elde edilen sonuçlar deneyimli bağımsız kardiyologlar tarafından değerlendirildi ve hastalar STEMI, NSTEMI ve UAP son tanılarına göre 3 gruba ayrıldı.

Her hasta için örnekler başvuru anında (0.saat) ve 3. günde alındı. Tam kan örnekleri alındıktan sonraki 30 dakika içinde 3000 g'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Miyoglobin, hsTnT, kopeptin başvuru anında ve NT-proBNP seviyeleri 3. günde alınan ve -80°C 'de saklanan serum örneklerinde ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 12 ay sonra klinik kontrolleri (EKG, EKO kardiyografi ve gerekli görülürse efor testi ve perkütan koroner anjiyografi ile) yapıldı. Hastaların taburculuk sonrası kalp yetersizliği tanıları ve kardiyak kökenli veya başka nedenlere bağlı ölümleri kaydedildi ve klinik seyirler markır seviyeleriyle karşılaştırıldı.

3.2. Yöntemler

Miyoglobin, hsTnT ve NT-proBNP seviyeleri elektrokemilüminesans immün ölçüm yöntemiyle Roche Cobas e 411 İmmünolojik Test Analizörü'nde, kopeptin seviyeleri de sandviç immünlüminometrik yöntemiyle Brahms Kryptor cihazında ölçülerek değerlendirildi. Total Kolesterol, HDL-K ve glukoz seviyeleri enzimatik kolorimetrik yöntemle, kreatinin seviyesi de Jaffe yöntemiyle örneklerin alındığı gün Roche/Hitachi Modular otoanalizöründe ölçülerek değerlendirildi. Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) seviyeleri MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formülüyle hesaplandı.

3.2.1. Miyoglobin Ölçümü

Ölçüm elektrokemilüminesans immün ölçüm yöntemiyle Roche Cobas e 411 İmmünolojik Test Analizörü'nde yapıldı. Örnek, miyoglobine spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş miyoglobine spesifik monoklonal bir sandviç kompleks oluşturmak için reaksiyona girer. Daha sonra streptavidin kaplı mikropartiküller eklenir ve biyotin-streptavidin etkileşimi aracılığıyla, kompleks katı faza bağlanmış olur. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresine aspire edilir. Sonrasında bağlanmamış maddeler *Procell* ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Oluşan kemilüminesans emisyonunun şiddeti örnekteki miyoglobin seviyesi ile orantılıdır ve sonuçlar 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

3.2.2. Yüksek Duyarlılık Kardiyak Troponin T Ölçümü

Ölçüm elektrokemilüminesans immün ölçüm yöntemiyle Roche Cobas e 411 İmmünolojik Test Analizörü'nde yapıldı. Örnek, cTnT'ye spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş cTnT'ye spesifik monoklonal bir sandviç kompleks oluşturmak için reaksiyona girer. Daha sonra streptavidin kaplı mikropartiküller eklenir ve biyotin-streptavidin etkileşimi aracılığıyla kompleks, katı faza bağlanmış olur. Reaksiyon karışımı,

mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresine aspire edilir. Sonrasında bağlanmamış maddeler *Procell* ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Oluşan kemilüminesans emisyonunun şiddeti örnekteki hsTnT seviyesi ile orantılıdır ve sonuçlar 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

3.2.3. N-terminal Pro B Tip Natriüretik Peptid Ölçümü

Ölçüm elektrokemilüminesans immün ölçüm yöntemiyle Roche Cobas e 411 İmmünolojik Test Analizörü'nde yapıldı. Örnek, NT-proBNP'ye spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş NT-proBNP'ye spesifik monoklonal bir sandviç kompleks oluşturmak için reaksiyona girer. Daha sonra streptavidin kaplı mikropartiküller eklenir ve biyotin-streptavidin etkileşimi aracılığıyla kompleks, katı faza bağlanmış olur. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresine aspire edilir. Sonrasında bağlanmamış maddeler *Procell* ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Oluşan kemilüminesans emisyonunun şiddeti örnekteki NT-proBNP seviyesi ile orantılıdır ve sonuçlar 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

3.2.4. Kopeptin Ölçümü

Ölçüm sandviç immünoлюминометрик yöntemiyle Brahms Kryptor cihazında yapıldı. Ölçüm prensibi TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*) teknolojisine dayanır. Kriptat ve XL 665 ile işaretli iki spesifik antikor (donör ve akseptör) kopeptin ile immünkompleks oluşturur. Radyoaktif olmayan enerji donörden akseptöre amplifikasyonla aktarılır. Enerjinin XL 665 akseptör proteini üzerinde oluşturduğu kimyasal modifikasyonla oluşan floresans ışığa ölçülür ve ölçüm kopeptin konsantrasyonu ile orantılıdır. Tek antikor kullanımı ile oluşacak

uzun ya da kısa inkübasyon zamanları iki antikor kullanımı ile standardize edilmiştir (Şekil 3.1).

İstatistiksel analiz

Tüm veri analizleri SPSS 21.0 ve *MedCalc* paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n (%), ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız gruplardan oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler, *One Way Anova* ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilere grup sayılarına göre *Kruskal-Wallis* ve *Mann-Whitney U* testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normalite testleri sonucuna göre *Spearman* Korelasyon testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-Kare testleri uygulanmıştır. Prognoz takibinde markırların etkisini belirlemek amacıyla *Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve* analizi yapılmış ve markırların etkileri eğri altındaki alanlar (EAA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Birden fazla markırın ortak etkisini belirlemek amacıyla Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın 39'u (%32,5) kadındı, ortalama yaş 64 ± 11.1 olarak hesaplandı ve 80'i (%66.7) STEMI, 22'si (%18.3) NSTEMI ve 18'i (%15) UAP son tanılarını aldı.

Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri ve başvuru anındaki laboratuvar test sonuçları Tablo 4.1'de gösterildi. Gruplar arası KAH öyküsü varlığı, TIMI ve GRACE skorlama sistemi puanları açısından anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p = 0.017$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

Hastaların 67'si (%55.8) semptom başlangıcından sonra ilk 3 saat içinde, 20'si (%16.7) 3-6 saat içinde, 14'ü (%11.7) 6-12 saat içinde ve 11'i (%9.2) 12 saatten sonra hastaneye başvurmuş olup, 8 hastanın semptom başlangıç süreleri kaydedilemedi.

Akut miyokard infarktüsülü hastaların başvuru anındaki kardiyak markır seviyeleri ile 3. gün NTproBNP değerlerinin AMI tipine göre median değerleri Tablo 4.2'de gösterildi ve NTproBNP ile kopeptin seviyeleri STEMI'lı hastalarda, NSTEMI'lü hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0.046$, $p < 0.001$).

Kopeptin seviyelerinde yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0.940$, $p = 0.597$). Başvuru anındaki laboratuvar testleriyle korelasyonu incelendi ve benzer şekilde herhangi bir parametre ile kopeptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.3).

