

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**GÖĞÜS AĞRILI HASTALARDA**  
**SCUBE-1 DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aynur ŞAHİN**

**Trabzon - 2012**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**GÖĞÜS AĞRILI HASTALARDA**  
**SCUBE-1 DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aynur ŞAHİN**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Süha TÜRKMEN**

**Trabzon – 2012**

## **TEŐEKKÖR**

Bu zorlu asistanlık yıllarımda desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen aileme, tez hocam Sũha TÖRKMEN'e ve diğer değerli hocalarıma, sevgili arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>II</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>III</b>
<b>GRAFİKLER LİSTESİ</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>VIII</b>
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Göğüs Ağrısı ( Anjina Pektoris).....	2
2.1.1. Tanımı .....	2
2.1.2. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi.....	2
2.1.3. Anjina Pektorisin Sınıflandırılması .....	2
2.1.4. Göğüs Ağrısı Nedenleri ve Ayırıcı Tanı .....	3
2.2. Akut Koroner Sendrom.....	4
2.2.1. Genel Bilgiler ve Sınıflama.....	4
2.2.1.1. Kararsız Anjina Pektoris ve NonST Eleavasyonlu Miyokart İnfarktüs .....	4
2.2.1.2. ST Eleavasyonlu Miyokart İnfarktüsü .....	5
2.2.2. Akut Koroner Sendrom Kliniği .....	5
2.2.3. Akut Koroner Sendromda Kardiyak Belirteçler .....	6
2.2.3.1. Miyoglobin.....	7
2.2.3.2. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri .....	7
2.2.3.3. Troponinler.....	8
2.2.3.4. Yeni Belirteçler .....	10
2.3. SCUBE.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	12
3.1. Dahil edilme kriterleri:.....	12

3.2.	Hariç tutma kriterleri:.....	12
3.3.	Çalışma Gruplarının Oluşturulması .....	12
3.4.	Veri Toplanması .....	13
3.5.	Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması .....	13
3.6.	Komplikasyonları izlemi.....	14
3.7.	İstatiksel Analiz .....	14
4.	BULGULAR.....	15
5.	TARTIŞMA .....	20
6.	SONUÇ .....	23
7.	ÖZET .....	24
8.	SUMMARY .....	25
	KAYNAKLAR.....	26

## GRAFİKLER LİSTESİ

**Grafik 1:** Kontrol Grubu ve Hasta Grubunun 6. saat Ortalama SCUBE1 Değerleri ..... 18

**Grafik 2:** Kontrol Grubu ve Hasta Grubunun 12. saat Ortalama SCUBE1 Değerleri ..... 19

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1 SCUBE-1 moleküler analizi .....	11
---	----

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> AKS'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar: (11) .....	3
<b>Tablo 2.</b> Braunwald' ın UAP Sınıflaması .....	5
<b>Tablo 3.</b> Hücre içi yerleşimlerine göre kardiyak belirteçler .....	7
<b>Tablo 4:</b> Miyokart infarktüsünde biyokimyasal belirteçlerin kanda yükselmesi zamanı .....	8
<b>Tablo 5:</b> Troponin artışı bulunan nonkoroner nedenler (29) .....	8
<b>Tablo 6:</b> Hariç Tutma Kriterleri.....	15
<b>Tablo 7:</b> Çalışma Grubunun Klinik ve Demografik Karakteristikleri .....	16
<b>Tablo 8:</b> Hastaların Laboratuvar Değerleri ile 6. ve 12. saat SCUBE1 Değerleri Arasındaki İlişki .....	17
<b>Tablo 9.</b> Çalışma ve Kontrol Grubunun 6. saat Ortalama SCUBE1 ve p Değerleri .....	18
<b>Tablo 10.</b> Çalışma ve Kontrol Grubunun Ortalama 12. Saat SCUBE1 ve p Değerleri .....	19



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AKS</b>	Akut koroner sendrom
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>CK</b>	Kreatin kinaz
<b>CK-MB</b>	Kreatin kinaz miyokardiyal band
<b>SCUBE1</b>	Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein
<b>UAP</b>	Unstabil anjina
<b>AP</b>	Anjina pektoris
<b>CCS</b>	Kanada Kalp Derneği
<b>GTN</b>	Nitrogliserin
<b>NSTEMI</b>	ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü
<b>STEMI</b>	ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü
<b>MHC</b>	Miyozin ağır zinciri
<b>MLC</b>	Miyozin hafif zinciri
<b>MI</b>	Miyokart İnfarktüsü
<b>ML</b>	Mililitre
<b>P</b>	İstatistiksel Olarak Anlamlı Değer
<b>SPSS</b>	İstatistical Package For The Social Sciences
<b>N (n)</b>	Hasta Sayısı

## 1. GİRİŞ

Göğüs ağrısı şikayeti acil servislere en sık başvuru nedenlerinden biridir. Göğüs ağrısı olan hastalar hem Avrupa hem de Amerika'da tıbbi nedenlerle acilen yatırılanların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran hastaların % 30-40'nın akut koroner sendromlu (AKS) hastaların oluşturduğu bildirilmektedir (1). Çok sık görülen kuşkulu göğüs ağrısı içinden AKS hastalarının ayırımı, belirgin semptomu olmayan veya elektrokardiografik (EKG) belirtileri olmayanlarda tanısal açıdan zorluklar yaratmaktadır.

Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların erken tanısı acil serviste konulmalı ve prognozu belirlenmelidir. Hekimin deneyimi, EKG ve biyokimyasal parametrelere rağmen yaklaşık % 3-5 hasta acil servislerden yanlış tanı ile taburcu edilmektedirler. AKS; miyokardiyal iskemiye destekleyen bulguların varlığı, serum biyokimyasal parametrelerde yükselme ve EKG değişikliği ile kendini gösterebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre bu üç bulgudan en az ikisinin bulunması AKS tanısı için gereklidir.

Ekokardiyografi (EKO), sintigrafi ve anjiyografi gibi tanısal yaklaşımların, yüksek maliyetli olmaları ve her merkezde bulunmamaları nedeniyle biyokimyasal parametrelerin önemi artmaktadır. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde kreatin kinaz (CK) , kreatin kinaz miyokardiyal band (CK-MB) ve troponin gibi birçok biyokimyasal parametre kullanılmaktadır (2). Ancak gerek spesifite, gerek sensitivite sorunları ve gerekse de kanda tespit edilebilir düzeye ulaşmalarında ki gecikmeler nedeniyle yeni ve daha kullanışlı biyokimyasal parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu amaçla literatürde birçok yeni biyokimyasal parametre üzerinde çalışılmaktadır. Bu parametrelerden birisi de Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE1) dir. SCUBE1 yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenezis süresince belirlenen hücre yüzey proteini'dir.

Bu çalışmanın amacı, göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran özellikle kardiyak belirteç yükselmeyen unstabil anjinalı (UAP) hastalarda SCUBE-1 proteininin tanısal değerinin araştırılmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Göğüs Ağrısı ( Anjina Pektoris)**

#### **2.1.1. Tanımı**

Anjina pektoris (AP) Yunanca ‘ankhon’ (boğucu) ve Latince ‘pektus’ (göğüs) kelimelerinden gelen, miyokard iskemisi sonucu gelişen sendromu anlatan bir terimdir. Miyokard iskemisin klinik göstergesidir. Koroner arterlerin miyokardın oksijen ihtiyacını karşılayamaması durumunda miyokarda oluşan, bu bölgedeki sempatik sinir alıcılarını uyarmasıyla ortaya çıkan ve klinikte göğsün ortasına yerleşik baskı, sıkışma ve yanma ile gösteren bir belirtidir (3).

