

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

**GÖĞÜS AĞRILI HASTALARDA PREGNANCY-ASSOCIATED PLAZMA
PROTEİN A (PAPP-A) VE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN (İMA) TANISAL
DEĞERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür TATLI

Trabzon - 2011

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

**GÖĞÜS AĞRILI HASTALARDA PREGNANCY-ASSOCIATED PLAZMA
PROTEİN A (PAPP-A) VE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN (İMA) TANISAL
DEĞERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür TATLI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ**

Trabzon – 2011
TEŞEKKÜR

Asistanları olmaktan onur duyduğum, hayatımın her alanında, gerek asistanlık döneminden önce, gerekse de asistanlığında tanıdığım, sevdiğim ve saydığım, insani ve mesleki meziyetlerinden her daim yararlandığım KTÜ Acil Tıp Anabilim Dalı başkanımız sayın Doç. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e, öğrencilikte dost, asistanlıkta hocam olan, meslek hayatımda ve özel hayatımda her zaman yanımda gördüğüm ve her zaman da görmek isteyeceğim, özellikle de tezime verdiği destekten dolayı minnettar olduğum sayın Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye ve de hem kıdemli asistanlığı döneminde hem de öğretim görevliliği döneminde bilgilerinden ve dostluğundan istifade ettiğim Yrd. Doç. Dr. Süha TÜRKMEN'e saygı ve sükranlarımı sunarım. Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi, sevgili arkadaşım Dr. Ahmet MENTEŞE'ye de desteğinden dolayı teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca türlü fedakarlıklarla, her türlü zorluğa karşı omuz omuza çalıştığım, tüm mesai arkadaşlarıma özellikle de asistan arkadaşlarıma teşekkürü ve minneti bir borç bilirim. Çalışma hayatımda ve özel hayatımda desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen, her zaman ve her şekilde yanımda olan fedakar eşim Zeynep TATLI'ya, sabrından dolayı minnettarım. Mesleğimizden dolayı, bir baba olarak yanında her zaman olamadığım, canım oğlum Orhun Ata'ya da teşekkür ederim. Canım eşim ve oğlum! Mutlu günler inşallah bizimdir. Beni bu günlere ulaştıran ve emeklerini hala üzerimden eksik etmeyen sevgili ailem, sizlere ne demeli? Hepinize minnet borçluyum. Teşekkürler.

Dr. Özgür TATLI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Göğüs Ağrısı (Anjina Pektoris).....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi.....	3
2.1.3. Anjina Pektorisin Derecelendirilmesi.....	4
2.1.4. Anjinanın Klinik Tipleri	4
2.1.4.1. Kronik Stabil Anjina (Efor Anjinası veya Klasik Anjina).....	5
2.1.4.2. Unstabil AP.....	5
2.1.5. Acil Servis'te Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı.....	5
2.1.5.1. Hikaye	6
2.1.5.2. Risk Faktörleri	7
2.1.5.3. Göğüs Ağrısı Nedenleri ve Göğüs Ağrılı Hastalarda Ayırıcı Tanı	8
2.1.5.4. Göğüs Ağrılı Hastalarda Fizik Bakı	9
2.1.5.5. Göğüs Ağrılı Hastalarda EKG Çekilmesi ve Değerlendirilmesinin Önemi.....	10
2.2. Akut Koroner Sendrom	11
2.2.1. Genel Bilgiler ve Sınıflama	11
2.2.1.1. Kararsız Anjina Pektoris: UAP.....	13
2.2.1.2. ST Yükselmez Miyokardiyal Enfarktüs (NSTEMI)	15
2.2.1.3. ST Yükselmeli Miyokardiyal Enfarktüs (STEMI)	16

2.2.2. Akut Koroner Sendrom Kliniği	16
2.2.3. Akut Koroner Sendromda Kardiyak Belirteçler	17
2.2.3.1. Miyogloblin.....	18
2.2.3.2. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri	19
2.2.3.3. Kardiyak Troponinler	19
2.2.3.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	20
2.2.3.5. Yeni Belirteçler	21
2.2.3.5.1. PAPP-A	21
2.2.3.5.2 İskemi Modifiye Albumin (IMA).....	25
2.2.4. Ekokardiyografi ve Noninvazif Miyokard Görüntülemesi.....	27
2.2.5. Koroner Anatominin Görüntülenmesi	27
2.2.6. AKS'da Risk Değerlendirmesi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	32
3.2. Çalışma Protokolü	33
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	57
7. ÖZET	59
8. SUMMARY	62
9. KAYNAKLAR.....	65

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. CCSC'a Göre Anjina Sınıflaması.....	4
Tablo 2. Göğüs Ağrısı Nedenleri	8
Tablo 3. ST Segment Değişiklikleri.....	10
Tablo 4. AMI Lokalizasyonlarına Göre EKG Bulguları.....	11
Tablo 5. Unstabil Anjina Pectoris'in AHCPR'ye göre Klinik Biçimleri.....	15
Tablo 6. Braunwald'ın UAP Sınıflaması	15
Tablo 7. Akut Koroner Arter Hastalığı Varlığında Semptom ve Bulguların Akut Koroner Sendromu Gösterme Olasılığı.....	17
Tablo 8. Troponin Yüksekliği Yapan Hastalıklar	20
Tablo 9. Framingham Risk Skoru	29
Tablo 10. TIMI ve GRACE Risk Yöntemlerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 11. Hariç Tutma Kriterleri	38
Tablo 12. Çalışma Grubunun Klinik ve Demografik Karakteristikleri	39
Tablo 13. Başvuru EKG Bulgularına Göre ve Göğüs Ağrısının Süresine Göre Gruplanan Hastaların Tespit Edilen Troponin, CKMB, PAPP-A ve IMA Düzeyleri.....	41
Tablo 14. Kesin Tanılarına Göre ve Göğüs Ağrısının Süresine Göre Gruplanan Hastaların Tespit Edilen Troponin, CKMB, PAPP-A ve IMA Düzeyleri.....	43
Tablo 15. ROC Analizine Göre Elde Edilen Sensitivite, Spesifite, NPV ve PPV Değerleri	45
Tablo 16. En Yüksek Sensitivitede Spesifite NPV-PPV Düzeyleri.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması	12
Şekil 2. Akut İskemik Miyokard İnfarktüsünden Sonra Biyomarkerların Salınım Zamanı	21
Şekil 3. Akut Koroner Sendromda PAPP-A ve Kardiyak Troponin Salınımındaki Geçici Değişiklikler	24
Şekil 4. Göğüs Ağrılı Hastalarda Tanısal Algoritma	35
Şekil 5. 0-2. Saatlere Ait IMA ve PAPP-A ROC Eğrileri	48
Şekil 5. 2-4.Saatlere Ait IMA ve PAPP-A ROC Eğrileri	49

KISALTMALAR

ABSU	: Absorbans Units
AD	: Anabilim Dalı
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AP	: Anjina Pektoris
AS	: Acil Servis
AUC	: Area Under The Curve
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCSC	: Canadian Cardiovascular Society Angina Classification
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyogloblin
CRP	: C Reaktif Protein
Cu	: Bakır
dk	: Dakika
DTT	: Dithiothreitol
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IGFBP	: İnsülin Like Growth Factor Binding Protein
IMA	: İskemi Modifiye Albümin
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MB	: Myoglobin

MI	: Myokard İnfarktüsü
ml	: Mililitre
Mm	: Milimetre
MKG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
N (n)	: Hasta Sayısı
NPV	: Negative Predictive Value
NSTEMI	: Non ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
P	: İstatistiksel Olarak Anlamlı Değer
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein-A
PPV	: Positive Predictive Value
ROC	: Receiver Operation Characteristics
SAP	: Stable Angine Pectoris
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
STEMI	: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
U	: Units
UAP	: Unstable Angina Pectoris

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Göğüs ağrısı şikayeti, acil servislere sık müracaat sebeplerinden biridir. Acil servislere (AS), göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların ortalama % 40'ını Akut Koroner Sendrom (AKS) hastaları oluşturur (1). Diğer taraftan acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların %2-10'u, AKS olmalarına rağmen yanlış tanılar alarak evlerine gönderilmektedir.

Bu şikayetle hastanelere başvuran ve özellikle de AKS tanısı alan hastalarda mortalite yüksek olabilir. Bu hastalarda erken tanı çok önemlidir. Erken tanı ile beraber, erken ve doğru tedavi uygulanarak mortalite, acil servislerde gereksiz yatış ve hasta takipleri azaltılabilir. Miyokard perfüzyon defektini gösteren technetium-99m sintigrafisi, özellikle sol ventrikül duvar hareketindeki anormallikleri gösteren ekokardiografi ve miyokard nekrozunu tanımlayan kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz miyogloblin (CK-MB), miyogloblin (MB), Troponin I ve Troponin T'nin serumdaki değerleri, günümüzdeki miyokard hasarını saptayan çeşitli tanısal testler olarak gösterilebilir (3).

EKO, sintigrafi ve anjiyografi gibi tanısal yaklaşımların, yüksek maliyeti olmaları ve her merkezde bulunmamaları, tanısal yaklaşım olarak biyokimyasal parametrelerin önemini arttırmaktadır.

Acil servise başvuran göğüs ağrılı hastaların değerlendirilmesinde CK, CK-MB, MB ve troponin gibi birçok biyokimyasal parametre kullanılmaktadır. Ancak gerek sensitivite, gerek spesifite sorunları ve gerekse de kanda tespit edilebilir düzeye ulaşmalarında ki gecikmeler nedeniyle yeni ve daha kullanışlı biyokimyasal parametrelere ihtiyaç

bulunmaktadır. Bu amaçla literatürde birçok yeni biyokimyasal parametre değerlendirilmektedir. Bunlardan Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) ve İskemi Modifiye Albumin (IMA) tanısal değerleri üzerinde çalışılan güncel biyokimyasal parametrelerdendir.

Çalışmamızın amacı literatürde ilk kez olmak üzere, özellikle göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastalarda bu yeni iki biyokimyasal parametrenin tanısal değerinin birbirleri ile ve halen kullanılmakta olan biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılmasıdır.

Literatürde IMA ve PAPP-A ile ilgili, bir çok çalışma olmasına rağmen bu iki biyokimyasal parametrenin hem birbirine hem de troponin ve CK-MB gibi günümüzde rutin kullanılan standart belirteçlere karşı üstünlüklerinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca mevcut çalışmalar ile elde edilen bilgilere rağmen rutin kullanıma yetecek bilgi havuzu oluşmamıştır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamız bu açıdan PAPP-A, IMA, troponin ve CK-MB'nin tanısal değerlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması itibari ile orijinal bir çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Göğüs Ağrısı (Anjina Pektoris)

2.1.1. Tanımı

Anjina pektoris (AP), kalp dokusunun oksijenlenmiş kana gereksinimi ile kalbe sunulan kan miktarı arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen bir semptomdur (4). Göğüs ağrısı olmaksızın, EKG’de tek başına ST depresyonu şeklinde sessiz iskemik ataklar oluşabileceği gibi, bu belirtiler göğüs ağrısı ile beraber de olabilir (5, 6).

2.1.2. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi

Cinsiyet, yaş, komorbidite, ilaçlar, alkol, çok sayıda fizyolojik, psikolojik ve kültürel faktörler ağrının algılanmasını ve tarif edilmesini etkilemektedir (7). AP’de, koroner kan akımı azaldıktan ve miyokardın oksijen gereksinimi arttıktan sonra aşağıda belirtildiği gibi bir kısır döngü oluşur;

1. İskemi sırasında sol ventrikül dilate olur ve uyumu azalır. Bu durum oksijen gereksinimini daha da artırır. Aynı zamanda sol ventrikülün diyastolik dolum basıncı artar. Bu durum koroner damar yatağı üzerinde, özellikle subendokardiyal bölgede ekstravasküler basınç yaparak koroner kan akımında azalma yapar,

2. Myokard iskemisi refleks olarak sempatoadrenal stimülasyona ve katekolamin salınmasına yol açar (8, 9, 10).

Bu durum bir yandan kalp hızını artırıp diyastol süresini kısaltarak koroner damarlara kan geçmesini azaltırken, öte yandan stenotik ve endotel yapısı bozuk segmentleri daraltarak kan akımının daha da azalmasına neden olur (9,10). Ayrıca salıverilen katekolaminler, miyokardın normal kalan bölgelerindeki koroner kan akımını artırarak çalma olayı “stealing” sonucu iskemik bölgedeki kan akımını daha da azaltabilirler (8,10).

2.1.3. Anjina Pectorisin Derecelendirilmesi

Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması'na (CCSC) göre anjina pectoris sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (4,10, 11, 13).

Tablo 1. CCSC'a Göre Anjina Sınıflaması

Class I	Yürüme, merdiven çıkma gibi olağan fiziki aktiviteler anjinaya neden olmaz ancak çok şiddetli eforlar neden olur.
Class II	Günlük aktivitelerde hafif sınırlanmalar vardır. Hızlı yürüme, merdiven çıkma, yokuş tırmanma özellikle tok karnında ve soğukta anjinayı başlatabilir.
Class III	Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlanma vardır. Normal hızda ve normal koşullarda bir iki blok yürüme ile veya bir kat merdiven çıkma ile anjina presipite edilebilir.
Class IV	Herhangi bir fiziksel aktivitede, bazen istirahatte de anjina ortaya çıkabilmektedir.

2.1.4. Anjinanın Klinik Tipleri

- Kronik stabil anjina (efor AP'si veya klasik AP).
- Stabil olmayan anjina (unstabil AP, UAP) (9, 11).

2.1.4.1. Kronik Stabil Anjina (Efor Anjinası veya Klasik Anjina)

Anjinanın sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklikler olmaksızın haftalarca aynı karakterde ortaya çıkması durumunda bu tablo "stabil Anjina = kararlı Anjina" olarak adlandırılır (9, 10, 11). Anjina nöbetine yol açan durumun düzelmesi, iskeminin, ventrikül disfonksiyonunun ve EKG bulgularının da düzelmesini sağlar (11).

2.1.4.2. Unstabil AP

Anjinanın sıklığı, şiddeti, ve süresinde belirgin değişiklikler vardır. Genelde son iki ay içinde yeni başlamış bir göğüs ağrısı mevcuttur. Eskiye göre daha şiddetli ve daha uzun süreli olan, daha az egzersizle ya da gece istirahatte ortaya çıkan 20 dakikadan uzun süren göğüs ağrıları UAP'ı düşündürmelidir (45). UAP, AKS konusunda daha ayrıntılı anlatılacaktır.