Miyogloblin için kadında 58, erkekte 72 ng/ml, hsTnT için 0.014 ng/ml, kopeptin için de 14 pmol/L *cut-off* değerleri kullanılarak yapılan hesaplamalarda AMI tanısı için miyogloblinin duyarlılığı %64.5, hsTnT'in duyarlılığı %80.2, kopeptinin duyarlılığı % 88.5 olarak bulundu. Semptom başlangıcından sonra ilk 3 saatteki başvurular göz önüne alındığında kopeptinin duyarlılığı %94'e çıkarken, hsTnT'nin duyarlılığının %71.4'e düştüğü görüldü. 3. saatten sonraki başvurularda ise hsTnT duyarlılığı %89.6 iken, kopeptinin duyarlılığı %81.2 olarak hesaplandı. Miyogloblin ve hsTnT seviyelerinin *cut-off*'un altında kaldığı AMI'lı hastaların tümünde kopeptin seviyelerinin *cut-off* değerinin üzerine çıktığı saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 4.1. Son tanılara göre hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri.

	STEMI	NSTEMI	UAP	<i>p</i>
Yaş*	64.4±11.8	62±11.4	64±11.2	0.634
Cinsiyet				
Kadın, <i>n</i>	21	9	9	0.098
Erkek, <i>n</i>	59	13	9	
Başvuru semp. süresi,sa**	3 (1-6)	3(1-7)	4.5 (2-6)	0.439
KAH risk faktörleri, %***				
DM,	30	45.5	50	0.346
HT,	42.5	54.5	77.8	0.094
HPL,	51.2	54.5	72.2	0.472
Sigara kullanımı,	40	27.3	22.2	0.364
Obezite,	15	31.8	38.9	0.118
Aile öyküsü,	18.8	27.3	27.8	0.780
KAH öyküsü, % ***	25	45.5	66.7	0.017
İlaç Kullanımı, % ***				
ACEİ/ARB,	26.2	31.8	38.9	0.361
β Blokör,	21.2	31.8	44.4	0.096
Ca K. Blokörü,	5	0	0	0.262
HMG-Ko redüktaz inh,	15	13.6	16.7	0.535
N-asetil-salisilik asit,	18.8	36.4	38.9	0.098
Diüretik,	8.8	18.2	11.1	0.427
Glukoz (mg/dl) **	147 (121-191)	144 (117-219)	124 (102-154)	0.244
eGFR (mL/dk/1.73m ²) *	72.7±27.2	78.4±28.6	70.2±21.5	0.580
T.Kolesterol (mg/dl) *	181.3±46.6	162.5±49.4	190.1±46.3	0.162
HDL-K (mg/dl) **	42 (35-50)	40 (33-49)	40 (31-55)	0.735
TIMI skoru	19.9 (13.2-26.2)	19.9 (13.2-19.9)	13.2 (8.3-13.2)	<0.001
GRACE skoru	138 (118-162)	103 (93-129)	106 (93-122.5)	<0.001

* One wayANOVA, mean±SD

** Kruskal-Wallis, median (%25-%75)

*** Ki-Kare testi

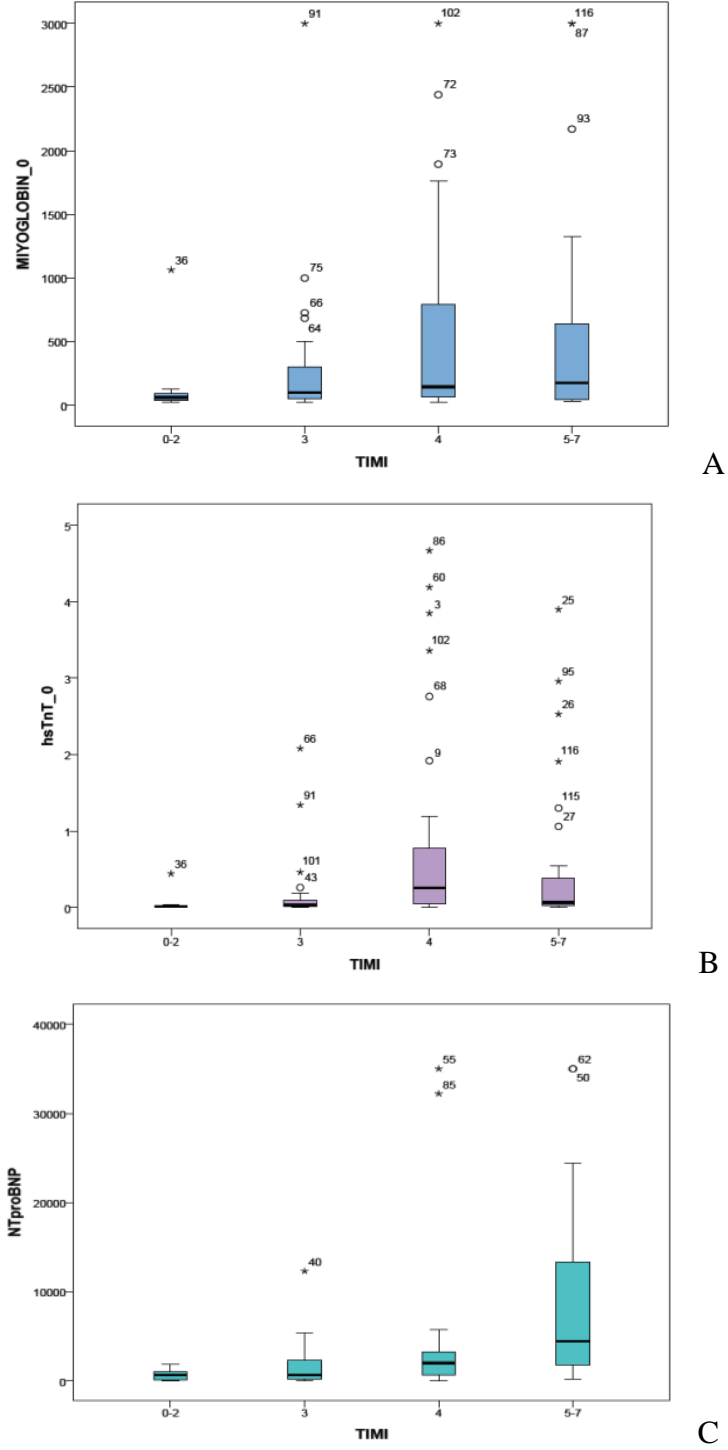
Tablo 4.2. AMI'lı hastaların başvuru kardiyak markır seviyeleri ile 3. gün NTproBNP değerleri (Mann-Whitney U testi).