#### **2.1.2. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi**

Visseral ve somatik afferent ağrı liflerinin uyarılması iki farklı ağrı sendromunu oluşturmaktadır. Paryetal plevra ve dermis somatik ağrı lifleri tarafından innerve edilirken, bu ağrı liflerinden kaynaklanan ağrı iyi lokalize edilip, kolay tanımlanır ve daha keskin hissedilirler. Visseral ağrı lifleri; visseral plevra, kan damarları, kalp ve özefagus gibi iç organlarda bulunurlar. Visseral ağrı sıklıkla rahatsızlık hissi, ağırlık veya sızlama şeklinde tanımlanır ve visseral liflerden kaynaklanan ağrının tanımlanması, lokalize edilmesi zordur. Örneğin; diyafram irritasyonu omuz ağrısı ile gelirken, miyokardiyal ağrı kol ağrısı ile başvurabilmektedir (4).

Yaş, cins, komorbidite, alkol, ilaçlar ile çok sayıda fizyolojik, psikolojik ve kültürel faktörler ağrının algılanmasını ve tarif edilmesini etkilemektedir (5).

#### **2.1.3 Anjina Pektorisin Sınıflandırılması**

Anjina şiddetinin değerlendirilmesinde Kanada Kalp Derneğinin (CCS) sınıflaması kullanılmaktadır (6, 7, 8, 9).

**Sınıf I:** Ağır aktivitede kısıtlama: Yürümek veya merdiven çıkmak gibi sıradan aktiviteler anjinaya yol açmaz. Anjina zorlu, hızlı veya uzamış egzersiz sırasında ortaya çıkar.

**Sınıf II:** Günlük aktivitede hafif kısıtlanma: Anjina hızlı yürümek yada merdiven,

yokuş çıkmak; rüzgarda, yemek sonrası, soğukta veya duygusal baskı altında iken yürümek yada merdiven çıkmakla veya yalnızca uykudan uyandıktan sonraki ilk saatlerde olur.

**Sınıf III:** Günlük fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma: Düz yolda normal hızda 100 metre yürümek ya da bir kat merdiven çıkmak anjinayı presipite edebilir.

**Sınıf IV:** En küçük fizik aktiviteyle hatta istirahatte bile anjina mevcuttur.

#### 2.1.4. Göğüs Ağrısı Nedenleri ve Ayırıcı Tanı

Göğüs ağrısı kalp hastalıklarının en sık rastlanan belirtilerinden biridir. Bu şikayetle başvuran hastalarda ağrının kardiyak mı yoksa nonkardiyak olduğunu ayırt etmek güç olmaktadır. Göğüs anatomisinde yer alan özefagus, kas, kemik, akciğer ve deri kaynaklı lezyonlar göğüs ağrısına sebep olmaktadır. Kardiyak iskemi düşünülerek acile başvuran hastaların % 50'sinde kalp dışı bir teşhis konulmaktadır (10). Bunlardan bazıları aort diseksiyonu, masif pulmoner emboli, tansiyon pnömotoraks olabilir. Tablo 1'de AKS ayırıcı tanıları gösterilmiştir.

**Tablo 1:** AKS'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar: (11)

<p><b>- Vasküler nedenler:</b></p> <p>Aort diseksiyonu, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon,</p> <p><b>- Gastrointestinal nedenler:</b></p> <p>Özefagus rüptürü, özefagial reflü veya spazm, Mallory-Weiss Sendromu, biliyer kolik,</p> <p><b>- Kas-iskelet sistemine bağlı nedenler:</b></p> <p>Kostokondrit, interkostal kas gerilmesi, servikal- torasik omurilik problemleri,</p> <p><b>- Pulmoner nedenler:</b></p> <p>Plevral irritasyon, pnömotorax, pnömomediastinum</p> <p><b>- Perikardit</b></p> <p><b>- Kapak hastalıkları</b></p> <p><b>- Herpes zoster</b></p>
--

## 2.2. Akut Koroner Sendrom

### 2.2.1. Genel Bilgiler ve Sınıflama

Akut koroner sendrom; miyokardın kan akımının bozulması sonucu ortaya çıkan akut göğüs ağrısı veya miyokardiyal iskeminin diğer semptomları ve miyokard iskemisine bağlı elektrokardiyografik değişikliklerin de genellikle eşlik ettiği klinik tabloları tanımlamaktadır. Unstabil anjina pektoris (UAP), ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI), ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ani kardiyak ölümü içeren trombotik koroner arter hastalığına bağlı gelişen bir dizi olayı ifade eder (12).

Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte hastane taburculuk verilerine göre ABD’de 2001 yılında 1680000 hasta AKS tanısı ile izlenmiştir (13). Hastane dışında gerçekleşen ani kardiyak ölümlerin yaklaşık %50-75’i AKS’dan kaynaklanmaktadır (14,15). Avrupa ülkelerinde tanı ve tedavideki gelişmeler ile yaşam tarzının değişmesiyle koroner kalp hastalığına bağlı ölümler azalmıştır. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde kalp hastalıkları ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır (16). AKS’ da amacımız erken tanı ve uygun tedavi stratejisi ile birlikte mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

#### 2.2.1.1. Kararsız Anjina Pektoris ve NonST Eleavasyonlu Miyokart İnfarktüs

Kararsız anjina üç özellikten en az birini içeren göğüs ağrısı olarak tanımlanır:

- 1- İstirahat halinde başlayan (veya minimal egzersizle) ve nitrogliserin verilmezse 20 dakikadan uzun süren ağrı
- 2- Yeni başlayan (son 1 ay içerisinde) şiddetli bir ağrı
- 3- Kreşendo tarzı, öncekilerden daha sık uzamış göğüs ağrısı varsa ve kardiyak belirteçler normale UAP tanısı konulur. Şayet serum kardiyak belirteçlerinde yükselme varsa NonST elevasyonlu Mİ (NSTEMİ) tanısı konur.

UAP/NSTEMİ heterojen bir hasta grubunu kapsadığı için klinik özelliklere dayanan sınıflama şekilleri daha kullanışlıdır. Bu amaçla Braunwald sınıflaması sıklıkla tercih edilmektedir (tablo2 ). Braunwald sınıflamasına göre 1 yılda ölüm ya da MI en sık sınıf IIIC’de ve yaklaşık % 18,5 olarak belirtilmektedir (17).

**Tablo 2.** Braunwald' ın UAP Sınıflaması

Sınıflama		A. İkincil anjina	B. Primer anjina	C. MI Sonrası (post infarktüs) (< 2 hafta)
<b>I</b>	<b>Yeni başlangıç, şiddetli veya artan şiddette anjina</b>	IA	IB	IC
<b>II</b>	<b>Subakut istirahat anjinası (&gt;48 saat önce)</b>	IIA	IIB	IIC
<b>III</b>	<b>Akut istirahat anjinası (48 saat içinde)</b>	IIIA	IIIB	IIIC

UAP/NSTEMİ spesifik bir hastalık olmaktan çok klinik bir sendrom olduğu için etiyolojik bir yaklaşım önerilmiştir. UAP/NSTEMİ gelişimine yol açan beş patofizyolojik yol vardır. Bunlar ;

1. Plak rüptürü veya tıkanıklığa yol açmayan trombüs üzerinde lezyon (en sık sebebi)
2. Dinamik daralma (prinzmetal) anjina olarak adlandırılan epikardiyal arterde spazm oluşu veya küçük muskuler koroner arterde daralma
3. İlerleyici mekanik daralma
4. İnflamasyon, infeksiyon veya her ikisi birden
5. Artmış miyokard ihtiyacı veya azalmış oksijen sunumuna bağlı sekonder kararsız anjina (17)

#### **2.2.1.2. ST Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü**

ST yüksekliği ile seyreden AKS'dur. STEMI' de trombüs koroner arteri tam olarak tıkamakta ve oluşan nekroz transmural olmaktadır. NSTEMI gibi kardiyak biyokimyasal markerlar olan troponin ve CK-MB'nin kandaki seviyeleri belli bir süre sonra artmaya başlar (18).

#### **2.2.2. Akut Koroner Sendrom Kliniği**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzlarına göre aşağıda bahsedilen üç kriterden en az ikisinin varlığı AKS tanısı için gereklidir (19).

1. Seri olarak çekilen elektrokardiyografilerde (EKG) deęişiklikleri
2. İskemik tipte göğüs ağrısı ve/veya göğüste rahatsızlık hissi
3. Serum kardiyak belirteçlerinde karakteristik yükselme.