2.1.5. Acil Servis'te Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

Tüm göğüs ağrılı hastalar, triyajda birinci önceliği almalı ve değerlendirme de mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır. Göğüs ağrısının ayırıcı tanısını yapmak için pek çok laboratuvar testi olmasına rağmen hikâye tartışmasız en değerli tanı yöntemidir (12). Hastanın ilk değerlendirilmesinde dikkat edilecek unsurlar önem sırasına göre aşağıda verilmiştir:

1. Anjinal semptomların doğası,
2. Bilinen koroner arter hastalığı,

3. Erkek cinsiyet,
4. İleri yaş,
5. Geleneksel risk faktörlerindeki artma (14, 15, 16, 17).

2.1.5.1. Hikaye

Göğüs ağrısının değerlendirilmesinde ilk adım ağrının ayrıntılı tanımlanmasıdır. Göğüs ağrısının beş bileşeni sorulmalıdır. Bunlar; ağrının karakteri, lokalizasyonu, süresi, provoke eden faktörler, rahatlatan faktörler (18).

Tipik iskemik vasıfta anjinal ağrı; derin yerleşimli, iyi lokalize edilemeyen, egzersiz, soğuk ve emosyonel stres ile ortaya çıkan, karakteristik olarak istirahat ve nitrogliserin ile 1–5 dakikada hafifleyen göğüs ve kolda hissedilen rahatsızlık olarak tanımlanır. Hastalar genelde bu rahatsızlık hissini ezici, sıkıştırıcı, göğüste baskı ve ağırlık şeklinde tarif ederler. Genellikle ağrı retrosternal, prekordial ve epigastrik bölgede lokalize olur. Sol veya sağ omuz, kol, boyun, çene, sırt ve epigastrik bölgeye yayılım olmaktadır.

Her ne kadar tipik ağrı karakteri, koroner arter hastalığı olasılığının artmasına neden olsa da, karakteristik olmayan göğüs ağrıları AKS olasılığını dışlamaz (19). Kadın, yaşlı ve diabetikler “tipik ağrıdan” daha sık, “atipik ağrı” ile başvuru yapmaktadır (20). Aynı zamanda göğüs ağrısı'nın sıklığı, yayılımı, göğüs ağrısına eşlik eden semptomlar ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır (12).

Ağrı saniyeler içinde kayboluyorsa ya da saatlerce sürüyorsa göğüs ağrısının diğer nedenleri düşünülmelidir. Bilinen koroner arter hastalığı, göğüs ağrısının eski ağrılarına benzerliği, ağrıyı geçirmek için herhangi bir ilaç alıp almadığını sorgulamak gerekir.

2.1.5.2. Risk Faktörleri

Öyküden sonra risk faktörleri belirlenmelidir. AHA'a göre 40 yaş üstü erkekler ya da postmenopozal kadınlar, sigara, hiperlipidemi (HL), diabetes mellitus (DM), kontrolsüz hipertansiyon (HT), aile öyküsü, trunkal obezite, ve sedanter yaşam en önemli risk faktörleridir. Ayrıca serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığı öyküsü koroner arter hastalıklı olasılığını arttırmaktadır (21). Bunların bazıları değiştirilebilir risk faktörleri olarak tanımlanır. Bunlar; hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi tedavi ile ve hayat alışkanlıklarının değiştirilmesi ile düzenlenebilecek durumları içerir. Değiştirilemeyen risk faktörleri ise ileri yaş, heredite, cinsiyet ve etnik kökendir (21).

AKS oluşumunda, en güçlü bağımsız risk faktörü belirleyicisi yaştır. Yaş ilerledikçe AKS riski artar. Erkeklerde ve menapozdaki kadınlarda AKS sıklığı fazladır (22). Menapozdan önce AKS görülme riski açısından kadın / erkek oranı;1/7 dir. Menopozdan sonra bu fark giderek azalır ve nihayet 70 yaştan sonra kadın ve erkeklerde risk oranı eşitlenir (23). Ateroskleroz ve bunun trombotik komplikasyonlar ile ilişkisi olduğu düşünülen; Chlamidia pneumonia, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, Herpes virus gibi bazı enfeksiyon etkenlerinin de AKS olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (24). Homosistinüri hastalarında, ateroskleroz ve buna bağlı olarak AKS riskinin arttığı gösterilmiştir. (25). Başta fibrinojen olmak üzere Von Willebrand faktör, faktör VII gibi bazı hemostatik unsurların artışı AKS riskini arttırabildikleri gösterilmiştir (26).

2.1.5.3. Göğüs Ağrısı Nedenleri ve Göğüs Ağrılı Hastalarda Ayırıcı Tanı

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda öncelikle ayırıcı tanı yapılmalı ve hayatı tehdit eden durumların olup olmadığının tespit edilmelidir. Bu durumlar; pulmoner emboli, aort diseksiyonu, pnömotoraks, perikardit, pnömoni, perforate peptik ülser ve özefagus rüptürüdür. Bazı otörler bu durumlara aort stenozu, akut kolesistit ve akut pankreatiti de eklemektedirler (8).

Göğüs ağrılı hastalarda AKS dışında ayırıcı tanıda, pulmoner, kas-iskelet, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem, dermatolojik nedenler göz önünde bulundurulmalıdır (21, 27). Göğüs ağrısına neden olabilecek hastalıklar Tablo 2’de verilmiştir (18, 28).

Tablo 2. Göğüs Ağrısı Nedenleri

Kardiyovasküler	Gastrointestinal
İskemik kalp hastalıkları	Özefagial rüptür
Aort diseksiyonu	Özefagial reflü / özefagial spazm
Perikardit	Peptik Ülser
Mitral valv prolapsusu	Pankreatit Kolesistit /
Aort stenozu	Kolelitiazis
Pulmoner	Kas-iskelet sistemi
Pulmoner emboli	Kostakondrit
Pnömotoraks	Herpes zoster
Pnömoni	Torasik çıkış sendromu
Plörit	Kot fraktürü
Plörezi	Miyalji
Psikojenik	
Anksiyete bozuklukları	
Depresyon	
Somatoform bozukluklar	

2.1.5.4. Göğüs Ağrılı Hastalarda Fizik Bakı

Göğüs ağrılı hasta değerlendirilirken, doğru tanıyı koyabilmek için uygulanan yardımcı testler ve tespit edilen muayene bulguları önemlidir. Bu bulgular arasında tek taraflı solunum seslerinin alınmaması, inspeksiyonda ağrılı veziküllerin görülmesi, perikardial frotman, mediastinal krepitasyon, cilt altı amfizem, sağ üst kadran hassasiyeti ve murphy bulgusu, asimetrik nabızlar, abdominal pulsatil kitle ve üfürüm yer almaktadır. Göğüs duvarı hassasiyeti büyük oranda muskuloskeletal etyolojiyi göstermekle beraber göğüs duvarının hassasiyeti ya da fizik muayenenin normal olması akut miyokart iskemisini dışlamamalıdır (29). AKS hastalarında, genellikle fizik bakıda belirgin bir özellik bulunmamaktadır. Ancak ayırıcı tanıda, komplikasyonların tanınmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde fizik muayene yararlı olabilir. Fizik bakı, miyokardiyal iskemiye presipite edebilecek kontrolsüz hipertansiyon, tirotoksikoz ya da pulmoner patoloji gibi komorbid hastalıkları belirlemeye yardım eder. AKS düşünülen tüm hastaların vital bulguları (her iki koldan kan basıncı, kalp hızı ve ateş) ölçülmeli ve kapsamlı kardiyovasküler ve solunum sistemi bakısı yapılmalıdır. Bradikardik ritimler sıklıkla inferior MI'da görülürken, anterior MI'da görülmesi durumunda prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır. Kan basıncı normal, artmış (altta yatan hipertansiyon, sempatik tonus artışı ve anksiyeteye bağlı) veya azalmış (kardiak outputun azalmasına bağlı) olabilir.

Birinci ve ikinci kalp sesi, myokard iyi kasılmadığında azalır. Hastaların %15-20'de üçüncü kalp sesi duyulabilir. Bu durum myokardiyal yetmezliği gösterir. Uzun süreli hipertansiyon ve myokard disfonksiyonunda, dördüncü kalp sesi duyulabilir. Eğer hastada dinlemekle yeni bir sistolik üfürüm duyuluyorsa, dikkatli olunmalıdır. Zira bu üfürüm,

papiller kas disfonksiyonuna ya da rüptürüne bağlı oluşan mitral regürjitasyondan kaynaklanabileceği gibi interventriküler septum rüptürünü de işaret edebilir.

Akciğer grafisi ve EKG, pulmoner emboli, pnömotoraks, perikardit, pnömoni, aort diseksiyonu veya visseral organ perforasyonunu tanımamıza yardımcı olabilir (8).

2.1.5.5. Göğüs Ağrılı Hastalarda EKG Çekilmesi ve Değerlendirilmesinin Önemi

Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalara 10 dakika içerisinde 12-lead EKG çekilmeli ve yorumlanmalıdır (30). Pozitif EKG, AKS hastalarında tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde kritik bir yol gösterici iken, EKG'nin normal olduğu durumlarda dışlayıcı olamamaktadır (31). ST segment ve T dalgası değişiklikleri, EKG'de sık görülebilen anormalliklerdir. Bunların sebeplerinden bazıları tablo 3'te verilmiştir. ST segmentinin değerlendirilmesinde ST segmentinin şekli ve izoelektrik noktaya göre seviyesi önemlidir. Normal insanlarda sık görülen ve erken repolarizasyon diye nitelenen ST yükselmeleri yukarı bakan (konkav) açıklık şeklinde olduğu halde, patolojik ST yükselmeleri, açıklığı aşağı bakan (konveks) horizontal şekildedir (31).

Tablo 3. ST Segment Değişiklikleri (31)

ST segment yüksekliği nedenleri	ST segment depresyon nedenleri (iskemi hariç)
Akut MI	Hipokalemi
Erken repolarizasyon	Digoksin etkisi
Sol ventrikül hipertrofisi	Kor pulmonale
Perikardit-myokardit	Sol ventrikül hipertrofisi
Sol ventrikül anevrizması	Pace ritmi
Hipotermi	Sol dal bloğu
İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz	
Sol dal bloğu	
Pace ritmi	

ST depresyonu gösteren derivasyonların sayısı ve ST depresyonunun derinliği, iskeminin ciddiyeti, yaygınlığı ve prognozu açısından hekime yol gösterici olabilir (32). Klinik pratikte minör (0,5 mV) ST depresyonunu ölçmek güçtür. Daha uygun olanı 1mm'den büyük ST depresyonudur ve bir çalışmada, birinci yılda %11 ölüm ve miyokard infarküsü riski ile ilişkili bulunmuştur (33). 2 mm'den büyük ST depresyonu 6 kat artmış ölüm riski taşır (34). Geçici ST elevasyonu ile birlikte olan ST depresyonu da, gene yüksek riskli bir grubu tanımlar (35). Prinzmetal anjinada göğüs ağrısı sırasında geçici ST segment elevasyonunun olması, nitrogliserin tedavisi başladıktan kısa süre sonra hastanın şikayetleri ve EKG bulgularının normale dönmesi karakteristiktir ve koroner vazospazmı gösterir. (36) Göğüs ağrısı ile birlikte yeni gelişmiş sol dal bloğu da AMI lehinedir (18, 37).

Tablo 4. AMI Lokalizasyonlarına Göre EKG Bulguları

AMI Lokalizasyonu	ST Segment Elevasyonu Lokalizasyonu
Yaygın ön duvar MI	V ₁ -V ₆
Anterior duvar MI	V ₁ -V ₂
Anteroseptal MI	V ₁ -V ₄
Lateral Duvar MI	D ₁ -aVL ve V ₅ -V ₆
Yüksek lateral MI	D ₁ -aVL
İnferior duvar MI	D ₂ -D ₃ ve aVF
Sağ ventrikül MI	V _{2R} -V _{6R}

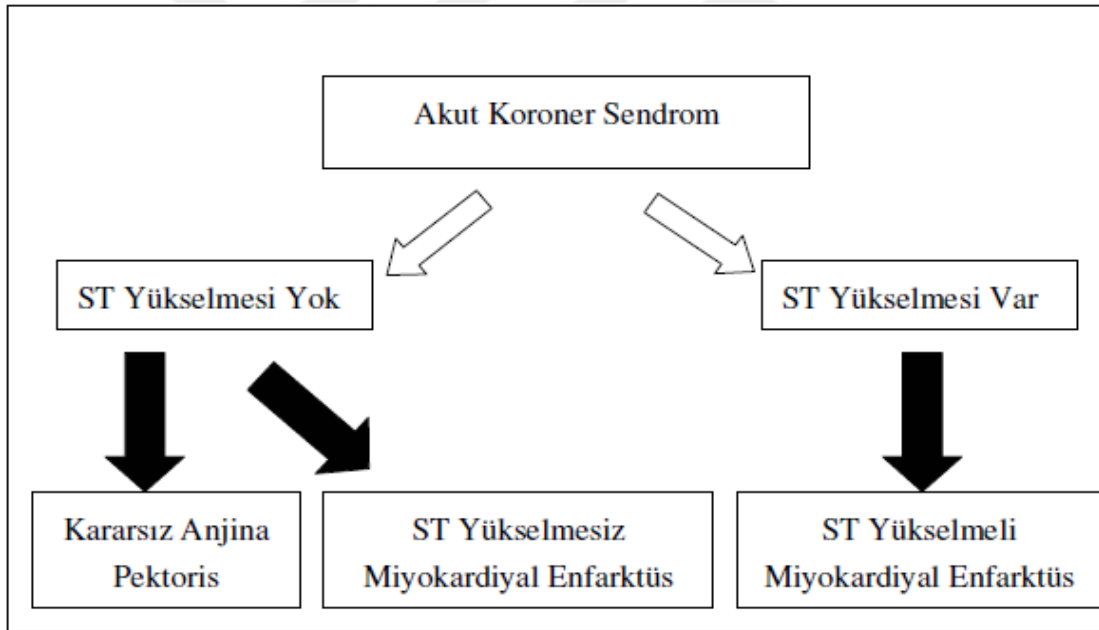
2.2. Akut Koroner Sendrom

2.2.1. Genel Bilgiler ve Sınıflama

Akut koroner sendrom terimi 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. Akut koroner sendrom, elektrokardiyografi (EKG) görüntülerine göre iki gruba ayrılır;

1. ST Yükselmeli AKS (ST Yükselmeli MI, STEMI): Miyokardial enfarktüs ile beraber EKG’de ST segment yükselmesi meydana gelir.
2. ST Yükselmesiz AKS: UAP ve ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) olarak ikiye ayrılır. Bu hastaların EKG bulgularında sürekli veya geçici ST segment çökmesi veya T dalga değişikliği olabileceği gibi EKG’de herhangi bir değişim de gözlenmeyebilir. Akut koroner sendrom sınıflaması şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması

Yapılan klinik çalışmalar ve gelişen teknoloji doğrultusunda AMI tanı kriterleri yeniden tanımlanmıştır (40).