	STEMI	NSTEMI	P
Miyoglobin (ng/ml)	135.7 (44.6-674.4)	93.3 (47.9-736.3)	0.303
hsTnT (ng/ml)	0.064 (0.019-1.245)	0.087 (0.031-0.304)	0.830
Kopeptin (pmol/L)	96.3 (38.6-375.7)	26.7 (15.7-57.7)	<0.001
NTproBNP (pg/mL)	1660 (650.2-4835.5)	692.7 (436.9-1470.5)	0.046

Tablo 4.3. Kopeptin korelasyon tablosu

	Pearson korelasyon	p
Yaş	-0.008	0.940
Semptom Başlangıcı	-0.065	0.535
Glukoz	-0.009	0.932
eGFR	-0.009	0.934
T.kolesterol	-0.163	0.127
HDL	-0.089	0.561

Prognoz öngörüsünde kullanılan TIMI ve GRACE skorumla sistemleriyle tanımlanan risk grupları ile kardiyak markır seviyeleri arasındaki ilişki incelendi. Başvuru anındaki miyoglobin ve hsTnT seviyeleri ile 3.gün NTproBNP seviyeleri ile TIMI (sırasıyla p=0.041, p<0.001 ve p=0.001) ve GRACE (sırasıyla p=0.02, p=0.007 ve p=0.002) risk grupları arasında anlamlı ilişki bulundu (Şekil 4.1 ve 4.2). Kopeptin seviyeleri ile sadece GRACE skorumla sistemi arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0.043).

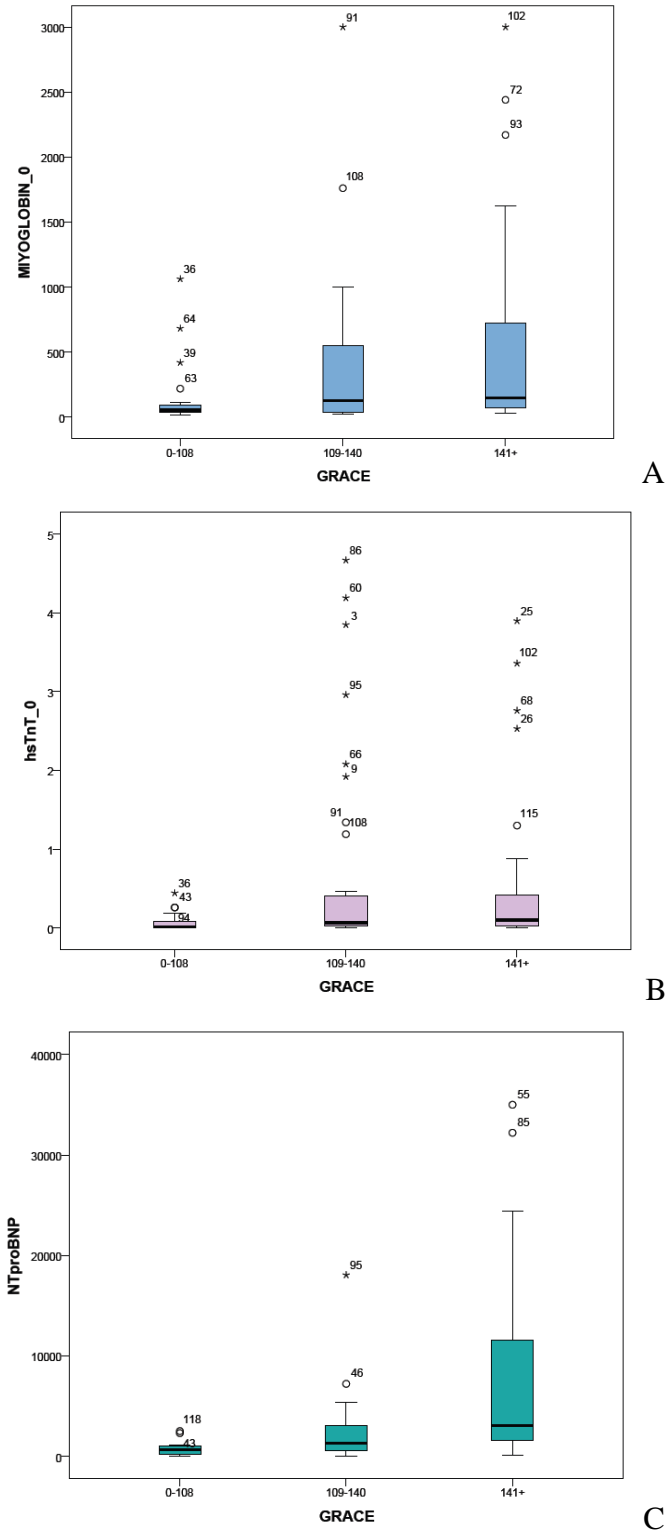


Şekil 4.1. TIMI skorlama sistemi risk gruplarına göre markırların ilişkisi

A. TIMI risk grupları ile miyoglobin ilişkisi

B. TIMI risk grupları ile hsTnT ilişkisi

C. TIMI risk grupları ile NT-proBNP ilişkisi



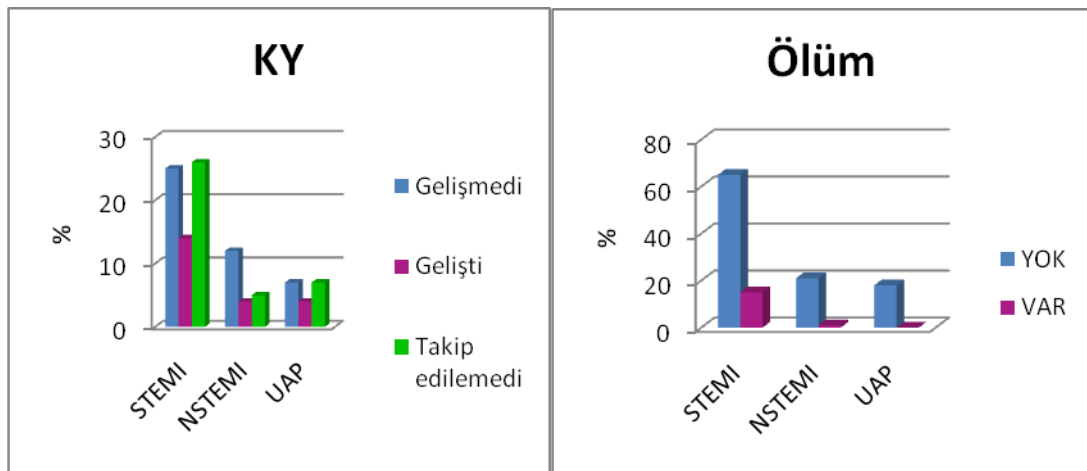
Şekil 4.2. GRACE skorlama sistemi risk gruplarına göre markırların ilişkisi