AKS düşünölen hastanın başvurusu esnasında detaylı ve hedefe yönelik bir hikaye, fizik muayene ve EKG sonrası tanısai testlere başvurularak (kardiyak belirteçler, görüntöleme yöntemleri) kesin tanının bir an önce konulması acil servis doktorunun en önemli görevlerinden biridir (20).

### **2.2.3. Akut Koroner Sendromda Kardiyak Belirteçler**

Acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran ve sonrasında MI geçirdiği gösterilen hastaların yaklaşık yarısında EKG özğün olmayan değişiklikler gösterir. Bu nedenle hastaların büyük çoğunluğunda klinisyen periyodik aralıklarla serum kardiyak belirteçlerine bakarak MI tanısı koymak ya da ekarte etmek zorunda kalır

Miyositler nekrotik hale geldikçe sarkolemmal membranın bütönlüğü bozulur ve intrasellöler makromoleküller (serum kardiyak belirteçleri) kardiyak interstisyuma ve sonunda infarkt bölgesindeki mikravaskölator yolla lenfatiklere sızmaya başlar. Periferik kanda kardiyak belirteçlerin belirmesi intrasellöler yerleşim, molekül ağırlığı, bölgesel kan akımı, lenf akımı ve kandan eliminasyon hızı gibi faktörlere bağlıdır (21). Kardiyak belirteçlerin hücre içi yerleşimleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Hücre içi yerleşimlerine göre kardiyak belirteçler

<b>SİTOZOLİK</b>	<b>SİTOZOLİK VE YAPISAL</b>	<b>YAPISAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CK</li> <li>• CK-MB</li> <li>• LDH</li> <li>• Kalsiyum bağlayan protein S100a</li> <li>• Miyoglobin</li> <li>• H-FABP</li> <li>• Glikojen fosforilaz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cTnT</li> <li>• cTnI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miyozin ağır zinciri (MHC)</li> <li>• Miyozin hafif zinciri (MLC)</li> </ul>

### **2.2.3.1. Miyoglobin**

Kalp ve iskelet kasında bulunur. AMI tanısında kullanılan eski belirteçlerdendir. Miyokard infarktüsünde hızla salınır ve hızla böbreklerden atılır. Böylece renal fonksiyondaki anormallikler miyoglobin düzeyini önemli ölçüde artırır. AMI'ın başlangıcından sonra en erken miyoglobin yükselir. İnfarkt büyüklüğünü ve reperfüzyonu değerlendirmede faydalıdır.

Miyoglobin nekrotik miyokardiyumda CK-MB den daha erken salınır ve 1-2 saat içinde dolaşımda artmış seviyeleri tespit edilebilir. 6-9 saatte pik yapar. Serumdaki yüksekliği kısa sürer (24 saat). Reperfüzyonu takiben çok ani yükselme gösterir.

Miyoglobinin miyokard hasarını belirlemede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen kardiyak spesifitesinin düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü, diagnostik olmayan EKG ile başvuran iskemik göğüs ağrılı hastalarda AMI tanısı koymada yeterli değildir (22, 23).

### **2.2.3.2. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri**

CK adenosin trifosfat (ATP) ile kreatin arasında yüksek enerjili fosfat bağının geri dönüşlü olarak transferini katalize eder ve aslen geçici enerji tamponu olarak görev yapar. Dimerik bir moleküldür ve B (beyin) ve M (kas) alt birimleri vardır, üç izoforma sahiptir:



CK-BB, CK-MB ve CK-MM. Normal miyokardın CK-MB aktivitesi ise iskelet kasıyla aynıdır (24). Bu nedenle tanısal duyarlılığı düşüktür. CK-MB ölçümleri miyokard hasarı için spesifik olmakla birlikte iskelet kasında yaklaşık %3 oranında CK- MB izoenzimi de bulunabilmektedir. Bu nedenle kardiyak spesifiteyi artırmak amacıyla bir CK-MB rölatif indeksi kullanılması önerilmiştir (25):

$$\underline{CK-MB \text{ indeksi} = (CK-MB / Total CK) \times 100}$$

Bazı araştırmacılar CK-MB indeksinin %2.5' in üzerinde olmasının miyokard hasarı lehine bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (25). Ancak yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarda miyokard hasarına bağlı CK-MB yükselmesinin %2 kadar düşük oranlarda bile olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca CK-MB indeksi iskelet kası hasarına bağlı olarak yüksek düzeyde CK varlığında, kronik iskelet kası hasarına bağlı olarak kas dokusunda artmış miktarda CK-MB salınımında yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir (26, 27).

CK-MB pik serum değerlerine 24 saatte yükselir ve 2-3 gün içinde normale döner. Bu nedenle 4-6 saatte bir kardiyak enzim takibi yapılması uygun yaklaşımdır (26). Sonuç olarak başka birçok durumda da serum CK-MB değerleri yükselmektedir (kas hastalıkları, travma, renal klirensin düşük olduğu durumlar, peripartum evre, bazı akciğer, tiroid ve prostat tümörleri, vb.) (28). CK-MB kalbe özgün değildir ve ideal bir belirteç değildir.

### **2.2.3.3. Troponinler**

Troponinler, iskelet ve kalp kasında aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinlerin; troponin I (TnI), troponin T (TnT) ve troponin C olmak üzere üç alt grubu vardır. TnT ve TnI miyokard hasarı için tercih edilmektedir. Çünkü CK veya izoenzimi CK-MB gibi kardiyak enzimlere göre daha özgül ve daha duyarlıdır. Bu ortamda miyogloblin miyokard hücre hasarının saptanmasına olanak sağlayacak özgüllükte ve duyarlılıkta değildir ve bu nedenle rutin tanı ve risk sınıflandırılmasında önerilmemektedir (29).

Kardiyak troponinlerdeki artışın, tipik olarak yırtılmış bir plaktaki trombositin zengin trombüslerin distal embolisinden kaynaklanan geri dönüşümsüz miyokard hücre nekrozunu yansıttığı tahmin edilmektedir. Buna göre troponinler aktif trombüs

oluşumunun yardımcı belirteci olarak kabul edilebilir.

MI ve ölüm bakımından kısa dönemli sonlanım için tahmin etmeni olarak troponinler en iyi biyobelirteçlerdir (30-32). Uzun dönem içinde troponin düzeylerinin prognostik değeri doğrulanmıştır.

Kardiyak troponin T (TnT) ve troponin I (TnI) miyokard hasarını izleyen 4-6. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 12-24. saatte ulaşır (33). Yaklaşık 7-10 gün yüksek kalmaktadırlar. Kardiyak belirteçlerin kanda yükselme zamanları tablo 4'de gösterilmiştir. Troponin yüksekliği yapan nedenler tablo 5 'de belirtilmiştir (34).

**Tablo 4:** Miyokart infarktüsünde biyokimyasal belirteçlerin kanda yükselmesi zamanı

Belirteç	Yükselmeye başlama zamanı	Zirve zamanı	Bazale dönüş zamanı
Miyogloblin	1-4 saat	6-7 saat	24 saat
Troponin I	3-12 saat	24 saat	5-10 gün
Troponin T	3-12 saat	12-48 saat	5-14 gün
CK	4-6 saat	12-24 saat	2-3 gün
CK-MB4-	6 saat	24 saat	2-3 gün

**Tablo 5:** Troponin artışı bulunan nonkoroner nedenler (29)

Pulmoner emboli,pulmoner hipertansiyon
Apikal balonlaşma sendromu
Aort diseksiyonu
Hipertrofik kardiyomyopati
Yanıklar özellikle beden yüzey alanının >%30 fazla etkileyen yanıklar
Rabdomiyoliz
Renal yetersizlik
Kardiyak kontüzyon veya diğer travmalar
Hipotiroidi
Taşı-bradi aritmiler
Myokardit
İnme,sak
İlaç toksisitesi, örnek: adriamisin, 5-fluorourasil, Herceptin, yılan zehirleri
Solunum yetersizliği veya sepsis gibi kritik hastalıklar