I. Miyokardiyal nekrozu gösteren biyokimyasal belirteçlerin tipik yükselme ve düşüşü ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması:

- a. İskemik semptomlar,
- b. EKG’de patolojik Q dalgalarının olması,
- c. İskemiye gösteren EKG değişiklikleri (yeni ST segment elevasyonu, çökmesi ya da sol dal bloğu),
- d. Yaşayan myokard dokusunda oluşan yeni kayıp ya da duvar hareket anormalliği olması

II. AMI’nün patoloji preparatlarıyla gösterilmesi (13, 18, 41).

Batı Avrupa ülkelerinde ve Kuzey Amerika’da tanı ve tedavideki gelişmeler ve yaşam şekli değişiklikleri (sigara içiciliğinin azalması, kan basıncı ve kan kolesterolünün düşürülmesi) sonucunda koroner kalp hastalığına bağlı mortalite azalmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise koroner kalp hastalığına bağlı olarak mortalite artmaktadır. Türkiye’de tüm ölümler arasında kalp hastalıkları ilk sırada yer almaktadır (43). AKS’larda hedef, erken tanı ve uygun tedavi ile morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Ancak tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir.

2.2.1.1. Kararsız Anjina Pektoris: UAP

UAP ve NSTEMI patogenezleri ve klinik prezentasyonları birbirine benzeyen fakat şiddetleri farklı iki ayrı klinik durumdur. AKS’lu hasta miyokard hasarını gösteren kardiyak belirteçlerde bir yükselme olduysa NSTEMI olarak kabul edilirken, yükselme olmaması UAP olarak kabul edilir (44). UAP’ta erken dönemde tanı ve tedavi ile miyokard nekrozu önlenmektedir. UAP’in tanınmasında daha önceki GA’nın paterninin iyi bilinmesi çok önemlidir. Son iki ay içinde yeni başlayan ağrı olması, ağrının eskiye göre

daha şiddetli olması, süresinin daha uzun olması, daha az egzersizle ortaya çıkması, ağrının istirahatte ve gece olması, yirmi dakikadan daha uzun sürmesi ya da enfarktüs sonrası oluşan tüm anjinal şikayetler kararsız anjina pektorisi (UAP)'i düşündürmelidir (45). UAP ve NSTEMI patogenezinin beş mekanizma sorumludur (46). UAP ve NSTEMI'nün en sık sebebi, rüptüre aterosklerotik plaktaki, genelde tam tıkaçıcı olmayan bir trombüsün koroner arter darlığını artırarak, miyokard perfüzyonunu azaltmasıdır. Daha nadir bir mekanizma ise dinamik obstrüksiyondur ve epikardiyal bir koroner arterin bir segmentinin lokal spazmı sonucunda gelişebilir (Prinzmetal anjina).

Üçüncü mekanizma spazm veya trombüs olmadan ciddi koroner daralma oluşmasıdır ki bu duruma perkütan koroner girişim sonrası gelişen restenoz örnek olarak verilebilir.

UAP patogenezinde dördüncü mekanizma arterial inflamasyondur ve enfeksiyonların aktive makrofajlar ve T lenfositleri yoluyla plak üzerinde bozulma, rüptür ve trombogeneze yol açarak bu inflamasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Beşinci mekanizma ise sekonder kararsız anjina olarak tanımlanır ve altta yatan koroner dışı sebeplerden kaynaklanır;

1. Ateş, tirotoksikoz, taşikardi gibi nedenlere bağlı olarak miyokardiyal oksijen gereksiniminin arttığı durumlar,
2. Hipotansiyon gibi koroner kan akımının azaldığı durumlar,
3. Anemi, hipoksi gibi miyokardiyal oksijen dağılımının azaldığı durumları içermektedir (46). Yine de sıklıkla altta yatan aterosklerotik bir koroner arter hastalığı da vardır. Bu mekanizmalar tek başına ya da birlikte olabilir. Agency for Health Care Policy and Research'a (AHCPR) göre UAP Tablo 5'de verildiği gibi üç kategoride incelenir.

Tablo 5. Unstabil Anjina Pectoris'in AHCPR'ye göre Klinik Biçimleri (13)

1. İstirahat anjinası	: Bir hafta içerisinde genellikle 20 dakikadan uzun süren, istirahatatta görülen anjina.
2. Yeni başlayan anjina:	Son 2 ay içerisinde görülen en az CCSF'e göre class III olan anjina.
3. Artan anjina	: Önceki var olan anjinanın sıklığının artması, süresinin uzaması ve eşığının düşmesi. (en az CCSF'e göre class I anjinanın, CCSF'e göre class III'e çıkması).

Braunwald'ın UAP sınıflaması Tablo 6'da belirtilmiştir (47).

Tablo 6. Braunwald'ın UAP Sınıflaması

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

2.2.1.2. ST Yükselmesiz Miyokardiyal Enfarktüs (NSTEMI)

ST yükselmesiz miyokardiyal enfarktüsde nekroz genelde subendokardiyaldır UAP'dan farklı olarak, NSTEMI da myokardial alanda nekroz meydana gelir ve nekroz sonucu kana salınan biyokimyasal belirteçlerden kardiak troponinler ve CK-MB değerleri artar. EKG'de genelde ST depresyonları, T negatiflikleri gibi bulgular görülürken, daha nadir olarak hiçbir bulgu da olmayabilir (39).

2.2.1.3. ST Yükselmeli Miyokardiyal Enfarktüs (STEMI)

ST yüksekliği ile seyreden AKS'dur.. STEMI'de trombus koroner arteri tam olarak tıkamakta ve olusan nekroz transmural olmaktadır. Koroner arterdeki tıkanıklık NSTEMI'e göre daha proksimaldedir ve prognoz daha kötüdür. STEMI geçirenlerde yeni bir enfarktüs geçirme riski daha fazladır (39).NSTEMI gibi kardiyak biyokimyasal markerlar olan troponin ve CK-MB'nin kandaki seviyeleri belli bir süre sonra artmaya başlar.

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 (48).

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

AKS düşünülen hastanın başvurusu esnasında detaylı ve hedefe yönelik bir hikaye, fizik muayene ve EKG sonrası tanısal testlere başvurularak (kardiyak belirteçler, görüntüleme yöntemleri) nihai tanının bir an önce konulması acil servis doktorunun en önemli görevlerinden biridir (44).

Tablo 7. Akut Koroner Arter Hastalığı Varlığında Semptom ve Bulguların Akut Koroner Sendromu Gösterme Olasılığı

Bulgular	Yüksek Olasılık: Herhangi birinin bulunması	Orta Olasılık: Yüksek olasılık bulgularının yokluğunda herhangi birinin bulunması	Düşük Olasılık: Yüksek ve orta olasılık bulgularının yokluğunda olabilir
Anamnez	<ul style="list-style-type: none"> • Bilinen koroner arter hastalığı hikayesi • Bilinen anjinalı taklit eden göğüs veya sol kol ağrısının esas yakınma olması 	<ul style="list-style-type: none"> • Esas yakınmanın göğüs veya sol kol ağrısı olması • Erkek cinsiyet • Yaşın 70'in üstünde olması • Diyabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Myokard iskemisi ile uyumlu semptomlar ama orta olasılıktaki gibi değil • Son zamanlarda kokain veya metamfetamin kullanımı
Fizik Muayene	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotansiyon, kalp yetmezliği bulguları, geçici mitral yetmezlik üfürümü 	<ul style="list-style-type: none"> • Kalp dışı aterosklerotik damar hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Palpasyonla oluşan göğüs sıkıntısı
EKG	<ul style="list-style-type: none"> • Yeni ST segment deviasyonu (1 mm veya daha fazla) • Birçok prekordiyal derivasyonda T negatifliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiks Q dalgası • 0.5-1 mm ST depresyonu • T negatifliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Belirgin R dalgaları olan derivasyonlarda, T düzleşmesi veya 1 mm' den az
Kardiyak Biomarkerlar	<ul style="list-style-type: none"> • Yükselmiş nekroz markerları 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal

2.2.3. Akut Koroner Sendromda Kardiyak Belirteçler

İdeal kardiyak marker;

1. Kas hasar olsa da miyokardiyal hasar saptayabilecek kadar kalp kasına özgün olmalıdır (spesifite),
2. Küçük bir hasarı dahi gösterebilecek kadar duyarlı olmalıdır (sensivite),
3. AMI da reperfüzyon tedavisini monitörize edebilmeli, enfarkt büyüklüğü ve prognoz hakkında bilgi vermelidir,

4. Erken olduğu kadar geç evrede de bilgi vermeli, kanda uzun süre tespit edilebilmelidir,
5. Ölçümü kolay, hızlı ve ucuz olmalı,
6. Miyokard hasarı olmayan hastalarda saptanmamalıdır (Negatif prediktif değer).

İdeal bir kardiyak belirteç arayışı günümüzde hala devam etmektedir. Görüldüğü gibi, bu özelliklerin hepsini taşıyan tek bir belirteç günümüzde mevcut değildir, bu nedenle farklı belirteçlerin kombinasyonu şeklinde kullanılması halen en uygun metod olarak geçerliliğini sürdürmektedir (49).

2.2.3.1. Miyoglobın

Miyoglobın, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden hızla salınır. Miyoglobın miyokarda özgü olmamakla birlikte en erken dönemde yükselen hassas bir biyokimyasal belirteçtir. Miyokard hasarını takiben en hızlı yükselen belirteçtir (30. dakika ile 2 saat) ve 6-10 saat içinde tüm AMI hastalarında yüksek saptanır, 12 saatte pik serum seviyelerine ulaşır. Enfarkt büyüklüğünü ve reperfüzyonu değerlendirmede yararlıdır (50). Miyoglobının miyokard hasarını belirlemede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen kardiyak spesifitesinin düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü, diagnostik olmayan EKG ile başvuran iskemik göğüs ağırlı hastalarda AMI tanısı koymada yeterli olmayıp, seri CK-MB, cTnT veya cTnI ölçümleriyle desteklenmelidir (37).

2.2.3.2. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri

Kreatin kinaz, intrasellüler enzimdir. Kreatinin kinaz (CK) M ve B zincirlerinden oluşan 3 farklı izoenzim şeklinde bulunur:

- MM izoenzimi bütün dokularda,
- BB izoenzimi beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde,
- MB izoenzimi kalp ve iskelet kasında bulunur.

Serum CK-MB plazma aktivitesi, MI başlangıcından sonra 4–8 saat içinde normal sınırlarını aşar, 20–24 saatte zirveye ulaşır ve 2–3 gün içinde normal seviyelerine ulaşır. Hasarlı miyokard'dan salınan CK-MB miktarı infarktüs büyüklüğü ve yaygınlığı ile orantılıdır. İskelet kası %1–3 oranında CK-MB içerir, bu nedenle travma ve inflamasyonlardan sonra da yükselebilmesi CK-MB'nin özgünlüğünü azaltmaktadır. CK-MB'nin diğer bir kısıtlılığı da minor miyokard hasarını gösterecek kadar duyarlı olmamasıdır (51).

2.2.3.3. Kardiyak Troponinler

Troponinler, iskelet ve kalp kasında aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinlerin, troponin I, troponin T ve troponin C olmak üzere üç alt grubu vardır. Kardiyak troponin T (TnT) ve troponin I (TnI) miyokard hasarını izleyen altıncı saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 12–24. saatte ulaşır (79). Yaklaşık 7–10 gün yüksek kalmaktadırlar. Troponin yüksekliği yapan nedenler Tablo 5'de belirtilmiştir (52). İlk başvuru anında elde edilen tek bir negatif troponin değeri, ilerleyen saatlerde ortaya çıkabilecek bir yükselmeyi dışlamak için yeterli değildir; birçok

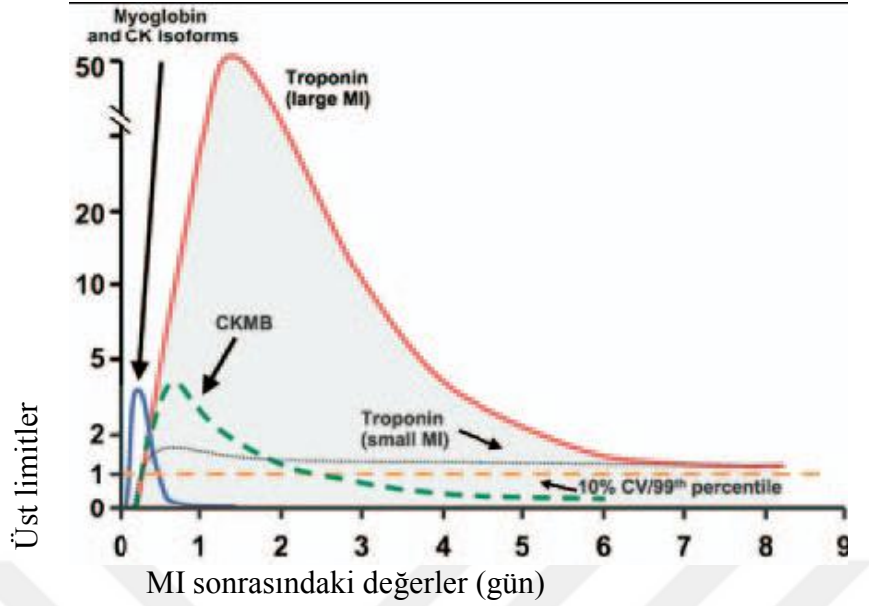
hastada troponin elevasyonu takip eden saatlerde ortaya çıkar. Miyokard hasarını göstermek için, troponin ölçümleri ilk değerlendirmeden sonraki 6. ve 12. saatte veya her ciddi göğüs ağrısından sonra tekrarlanmalıdır (53). Troponinler, miyokard infarktüsü ve ölüm göz önüne alındığında en iyi kısa dönem (30 gün) risk belirteçidir (54, 55). Yüksek troponin seviyesi olan hastaların tespiti, akut koroner sendromlu hastalarda uygun tedavinin seçiminde de faydalıdır (56, 57).

Tablo 8. Troponin Yüksekliği Yapan Hastalıklar (52).

Travma, cerrahi, ablasyon sırasında oluşan kardiyak kontuzyon
Aort kapak hastalığı
Aort diseksiyonu
Hipertrofik kardiyomyopati
Akut ya da kronik kalp yetmezliği
Taşiaritmiler ya da bradiaritmiler
Rabdomiyoliz
Pulmoner emboli, şiddetli pulmoner hipertansiyon
Böbrek yetmezliği
Akut nörolojik hastalıklar (stroke, subaraknoid kanamalar)
İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis)
İnflamatuvar hastalıklar (myokardit)
İlaç toksisitesi
Sepsis
Yanıklar (%30'dan fazla)

2.2.3.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH infarktüs sonrası 24-48 saat içinde yükselen, 3-6 gün içinde pik yapan ve 8-14 gün içinde normale dönen bir enzimdir. Kalpte esas olarak LDH 1 bulunur. Kardiyak troponinler gecikmiş MI teşhisinde LDH'nın yerini almıştır (51).