A. GRACE risk grupları ile miyogloblin ilişkisi

B. GRACE risk grupları ile hsTnT ilişkisi

C. GRACE risk grupları ile NT-proBNP ilişkisi

Bir yıllık takip sonucunda toplam 22 hastamızda KY gelişti. Bunların 14'ünün ilk tanısı STEMI iken, 4'ünün NSTEMI, 4'ünün ise UAP'ydı. 16 ölüm ile sonlanan takibin 15'inin ilk tanısı STEMI iken, 1'inin NSTEMI'dı ve ölümlerin 15'i ilk 48 saat içinde, 1'i ise taburculuk sonrası ilk 1 ay içinde gerçekleşti. Buna göre bir yıllık takip sonucunda KY gelişimi açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.639$), mortalite oranları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.047$). Hasta kabul tanıları ile hasta sonlanımları arasındaki oranlar Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hasta kabul tanıları hasta sonlanımları arasındaki ilişki

Veri yetersizlikleri nedeniyle prognoz takibi çalışmaları AMI'lı hastalar ile yapıldı. Buna göre AMI'lı hastaların takiplerinde ilk 30 gün içerisinde gelişen KY, bir yıl sonunda gelişen KY ve ölüm sonlanımları ile kardiyak markır seviyeleri arasındaki ilişki incelendi. Her bir markır için ROC eğrileri çizildi ve duyarlılık ve özgüllükleriyle EAA'ları hesaplandı (Tablo 4.4). NT-proBNP seviyeleri, istatistiksel açıdan yetersiz veri olduğundan, mortalite öngörüsünde değerlendirme dışı bırakıldı.

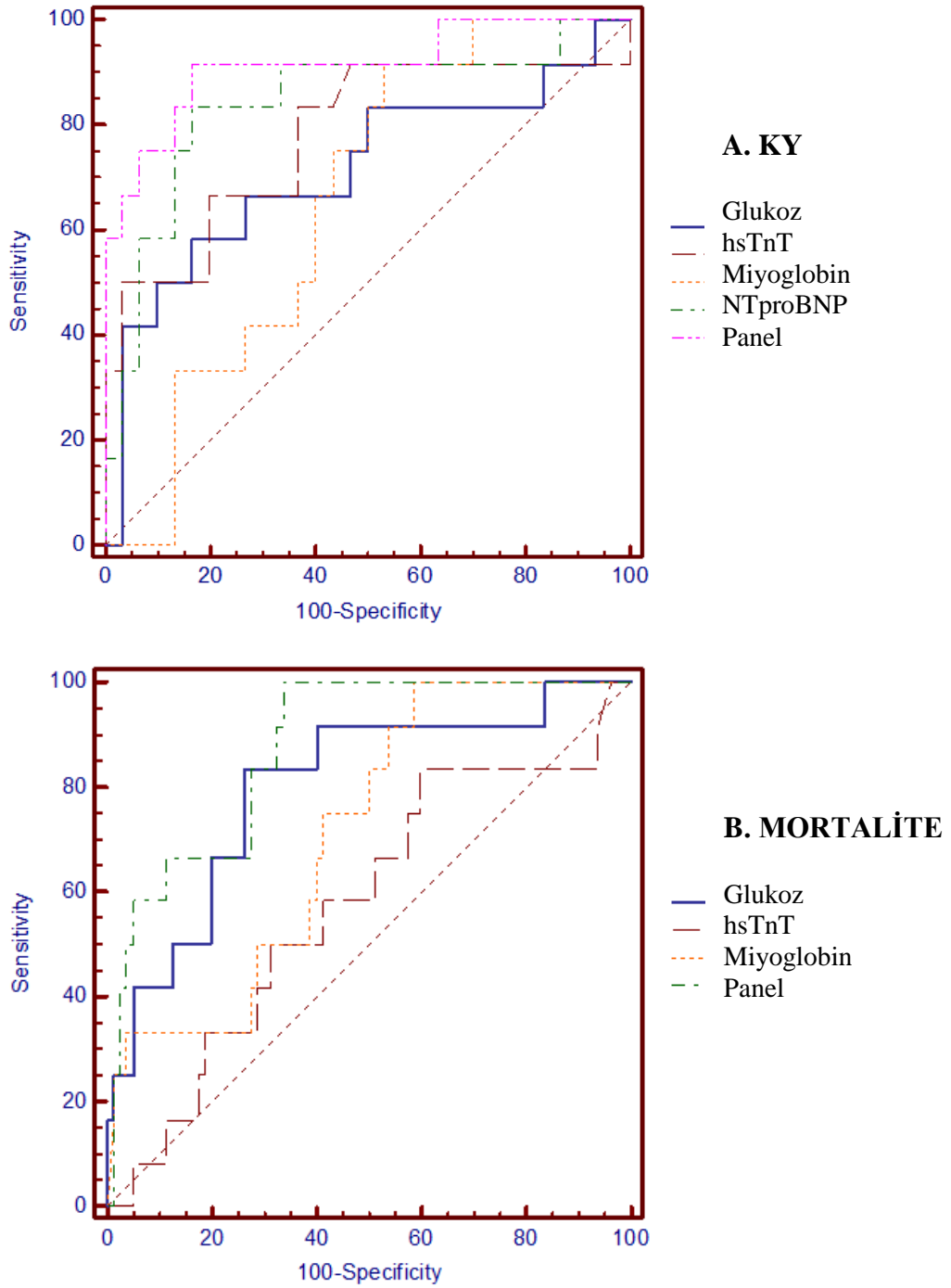
Tüm markırların tek tek ve ikili gruplar halinde birlikte kullanımları arasında EAA ile değerlendirme yapıldı. Buna göre 1. ay sonunda KY öngörüsünde hsTnT'nin EAA'ı 0.695 iken, kopeptin ile kombine edildiğinde EAA 0.764'e, başvuru anındaki glukoz değeri ile 0.800'e, NTproBNP ile 0.836'ya yükseldiği saptandı. Bir yıllık periyotta KY öngörüsünde NTproBNP'nin EAA'ı 0.842 iken, miyogloblin ile kombine edildiğinde EAA 0.861'e, hsTnT ile 0.872'ye, kopeptin ile 0.897'ye yükseldiği saptandı.

Tablo 4.4. Prognoz takibinde markırların etkisi.

		Duyarlılık	Özgüllük	Kesim noktası	EAA	<i>p</i>
1.Ayda KY (n = 51)	Miyogloblin	81.8	55	103.3	0.630	0.127
	hsTnT	81.8	57.5	0.058	0,695	0,063
	Kopeptin	72.7	65	68.63	0.702	0.032
	Glukoz	81.8	72.5	161.7	0.761	0.002
	NTproBNP	100	60	1098	0.830	<0.001
12 Ayda KY (n = 42)	Miyogloblin	91.7	46.7	66.67	0.656	0.068
	hsTnT	83.3	63.3	0.058	0.779	0.002
	Kopeptin	100	13.3	10.77	0.525	0.807
	Glukoz	58.3	83.3	188.8	0.714	0.035
	NTproBNP	83.3	83.3	2831	0.842	<0.001
Mortalite (n = 92)	Miyogloblin	100	41.2	68.07	0.713	0.003
	hsTnT	83.3	40	0.034	0.574	0.424
	Kopeptin	58.3	86.2	405	0.696	0.045
	Glukoz	83.3	73.7	178.4	0.800	<0.001
	NTproBNP		<i>Hesaplanamadı.</i>			

Mortalite tahmininde ise miyogloblinin EAA'ı 0.713'ten, hsTnT ile 0.762'ye, kopeptin ile 0.723'e, glukoz ile 0.860'a yükseldiği saptandı. Sonuçlara göre KY öngörüsünde ikili markır kombinasyonu ile EAA'larda artış saptanmasına rağmen, anlamlı değişiklikler elde edilemedi. Ancak mortalite tahmininde hsTnT kullanmak yerine miyogloblin-hsTnT (p=0.002) ve miyogloblin kullanmak yerine miyogloblin-glukoz (p=0.02) kullanımının daha anlamlı olduğu bulundu.