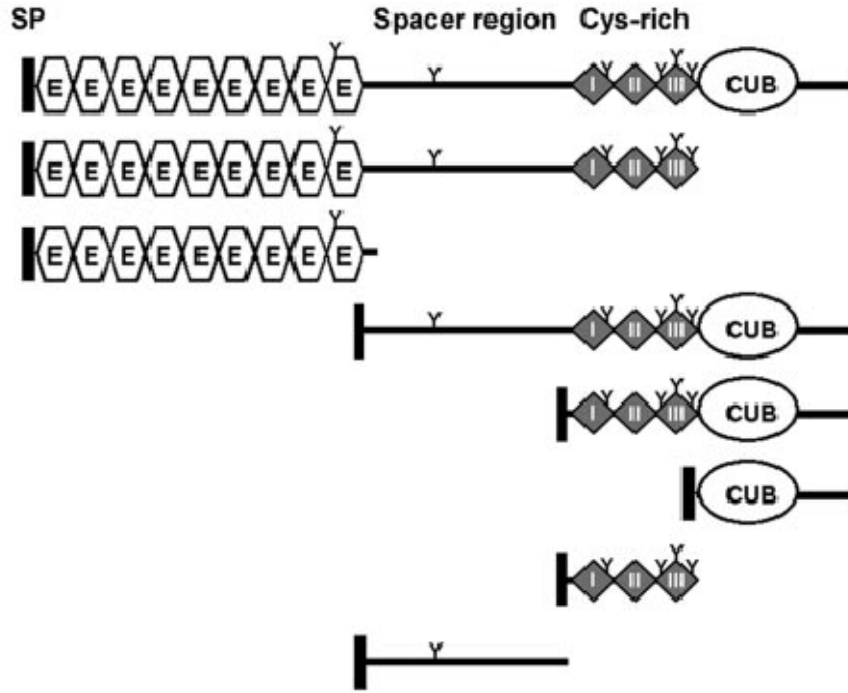
#### 2.2.3.4. Yeni Belirteçler

AKS erken tanısı için son dönemde öne sürülen glikojen fosforilaz izoenzim BB (GP-BB), yağ asidi bağlayan protein, fosfogliserik asit mutaz izoenzim MB, enolas izoenzim alpha beta, S100, anneksin V, myeloperoksidaz, metal protein 9, çözünür CD40 ligand ve plasental büyüme faktör, iskemi modifiye albümin gibi birçok biyokimyasal belirtecin bu konuda ümit vaat ettiği gösterilmiştir. Klinik ve laboratuvar pratiğinde de rutin tetkikler arasına katılabilmesi ve ticari açıdan geliştirilebilmeleri için daha geniş platformlarda değerlendirilmeleri gerekmektedir (35). B signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein 1 (SCUBE1) yeni belirteçlerden bu çalışmada değerlendirilecektir.

#### 2.3. SCUBE

SCUBE1 [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein 1] yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir. Bu genler yaklaşık 1000 aminoasit kodlamaktadırlar. SCUBE1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur (36). Şekil 1' de gösterilmiştir.

Ancak etkisi ve biyolojik fonksiyonu hakkında bilinenler azdır. Bu güne kadar 3 farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE1, SCUBE2 ve SCUBE3 olarak isimlendirilmiştir (37-38). SCUBE genleri, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında ekstremite tomurcukları dahil gelişmekte olan çeşitli dokulardan ağırlıklı olarak ekspresyonu gösterilmiştir ve bu proteinin gelişim sürecinde önemli roller oynayabileceğini anlamına gelebilir. Emriyonik ekspresyona ek olarak, SCUBE1'in endotelyum ve plateletlerde eksprese olduğu bulunmuştur (39).



**Şekil-1** SCUBE-1 moleküler analizi (36)

Bu moleküller inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır. EGF benzeri tekrarlar yapışkan etkileşime aracılık eder. SCUBE1'in yeni platelet endotelyal adezyon molekülü olabileceği ve kardiyovasküler biyolojide patolojik rolü olabileceği düşünülmektedir (39).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Göğüs ağrılı hastalarda SCUBE-1 proteininin tanısal değerini araştırmayı amaçlayan bu çalışma prospektif, tek merkezli klinik bir çalışmadır. Çalışma için 15 Haziran 2011 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onay alındı. Onay alınmasından sonra 5 ay süreyle Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisine başvuran hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı.

#### **3.1. Dahil edilme kriterleri:**

18 yaş üzeri olan, tipik veya atipik göğüs ağrısı ile acil servise başvuran, çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam verenler dahil edildi.

#### **3.2. Hariç tutma kriterleri:**

Son dönem böbrek yetmezliği, ileri karaciğer yetmezliği, dekompanse kalp yetmezliği, bilinen veya şüpheli kronik inflamatuvar veya neoplastik hastalık, son 3 ayda geçirilmiş majör cerrahi girişim veya majör travma, serebral iskemi, akut mezenter iskemi, periferik damar hastalığı, çalışmaya katılma için rıza göstermeyen hastalar bu çalışmadan dışlandı.

#### **3.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Çalışmamızda, acil servise göğüs ağrısı nedeni ile başvuran ve dahil edilme kriterlerine uyan bütün hastalar “başvuru EKG bulgularına” ve “kesin tanılarına” göre iki farklı şekilde gruplandırıldı.

1. Başvuru EKG bulgularına göre; acil servise başvuran hastaların çekilen ilk EKG’lerindeki özellikler dikkate alınarak üç alt grup oluşturuldu. Bu gruplar;
  - a. STEMI grubu,
  - b. NSTMI-UAP grubu,

- c. Non –Spesifik EKG grubu.
2. Kesin tanılara göre; Kardiyak enzimlerin ölçümü ve anjiyo gibi ek tanısal testlerin uygulanması sonucunda hastalar kesin tanılarına göre beş alt grup oluşturuldu. Bu gruplar;
  - a. STEMI,
  - b. NSTEMI,
  - c. UAP,
  - d. SAP,
  - e. Non-koronar nedenler.

Bu aşamalardan sonra göğüs ağrısının başlangıç zamanı baz alınarak iki zaman dilimi oluşturuldu ( 6 saat, 12 saat ). Sonrasında bu grupların belirlenen saat aralıklarındaki ortalama Troponin, CKMB, SCUBE-1 düzeyleri değerlendirilerek bunlara uygun tablolar oluşturuldu.

### **3.4. Veri Toplanması**

Dahil etme kriterleri gözetilerek çalışma grubu oluşturuldu. Hastalar için çalışma kayıt formu acil servise ilk başvuru anından itibaren dolduruldu. Hastaların; yaş, cinsiyet, göğüs ağrısının özellikleri ve süresi, fizik muayene bulguları, eşlik eden diğer semptomlar, risk faktörleri, EKG bulguları gibi klinik ve demografik özellikleri kayıt altına alındı.

### **3.5. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması**

Hastalardan, başvuru anından itibaren göğüs ağrısının başlangıcına göre 6 saat, 12 saat zaman dilimlerine göre kan örnekleri alındı. Başvuru süresi itibari ile göğüs ağrısının başlangıcına göre hangi gruba dahil oluyorsa sonraki takiplerinde bu bilgi göz önünde bulunduruldu. Kan örneği alınırken her bir örnek için mümkün olduğunca hemolizden kaçınıldı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya, kanama parametreleri ve kardiyak enzimler çalışıldı.

Troponin ölçümü: Troponin-T düzeyleri KTÜ Farabi Hastanesi rutin biyokimya laboratuvarında Elecsys 2010 (Tokyo, Japan) cihazında ölçüldü. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.  $<0.01$  ng/mL'nin altındaki değerler normal kabul edildi.

CK-MB ölçümü: CK-MB düzeyleri KTÜ Farabi Hastanesi rutin biyokimya laboratuvarında Elecsys 2010 (Tokyo, Japan) cihazında ölçüldü. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. Normal değer aralığı erkekler için; 0-6.73 ng/mL, kadınlar için; 0-3.77 ng/mL olarak kabul edildi.