Şekil 2. Akut İskemik Miyokard İnfarktüsünden Sonra Biyomarkerların Salınım Zamanı

2.2.3.5. Yeni Belirteçler

AKS erken tanısı için son dönemde PAPP-A ve IMA dışında öne sürülen glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GP-BB), fatty acid binding protein, phosphoglyceric acid mutase isoenzyme MB, enolase isoenzyme alpha beta, S100a, annexin V, myeloperoxidase, metalloproteinase 9, soluble CD40 ligand ve plasental growth factor 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 (58).

2.2.3.5.1. PAPP-A

Miyokard hasarı gelişmeden yükselen akut koroner sendroma ait yeni protein belirteçlerini bulmak için giderek artan bir ilgi vardır. Stabil bir aterosklerotik plağı, hasaas

bir plağa dönüştürme sürecinde rol alan proteinler, günümüzde potansiyel belirteçler olarak yoğun bir şekilde incelenmektedirler (67, 68). Plak rüptürünün biyomarkeri olarak sayılan PAPP-A bu proteinlerden biridir (3, 67).

PAPP-A çinko bağlayan bir metalloproteinazdır ve insanlardaki substratı insülin like growth factor binding protein (IGFBP) -4 ve 5'dir (69). İGF'lerin biyolojik aktivitesi 6 adet İGFBP tarafından düzenlenir (70) . PAPP-A tarafından İGFBP-4 ve 5'in parçalanması İGF reseptörleri ile etkileşime giren serbest, biyoaktif IGF'lerin yükselmesine neden olur.

Hamilelikte PAPP-A esas olarak plasental trofoblastlarda sentez edilir ve dolaşıma salınır (71). Serum PAPP-A konsantrasyonu, terme kadar sürekli olarak yükselir. PAPP-A'nın hamilelikteki görevi çok iyi anlaşılamamıştır. Ancak Down Sendromlu olgularda ilk trimester serum PAPP-A konsantrasyonları belirgin derecede düşüktür (72). Hamilelikte dolaşımda bulunan PAPP-A; iki PAPP-A alt biriminin iki eozinofilik major basic proteinin önformu ile (pro-MBP) disulfid bağıyla yaptığı 500 kilodaltonluk heterotetramerik bir kompleks halinde bulunur (73). PAPP-A düşük konsantrasyonlarda hamile olmayan sağlıklı kişilerin serumunda da bulunur (74, 75, 76).

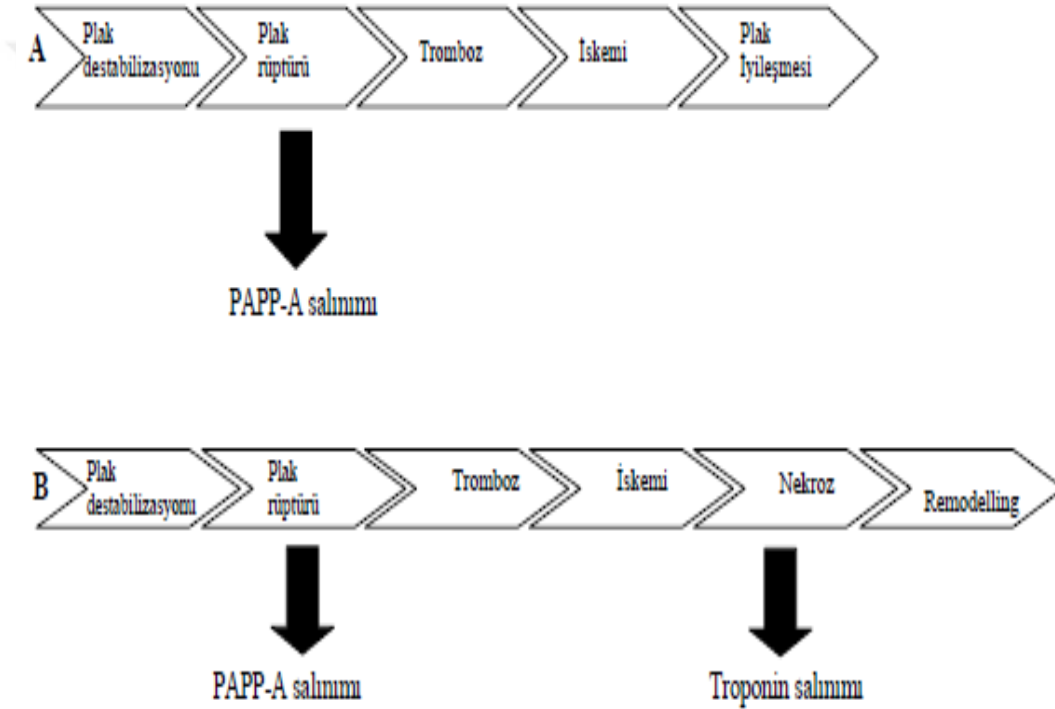
Bu grupta PAPP-A ağırlıklı olarak proMBP ile kompleks yapmış durumda bulunur (76). Overgaard ve arkadaşlarının PCR yöntemi kullanarak yaptıkları bir araştırmada, PAPP-A'nın mRNA'sının sadece dişi üreme sisteminde bulunmadığı, düşük seviyelerde de olsa böbrek, kalın bağırsak ve kemik iliği hücreleri gibi üreme sistemi dışındaki dokularda da bulunduğu gösterilmiştir (77).

AKS hastalarında PAPP-A artar, fakat artmış PAPP-A konsantrasyonu, hamile olan veya olmayan kişilerdeki PAPP-A formundan farklıdır. Akut koroner sendrom hastalarında saptanan PAPP-A molekülü proMBP ile kompleks oluşturmaz ve rüptüre aterosklerotik plak kaynaklıdır (3). Böylece akut koroner sendromlu hastaların serumlarından, proMBP

ile kompleks oluşturan ve oluşturmayan 2 farklı PAPP-A formu izole edilebilir. Önemli olan akut koroner sendrom hastalarında kompleks oluşturmayan formun yükseldiği ve plak rüptürünün belirtecini oluşturduğudur. Akut koroner sendromla ilişkili PAPP-A'nın aterosklerotik plaklardan kaynaklandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Aterosklerotik plakta PAPP-A üretimi ve salınımından sorumlu hücreler büyük ihtimalle damar endotel hücreleri ve damar düz kas hücreleridir (3).

İnsan koroner arterlerinden elde ettikleri, damar düz kas hücreleri üzerine yaptığı bir araştırmada, damar düz kas hücrelerinin PAPP-A sentez etme ve salma yeteneği olduğu gösterilmiştir (78). Sangiorgi ve arkadaşları çift immünfloresans mikroskobu kullanarak, PAPP-A'nın, aterosklerotik plakta düz kas hücrelerinden ziyade monosit ve makrofajlarda bulunduğunu göstermişlerdir (79). Ancak yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada, PAPP-A'nın aktive makrofajlarca üretilmeyip, daha ziyade makrofajlar tarafından bağlandığı ve internalize edildiği gösterilmiştir (80). PAPP-A yüksekliği anjiyografik olarak saptanan komplike plaklarla ve ultrasonografi ile saptanan hiperekojen ve izoekojen aterosklerotik lezyonlarla ilişkilidir (81, 82). PAPP-A'nın patofizyolojik rolü kesin olarak ortaya çıkarılamamasına rağmen, aterosklerotik plaktaki rolü hakkında çeşitli görüşler vardır. Bir görüşe göre plak stabilizasyonuna katkıda bulunan vasküler hasar ve onarım sürecinde etki göstermektedir (83, 84). Alternatif bir görüşe göre ise PAPP-A, ekstrasellüler matriksin yıkımını sağlayarak plak destabilizasyonuna yol açan metalloproteinazların görevini yapar (85). Diğer farklı bir görüş ise PAPP-A'nın aterogenezdeki istenmeyen inflamatuvar olayların bir medyatörü olduğunu varsayar (81, 82, 86). Yakın zamanda insan fibroblastlarında yapılan bir çalışmada, PAPP-A üretiminin TNF α gibi inflamatuvar sitokinler tarafından önemli derecede arttırıldığı gösterilmiştir (85). Aterosklerotik plaklar proinflamatuvar sitokin salınımına yol açarak; sonuçta plağın rüptürü

ile sonuçlanacak bir kısır döngü meydana gelir. Bununla birlikte lokal olarak artmış IGF, vasküler endotel hücre ve vasküler düz kas hücresine etki eder. Şiddetli inflamatuvar etki altında IGF bu hücreler aracılığıyla aterosklerotik plağın stabilliğinin bozulmasına neden olur. Bu çalışmalar PAPP-A'nın aterosklerotik plaktaki inflamatuvar reaksiyonlarda rol alan bir medyatör olduğunu desteklemektedir (87). Akut koroner sendromda PAPP-A ve kardiyak troponinlerin salınımındaki değişiklikler şekil 3'te şematize edilmiştir.



Şekil 3. Akut Koroner Sendromda PAPP-A ve Kardiyak Troponin Salınımındaki Geçici Değişiklikler. A Kararsız Anjina'daki Patofizyolojik Süreci, B Miyokard İnfarktüsündeki Patofizyolojik Süreci Betimlemektedir.

2.2.3.5.2. İskemi Modifiye Albumin (IMA)

İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5 – 5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin % 60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albumini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (88).

Plazma onkotik basıncın ayarlanmasında önemli olan albumin kan pH' sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirubin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi bir çok ilacın taşınması, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (88, 89, 90). Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (91). David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yaptı. Bu test insan serum albumininin N terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (91, 92). Koroner iskemi sırasında albuminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (91, 92, 93, 94).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{+2} bir elektron alarak Cu^{+} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksid radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (95).

Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları bölge spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (95, 96). Yapılan bir çok çalışmada albuminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (97). David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin Lizin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 3. pozisyonundaki Histidin'in bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit oldukları gösterilmiştir (98). Sokolowska ve arkadaşları tarafından yapılan başka çalışmalarda albuminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş

fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (99).

2.2.4. Ekokardiyografi ve Noninvazif Miyokard Görüntülemesi

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli prognostik değişkenlerden biridir ve ekokardiyografi ile hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde iskeminin gerilemesi ile kaybolan sol ventrikül duvarındaki geçici hipokinetik ve akinetik alanlar saptanabilir. Bununla birlikte ayırıcı tanıda aort diseksiyonu, pulmoner emboli, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati gibi hayatı tehdit edici durumlar saptanabilir (59). Göğüs ağrısı ile başvuran fakat EKG değişikliği veya MI bulgusu olmayan hastaların ilk değerlendirmesinde, dinlenme miyokard sintigrafisinin de yararlı olduğu gösterilmiştir (60).

2.2.5. Koroner Anatominin Görüntülenmesi

Görüntüleme yöntemleri koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyeti hakkında eşsiz bilgi sağlarlar. Konvansiyonel invazif anjiyografi koroner anatominin görüntülenmesinde kullanılan altın standart yöntemdir. Çok damar hastalığı veya sol ana koroner tıkanıklığı olan hastalar, gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından en yüksek risk grubundadırlar (61). Koroner arter anatomisinin değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) kullanımı yetersiz kalmaktadır. CT ve MRG ayırıcı tanıda, pulmoner emboli veya art diseksiyonu gibi hastalıkları değerlendirmede endikedir.

2.2.6. AKS'da Risk Değerlendirmesi

AKS şüphesi gösteren hastalarda, bir çok risk belirleme yöntemi mevcuttur. Riskin belirlenmesi, başlangıç tıbbi ya da girişimsel tedavinin yeri ve seçimi konusunda yararlı olabilir. AKS da hastaya müdahale şekli risklere göre karar verilir. Hastanın ilk değerlendirilmesi sırasında hızlıca risk değerlendirilmesinin yapılıp riskin derecesine göre uygun tedaviyi vermek büyük önem taşımaktadır.

Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde, orta riskli hastalar acil serviste veya yataklı bir serviste monitarizasyonun mümkün olduğu bir yerde takip edilmelidir. Düşük riskli hastalar ise ayaktan takip edilebilir (62). TIMI, GRACE, ve FRAMİNGHAM risk skorları kısa ve uzun vade risk değerlendirme amacı ile geliştirilmiştir. Birçok risk değerlendirme skoru, geniş hasta popülasyonunda geliştirilmiş ve geçerliliği onaylanmıştır. Klinik pratikte sadece basit risk skorla sistemlerinin kullanımı faydalıdır.

GRACE risk skorundaki risk faktörleri hastane içi ve 6. aydaki ölüm için bağımsız tahmin gücünden çıkarılmışlardır (63). Hesaplama da tayini kolay olan yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin değeri, başvuru anındaki Killip sınıflaması, ST depresyonu varlığı, yükselmiş kardiyak biyomarkerlar gibi değerlendirme kolay olan değişkenler kullanılmıştır. GRACE modellerinin tanımlayıcı gücü çok iyi olmasına karşın, hesaplamalar için özel bilgisayar programları, grafikler ve tablolar gibi araçlara ihtiyaç duyulması hasta başında kullanımını zorlaştırır. Ancak direkt karşılaştırmalar göz önüne alındığında, GRACE risk skoru rutin pratikte kullanımı tercih edilen model olarak karşımıza çıkar (64). TIMI risk skoru değişik risk gruplarındaki tedavi etkinliğini analiz etmek için uygulanmıştır (65). Kullanım kolaylığı yaygın bir şekilde kabulünü sağlamıştır.

TIMI risk skoru başvuru sırasında bulunan, 7 değişkenin toplanması sonucunda belirlenir. Her bir değişkene bir puan verilir. Bu değişkenler sırasıyla: 65 yaş veya üstünde olmak; koroner arter hastalığı için en azından 3 risk faktörüne sahip olmak; önceden bilinen %50'den fazla koroner darlığa sahip olmak; son 24 saatte, en azından 2 anjina atağı geçirmek; son 7 gün içinde aspirin kullanımı; artmış kardiyak biyomarker seviyeleri; EKG'de ST segment deviasyonundan oluşmaktadır (100).

Framingham risk değerlendirmesi yaş, cinsiyet, total kolesterol düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı, sigara içiciliği ve yüksek tansiyon için tedavi alıp almadığına göre risk ölçümü yapılan risk değerlendirme yöntemlerinden biridir. Framingham risk skoru ile on yıl içerisinde olabilecek kardiyovasküler hastalık oluşma risk yüzdesi hesaplanabilir (23). Cinsiyete bağlı Framingham risk değerlendirme kriterleri tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Framingham Risk Skoru

10 yıl içinde koroner kalp hastalığını geçirme riski	
Yaş
Cinsiyet	() Kadın () Erkek
Toplam kolesterol mg/dl
HDL Kolesterol mg/dl
Sigara içiyor mu?	() Evet () Hayır
Sistolik kan basıncı mm/hg
Şu anda yüksek tansiyon için herhangi bir tedavi alıyor mu?	() Evet () Hayır
Risk	
Düşük Risk	< 10%
Orta Risk	10% - 20%
Yüksek Risk	> 20%

Timi ve Grace risk yöntemlerinin karşılaştırılması Tablo 10 ile verilmiştir.