Rutinde kullanılan markırlardan bir panel oluşturularak yapılan risk hesaplamalarına ilişkin ROC eğrileri Şekil 4.4'te gösterilmiştir. KY öngörüsünde ise multi markır kullanımı ile EAA'nın 0.917'ye çıktığı gözlemlendi. Tek başına miyogloblin ya da glukoz kullanımı ile panel test kullanımı arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0.0032, p=0.0181). Mortalite öngörüsünde ise multi markır kullanımı ile EAA 0.875'e çıkmış olup, tek başına miyogloblin ya da hsTnT kullanımına göre anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0.0086, p=0.0021).



Şekil 4.4. Sonlanım öngörüsünde markır kullanımının karşılaştırılması

A. KY ögürüsünde multi biyomarkır yaklaşımı

B. Mortalite ögürüsünde multi biyomarkır yaklaşımı

5.TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının en sık karşılaşılan klinik yansıması AKS'dir. AKS, miyokard kan akımının aniden bozulması sonucu ortaya çıkar ve UAP, STEMI, NSTEMI veya ani kardiyak ölüm şeklinde sonuçlanabilir (12). Koroner arterlerin tam tıkanmasına bağlı olarak miyokard nekrozu 15–30 dakika süren şiddetli iskemi sonrasında gelişmeye başlar ve giderek endokarttan subepikarda doğru ilerler (dalga-cephe fenomeni). Bu süreçte kollateral damarların devreye girmesi de dahil olmak üzere reperfüzyon gerçekleşirse, miyokarda doğru nekrozun ilerlemesi önlenebilir (73). AKS'de ilk aydaki ölüm hızı %50 dolaylarındadır ve bu ölümlerin yarısının ilk 2 saatte ve hastane başvurusundan önce gerçekleştiği gösterilmiştir (107). Hastaneye başvuru öncesi ölümün en sık nedeni aritmiler iken, hospitalize hastalarda en sık ölüm nedeni KY'dir. Reperfüzyon uygulamalarından önce hastanedeki mortalite oranları %16 iken, fibrinolizis, perkutanöz koroner müdahale ve koroner arter bypass graft gibi miyokardiyal iskeminin erken tedavileri, AMI sonrası prognozu olumlu yönde etkilemekte (108) ve toplam mortaliteyi %4-6'ya düşürmektedir (109,110). Bu yüzden tanı ve terapötik süreçlerin hızlı yönetimi ve erken dönemde risk sınıflandırmasının yapılması oldukça önemlidir (111). Bu çalışmada AKS tanısında kullanılan miyogloblin ve hsTnT ile prognostik öneme sahip NT-proBNP ve kan glukoz seviyelerinin ve araştırmaları halen devam eden yeni biyomarkır kopeptinin prognostik değerinin araştırılması ve karşılaştırılması hedeflendi.

Akut miyokard infarktüsü tanısı konulmasının gecikmesi mortalite ve morbidite oranlarını arttırırken, tanının ekarte edilmesi için geçen sürenin artması da acil servislerde uzun beklemelemlere ve sağlık harcamalarının artmasına neden olmaktadır (81, 112, 113).

Akut koroner sendrom ayırıcı tanısı klinik, EKG bulguları ve kardiyak markır seviyelerinin değişikliği ile yapılır. Tanıda kullanılan altın standart markır kardiyak troponinlerdir. Ancak, AMI'n ilk 3 saattinde troponinin tanısal duyarlılığı düşüktür. Bu yüzden, özgülüğü düşük olmasına rağmen miyogloblinle birlikte kullanılabilir. Fakat, hsTnT ölçümleri ile AMI'n ilk saatlerindeki troponinin tanısal duyarlılığı artmıştır (114). Böylece hastaneye başvuru sırasında NSTEMI tanısının konulabilmesi veya ekarte edilebilmesi olanaklı hale gelmiştir (64-66).

Hücre nekrozunun patofizyolojik arka planından bağımsız markırların AMI'nın hızlı tanısında kullanılabileceği fikri ile gündeme gelen kopeptinin, AMI'da yükseldiği ve göğüs ağrısı başlangıcından sonraki ilk 1 saat içinde kardiyak troponinlerle kombine edildiğinde oldukça iyi bir tanı performansı sergilediği gösterilmiştir (98, 115, 116). Ayrıca yapılan çalışmalarda kopeptinin kardiyak troponinlerle birlikte kullanımının yüksek NPD nedeniyle özellikle AMI tanısının dışlanmasında anlamlı olduğu vurgulanmıştır (115). Keller ve ark.nın (98) 1386 AKS'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, başvuru sonrası ilk 6 saat içinde TnT seviyelerinin anlamlı derecede arttığını ($p<0.001$), tersine kopeptin seviyelerinin başlangıçta pik yaptığını ve ilk 6 saat içinde düşüş gösterdiğini ($p<0.001$) bulmuşlardır. Aynı çalışmada göğüs ağrısının ilk 3 saatinde başvuran hastalarda, kopeptin-TnT kombinasyonu en yüksek prognostik güç elde edilmiş (EAA=0.900) ve NPD %92.4 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda ise kopeptinin duyarlılığı %88.5 ile hsTnT'den (%80.2) yüksek bulundu. Semptom başlangıcından sonraki ilk üç saatte kopeptinin (%94), sonraki saatlerde de hsTnT'nin (%89.6) tanı duyarlılıklarındaki artış, bu parametrelerin salınım ritmiyle uyumlu bulunmuştur. Bu da kopeptinin klinik uygulamada erken tanı imkanı sağlayabileceğini desteklemektedir. Bu dönemde miyogloblin duyarlılığı %64.5 olarak bulunmuştur. Kopeptinin göğüs ağrısından sonraki ilk saatlerde yüksek duyarlılığa sahip olması ve bu özelliği ile miyogloblinin önüne geçmesi nedeniyle yüksek özgüllüklü troponinle birlikte kullanılmaya ideal bir markırdır. Tüm hastalarda kopeptinin duyarlılığının hsTnT'den yüksek çıkması hastalarımızın %63.5'inin semptom başlangıcından sonra ilk 3 saatte başvurması ile açıklanabilir. Hem tanı duyarlılıklarının semptom başlangıcından sonraki başvuru zamanı ile gösterdiği değişiklikler hem de hsTnT'nin henüz yükselmediği dönemde kopeptin seviyelerinde gözlenen artış multi markır kullanımının önemini göstermektedir. Potocki ve ark.nın (117) 433 KAH öyküsü olan hastada AMI tanısında hsTnT duyarlılığını %93.6, kopeptinin duyarlılığını ise %75.6 olarak bulmuşlardır. Kombine kullanımları ile tanı duyarlılığı %98.7'e ulaşmıştır. Çalışmalar arasındaki farkın hasta sayılarından kaynaklanabileceği düşünüldü, ancak multimarkır yaklaşımın öneminin tüm çalışmalarda ortaya çıktığı görüldü.