SCUBE-1 ölçümü: Sitratlı tüplere 2 cc kan alındı. Dakikada 4000 devir yapan santrifüj cihazında (+4) derecede 15 dakika santrifüj yapıldı. Serumundan 1 cc alınarak ependorf tüpüne koyuldu ve tüpler çalışma gününe kadar saklanmak üzere (-80) dereceye bırakıldı. SCUBE1 çalışılmaya başlanmadan 24 saat önce (-80) dereceden çıkarılan ependorf tüpleri (+4) dereceye alındı. 24 saat içinde yavaşça çözünen serumlar oda sıcaklığına çıkarılarak SCUBE1 düzey ölçümü yapıldı.

### **3.6. Komplikasyonların İzlemi**

Hastalar hastanede yattıkları süre boyunca komplikasyonlar açısından takip edildiler. Hastaların kendisine veya yakınlarına, taburcu edildikten 3 ay sonra telefonla ulaşılarak ve hasta dosyaları incelenerek bu üç aylık dönemde meydana gelen komplikasyonlar da kayıt altına alındı.

### **3.7. İstatiksel Analiz**

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 14.0 programına yüklenerek yaş, cinsiyet, risk faktörleri, eşlik eden semptomlar gibi klinik ve demografik özellikler, tanımlayıcı istatistikler yapılarak sunuldu. Biyokimyasal ölçümler normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnow testi ile değerlendirildi. Niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Independent Samples T Test (Bağımsız Örneklem t testi) kullanıldı. Bir değişkenin değeri değişirken diğer değişkenin nasıl etkilendiğini görmek için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışma süreci olan beş aylık dönemde çalışmanın gerçekleştirildiği merkeze başvuran tipik-atipik göğüs ağrılı hasta sayımız 118 olarak saptandı. Bu 118 hastanın 40'ı en az bir hariç tutma kriterine sahip olduğu için çalışma grubunun dışında tutuldu (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hariç Tutma Kriterleri

<b>Hariç tutma kriteri</b>	<b>N</b>
18 yaşından küçük olmak	5
Dekompanse kalp yetmezliği olması	6
İleri karaciğer yetmezliği olması	3
Son dönem böbrek yetmezliği olması	4
Son 3 ayda geçirilmiş majör cerrahi girişim veya majör travma	7
Bilinen veya şüpheli kronik inflematuar veya neoplastik hastalık olması	2
Akut mezenter iskemi olması	1
Serebral iskemi geçirmiş olması	3
Periferik damar hastalığı olması	1
Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar	8

Dışlama kriterleri göz önüne alındıktan sonra çalışmamıza toplam 78 tipik veya atipik göğüs ağrısı ile başvuran hasta dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımıza ait klinik ve demografik özellikler Tablo 7'de özet olarak verilmiştir. Hastaların risk faktörleri incelendiğinde HT(%59) ve sigaranın (%62) diğer risk faktörlerine göre daha ağırlıktaydı. Hastaların büyük bir kısmı (%90) hastaneye direk başvurmuştu.

Hastalar başvuru esnasındaki EKG kayıtlarına göre 17 hastada STEMI mevcuttu. 22 hastada ST segment depresyonu ve T dalga inversiyonu mevcuttu. 39 hastanın EKG kayıtları ise nonspesifikti.



**Tablo 7: Çalışma Grubunun Klinik ve Demografik Karakteristikleri**

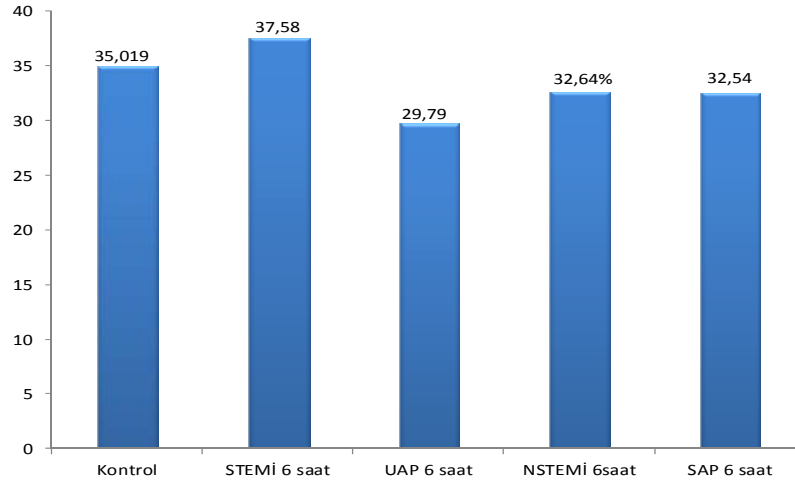
<b>Klinik-demografik özellikler</b>	
Yaş (ortalama±SD)	54,36±14,03
<b>Cinsiyet</b>	<b>(n, %)</b>
E (Erkek)	69 (%88,5)
K (Kadın)	9 (%11,5)
<b>Göğüs ağrısının özellikleri</b>	<b>(n, %)</b>
20 dk'dan uzun süren istirahat ağrısı	49 (%62,8)
Yeni başlayan ve aktivite kısıtlılığı yapan göğüs ağrısı	26 (%33,3)
Eforla tetiklenen göğüs ağrısı	17 (%21,8)
Yoğunlaşan anjina vasıflı ağrı	27 (%34,6)
Plöritik göğüs ağrısı	6 (%7,7)
Lokalize edilebilen ağrı	2 (%2,6)
Mekanik vasıfta ağrı	6 (%7,7)
<b>Risk faktörleri</b>	<b>(n,%)</b>
Önceki KAH öyküsü	25 (%32,1)
Hipertansiyon	46 (%59)
Sigara	52 (%66,7)
Önceki MI öyküsü	26 (%33,3)
Diyabet	9 (%11,5)
Obezite	12 (%15,4)
Hiperlipidemi	13 (%16,7)
Aile öyküsü	9 (%11,5)
Sedanter yaşam	15 (%19,2)
Renal hastalık	2 (%2,6)
Sistolik kan basıncı (ortalama mm/hg±SD)	133,4 ± 24,6
Diastolik kan basıncı (ortalama mm/hg±SD)	81,6 ± 11,8
HDL (ortalama mg/dl±SD)	39,1 ± 8,1
LDL (ortalama mg/dl±SD)	122 ± 31
Total Kolesterol (ortalama mg/dl±SD)	189 ± 50
<b>Braunwald Anjina Sınıflaması</b>	<b>(n, %)</b>
Klas I anjina	24(30,8)
Klas II anjina	4 (5,1)
Klas III anjina	8(10,3)
<b>Hastanede yattığı süre boyunca gelişen kardiyovasküler olaylar</b>	<b>(n,%)</b>
Ölüm	3 (% 3,8)
Yeni non-fatal MI	0(% 0.0)
Tekrar stentleme ihtiyacı	0 (% 0.0)
Strok geçirme	0 (% 0.0)
Malign aritmi	2 (% 2,6)
CPR ihtiyacı	3 (% 3,8)
MV ihtiyacı	3 (% 3,8)
<b>Taburcu olduktan sonraki 3 aylık takip süresi içinde gelişen kardiyovasküler olaylar</b>	<b>(n,%)</b>
Ölüm	0 (% 0.0)
Strok	0 (% 0.0)
Göğüs ağrısı ile yeniden başvuru	4 (% 5)
Göğüs ağrısı nedeniyle yeniden hospitalizasyon	2 ( % 2,6)
Tekrar AKS	2 ( % 2,6)
Stentleme	2(% 2.6)
CABG opp	1 (% 1,3)
Malign aritmi	0 (% 0.0)

Hasta grubunun bakılan laboratuvar değerlerinde ortalama platelet değeri  $231,794.6 \pm 64,883.64$ , ortalama kreatinin değeri  $0.97 \pm 0.23$ , ortalama hemoglobin değeri  $14,54 \pm 1,47$  tespit edilmiştir. Platelet değeri ile 6. saat SCUBE1 değeri arasında negatif yönde orta derecede korelasyon olduğu, hemoglobin ile kreatin değeri ile 6. saat SCUBE1 değeri arasında negatif korelasyon olduğunu görülmektedir. 12 saat SCUBE1 değeri ile hemoglobin pozitif yönde korelasyon gösteriyor (tablo-8).