Tablo 10. TIMI ve Grace Risk Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Özellik	TIMI	GRACE
Yaş	>65 yaş	Her bir dekad ile risk artar
Anjina anamnezi	24 saatte 2'den fazla atak	
Kardiak risk profili	3'den fazla risk faktörü	Konjestif kalp yetmezliği veya MI anamnezi
Muayene		Artan nabız ve düşen kan basıncı ile risk artar
EKG Bulguları	ST deviasyonu	ST depresyonu
Biomarkerlar	Pozitif ise risk artar	Pozitif ise risk artar
Önceki koroner arter hastalığı	>%50 stenoz	
Diğer laboratuvar testleri		Serum kreatinin değeri yüksek ise risk artar
İlaca maruz kalma	7 gün içinde aspirin kullanımı	
Takip eden süreç		PTCA yapılmamışsa risk artar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Göğüs ağrılı hastalarda PAPP-A ve IMA tanısal değerlerini karşılaştırmayı amaçlayan bu araştırma; tek merkezli, prospektif klinik bir çalışma olup, etik kurul başkanlığından etik kurul onayı alındıktan sonra 01.01.2011-01.06.2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Acil Tıp AD'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın gerçekleştirildiği merkezin yıllık hasta sayısı 31.000 iken çalışmanın gerçekleştirildiği beş aylık süreç içindeki hasta sayısı ise 17.000 dir.

01.01.2011-01.06.2011 tarihleri arasında acil servise tipik veya atipik karakterde göğüs ağrısı ile başvuran erişkin yaş grubundaki hastalar aşağıda belirtilen kriterler doğrultusunda çalışmaya dahil edildiler.

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzeri olmak,
2. Tipik veya atipik göğüs ağrısı ile AS'e başvurmak,
3. Çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermek.

Hariç tutma kriterleri:

1. İleri karaciğer yetmezliği,
2. Son dönem böbrek yetmezliği,
3. Dekompense kalp yetmezliği,
4. Son 3 ayda geçirilmiş majör cerrahi girişim veya majör travma,

5. Bilinen veya şüpheli kronik inflamatuvar veya neoplastik hastalık,
6. Akut mezenter iskemi,
7. Serebral iskemi,
8. Periferik damar hastalığı,
9. Çalışmaya katılma için rıza göstermeyen hastalar.

a. 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 tanılarına göre; Oluşturulan tanısal algoritma temel alınarak, kardiyak enzimlerin ölçümü anjiyo ve efor 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-koroner nedenler.

Bu aşamalardan sonra göğüs ağrısının başlangıç zamanı baz alınarak dört zaman dilimi oluşturuldu (0-2 saat, 2-4 saat, 4-6 saat, 6-8 saat). Sonrasında bu grupların ve alt grupların belirlenen saat aralıklarındaki, ortalama Troponin, CKMB, PAPPa ve IMA düzeyleri değerlendirilerek bunlara uygun tablolar oluşturuldu. Bu grup ve alt gruplardaki hastaların biyokimyasal belirteçlerinin belirlenen farklı zaman dilimlerindeki karşılaştırması yapıldı.

b. Çalışma Protokolü

1. Aşama

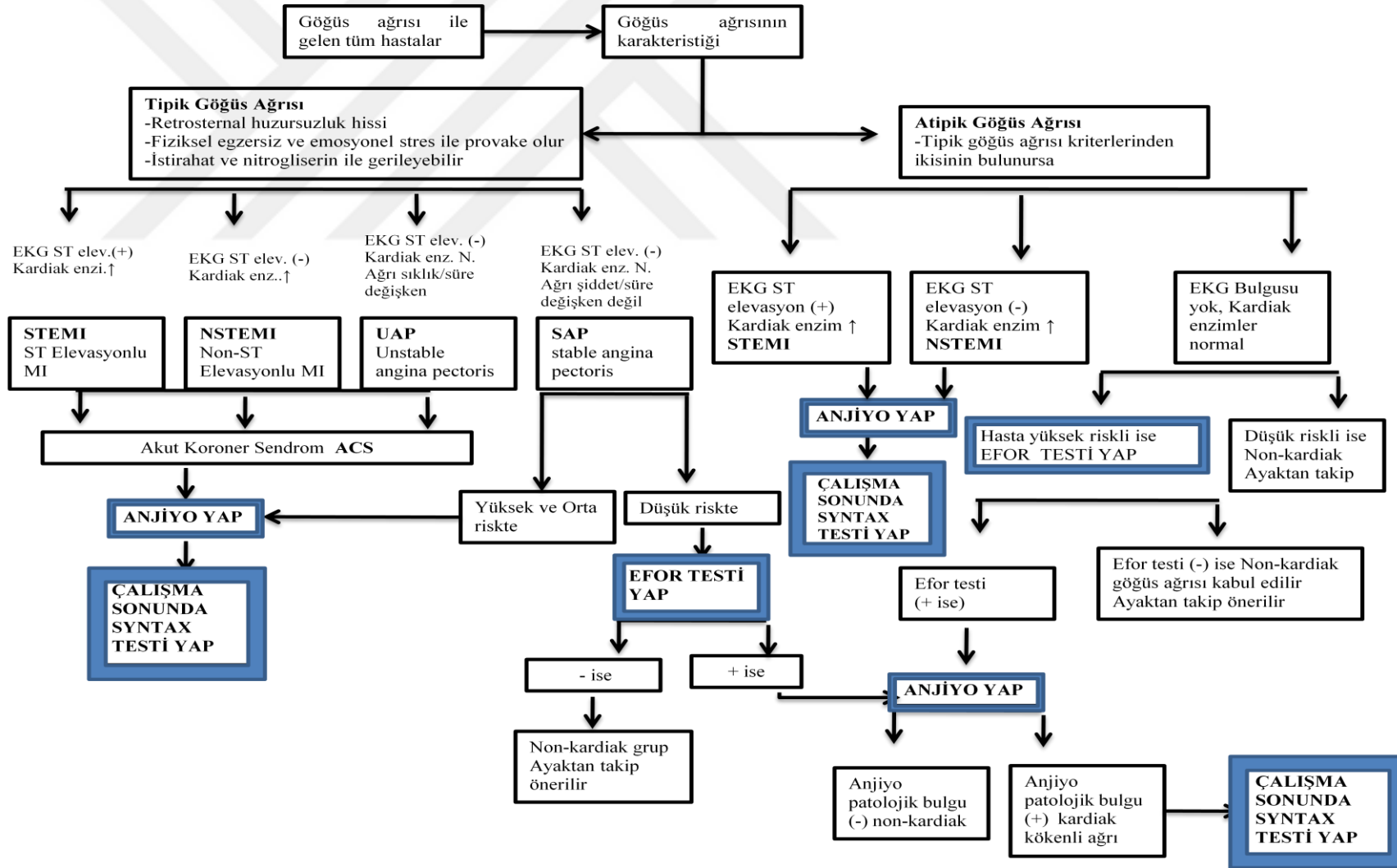
Dahil etme kriterleri gözetilerek çalışma grubu oluşturuldu. Hastalar için çalışma kayıt formu AS'e ilk başvuru anından itibaren dolduruldu. Tüm göğüs ağrılı hastalarda, AHA rehberine göre uyarlanan, tanı ve tedavi yaklaşım algoritması aynen uygulandı. Bu algoritma Şekil 4'de gösterildi. Hastaların; yaş, cinsiyet, göğüs ağrısının özellikleri ve süresi, eşlik eden diğer semptomlar, fizik muayene bulguları, risk faktörleri, EKG bulguları gibi klinik ve demografik özellikleri kayıt altına alındı.

2. Aşama

Hastalardan, başvuru anından itibaren göğüs ağrısının başlangıcına göre 0-2 saat, 2-4 saat, 4-6 saat ve 6-8 saatlik 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. Bu süre içerisinde bazı hastalar klinik durumu gereği erken dönemde taburcu edildi. Bu hastalardan, taburcu olana kadar geçen zaman dilimi içerisindeki kan örnekleri alındı.

Kan örneği alınırken her bir örnek için mümkün olduğunca hemolizden kaçınıldı. Seperatörlü biyokimya tüpüne yaklaşık 10 ml kan alınarak -80 derecede tüm örnekler muhafaza edildi.





Şekil 4. Göğüs Ağrılı Hastalarda Tanısal Algoritma

3. Aşama

Laboratuvar analizleri yapıldı. Çalışmamızda değerlendirilen biyokimyasal belirteçlerin özellikleri aşağıda belirtilmiştir;

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.

CKMB 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.

IMA ölçümü: Albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini David Bar ve arkadaşları (1) tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi. 200 µL hasta serumları cam tüplere eklendi üzerlerine %0.1 'lik 50 µL CoCl₂.6H₂O (Sigma) hafifçe karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL' lik Dithiothreitol (DTT) (Sigma) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra % 0.9' luk NaCl' den 1 mL kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada 50 µL 1.5 mg/mL' lik Dithiothreitol (DTT) yerine 50 µL distile su konarak DTT siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm ölçüldü. DTT' li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi.

PAPPA ölçümü: Serum PAPP-A seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (DRG, REF: EIA-2397,

Germany) kullanılarak belirlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Sonuçlar $\mu\text{g/mL}$ cinsinden verildi. Tanısal algoritma sonucu oluşturulan kesin tanımlara göre; STEMI, NSTEMI, UAP, SAP ve non-koroner göğüs ağrılı hastaların ortalama troponin, CKMB, PAPP-A ve IMA düzeylerinin değerlendirilerek bu belirteçlerin farklı zaman dilimlerindeki karşılaştırması yapıldı. Ek olarak bu belirteçlerin 0-2, 2-4, 4-6 ve 6-8 saatlik zaman dilimlerinde, kesin tanımlarına göre AKS tanısını koydurmada ki sensitive, spesifite, PPV ve NPV gibi tanısal değerlerin ROC analizi yardımıyla belirlendi.

4. Aşama

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

5. Aşama

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 13.0 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 ve normal dağılıma uyan verilerde gruplar arası karşılaştırma yapılırken Bonferroni düzeltmeli One Way ANOVA değerlendirilmesi; normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde ise Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Kesin tanımlarına göre AKS tanısı için zamana göre gruplanan veriler 0-2, 2-4, 4-6 ve 6-8 saatlik zaman dilimleri için biyokimyasal ölçümlerin sensitivite, spesifite, NPV ve PPV belirlenmesi amacıyla ROC analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışma süreci olan beş aylık dönemde çalışmanın gerçekleştirildiği merkeze başvuran toplam hasta sayısı 17.000 bu süre içerisinde acil servise başvuran tipik-atipik göğüs ağrılı hasta sayımız 215 (toplam hasta sayısının %1.26'sı) olarak saptandı. Bu 215 hastanın 63'ü en az bir hariç tutma kriterine sahip olduğu için çalışma grubunun dışında tutuldu (Tablo 11).

Tablo 11. Hariç Tutma Kriterleri

Hariç tutma kriteri	N
18 yaşından küçük olmak	5
Dekompanse kalp yetmezliği olması	21
İleri karaciğer yetmezliği olması	3
Son dönem böbrek yetmezliği olması	5
Son 3 ayda geçirilmiş majör cerrahi girişim veya majör travma	9
Bilinen veya şüpheli kronik inflematuar veya neoplastik hastalık olması	3
Akut mezenter iskemi olması	1
Serebral iskemi geçirmiş olması	4
Periferik damar hastalığı olması	2
Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar	10

Dışlama kriterleri göz önüne alındıktan sonra çalışmamıza toplam 152 tipik veya atipik göğüs ağrısı ile başvuran hasta dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımıza ait klinik ve demografik özellikler Tablo 12'de özet olarak verilmiştir.

Tablo 12. Çalışma Grubunun Klinik ve Demografik Karakteristikleri

Klinik-demografik özellikler	
Yaş (ortalama±SD)	50.66±18.13
Cinsiyet	
	(n, %)
E (Erkek)	109 (%71.7)
K (Kadın)	43 (%28.3)
Göğüs ağrısının özellikleri	
	(n, %)
20 dk'dan uzun süren istirahat ağrısı	98 (%64.5)
Yeni başlayan ve aktivite kısıtlılığı yapan göğüs ağrısı	45 (%29.6)
Eforla tetiklenen göğüs ağrısı	66 (%43.4)
Yoğunlaşan anjina vasıflı ağrı	58 (%38.2)
Plörotik göğüs ağrısı	32 (%21.1)
Lokalize edilebilen ağrı	81 (%53.3)
Mekanik vasıfta ağrı	32 (%21.1)
Eşlik eden semptomlar	
	(n, %)
Soğuk terleme	23 (%15.1)
Bulantı	18 (%11.8)
Çarpıntı	33 (%21.7)
Senkop	9 (%5.9)
Dispne	18 (%11.8)
Öksürük	24 (%15.8)
Ateş	15 (%9.9)
Risk faktörleri	
	(n, %)
Önceki KAH öyküsü	41 (%27.0)
Hipertansiyon	62 (%40.8)
Sigara	57 (%37.5)
Önceki MI öyküsü	35 (%23.0)
Diyabet	27 (%17.8)
Obezite	29 (%19.1)
Hiperlipidemi	26 (%17.1)
Aile öyküsü	35 (%23.0)
Sedanter yaşam	113 (%74.3)
Renal hastalık	2 (%1.3)
Sistolik kan basıncı (ortalama mm/hg±SD)	134.5 ± 24.7
Diastolik kan basıncı (ortalama mm/hg±SD)	77.75 ± 14.3
HDL (ortalama mg/dl±SD)	50.44 ± 18.3
LDL (ortalama mg/dl±SD)	11.06 ± 38.7
Total Kolesterol (ortalama mg/dl±SD)	186.85 ± 42.7

Tablo 12'nin Devamı

Hastanede yattığı süre boyunca gelişen kardiyovasküler olaylar	(n,%)
Ölüm	1 (% 0.7)
Yeni non-fatal MI	1 (% 0.7)
Tekrar stentleme ihtiyacı	1 (% 0.7)
Strok geçirme	0 (% 0.0)
Malign aritmi	7 (% 4.6)
CPR ihtiyacı	7 (% 4.6)
MV ihtiyacı	14 (% 9.2)
Taburcu olduktan sonraki 3 aylık takip süresi içinde gelişen kardiyovasküler olaylar	(n,%)
Ölüm	0 (% 0.0)
Strok	0 (% 0.0)
Göğüs ağrısı ile yeniden başvuru	26 (% 17.1)
Göğüs ağrısı nedeniyle yeniden hospitalizasyon	16 (% 10.5)
Tekrar AKS	8 (% 5.3)
Stentleme	4 (% 2.6)
CABG opp	3 (% 2)
Malign aritmi	1 (% 0.7)

Hastalarımızı başvuru esnasındaki EKG bulgularına göre 3 gruba ayırdık. Bu gruplandırmaya göre 13 hastada (%8.5) STEMI mevcuttu. 53 hastada (%34.8) ST depresyonu veya aktif T değişikliği (NSTEMI veya UAP) vardı. 80 hasta (% 52.6) ise non-spesifik EKG bulguları mevcuttu. Bu gruplandırmaya ve başvuru anındaki göğüs ağrısının başlangıç süresine göre elde edilen biyokimyasal analizler sonucu saptanan ortalama Troponin-T, CK-MB, PAPA, IMA düzeyleri ve karşılaştırması Tablo 13' de verilmiştir.