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda erken risk sınıflandırması tedavinin yapılacağı ünitenin ve tedavi şeklinin seçiminde (78-80) ve prognoz

öngörüsünde yararlıdır. ACC/AHA kılavuzları da AKS'da risk sınıflandırmasının önceden ve kesin bir şekilde yapılmasını önermektedir (77). Risk sınıflandırmasında çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır ve AKS hasta yönetiminde kabul gören tek biyomarkır kardiyak troponinlerdir (54). Son birkaç yıl içinde yapılan birçok çalışmada kopeptinin prognostik değerleri araştırılmış (8, 106, 111, 117), Afzali ve ark. (111) da kopeptin seviyelerinin GRACE ve TIMI gibi klinik skorlarla korale olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda TIMI ve GRACE skorlama sistemleriyle oluşturulan risk grupları ile markır seviyeleri karşılaştırıldı. Ayrıca AMI sonrası görülme oranları oldukça yüksek olan ölüm ve KY sonlanımları ile markır seviyeleri arasında ilişki incelendi. UAP'li hastalarda istatistiksel açıdan yeterli sonlanım sayılarına ulaşamadığı için bu hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Başvuru anındaki miyolobin ve hsTnT seviyeleri ile 3.gün NTproBNP seviyeleri ile TIMI ve GRACE arasında, kopeptin seviyeleri ile sadece GRACE risk grupları arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuçlara göre hsTnT, özellikle 1 yıllık takip sonunda gelişen KY öngörüsünde anlamlı bulundu ($p=0.002$). Ancak yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip NT-proBNP'nin ROC analizinde 1 ayın sonunda gelişen KY için EAA'ı 0.830 iken 12 aylık takip sonunda EAA 0.842'ye çıkmıştır ve bu değerler tüm markırların EAA'larından yüksektir. 1. ay sonunda KY öngörüsünde hsTnT'nin EAA'ı 0.695 iken, kopeptin ile kombine edildiğinde EAA 0.764'e, başvuru anındaki glukoz değeri ile 0.800'e, NTproBNP ile 0.836'ya yükseldiği saptandı. Bir yıllık periyotta KY öngörüsünde NTproBNP'nin EAA'ı 0.842 iken, miyogloblin ile kombine edildiğinde EAA 0.861'e, hsTnT ile 0.872'ye, kopeptin ile 0.897'ye yükseldiği saptandı.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda AVP plazma konsantrasyonlarındaki artış kötü prognozla ilişkili olduğu için, AMI sonrası gelişen veya gelişecek yetmezlikleri ve bu yetmezliklere bağlı ölümlerin öngörülmesinde kopeptinin potansiyel etkili bir markır olabileceği vurgulanmaktadır (103).

Arginin vazopressinin, AMI sonrası zararlı etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- V1a resptörleri üzerinden;

- Periferik vazokonstrüksiyon yapar ki bu da afterload ve ventriküler stresin artışına neden olur.

- Miyositlerde protein sentezine neden olur ve hipertrofi meydana gelir.
- Koroner arterlerde vazokonstrüksiyone neden olur.
 - V2 reseptörleri üzerinden;
- Su tutulumuna neden olduğundan preload artışına neden olur.

Arginin vazopressin sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi gibi, AMI sonrası kötü gidişle ilişkili, diğer bir aday nörohormonal yolaktır.

Çalışmamızda mortalite öngörüsünde, hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle NT-proBNP değerleri hesaplanamadı. Diğer markırlar arasından glukoz 0.800 ile en yüksek EAA'a sahipti. Miyogloblin ve kopeptin açısından mortalite öngörüsünde anlamlı farklılık bulundu. Ancak mortalite öngörüsünde hsTnT kullanmak yerine miyogloblin-hsTnT ($p=0.002$) ve miyogloblin kullanmak yerine miyogloblin-glukoz ($p=0.02$) kullanımının daha anlamlı olduğu bulundu.

Bu çalışmada hem 1. ve 12. ay KY hem de mortalite öngörüsünde başvuru anındaki glukoz seviyeleri için duyarlılık ve özgüllükler ile EAA oldukça yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.4). Bu değerler 1. ay KY ve mortalite için hsTnT değerlerinden de yüksekti. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda hipergliseminin, diyabet öyküsünden bağımsız olarak, hastanede yatış süresi boyunca kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bu bulgumuzu desteklemektedir (91, 118-121). Decker ve ark.nın (122) yaptığı çalışmada başvuru anındaki glukoz seviyeleri ile hem yakın hem de uzun dönem (20 yıllık) mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada da STEMI'lı hastalarda başvuru kan glukoz seviyesi ile sol ventrikül fonksiyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (97). Tüm bu bilgi ve bulgular başvuru glukoz seviyelerinin AKS risk skorlama sistemlerine eklenebileceğini düşündürmüştür.

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda kopeptinin prognostik değerinin araştırıldığı ve NT-proBNP ile karşılaştırıldığı ilk tek merkezli çalışma olan LAMP (*Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide*) Çalışması'nda 980 AMI'lı hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların göğüs ağrısı sonrası 3.-5. günlerinde alınan kan örneklerinde çalışılan kopeptin ve NT-proBNP seviyeleri ile 60 gün sonundaki hasta prognozları karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre kopeptin ve NT-proBNP, KY ve ölüm için bağımsız öngörücü olarak değerlendirilmiştir. ROC analizinde EAA kopeptin