**Tablo 8:** Hastaların Laboratuvar Değerleri ile 6. ve 12. saat SCUBE1 Değerleri Arasındaki İlişki

	Ortalama $\pm$ SD	Pearson korelasyon analizi, r ve p değeri	
		SCUBE1 6.saat	SCUBE1 12.saat
Platelet	$231,794.6 \pm 64,883.64$	$r = -0.038$ p = 0.794	$r = -0.027$ p = 0.880
Kreatinin	$0.97 \pm 0.23$	$r = -0.010$ p = 0.949	$r = -0.205$ p = 0.260
Hemoglobin	$14,54 \pm 1,47$	$R = -0,233$ p=0,09	$R = 0,131$ p=0,464

Kontrol grubunun SCUBE ortalaması  $35,019 \pm 22,310$  olup, STEMİ grubunun 6.saat SCUBE ortalaması  $37,58 \pm 23,245$ ; NSTEMİ grubunun 6.saat SCUBE ortalaması  $32,64 \pm 21,65$  idi (grafik 1). Kontrol grubunun SCUBE değerleriyle AKS subgruplarının 6.saat SCUBE değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. UAP 6. Saat SCUBE ortalaması kontrol grubunun altında (p:0,489) NSTEMI grubun 6. Saat SCUBE ortalaması da kontrol grubunu altındaydı (p: 0,564), (tablo-9).



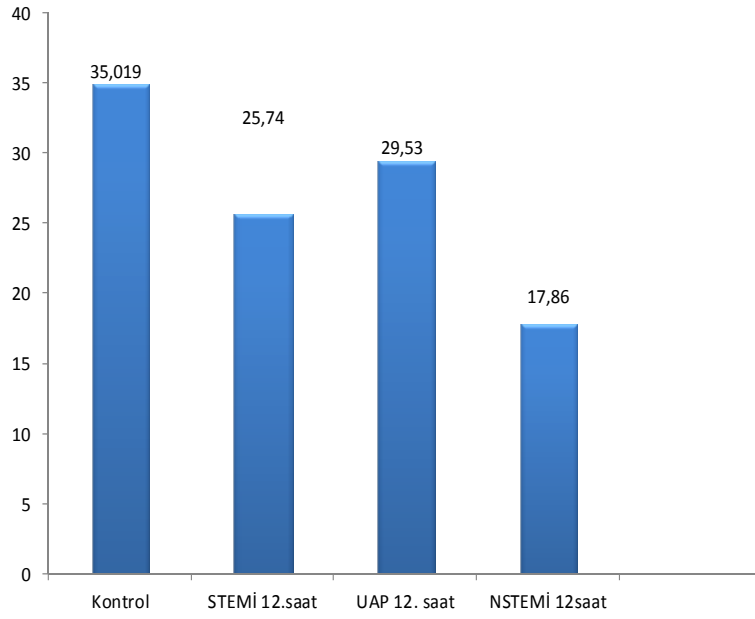
**Grafik 1:** Kontrol Grubu ve Hasta Grubunun 6. saat Ortalama SCUBE1 Değerleri

**Tablo 9.** Çalışma ve Kontrol Grubunun 6. saat Ortalama SCUBE1 ve p Değerleri

	SCUBE 1 değeri ng/ml (Ortalama ± SD)	P değeri
Kontrol	35.019 ± 22.310	
STEMİ 6. saat	37,58±23,245	0,740
UAP 6. saat	29,79±23,40	0,489
NSTEMİ 6. SAAT	32,64±21,65	0,564
SAP 6.SAAT	32,54±17,679	0,707

\* independent samples t test

Kontrol grubu SCUBE ortalaması ile AKS subgruplarının SCUBE ortalaması grafik 2’de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile AKS subgruplarının 12. Saat SCUBE değerleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (tablo-10).



**Grafik 2:** Kontrol Grubu ve Hasta Grubunun 12. saat Ortalama SCUBE1 Değerleri

**Tablo 10.** Çalışma ve Kontrol Grubunun Ortalama 12. Saat SCUBE1 ve p Değerleri

	SCUBE 1 değeri ng/ml (Ortalama $\pm$ SD)	P değeri
Kontrol	35.019 $\pm$ 22.310	
STEMİ 12. saat	25,740 $\pm$ 22,87	0,236
UAP 12. saat	29,53 $\pm$ 20,4	0,51
NSTEMİ 12. SAAT	17,86 $\pm$ 16,20	0,1

STEMİ ve NSTEMİ grubunda troponin değerleri 6. saatten sonra giderek artarken, SCUBE değerleri 6. saatten sonra tüm gruplarda düşme eğilimindeydi.

## 5. TARTIŞMA

Koroner arterlerin aterosklerozu ile karakterize koroner arter hastalığı iskemik kalp hastalıklarının büyük çoğunluğundan sorumludur. Koroner arter hastalığının en sık semptomu göğüs ağrısıdır ve ABD’de her yıl 5 milyon kişi göğüs ağrısı ile acil servislere başvurmaktadır. Bu rakam acil servise başvuruların %5’ini oluşturmaktadır.

Acile göğüs ağrısı ile başvuran hastaların yaklaşık %15’ine AMI tanısı, %25-30’una da UAP tanısı konmaktadır (20,40). Akut koroner sendromlar gelişmiş ülkelerde olduğu kadar gelişmekte olan ülkelerde de ciddi bir sağlık problemi olmaya giderek artan bir hızda devam etmektedir (41).

Mortalite yanı sıra morbiditesi de yüksek olan AKS’ larda ileri kardiyak hasarı engelleyebilmek için triyajın bir an önce yapılıp hastanın değerlendirilerek ilk müdahalesinin hızla başlanması gerekmektedir. Erken tanı için en sık başvuru semptomlarından biri olan göğüs ağrısının tanısız değerlendirilmesi kısıtlıdır (42). Atipik şikayetlerle başvuru nedeniyle AMI hastalarının üçte birinin hasta veya doktoru tarafından anlaşılamadığını ileri süren çalışmalar vardır (43, 44).

AKS düşünülen hastaların ilk 10 dakika içinde EKG’lerinin görülmesi önerilmektedir. Ancak erken tanı amacıyla kullanılan EKG’nin sensitivitesi ve spesifitesi istenilen düzeyde değildir. Bu nedenle AKS şüphesi olan ve EKG’lerinde spesifik bulguya rastlanmayan hastalarda erken saatlerde yükselen kardiyak belirteçlerin kullanılması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuru sonucu AKS tanısı alan hastaların ilk başvuru anında ki EKG değerlendirmeleri ile ilgili literatürler incelendiğinde; Gibler ve ark. yaptıkları çalışmada AKS’lu hastaların %63,9’nun acil servisteki EKG’ lerini normal tespit ettiler (45). Bozkurt ve ark. ise hastaların geliş EKG’ lerinde %19,4’ü normal, % 20,8’ inde ST elevasyonu, %25’inde ST depresyonu, %9,7’sinde T dalga negatifliği, %22,3’ ünde patolojik Q dalgası ve %2,8’sinde disritmi tespit etmişlerdi (46). Bizim sonuçlarımızda ise % 19 ST elevasyonu, % 28 ST depresyonu ve T negatifliği, % 48’inde normal EKG bulguları mevcuttu.

Chandra ve ark. çalışmasına göre acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastaların ortalama lipid düzeyleri HDL için 52mg/dL, total kolesterol için 224mg/dL, LDL için 138mg/dL bulunmuştu (47). Bizim çalışmamızda ise lipid düzeylerini daha düşük bulduk. (HDL=39,1 ± 8,1,LDL=122 ± 31 Total Kolesterol=189 ± 50 )

National Registry Of Myocardial Infarction araştırmasına göre STEMI hastalarının hastane içi mortalitesi %20 iken bizim çalışmamızda hasta grubundan 3 (%18) hastamız öldü, hepsi STEMI ve erkek idi (48).