Tablo 13. Başvuru EKG Bulgularına Göre ve Göğüs Ağrısının Süresine Göre Gruplanan Hastaların Tespit Edilen Troponin, CK-MB, PAPP-A ve IMA Düzeyleri

	0-2 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta			2-4 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta			4-6 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta			6-8 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta		
	STEMI	NSTM	Non	STEMI	NSTM	Non	STEMI	NSTM	Non	STEMI	NSTM	Non
	n=3	I/UAP n=10	spesifik n=24	n=3	I/UAP n=17	spesifik n=17	n=4	I/UAP n=19	spesifik n=17	n=3	I/UAP n=27	spesifik n=18
Troponin ng/ml (ortalama ± SD)	0.01 ± 0.0	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.0	0.07 ± 0.08	0.07 ± 0.16	0.01 ± 0.0	0.39 ^{a,b} ± 0.31	0.08 ^a ± 0.17	0.01 ^b ± 0.0	7.37 ^{c,d} ± 5.76	1.94 ^c ± 2.55	0.02 ^d ± 0.06
CK-MB ng/ml (ortalama ± SD)	3.53 ± 0.51	3.26 ± 0.58	3.44 ± 0.52	6.1 ± 3.42 ^e	3.26 ± 0.58	2.95 ± 0.53 ^e	30.65 ± 25.63 ^{f,g}	7.66 ± 12.83 ^f	3.27 ± 0.65 ^g	195.46 ± 134.43 ^{h,i}	32.58 ± 81.63 ^h	3.64 ± 1.63 ⁱ
PAPP-A µg/ml (ortalama ± SD)	1.47 ± 0.19	1.62 ± 0.14	1.61 ± 0.15	1.61 ± 0.44	1.43 ± 0.25	1.49 ± 0.32	1.37 ± 0.23	1.57 ± 0.21	1.38 ± 0.16	2.11 ± 1.01	1.51 ± 0.57	1.38 ± 0.21
IMA ABSU (ortalama ± SD)	0.42 ± 0.04	0.48 ± 0.11	0.43 ± 0.08	0.52 ± 0.04	0.49 ± 0.07	0.46 ± 0.12	0.55 ± 0.01	0.44 ± 0.16	0.47 ± 0.12	0.49 ± 0.12	0.57 ± 0.09 ^J	0.49 ± 0.11 ^J

Aynı satırdaki ve benzer zaman aralıkları için karşılaştırmalarda anlamlı olanlar işaretlenerek gösterilmiştir. a, p=0.002; b,c,d,g,i p<0.0001; e, p=0.03; f, p=0.003; h, p=0.001; j, p=0.047.

Tablo 13'te verilen sonuçlara göre Troponin seviyeleri ve CK-MB seviyeleri STEMI, NSTEMI/UAP ta özellikle 4-6 saat, 6-8 saat dilimlerinde belirgin bir şekilde yükselmektedir. Bu iki standart belirteç günümüzde zaten göğüs ağrısı ayırıcı tanısında kullanılmaktadır ve bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir. Diğer taraftan, bizim çalışmamızda başvuru EKG bulgularına göre gruplandırılan hastalarda, güncel parametreler olan IMA ve PAPP-A düzeylerinin tanısal bir ayırım yapacak yeterlilikte olmadığı izlendi.

Hastalarımız şekil 3'te verilen AHA rehberine uygun olarak geliştirilmiş tanı ve tedavi algoritması ile takip edildiler. Bu süreç sonunda hastalarımız aldıkları kesin tanılarına göre gruplandırıldı; 8 hasta (%5.26) STEMI, 36 hasta (%23.7) NSTEMI, 23 hasta UAP (15.1), 17 hasta SAP (11.18%) ve 68 (%44.73) hasta non-koroner göğüs ağrısı tanısı aldı. Kesin tanılarına ve göğüs ağrısının başlangıç süresine göre gruplandırılan ve biyokimyasal analizler sonucu ortalama olarak tespit edilen Troponin, CK-MB, PAPP-A ve IMA düzeyleri ve karşılaştırılması Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Kesin Tanılarına Göre ve Göğüs Ağrısının Süresine Göre Gruplanan Hastaların Tespit Edilen Troponin-T, CK-MB, PAPP-A ve IMA Düzeyleri

	0-2 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta					2-4 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta					4-6 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta					6-8 saat arası göğüs ağrısı ile başvuran hasta				
	STEMI n=2	NSTEMI n=4	UAP n=4	SAP n=2	Non- koroner n=25	STEMI n=2	NSTEMI n=8	UAP n=6	SAP n=5	Non- koroner n=16	STEMI n=2	NSTEMI n=11	UAP n=4	SAP n=5	Non- koroner n=18	STEMI n=2	NSTEMI n=13	UAP n=9	SAP n=5	Non- koroner n=19
Troponin-T ng/ml (Ort.±SD)	0.010 ± .00	0.029 ± .025 ^a	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00 ^a	0.1 ± 0.09 ^b	0.14 ± 0.21 ^c	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00 ^{b,c}	0.19 ± 0.26	0.18 ± 0.22 ^h	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.05 ± 0.18 ^h	10.6 ± 1.88 ^{d,e}	1.23 ± 2.71 ^{f,g,i}	0.01 ± 0.00 ^{d,f,g}	0.01 ± 0.00	0.05 ± 0.2 ^{e,i}
CK-MB ng/ml (Ort.±SD)	3.61 ± 0.71	3.47 ± 0.67	3.31 ± 0.54	2.81 ± 0.0	3.42 ± 0.52	7.35 ± 3.74	5.66 ± 2.93 ^l	3.26 ± 0.71	2.74 ± 0.37	3.06 ± 0.55 ^l	10.1 ± 11.5	16.5 ± 22.1	2.77 ± 0.25	2.86 ± 0.48	5.29 ± 8.34	273.01 ± 8.48	66.79 ± 112.4 ^{j,k,m}	3.15 ± 0.68 ^j	3.11 ± 0.54 ^k	5.42 ± 8.51 ^m
PAPP-A µg/ml (Ort.±SD)	1.55 ± 0.17	1.47 ± 0.16	1.66 ± 0.13	1.79 ± 0.0	1.60 ± 0.15	1.86 ± 0.07	1.51 ± 0.31	1.27 ± 0.14	1.46 ± 0.24	1.49 ± 0.32	1.31 ± 0.24	1.53 ± 0.23	1.56 ± 0.31	1.58 ± 0.15	1.51 ± 0.14	2.41 ± 1.19	1.49 ± 0.27	1.71 ± 0.91	1.23 ± 0.21	1.37 ± 0.23
IMA ABSU (Ort.±SD)	0.41 ± 0.03	0.51 ± 0.11	0.48 ± 0.08	0.29 ± 0.0	0.44 ± 0.08	0.54 ± 0.04	0.51 ± 0.19	0.52 ± 0.04	0.43 ± 0.1	0.45 ± 0.12	0.55 ± 0.01	0.57 ± 0.09	0.59 ± 0.08	0.51 ± 0.16	0.49 ± 0.09	0.58 ± 0.0	0.57 ± 0.09	0.59 ± 0.08	0.51 ± 0.16	0.49 ± 0.09

Aynı satırdaki ve benzer zaman aralıkları için karşılaştırmalarda anlamlı olanlar işaretlenerek gösterilmiştir. a,b,f,h,i,j,m p<0.0001; c,e, p=0.001; d,k, p=0.002; g, p=0.003; l, p=0.005

Kesin tanıya göre elde edilen ve daha ideal olarak yorum yapabilmemizi sağlayacak tablo 14’de verilen bulgulara göre de CK-MB ve Troponin-T düzeyleri IMA ve PAPP-A ya göre göğüs ağrısı ayırıcı tanısında ,daha kullanışlı parametreler olarak tespit edildi.

Çalışmamızda STEMI ve NSTEMI/UAP hastaları AKS olarak alınarak diğer hastalar non-AKS kabul edilip göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 0-2 saat, 2-4 saat, 4-6 saat ve 6-8 saat arasında ölçülen biyokimyasal parametreler için yapılan ROC analiz sonuçlarına göre elde edilen sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri Tablo 15’ de verilmiştir.



Tablo 15. ROC Analizine Göre Elde Edilen Sensitivite, Spesifite, NPV ve PPV Değerleri

		AUC (%95CI)	Optimal cut-off nokta	Sensitivite (%); (%95CI)	Spesifite (%); (%95CI)	NPV (%); (%95CI)	PPV (%); (%95CI)
Troponin-T ng/ml	0-2 saat	0.600; (0.426-0.757)	>0.01	20.0; (2.5-55.6)	100.0; (87.2-100.0)	77.1; (59.9-89.6)	100.0; (15.8-100.0)
	2-4 saat	0.719; (0.547-0.854)	>0.01	43.7; (19.8-70.1)	100; (83.9-100.0)	70.0; (50.6-85.3)	100.0; (59.0-100.0)
	4-6 saat	0.760; (0.599-0.880)	>0.01	58.8; (32.9-81.6)	95.6; (78.1-99.9)	75.9; (56.5-89.7)	90.9; (56.6-99.8)
	6-8 saat	0.748; (0.602-0.862)	>0.014	58.3; (36.6-77.9)	91.6; (73.0-99.0)	68.7; (50.0-83.9)	87.5; (61.7-98.4)
CK-MB ng/ml	0-2 saat	0.533; (0.359-0.700)	≤3.1	50.0; (18.7-81.3)	76.9; (56.4-91.0)	80.0; (59.3-93.2)	45.5; (15.6-78.0)
	2-4 saat	0.807; (0.644-0.917)	>3.1	81.2; (54.4-96.0)	71.4; (47.8-88.7)	83.3; (57.7-96.6)	68.4; (42.7-87.8)
	4-6 saat	0.633; (0.466-0.779)	>4.1	52.9; (27.8-77.0)	91.3; (72.0-98.9)	72.4; (52.4-87.5)	81.8; (48.2-97.7)
	6-8 saat	0.729; (0.583-0.846)	>3.8	66.6; (44.7-84.4)	80.0; (59.3-93.2)	71.4; (51.3-86.8)	76.2; (52.2-92.1)
PAPP-A µg/ml	0-2 saat	0.573; (0.398-0.736)	≤1.38	20.0; (2.5-55.6)	100.0; (86.8-100.0)	76.5; (58.8-89.3)	100.0; (15.8-100.0)
	2-4 saat	0.500; (0.332-0.668)	≤1.25	18.7; (4.0-45.6)	100.0; (83.9-100.0)	61.8; (43.6-77.8)	100.0; (29.2-100.0)
	4-6 saat	0.504; (0.342-0.666)	≤1.36	35.3; (14.2-61.7)	91.3; (72.0-98.9)	65.6; (46.5-81.7)	75.0; (34.9-96.8)
	6-8 saat	0.663; (0.512-0.793)	>1.72	30.4; (13.2-52.9)	100.0; (86.3-100.0)	61.0; (44.3-76.0)	100.0; (59.0-100.0)
IMA ABSU	0-2 saat	0.604; (0.428-0.762)	>0.363	100.0; (69.2-100.0)	30.77; (14.3-51.8)	100.0; (63.1-100.0)	35.7; (18.6-55.9)
	2-4 saat	0.786; (0.620-0.903)	>0.444	93.7; (69.8-99.8)	52.3; (29.8-74.3)	91.7; (61.5-99.8)	60.0; (38.2-79.2)
	4-6 saat	0.577; (0.409-0.734)	>0.501	68.7; (41.3-89.0)	60.8; (38.5-80.3)	73.7; (48.8-90.9)	55.0; (31.5-76.9)
	6-8 saat	0.742; (0.592-0.859)	>0.527	76.2; (52.8-91.8)	64.0; (42.5-82.0)	76.2; (52.8-91.8)	64.0; (42.0-82.4)

Tablo 16 en iyi cut off değerleri dikkate alınarak oluşturuldu. Çalışmamızda gğis ağrısı nedeniyle hastaneye başvuran hastaların, 0-2, 2-4 saat aralıklarındaki en ideal tarama testinin belirlenmesi hedeflendi. Bunun için en yüksek sensitivitede (%100), en yüksek spesifite belirlenerek en ideal tarama testi araştırıldı ve Tablo 16 ile verilen sonuçlar elde edildi.