için 0.75, NT-proBNP için 0.76, her ikisi kombine edildiğinde ise 0.84 olarak bulunmuştur (8). Haehling ve ark.nın (123) koroner arter hastalığı olan 2700 hastada yaptığı kohort çalışmasında 180 günlük takip sonucunda AMI, iskemik stroke ve ölüm sonlanımları incelenmiş, serebrovasküler ve kardiyovasküler sonlanımlar için kopeptinin EAA'ı 0.703, mortalite için EAA'ı 0.770 olarak bulunmuştur. Aynı değerler Tn I için sırasıyla 0.536 ve 0.582 olarak hesaplanmıştır. Yakın zamanlarda Afzali ve ark. (111) tarafından 230 AMI'lı hastada yapılan retrospektif çalışmada ise başvuru kopeptin ile TnI seviyelerinin 180 günlük mortalite için anlamlı öngörücüler olduğu bulunmuş ve mortalite için ROC analizinde EAA kopeptin için 0.81, TnI için 0.76, kombinasyonları için 0.83 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi AMI prognoz tayininde markırların değeri bulgularımızı desteklemektedir ve multi markır kullanımının önemi ve kopeptinin prognoz öngörüsündeki katkısı paralellik arz etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmaları tamamlanıp kullanımları onaylanmış ve halen araştırma safhasında olan birçok biyomarkır vardır. Ancak bunların rolleri ve hastalık fizyopatolojilerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Biyomarkırların özellikle tanı ve prognozdeki önemlerinin yanında tedavi planlamasında yol gösterici olarak kullanımlarına yönelik çalışmaların yapılması da anlamlı olacaktır. Bu çalışmada da görüldüğü gibi biyomarkır kombinasyonları tanı ve prognoz doğruluğunu arttırmıştır. Özellikle yeni biyomarkır kopeptinin hem tanı hem de prognozdeki katkıları önemlidir. Ayrıca sonuçlarımız, ölçümü kolay ve düşük maliyetli basit glukoz testinin de kullanılan ve kullanıma aday markırlarlardan daha iyi bir prognostik markır olabileceğini desteklemektedir. Ancak biyoinformasyon desteği ve maliyet hesaplamalarıyla uygun kombinasyonların tanımlanması ve multi markır panellerinin oluşturulması için yeni çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. *Global Burden of Disease Study. Lancet.* 1997;349:1498–1504.
2. Chartterjee K. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *Hosp. Tract.* 1986;21:117-124.
3. Ravel R. *Clinical Laboratory Medicine sixth ed.* In: Manning S, (editors). *Cardiac Diseases US.* Mosby, St.Louis Missouri. 1995; p:331-34.1
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:2634–2653.
5. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327:146-150
6. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94:1291-1297.
7. Kaski JS, Holt DW. Myocardial Damage: Early Detection by Novel Biochemical Markers. In: Ravkilde J, editör. *Prognostic value of biochemical markers in ischaemic heart disease.* Dordrecht: Kluwer Academic; 1998p.11-127.
8. Sohail Q. Khan, Onkar S. Dhillon, Russell J. O'Brien, Joachim Struck, Paulene A. Quinn, Nils G. Morgenthaler, Iain B. Squire, Joan E. Davies, Andreas Bergmann and Leong L. Ng C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. *Circulation.* 2007;115:2103-2110.
9. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new

neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1921–1929.

10. Civan M. Kardiyovasküler risk faktörleri ve bazı kardiyak parametrelerle ilişkisi. *Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*. İstanbul Bilim Üniversitesi, İstanbul, 2010.
11. Jeroen J. Bax Angelo Auricchio, Helmut Baumgartner, Claudio Ceconi, Veronica Dean, Christi Deaton, Robert Fagard, Christian Funck-Brentano, David Hasdai, Arno Hoes, Juhani Knuuti, Philippe Kolh, Theresa McDonagh, Cyril Moulin, Don Poldermans, Bogdan A. Popescu, Zeljko Reiner, Udo Sechtem, Per Anton Sirnes, Adam Torbicki, Alec Vahanian, Stephan Windecker. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2011;39:73-128.
12. Kuhn F, Mohler ER, Satler E. Effects of high density lipoprotein on acetylcholine induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol*. 1991;68:1425-1430.
13. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:18-209.
14. Cecil Russell L. Cecil Essentials of Medicine. In: Andreoli T.E., Carpenter C.C.J., Griggs R.C., Loscalzo J., editors. W.B. Saunders Company; 2002.p.79-99.

15. Onat A., Dursunoğlu D., Kahraman G., Ökçün B., Dönmez K., Keleş İ., Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5 Yıllık Takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1996;24;8-15.
16. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J., Ebrahim S., Faergeman O., Graham I., Mancina G., Cats VM., Orth-Gomer K., Perk J., Pyörälä K., Rodicio JL., Sans S., Sansoy V., Sechtem U., Silber S., Thomsen T., Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force Of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004;97:1019-1030.
17. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326(5):310-318.
18. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104(3):365-372.
19. Witztum JL, Berliner JA: Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1998;9:441-448.
20. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, Hodis HN, Chisolm GM, Sevanian A. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998;18:1885-1894.
21. Tabas I. Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 1999;19:123-139.
22. Corti R, Fuster V, Badimon JJ, Hutter R, Fayad ZA. New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:181-195.
23. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(4):383-389.

24. Webster MWI, Chesebro JH, Smith HC. Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:218.
25. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-1275.
26. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma II. Baskı. ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş. 2001.
27. Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J, Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J.* 1993;69:377-381.
28. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
29. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis.* 1999;147:3-10.
30. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation.* 2003;108(14):1664-1672.

31. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-1778.
32. Luscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7(4):234-240.
33. Chen L, Chester MR, Crook R, Kaski JC. Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):597-603.
34. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuéllar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V, Fallon JT. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996;94(12):3090-3097.
35. Fosang AJ, Smith PJ. Human genetics: to clot or not. *Nature*. 2001;413:475-476.
36. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, Weiss JL, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont PJ. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1090-1094.
37. Davies MJ. Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis: the Paul Dudley White Lecture, 1995. *Circulation*. 1996;94: 2013–2020.

38. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657–671.
39. Peter Libby, Pierre Theroux. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111:3481-3488.
40. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82:II38-46.
41. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95:594–599.
42. Amit Kumar, and Christopher P. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917-938.
43. Elisaf, M. The Treatment of Coronary Heart Disease: An Update: Part 1: An Overview of the Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(1):18-26.
44. Yalçın M. Koroner risk faktörlerinin ve kardiyovasküler risk skorumlarının koroner aterosklerozu öngörmek için yeri ve ateroskleroz ziddiyeti ile ilişkilerinin karşılaştırılması. *Kardiyoloji Servis Şefliği Tıpta Uzmanlık Tezi*. Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul, 2007.
45. Alaybeyoğlu ÜŞ. Acil Servise başvuran ve akut koroner sendrom düşünülen hastalarda troponin T ve high sensitive troponin T değerlerinin karşılaştırılması. *Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2011.
46. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90:248–253.
47. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012–1017

48. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.
49. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226–235.
50. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit.. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart.* 2001;85:133-42.
51. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-1840.
52. Burtis C.A, Ashwood E.R. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. İç:Fred S. Apple,editör. Kardiyak fonksiyon. Palme Yayıncılık;2005.p682-697.
53. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, Hamilton C, Gerlach JW, Walsh RA. A rapid diagnostic and treatment center for patient with chest pain in emergency department. *Ann Emerg Med.* 1995; 25:1-8.
54. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8:34-44.
55. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of

- Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-969.
56. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem.* 1995;41:1710-1715.
 57. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem.* 1998; 44:1919-1924.
 58. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl Med.* 1997;337:1648-1653.
 59. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hauser J, Kalas J, Apple FS. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and cardiac troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med.* 1997;4:13-21.
 60. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of laboratory practice: recommendations for use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem.* 1999;45:1414-1423.
 61. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem.* 1997;43:2047-2051.
 62. Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, Apple FS. Implementation of cardiac troponin I for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;138:798-800.
 63. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assay. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(9):858-867.