AMI teşhisinde kullanılması önerilen biyokimyasal belirteçler kardiyak troponin ve CK- MB'dir (49). Bu belirteçler miyokardiyal nekrozu gösterirler ve nekroza bağlı olarak yükselmektedirler. Ancak miyokardiyal enfarktüsün erken dönemlerinde ve UAP'ta yükselmemektedirler. Miyokard nekroz oluştuktan ve semptomlar başladıktan 4–6 saat sonra yükselmeye başladıklarından dolayı kanda anlamlı düzeyde yükselebilmeleri için belli bir süre gereklidir. Bu durum tanısal bir gecikme meydana getirebilir (50, 51).

Bu nedenle miyokardiyal nekroz gelişmeden önce yükselen bir belirteç hem tedavi etkinliğini artıracak ve hem de gereksiz yatışı engelleyecektir. Özellikle bu klasik belirteçlerin yüksek olarak saptanmadığı ilk 4 saatlik dönemde kullanılabilecek bir biyokimyasal parametreye ihtiyaç vardır. Çalışmamızda hem CK-MB ve Troponin-T gibi klasik biyokimyasal parametreler, hem de SCUBE1 birlikte değerlendirildi. Literatür verilerine uyumlu olarak AKS hastalarında CK-MB ve Troponin-T seviyeleri ilk 4 saatlik dönemde anlamlı bir yükseklik göstermemekteydiler. AKS tanısına yol gösterici olmuşlardır.

Literatürde SCUBE1 ile yapılmış çok fazla klinik çalışma bulunmamaktadır. Dai ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, AKS'lu hastalarda plazma SCUBE1 seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (52). Aynı çalışmada plazma SCUBE1 seviyeleri kronik koroner arter hastalığı olanlarda anlamlı derecede yükselmemişti. Bizim çalışmamızda plazma SCUBE1 seviyeleri 6. saatte 4 grupta değerlendirildi. STEMI grubu hariç diğer tüm gruplardaki SCUBE seviyeleri kontrol grubunun altındaydı. STEMI grubunda ise minimal farklılık olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,7). Dai ve arkadaşlarının çalışmasında STEMI, NSTEMI ve UAP subgruplarında plazma SCUBE seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Bizim çalışmamıza da subgruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Dai ve arkadaşlarının çalışmasında plazma SCUBE seviyesi semptomların başlamasından 6 saat sonra yükselmeye başladığını ve 3-4 gün saptanabilir olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise SCUBE seviyelerinin 6. saatten sonra plazma seviyelerinin fazla yükselmediği gözlemlendi Dai ve arkadaşları çözümlü plazma SCUBE1'in proteolitik bölünme yoluyla uyarılmış plateletlerden elde edildiği, platelet adezyonu/aglutinasyonu ve daha sonra trombus oluşumunu kolaylaştırarak patolojik roller oynayabileceği sonucuna varmışlardır Bu açıdan çalışmamızdaki hastaların platelet düzeylerine baktığımızda ortalama platelet düzeyi  $231,794.6 \pm 64883.64$  tespit edilmiştir. Platelet değeri ile 6. saat SCUBE1 değeri arasında negatif yönde orta derecede korelasyon olduğu, 12. Saat SCUBE1 değeri arasında negatif yönde zayıf derecede korelasyon olduğunu görülmüştür. Dai ve arkadaşlarının çalışmasında AKS plazma SCUBE seviyesini arttırmada bağımsız prediktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise STEMİ (beta= 0,08 p= 0,847) NSTEMİ (beta: 0,106 p=0,607) bağımsız prediktörü olmadığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ileri yaşın SCUBE seviyesini azalttığı, sigara içmenin ise SCUBE seviyesini arttırdığı görülmüştür (62) Bizim çalışmamızda ise ileri yaş ve sigara içmenin SCUBE seviyelerinin arttırdığı görülmüştür. Hipertansiyonun SCUBE seviyelerini azalttığı görüldü. Dai ve arkadaşları SCUBE1'nin AKS ve stroke için sensitif bir markır olamayabileceğini fakat akut trombotik hastalıklarda platelet aktivasyonun iyi bir markırı olabileceğini belirtmişlerdir (52) Biz de çalışmamızdan SCUBE1 proteinin AKS tanısını erken koymada sensitif ve spesifik olmadığını, troponin yerine tek başına kullanılmayacağını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

1. Tüm yaş gruplarında ölümlerin en sık sebebi olan Akut Koroner Sendrom'un erken dönemde tanınması ve hızla tedavi başlanması hastaların sağ kalımı ve komplikasyonların önlenmesi için önemlidir.
2. Akut Koroner Sendromlu hastaların tanısında EKG önemli bir tanı aracıdır. Yine de pek çok olguda spesifik EKG bulguları erken dönemde ortaya çıkmadığından, ayırıcı tanıda miyokard hücre hasarını erken dönemde gösteren biyokimyasal belirteçler önemli tanı araçlarıdır.
3. SCUBE1 Akut Koroner Sendrom' da erken dönemde umut vaat eden bir kardiyak belirteç değildir.
4. Yapılan çalışmada SCUBE1 protein seviyesinin AKS ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Subgruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.
5. SCUBE protein seviyelerinin 6 ve 12 saatler arasında artış eğiliminde olmadığı görüldü.
6. SCUBE1 proteininin diğer kardiyak belirteçlere yardımcı olarak kullanılabilir.



## 7. ÖZET

**Amaç:** Göğüs ağrılı hastalarda erken tanı mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Troponin ve CK-MB gibi biyokimyasal parametreler AKS tanısını koymada kullanılan güncel biyokimyasal parametrelerdir. Ancak gerek spesifite, gerek sensitivite sorunları ve gerekse de kanda tespit edilebilir düzeye ulaşmalarında ki gecikmeler nedeniyle yeni ve daha kullanışlı biyokimyasal parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla literatürde birçok yeni biyokimyasal parametre değerlendirilmektedir. Bu parametrelerden birisi de Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE1) dir. Çalışmamızın amacı, göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastalarda SCUBE-1 proteinin tanısal değerinin kullanılmakta olan biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılmasıdır.

**Yöntem:** Göğüs ağrılı hastalarda SCUBE-1 ve Troponin T tanısal değerlerini karşılaştırmayı amaçlayan bu araştırma prospektif, tek merkezli klinik bir çalışmadır. Çalışma için 15 Haziran 2011 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onay alındı. Onay alınmasından sonra 5 ay süreyle Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisine başvuran hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubumuzu oluşturan 78 vaka, EKG bulgularına göre ve kesin tanılarına göre gruplara ayrıldı.30 tane de kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma sonunda bu grupların troponin, SCUBE-1 düzeyi karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Acil servisimize tipik ve atipik göğüs ağrısı ile başvuran 78 hastada (54,36±14,03 yaş, 69 erkek, 9 kadın) çalışmamız yapıldı. EKG bulgularına göre; 17 hastada STEMI, 22 hastada NSTEMI/UAP ve 839 hastada nonspesifik EKG bulguları vardı. Hastaların risk faktörleri incelendiğinde HT(%59) ve sigaranın (%62) diğer risk faktörlerine göre daha ağırlıktaydı. Troponin değerleri STEMI ve NSTEMI grubunda 6. saatten sonra artarken SCUBE düzeyleri AKS subgruplarında tam tersi düşme eğilimindeydi. Hastaların 6. Saat ve 12. saat SCUBE değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İstatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızın bulgularına göre SCUBE-1, Troponin-T ve CK-MB gibi AKS'da yardımcı bir tanı aracı olarak kullanımı şüpheli görünmektedir. AKS olaylarında özellikle kardiyak belirteçlerin yükselmediği erken durumlarda tespit edilebilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

## 8. SUMMARY

**Objective:** Early diagnosis is very important in terms of mortality and morbidity in patients with chest pain. Biochemical parameters such as troponin and CK-MB are currently used in the diagnosis of ACS. However, because of problems with both specificity and sensitivity, and also delays in reaching detectable levels in the blood, new and more practical biochemical parameters are needed. Several novel biochemical parameters have been evaluated for that purpose in the literature. One such parameter is signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE1). The aim of this study was to compare the diagnostic value of SCUBE1 with biochemical parameters already in use in patients presenting to the emergency department with chest pain.