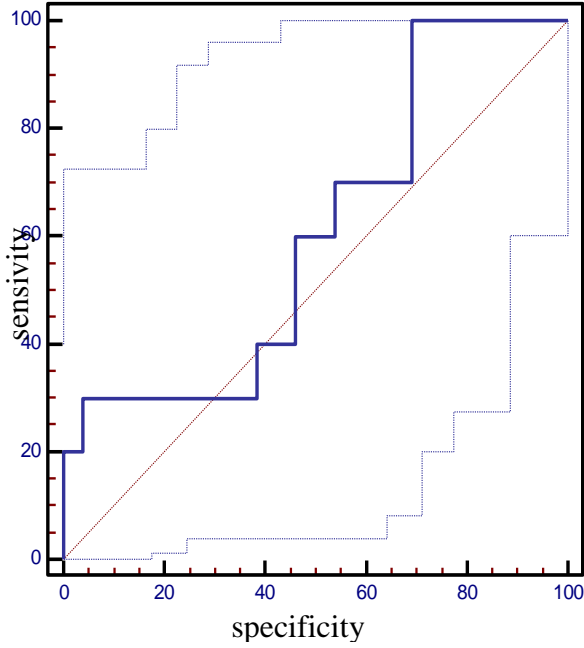


Tablo 16. En Yüksek Sensitivitede Spesifite NPV-PPV Düzeyleri

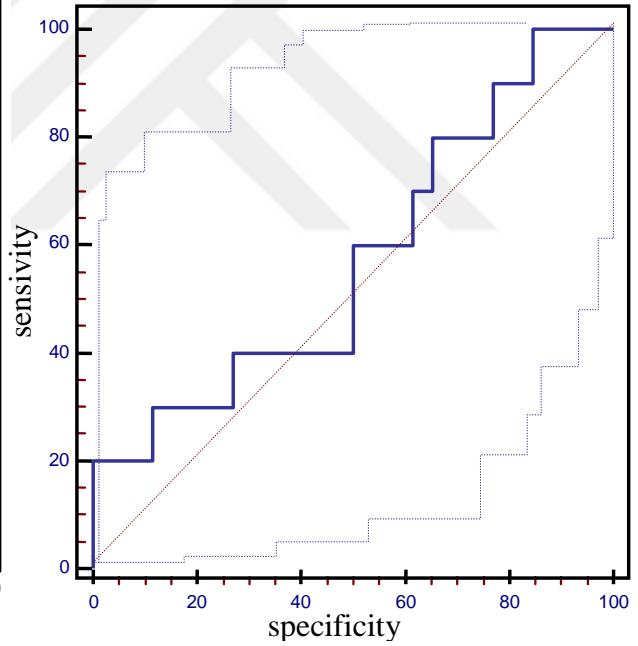
Saat	Biyo kimyasal Belirteçler	AUC (%95CI)	Optimal Cut-off nokta	Sensitivite (%); (%95CI)	Spesifite (%); (%95CI)	NPV (%); (%95CI)	PPV (%); (%95CI)
0-2 saat	Troponin-T	0.600; (0.426-0.757)	≥0.01	100.0; (69.2-100.0)	0.00; (0.0-12.8)	-	27.0; (13.8-44.1)
	PG/DL	0.719; (0.547-0.854)	≤4.4	100.0; (69.2-100.0)	0.00; (0.0-13.2)	-	27.8; (14.2-45.2)
	CK-MB	0.760; (0.599-0.880)	≤1.8	100.0; (69.2-100.0)	15.4; (4.4- 34.9)	100.0; (39.8-100.0)	31.3; (15.9-50.3)
	PAPP-A	0.748; (0.602-0.862)	>0.363	100.0; (69.2-100.0)	30.8; (14.3-51.8)	100.0; (63.1-100.0)	35.7; (18.6-55.9)
2-4 saat	Troponin-T	0.533; (0.359-0.700)	≥0.01	100.0; (79.4-100.0)	0.00; (0.0-16.1)	-	43.2; (27.1-60.5)
	PG/DL	0.807; (0.644-0.917)	>1.9	100.0; (79.4-100.0)	4.7; (0.1-23.8)	100.0; (50.0-100.0)	44.4; (27.9-61.9)
	CK-MB	0.633; (0.466-0.779)	≤1.9	100.0; (79.4-100.0)	9.5; (1.2-30.4)	100.0; (2.5-100.0)	45.7; (28.8-63.4)
	PAPP-A	0.729; (0.583-0.846)	>0.420	100.0; (79.4-100.0)	42.9; (21.8-66.0)	100.0; (66.4-100.0)	57.1; (37.2-75.5)
4-6 saat	Troponin-T	0.573; (0.398-0.736)	≥0.01	100.0; (80.5-100.0)	0.00; (0.0-14.8)	-	42.5; (27.0-59.1)
	PG/DL	0.500; (0.332-0.668)	≥2.1	100.0; (80.5-100.0)	0.00; (0.0-14.8)	-	-
	CK-MB	0.504; (0.342-0.666)	≤1.9	100.0; (80.5-100.0)	0.0; (0.0-14.8)	-	42.5; (27.0-59.1)
	PAPP-A	0.663; (0.512-0.793)	>0.152	93.7; (69.8-99.8)	4.35; (0.1-21.9)	50.0; (1.3-98.7)	40.5; (24.5-58.2)
6-8 saat	Troponin-T	0.604; (0.428-0.762)	≥0.01	100.0; (85.8-100.0)	0.00; (0.0-14.2)	-	50.0; (35.2-64.8)
	PG/DL	0.786; (0.620-0.903)	≥2.1	100.0; (85.8-100.0)	0.00; (0.0-13.7)	-	49.0; (34.4-63.7)
	CK-MB	0.577; (0.409-0.734)	≥1.1	100.0; (85.2-100.0)	0.00; (0.0-13.7)	-	47.9; (33.1-63.0)
	PAPP-A	0.742; (0.592-	>0.42	100.0; (83.9-100.0)	20.0; (6.8-40.7)	100.0; (47.8-100.0)	51.2; (35.1-67.1)

Göğüs ağrısının erken dönemi için, yani 0-2,2-4. saatler için sensitivitenin % 100 olduğu değerlerde spesifite karşılaştırılması yapıldı. 0-2 saatte PAPP-A nin spesifitesi 15.4; (4.4-34.9), 0-2 saatte IMA'nın spesifitesi 30.8; (14.3-51.8) idi. 2-4 saatte PAPP-A nin spesifitesi 9.5; (1.2-30.4), IMA'nın 42.9; (21.8-66.0) idi. Troponin-T ve CK-MB nin spesifitesi daha düşüktü. Bu sonuçlarımıza göre standart kullanımda olan ve göğüs ağrısının erken döneminde (0-2 saat ve 2-4 saat) yükselmeyen biyokimyasal markerların (CK-MB ve Troponin-T) aksine bu dönemde IMA AKS ye %100 sensitif olduğu değerlerde daha yüksek spesifitesi ile PAPP-A ya göre daha ideal bir tarama testi olarak saptandı. Bu dönemlere ait IMA ve PAPP-A ROC eğrileri şekil 4 ve şekil 5 ile gösterildi.

0-2.Saat IMA ROC eğrisi

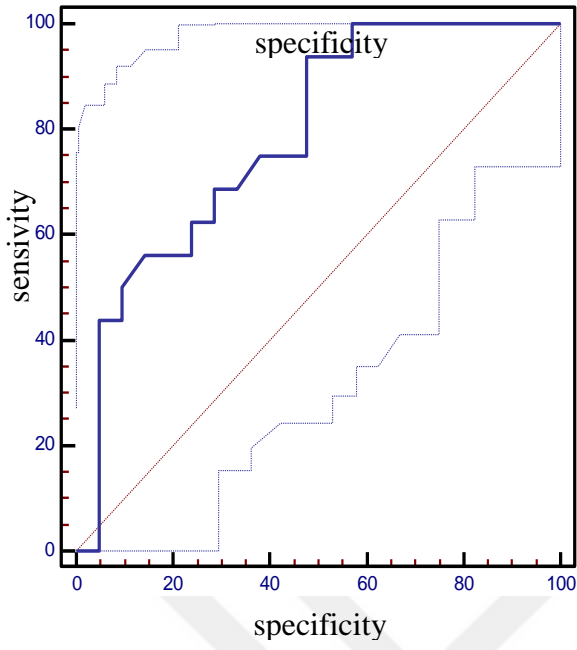


0-2.saat PAPP-A ROC eğrisi

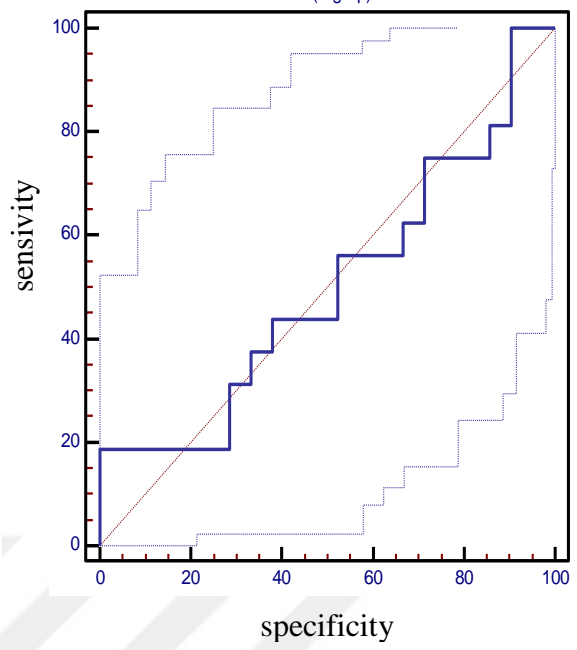


Şekil 4. 0-2 Saatlere Ait IMA ve PAPP-A ROC Eğrileri

2-4.Saat IMA ROC eğrisi



2-4.saat PAPP-A ROC eğrisi

**Şekil 5. 2-4 Saatlere Ait IMA ve PAPP-A ROC Eğrileri**

5. TARTIŞMA

Acil servise en sık başvuru şikayetlerinden biri göğüs ağrısıdır. Burada özellikle acil hekimi için en önemli noktalardan biri, göğüs ağrısının ayırıcı tanısını yapmak, erken ve doğru teşhisi koymaktır. Bu ayırım yapılırken bazı biyokimyasal belirteçlerden faydalanılmaktadır. Erken teşhis özellikle AKS gibi mortalitesi yüksek klinik durumlarda zamanında ve doğru müdahale açısından çok önemli olmaktadır. Günümüzde göğüs ağrısının etiolojisini araştırmada invaziv ve non-invazif birçok yöntem kullanılmakla beraber, biyokimyasal analizler, teşhiste hekime yardımcı olan önemli tanısal testlerden biri olmaya devam etmektedir.

Literatürde akut koroner sendromlu hastalarda, IMA ve PAPP-A düzeylerini değerlendiren umut verici bir çok çalışma yapılmıştır. Fakat mevcut bilgilerimize göre bu iki biyokimyasal parametreyi ve günümüzde standart kullanımda olan kardiyak biyomarkerları birlikte değerlendiren bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Ayrıca mevcut çalışmalar ile elde edilen bilgilere rağmen rutin kullanıma yetecek bilgi havuzu oluşmamıştır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamız PAPP-A, IMA, troponin-T ve CK-MB nin değerlerinin birlikte karşılaştırıldığı ilk çalışma olması itibari ile orijinal bir çalışmadır.

AMI teşhisinde kullanılması önerilen biyokimyasal belirteçler kardiyak troponin ve CK-MB dir (103). Bu belirteçler myokardial nekrozu gösterirler ve nekroza bağlı olarak yükselmektedirler. Ancak miyokardiyal enfarktüsün erken dönemlerinde ve UAP'ta yükselmemektedirler. Miyokard nekroz oluştuğundan ve semptomlar başladıktan 4-6 saat sonra yükselmeye başladıklarından dolayı kanda anlamlı düzeyde yükselbilmeleri için belli bir

süre gereklidir. Bu durum tanısal bir gecikme meydana getirebilir (104, 105, 106). 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 PAPP-A ve IMA gibi ilk 4 saatlik periyot için önerilen güncel parametreler birlikte değerlendirildi. Literatür verilerine uyumlu olarak AKS hastalarında CK-MB ve Troponin-T seviyeleri ilk 4 saatlik dönemde anlamlı bir yükseklik göstermemektedirler. Göğüs ağrılı hastanın acil servisteki değerlendirmesinin ilk parçası ve henüz klasik biyokimyasal parametrelerin yükselmediği tanısal olarak ilk 4 saatlik karanlık dönemde acil doktorunu tanısal olarak yönlendiren ve doğru tanıya ulaşması için ışık tutan en önemli tanı aracı EKG'dir. Sadece EKG bulgularına göre AKS düşünülen hastalarda değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerden hiç birinin, ilk 4 saat içindeki düzeylerinin, tanısal anlamda değerli olmadıkları izlenmiştir. Halbuki 4 saatlik dönemden sonra hem CK-MB hemde Troponin T düzeyleri EKG bulguları ile uyumlu olarak AKS hastalarında anlamlı derecede yükselmiş ve AKS tanısına yol gösterici olmuşlardır. Bu dönemde dahi PAPP-A ve IMA gibi güncel biyokimyasal parametrelerin yükselmemiş olması dikkat çekicidir. EKG, göğüs ağrılı hastanın değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracı olmakla birlikte kesin tanıya ulaşmak için oldukça kompleks bir algoritma ve ileri tanı araçları (anjio, efor vs.) gereklidir. Bu açıdan, sonuçlarımızın en önemli kısmı bu algoritma takip edildikten ve ileri tanı araçları kullanıldıktan sonra oluşan kesin tanılarına göre elde ettiğimiz verilerdir. Tablo 15'te ayrıntısı ile sunulduğu üzere göğüs ağrılı hastaların kesin tanısına göre yapılan değerlendirmede elde ettiğimiz sonuçlar ile başvuru EKG bulgularına göre elde ettiğimiz sonuçlar birbirine benzerdir. Yani ilk 4 saatlik dönemde değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametreler AKS hastaları için ayırt edici değildir. Dördüncü saatten sonra özellikle de 6.saatten sonraki

Troponin-T ve CK-MB düzeyleri literatürce kabul edildiği üzere AKS hastalarının tanısında öne çıkan biyokimyasal parametreler olarak saptanmıştır. Tablo 16 ve 17’de ayrıntıları ile verildiği üzere değerlendirdiğimiz hemen hiçbir biyokimyasal parametrenin AKS tanısında ilk 4 saatteki sensitivite ve spesifite değerleri istenilen düzeylerde değildir. Fakat acil servislerde özellikle AKS gibi hayati öneme sahip bir hastalık grubu için tarama testi olarak kullanılacak potansiyele sahip biyokimyasal marker en yüksek sensitivite değerinde daha yüksek bir spesifiteye sahip olmalıdır. Bu açıdan değerlendirildiğinde CK-MB, Troponin-T ve PAPP-A düzeyleri oldukça yetersiz görülmektedir. Halbuki göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 0-2 saat ve özellikle de 2-4 saat arasında bakılan IMA düzeyleri için elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri nispeten tatminkar sayılabilir (sırası ile 0-2 saat ve 2-4 saat için sensitivite/spesifite: 100/30.7; 93.7/52.3).

IMA güncel bir biyokimyasal parametredir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile akut iskemik durumlarda IMA’nın serum seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Akut iskemik durumlarda albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (107). İskemi durumlarında albuminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albuminin türevlerinin ölçülmesinin günümüzde birçok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra IMA kan konsantrasyonları iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (93). Çeşitli çalışmalarda IMA düzeyi, pulmoner emboli, mezenter iskemi, periferik arter oklüzyonu, derin ven trombozu, stroke ve akut kardiyak arrest gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir. Bu sebeple tanısal bir marker olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (108, 109, 110).

Günümüzde akut göğüs ağrılı hastalarda miyokard iskemisinin erken tanısında IMA ölçümü önerilmektedir (112). Bunun sebebi, bir çok çalışmada IMA 'nın oldukça değerli bir biyokimyasal parametre olarak saptanmasından ileri gelmektedir. Bu çalışmalardan birinde Sinha ve arkadaşları göğüs ağrısı başlama zamanı 3 saati geçmeyen ve bu sebeple acil servise başvuran 208 hastada çalışma yaptılar. Bu çalışmada İMA'nın miyokard iskemisinin erken döneminde yüksek sensitivitede (%82) olduğu, troponin ve EKG ile beraber değerlendirildiğinde sensitivitenin çok daha yüksek olduğu (%95) saptanmıştır. Bu çalışma ile IMA'nın myokardial iskemide erken dönemde tanısal bir parametre olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (111).