64. Reichlin T, Holchholzer W, Basetti S, Steuer S, Stetzig C, Hartwiger S. Diagnosis of acute myocardial infarction using more sensitive troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-867.
65. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin result on presentation. *Clin Chem.* 2010;56(4):642-650.
66. Giannitsis E, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. Analytical Validation of a High Sensitive Cardiac Troponin T Assay. *Clin Chem.* 2010;56(2),254-261.
67. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55(7):1303-1306.
68. Giannitsis E, Katus HA. Current recommendations for interpretation of highly sensitive troponin T assay for diagnostic, therapeutic and prognostic purposes in patients with NSTEMI. *European Cardiology.* 2010;5(2):44-7.
69. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Münzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(9):868-877.
70. White HD. Higher sensitivity troponin levels in community: What do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am Heart J.* 2010;159(6):933-936.
71. Atiye Ç, Yusuf T. Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiol.* 2004;17(2):81-85
72. Buch P, Rasmussen S, Gislason GH, Rasmussen JN, Kober L, Gadsboll N, Stender S, Madsen M, Torp-Pedersen C, Abildstrom SZ. Temporal decline in the prognostic impact of a recurrent acute myocardial infarction 1985 to 2002. *Heart.* 2007;93:210–215.

73. Frans Van de Werf, Bafłkan, Jeroen Bax, Amadeo Betriu, Carina Blomstrom-Lundqvist, Filippo Crea, Volkmar Falk, Gerasimos Filippatos, Keith Fox, Kurt Huber, Adnan Kastrati, Annika Rosengren, P. Gabriel Steg, Marco Tubaro, Freek Verheugt, Franz Weidinge, Michael Weis. Israrcı ST-segment yükselmesi bulunan hastalarda Akut Miyokard İnfarktüsü (AKS) tedavisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2009;37:1-36.
74. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362:2155–2165.
75. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriç A,avallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999;281:707–713.
76. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27:2285–2293.
77. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation.* 1994;89:1545–1556.
78. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2001-2006.
79. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of Creactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a

- comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535–1542.
80. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460–1465.
 81. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835–842.
 82. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345–2353.
 83. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PJ, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291:2727–2733.
 84. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponin 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;286(19):2405-2412.
 85. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E.

- Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1342-1349.
86. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003;108(3):275-281.
 87. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1014-1021.
 88. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, Gibson CM, Antman EM, Braunwald E. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):335-339.
 89. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology.* 1994;85(5):334-340.
 90. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2008;117:1610-1619.
 91. Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC, Diaz R, Afzal R, Xavier D, Zhu J, Pais P, Lisheng L, Kazmi KA, Zubaid M, Piegas LS, Widimsky P, Budaj A, Avezum A, Yusuf S. Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2009;157:763-770.

92. Oswald GA, Smith CC, Delamothe AP, Betteridge DJ, Yudkin JS. Raised concentrations of glucose and adrenaline and increased in vivo platelet activation after myocardial infarction. *Br Heart J*. 1988;59:663-671.
93. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:917-922.
94. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15:533-551.
95. Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1983;2:419-422.
96. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:2097-2104.
97. Ege M., Güray Ü., Güray Y., Yılmaz M. B., Demirkan B., Şaşmaz A., Korkmaz Ş. Relationship between TIMI frame count and admission glucose values in acute ST elevation myocardial infarction patients who underwent successful primary percutaneous intervention. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11(3):213-217.
98. Till Keller, Stergios Tzikas, Tanja Zeller. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2096–2106.
99. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur. J. Biochem*. 1972;28:334-339.
100. de Bree FM, Burbach JP. Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains. *Cell Mol Neurobiol*. 1998;18:173–191.
101. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*. 2004;43(25):8191-8203.

102. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52:112–119.
103. Morgenthaler N G., Struck J., Jochberger S., Dunser M. W. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(2):43-49.
104. Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J. Clin. Invest*. 1973;52:2340–2352.
105. Katan M, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Critical Care*. 2008,12:117.
106. Adriaan A. Voors, Stephan von Haehling, Stefan D. C-terminal provasopressin copeptin is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *European Heart Journal*. 2009;30:1187–1194.
107. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547–1557.
108. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U: Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000,355:688-700.
109. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, Todaro TG, Vahanian A, Van de Werf F. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:43–51.
110. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367:569–578.

111. Afzali D, Erren M, Pavenstädt HJ, Vollert JO, Hertel S, Waltenberger J, Reinecke H, Lebiedz P. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2013. May 23. [Epub ahead of print].
112. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000;102:2031-2037.
113. Tiemann O. Variations in hospitalisation costs for acute myocardial infarction - a comparison across Europe. *Health Econ.* 2008;17(1 Suppl):33-45.
114. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999–3054.
115. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:60–68.
116. Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, Hillege HL, Struck J, Masson S, Vago T, Anker SD, van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, de Smet BJ. Comparison of temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:1069–1076.
117. Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Drexler B, Stelzig C, Freese M, Winkler K, Haaf P, Balmelli C, Hochholzer W, Osswald S, Mueller C. Diagnostic and prognostic

- impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart*. 2012; 98:558–565.
118. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van 't Hof AW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124:704-711.
 119. de Mulder M, Cornel JH, van der Ploeg T, Boersma E, Umans VA. Elevated admission glucose is associated with increased long-term mortality in myocardial infarction patients, irrespective of the initially applied reperfusion strategy. *Am Heart J*. 2010;160:412-419.
 120. Beck JA, Meisinger C, Heier M, Kuch B, Hormann A, Greschik C, Koenig W. Effect of blood glucose concentrations on admission in nondiabetic versus diabetic patients with first acute myocardial infarction on short- and long-term mortality. *Am J Cardiol*. 2009;104:1607-1612.
 121. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 2008;117:1018-1027.
 122. Deckers JW, van Domburg RT, Akkerhuis M, Nauta ST, Jaap W. Deckers, Ron T. van Domburg, Martijn Akkerhuis, and Sjoerd T. Nauta Relation of Admission Glucose Levels, Short- and Long-Term (20-Year) Mortality After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2013;115:1422-1427.
 123. von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hartmann O, Doehner W, Stellos K, Wurster T, Schuster A, Nagel E, Gawaz M, Bigalke B. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2012;162(1):27-32.