**Method:** This was a prospective, single-center, clinical study intended to compare the diagnostic value of SCUBE-1 and troponin T in patients with chest pain. Karadeniz Technical University Faculty of Medical Local Ethical Committee approval for the study was obtained on 15 June, 2011. Following that approval, patients applying to the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Adult Emergency Department over 5 months were consecutively enrolled. The 78 cases comprising our study group were divided into groups on the basis of ECG findings and definitive diagnoses. Thirty cases comprised the control group. These groups' troponin and SCUBE1 levels were compared at the end of the study.

**Results:** The study involved 78 patients (age  $54.36 \pm 14.03$ , 69 male, 9 female) presenting to our emergency department with typical or atypical chest pain. On the basis of ECG findings, STEMI was present in 17 patients and NSTEMI/UAP in 22, while nonspecific ECG findings were present in 39 patients. HT (59%) and cigarette consumption (62%) predominated over other risk factors. Troponin values rose after the 6th hour in the STEMI and NSTEMI groups, while, in contrast, SCUBE levels exhibited a tendency to decline in the ACS subgroups. Patients' SCUBE values at the 6th and 12 hours were compared with those of the control group. No statistically significant difference was determined.

**Conclusion:** According to our findings, SCUBE1 cannot be used, like troponin-T and CK-MB, as assistant diagnostic tools in ACS. There is a need for novel markers that can be detected in early situations when cardiac markers are not elevated, particularly in cases of ACS.

## KAYNAKLAR

1. Solinas L, Raucci R, Terrazzino S, et al Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in north-eastern Italy *Ital Heart J* 2003; 4:318-24
2. Antoni Bayes-Genis, Cheryl A. Conover, Michael T. Overgaard, Kent R. Bailey, Michael Christiansen, David R. Holmes, Renu Virmani, Claus Oxvigand Robert S. Schwartz. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of acute coronary syndromes. *M.D. N Eng J Med.* 2001; 345: 1022-1029.
3. Krishnaswamy Amar, Kapadia Smair R: Kararlı Anjina Hakan Aksoy (ed) Kardiyovasküler hastalıklar el kitabı 3. Baskı 2010;77
4. Hecht HS, DeBord L, Sotomayor N, et al. Truly silent ischemia and the relationship of chest pain and ST segment changes to the amount of ischemic myocardium: evaluation by supine bicycle stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23:369–376.
5. Hamilton GC. Acute chest pain. In *Emergency Medicine an approach to clinical problem-solving.* Hamilton G, Sanders AB, Strange GR, Trott A (eds). WB Saunders Company; Philadelphia, 3th ed, 1991:pp173–195.
6. Schlant RC, Alexander RW. Stabil angina pectoris. Konuk M (Çev.Eds): Hurst kalp hastalıkları. Nobel Tıp. 2001;9: 135-152.
7. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Dowien G. Mechanism and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis.* 1992; 35: 1-18.
8. Önder MR. Efor anginası, klasik angina, stabil angina. Yılmaz C (Eds), Hasta Örnekleriyle Dahili Bilimler. İzmir, Güven Kitabevi. 2002; 900-903.

9. Braunwald E, Mark DB, Jones RH. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guidelines Rockville, Agency for Health Care Policy and Research and the National Health; 1994; 10: 613-22.
10. Jesse RL, Kontos MC: Evaluation of chest pain in the emergency department Curr Probl Cardiol 1997; 22:149-236.
11. O'Rourke RA, Shaver JA, Silverman ME. Hikaye, Fizik Muayene ve Oskültasyon. In; Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA(eds). Hurst's The Heart, 10. baskı, Türkçe. (çeviri ed: Yılmaz Y, Şahinbaş E) McGraw-Hill 2002:pp193-281
12. Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndromes Am Fam Physician 2005;72:119-26)
13. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2003.
14. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al: Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline No. 10 (amended). AHCPR Publication No. 94-0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Health, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1994
15. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, et al. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. Clin Chem. 1997; 43: 2047-2051
16. Onat A, Keles Ş, Çetinkaya A, Basar Ö, Yıldırım B, Erer B. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı. Türk Kardiyol Dern Ars. 2001; 29: 8-19.
17. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and Non-ST elevation myocardial infarction. In: Zipes DP, Lipp P, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2005;1243-79

18. Parkinson J, Bedford DE. Electrocardiographic changes during brief angina pectoris. *Lancet*. 1993; 1: 1-20.
19. Thygesen K, Alpert JS, Garson A, Myocardial infarction redefined-a consensus document of the joint european society of cardiologists/American college of cardiology committee for the redefinition of MI. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 959-969.
20. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee on Management of Patients With Unstable Angina. *Circulation*. 2000; 102: 1193–1209.
21. Antman EM: Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med*. 2002; 346:2079
22. Bertrand ME, Simoons ML, et al. 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- 40.
23. Ryan JJ, Antman EM, et al. Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology and American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial infarction.) *Circulation* 1999; 100:1016-31.
24. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* 1985; 313:1050-4.
25. Keffer JH. Myocardial markers of injury evolution and insights. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:305-320.

26. Adams J, Abendschein D, Jaffe A, et al. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s. *Circulation* 1993; 88:750-63.
27. Mair J, Puschendorf B, Michel G. Clinical significance of cardiac contractile proteins for the diagnosis of myocardial injury. *Adv Clin Chem* 1994; 31:63-98.
28. Chan KM, Ladenson JH, Pierce GF, et al. Increased creatine kinase-MB in the absence of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32:2044-51.
29. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574–581.
30. 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;335:1342–1349.
31. 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.
32. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979–986.
33. Jafarzadeh A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P, Rezayati MT, Sayadi AR. The association between infection burden in Iranian patients with acute myocardial infarction and unstable angina. *Acta Med Indones.* 2011; 43: 105-111.
34. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll*

Cardiol. 2006; 48: 1–11

35. Mair J, Puschendorf B, Smidt J, Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations. *Br Heart J.* 1994; 72: 125-127.
36. Tu C.F, Yan Y.T, Wu S.Y, Djoko B, Tsai M.T, Cheng C.J, Yang R.B, Domain and functional analysis of a novel platelet- endothelial cell surface protein, SCUBE1 *J.Biol.Chem.* 2008;283:12478-12488
37. Grimmond S, Larder R et al Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics.* 2000;70: 74-81
38. Grimmond S, Larder R et al Expression of a novel mammalian epidermal growth factor-related gene during mouse neural development *Mech Dev:* 2001;102:209-211
39. Tu CF, Su YH Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res.* 2006; 71:486-495.
40. National Center for Health Statistics. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1996. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1998:13. Data from Vital and Health Statistics.
41. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2056 –2063.
42. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC et al. Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization. *Ann Intern Med* 1987;106:181-6
43. Kannel WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation* 1987;75:II4- II5.

44. Grimm RH, Tillinghast S, Daniels K, Neaton JD. Unrecognized myocardial infarction: experience in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation*. 1987;75:II-6-II-7.
45. Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, et al. Acute Myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the emergency department. The Emergency Medicine Cardiac Research Group. *Ann Emerg Med* 1992; 21:504-12.
46. Bozkurt. Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların akut koroner sendrom tanısı açısından değerlendirilmesinde glycogen phosphorylase isoenzyme BB' nin tanısal ve prognostik değeri. Uzmanlık Tezi. 2006. Ankara.
47. Chandra A, Compton S, Sochor M, Puri S. Untreated Hypercholesterolemia in an Emergency Department Chest Pain Observation Unit Population. *Acad Emerg Med*. 2002; 9: 699-702.
48. Graves EJ, Kozak LJ. National Center for Health Statistics. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1996. *Vital Health Stat* 13.1998 ;138: 1-151. Review.
49. 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.
50. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J and 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 J Med*. 1997; 337: 1648-1653.
51. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1994; 331: 561-566.



52. Dai D.F, Thajeb P, Tu C.F, Chiang F.T. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51: 2173-80