Yapılan geniş bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanmasında IMA'nın %90 gibi yüksek oranda negatif prediktif değere sahip olduğu, kardiyak troponinler ve tanısal olmayan EKG ile beraber kullanıldığında, negatif prediktif değerinin %97.1 oranına kadar yükseldiği saptanmıştır (113). Roy ve arkadaşları son 3 saattir retrosternal şikayetleri olan, EKG de tipik ve atipik bulguların olduğu, fakat troponin düzeylerinin negatif olduğu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada IMA'nın bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (114). Son 20 dakika boyunca retrosternal göğüs ağrısı olan 121 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hastaların 58 tanesi NSTEMI ve 62 tanesi UAP tanısı almış ve her iki grupta da normal cut off noktasına göre (85 U/ml) IMA değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Fakat UAP ve NSTEMI birbirleri ile kıyaslandığında IMA'nın tanısal olarak birbirlerine üstünlüğü bulunamamıştır. Yani IMA AKS tanısında değerli ancak AKS türlerini birbirinden ayırt etmede yeterli görülmemiştir (115).

Dawie J ve arkadaşları iskemik kalp hastalığının teşhisine yönelik yaptıkları bir çalışmada CK-MB, troponin I ve IMA düzeyleri çalışılmıştır (117). Burada, AKS'lu hastalarda ortalama IMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi. Bu çalışmada AKS hastaları için; IMA %100 sensitif; % 85.3 spesifikt [AUC 0.948 (%

95 CI 0.914-0.983)]. Bu çalışmaya göre IMA hızlı ve basit bir metod olarak myokardial iskemide ve infarktta kullanılabilecek bir biyokimyasal parametre olarak değerlendirilmiştir (42).

David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada perkutan koroner anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandığında yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi (93).

Dawie J ve arkadaşları bir çalışmada AKS'lu hastalardaki troponin ve IMA düzeyleri karşılaştırıldı. Sensitivite, spesifite, PPV, NPV ve ROC analizleri sonucunda IMA'nın AKS da negatif prediktör olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir (117).

Başka bir çalışmada ise Kim JS ve arkadaşları son 6 saattir göğüs ağrısı olan ve bu şikayetle acil servise başvuran 390 hasta üzerinde çalışma yapmışlar ve iskemik göğüs ağrılı ve non-iskemik göğüs ağrılı hastaları karşılaştırmışlardır. Bu sonuçlara göre non-iskemik göğüs ağrılı hastalarda IMA düzeyleri ile iskemik göğüs ağrılı hastaların IMA düzeylerinin istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığını saptamışlardır (118). Bununla beraber Worster ve arkadaşları son 6 saatte iskemik vasıfta göğüs ağrısı semptomları olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada IMA'nın myokardial iskemide tanoısal bir değerinin olmadığını saptamışlardır (119).

Bizim çalışmamızda yukarıda belirtilen bir çok literatür bilgisinin aksine AKS hastalarında ne erken dönemde ne de geç dönemde anlamlı şekilde IMA yüksekliği saptanamamıştır. Literatürde bizimle benzer sonuçlar elde eden araştırmacıların olması AKS tanısında IMA kullanımı hakkında kuşakları arttırmakta ve rutin olarak AKS'un erken tanısında bir marker olarak kullanılmadan önce yeni çalışmalar gerçekleştirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Stabil bir aterosklerotik plağı, hassas bir plağa dönüştürme sürecinde rol alan proteinler, günümüzde potansiyel belirteçler olarak yoğun bir şekilde incelenmektedirler. Bir matriks metalloproteinaz olan PAPP-A düzeyi kalp hastalıkları nedeni ile ölüm sonrası yapılan otopsilerde, eroze ve fibröz kapsülü yırtılan aterosklerotik plaklarda stabil plaklara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (120). PAPP-A, inflamasyon ve plak instabilitesini gösteren, akut koroner sendromlu hastaların serumlarında saptanabilen bir biyomarkerdir (120, 121, 122). Özellikle güncel araştırmalar AKS tanısı ve takibinde PAPP-A seviyeleri üzerinde gerçekleştirilmektedir.

Bu çalışmalardan birinde Bayes-Genis ve arkadaşları; AMI, UAP, SAP ve sağlıklı kişilerden oluşan çalışma grubunda, serum PAPP-A değerlerinin AMI ve UAP olan hastalarda, SAP hastalarından ve sağlıklılardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Lund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada UAP tanısı ile hastaneye yatırılan troponin negatif hastalarda ölçülen PAPP-A'nın iskemik kardiyak olayların erken belirteci olduğu gösterilmiştir (123). Yapılan çeşitli çalışmalarda akut koroner sendromlu hastalarda, yüksek serum PAPP-A konsantrasyonlarının, kısa ve uzun dönem takipte mortalite için güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Özetle PAPP-A miyokard hasarının değil, plak instabilitesinin bir markeri olduğu için, yüksek PAPP-A seviyelerinin ilerde olabilecek kardiyovasküler olayların belirlenmesinde kullanabileceği söylenmektedir (87). Bu araştırmaların yanısıra PAPP-A seviyelerinin AKS hastalarında değersiz olduğu yönünde bulgular da tespit edilmiştir. Dominguez-Rodriguez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 80 kisten oluşan akut STEMI tanısı alan hastada PAPP-A düzeylerini 80 kisten oluşan sağlıklı grup ile karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır (126). Bir başka çalışmada da AKS'un erken teşhisinde ve risk değerlendirmesinde önemli olabilecek PAPP-A dahil olmak üzere CTnT, heart fatty acid binding protein (H-FABP), glycogen phosphorylase-BB, highsensitivity C-reactive protein, myeloperoksidase, matrix metalloproteinase 9, D-Dimer, Soluble CD40

ligand ve N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) gibi çeşitli markerlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada göğüs ağrısının ilk 4 saatinde AKS lu hastalar için sadece H-FABP'nin sensitivitesi yüksek olduğu ve ek olarak 1 yıl içinde olabilecek ölüm veya MI riski açısından CTnT dışında; H-FABP ve NT-proBNP'nin de bağımsız belirteçler olduğu tespit edildi (126). Bizim çalışmamızda da hem UAP, hem NSTEMI hem de akut STEMI hastalarında saptanan PAPP-A düzeyleri, SAP ve non-koroner hasta grubundan farklı bulunmamıştır. Bu durum IMA'ya benzer olarak AKS tanısında PAPP-A kullanımı hakkındaki çekinceleri arttırmaktadır. Bu çelişkili sonuçlar PAPP-A'nın da rutin olarak kullanımından önce konu hakkında daha kapsayıcı araştırmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızı başvuru esnasındaki EKG bulgularına göre grupladığımızda 13 hasta (%8.5) STEMI, 53 hasta (%34.8) ST depresyonu veya aktif T değişikliği (NSTEMI veya UAP) ve 80 hasta (% 52.6)) ise non-spesifik EKG bulguları olan hasta grubu olarak saptandı.
2. Hastalarımız aldıkları kesin tanılarına göre gruplandırıldığında 8 hasta (%5.26) STEMI, 36 hasta (%23.7) NSTEMI, 23 hasta UAP (% 15.1), 17 hasta SAP (%11.18) ve 68 hasta (%44.73) non-koroner göğüs ağrısı tanısı aldı.
3. Sadece EKG bulgularına göre AKS düşünülen hastalarda değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerden hiç birinin ilk 4 saat içindeki düzeylerinin tanısal anlamda değerli olmadıkları izlendi. 4 saatlik dönemden sonra hem CK-MB hem de Troponin T düzeyleri EKG bulguları ile uyumlu olarak AKS hastalarında anlamlı derecede yükseldiği ve AKS tanısına yol gösterici olabilecekleri tespit edildi.
4. Tanısal algoritma takip edildikten ve ileri tanı araçları kullanıldıktan sonra oluşan kesin tanılarına göre hastalar gruplandırıldığında ilk 4 saatlik dönemde değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerin, AKS hastaları için ayırt edici olmadıkları saptandı. Dördüncü saatten sonra özellikle de altıncı saatten sonra Troponin-T ve CK-MB, AKS hastalarının tanısında öne çıkan biyokimyasal parametreler olarak saptandı.
5. Değerlendirdiğimiz hemen hiçbir biyokimyasal parametrenin AKS tanısında ilk 4 saatteki sensitivite ve spesifite değerleri istenilen düzeylerde olmadığı tespit edildi.

6. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 0-2 saat ve özellikle de 2-4 saat arasında bakılan IMA düzeyleri için nispeten tatminkar sayılabilecek sensitivite ve spesifite değerleri saptandı (sırası ile 0-2 saat ve 2-4 saat için sensitivite/spesifite: 100/30.7; 93.7/52.3).



7. ÖZET

GÖĞÜS AĞRILI HASTALARDA PREGNANCY-ASSOCIATED PLAZMA PROTEİN A (PAPP-A) VE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN (İMA) TANISAL DEĞERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Göğüs ağrılı hastalarda erken tanı mortalite açısından çok önemlidir. Troponin ve CK-MB gibi biyokimyasal parametreler AKS tanısını koymada kullanılan güncel biyokimyasal parametrelerdir. Fakat troponin ve CK-MB, genelde semptomların oluşmasından sonraki ilk saatlerde yükselmez. Bundan dolayı, hekimlerin AKS'un erken teşhisinde kullanabilecekleri yeni biyomarkırlara ihtiyaçları vardır. Yapılan bir çok çalışmada, PAPP-A ve İMA'nın, AKS'da özellikle erken dönemde tanisal parametre olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, göğüs ağrısı şikayeti ile hastaneye başvuran hastalarda PAPP-A ve İMA'nın tanisal değerlerini birbirleriyle ve Troponin-T, CK-MB düzeyleri ile karşılaştırmaktır. Fakat bu konuda hala yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yöntem: Tek merkezli, prospektif, klinik bir çalışma olan araştırmamız Ocak-Haziran 2011 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Acil Servisin'e başvuran göğüs ağrısı şikayeti olan hastalar dahil edildi. Acil servise başvuran ve yapılan değerlendirmeler sonunda göğüs ağrısına neden olan hastalıkların ayırıcı tanı algoritminde yer alan muayene ve labaratuvar bulguları (troponin-T, CK-MB, PAPP-A, İMA) standart veri formu ile kayıt altına alındılar. Çalışma grubumuzu oluşturan 152 vaka, EKG bulgularına göre ve kesin tanılarına göre gruplara ayrıldı. Çalışma sonunda bu grupların troponin, CK-MB, PAPP-A ve İMA düzeyi karşılaştırıldı.

Bulgular: : Acil servisimize tipik ve atipik göğüs ağrısı ile başvuran 152 hastada (50.66 ± 18.13 yaş, 109 erkek, 43 kadın) çalışmamız yapıldı. EKG bulgularına göre; 13 hastada STEMI, 53 hastada NSTEMI/UAP ve 80 hastada non spesifik EKG bulguları vardı. Kesin tanılarına göre; 8 hastada STEMI, 36 hastada NSTEMI, 23 hastada UAP, 17 hastada SAP ve 68 hastada non koroner göğüs ağrısı vardı. Bizim çalışmamızda, ilk dört saatlik dönemde değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerden troponin-T, CK-MB, IMA ve PAPP-A'nın AKS hastaları için ayırt edici özelliği yoktu. troponin-T ve CK-MB, MI'de özellikle 4 saat sonra yükselmeye başlıyordu Diğer taraftan bu çalışma, AKS da PAPP-A ve IMA'nın pozitif belirleyici olarak kullanılabileceğini de desteklememektedir. Bu çalışmada ilk 4 saat için troponin, CK-MB, IMA ve PAPP-A'nın sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri hesaplandı. İlk 4 saatte (0-2 saat, 2-4 saat) en yüksek sensitivite de (%100), en yüksek spesifiteyi tespit edebilmek için ROC eğrisi çizildi. Bizim çalışmamıza göre göğüs ağrılı hastalarda ilk saatler için (0-2 saat,2-4 saat) sensitivite en yüksek olduğunda, en sensitif parametre IMA idi (sırasına göre sensitivite/spesifite; 100/30.7, 93.7/52.3). Bizim çalışmamıza göre göğüs ağrısının ilk saatlerini değerlendirmede IMA tarama testi olarak kullanılabilecek ideal bir marker değildi. Fakat IMA diğer parametrelerle kıyaslandığında AKS'un teşhisinde bir tarama testi olarak daha kullanışlı olabilecek bir biyokimyasal parametredir.

Sonuç: Çalışmamızın bulgularına göre PAPP-A ve IMA, troponin-T ve CK-MB gibi AKS'da yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılamaz. Yine bizim çalışmamızın sonuçlarına göre IMA sensitivite ve spesifite özelliklerine göre erken dönemde AKS'un tanısında kullanılabilecek ideal bir tarama testi değildir. Fakat diğer tanısal biyokimyasal parametreler olan troponin-T, CK-MB ve PAPP-A ya göre, AKS'un erken döneminde daha ideal bir tarama aracı olarak kullanılabilir. Çalışmamızın bulgularının, daha geniş serideki çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: PAPP-A, IMA, Göğüs Ağrısı, Akut Koroner Sendrom.

8. SUMMARY

COMPAIRING THE VALUE OF PREGNANCY-ASSOCIATED PLAZMA PROTEIN A (PAPP-A) AND ISKEMIA MODIFIED ALBUMIN IN THE PATIENTS WITH CHEST PAIN

Objectives: Early diagnosis in the chest pain patients is very important for the mortality. Troponin and CK-MB are current biochemical parameters which are used for diagnosis of ACS. But troponin and CK-MB are usually not elevated within the first hours after symptom onset. For this reason, the physicians need new biomarkers for early diagnosis of ACS. A good deal of studies has proven that PAPP-A and IMA can be employed as diagnostic parameters especially in early diagnosis of ACS. The purpose of this study is, to compare the diagnostic value of PAPP-A and IMA with each other and the levels of troponin T and CK-MB of the patients admitted to the hospital with chest pain. However further studies are still needed on this subject.

Method: Patients applied to the Karadeniz Technical University Medical Faculty Emergency Department with chest pain between January and June 2011 were enrolled in -this single-center, prospective, clinical study. Examination and laboratory findings (troponin-T, CK-MB, PAPP-A, IMA) within the diagnostic algorithm for the chest pain patients belonging

to the patients applying to the emergency department were recorded by using standard data forms. Our study group of 152 cases was divided into groups with regard to the initial findings of ECG and the definitive diagnosis. At the end of the study the levels of troponin-T, CK-MB, PAPP-A and IMA in the different groups were compared.

Findings: We studied with 152 patients (50.66 ± 18.13 years, 109 men, 43 males) who were admitted to our department with typical and atypical chest pain. According to the initial ECG findings; there were 13 patients with STEMI, 53 patients with NSTEMI/UAP and 80 patients with non-specific ECG findings. When we consider the definitive diagnosis; there were 8 patients with STEMI, 36 patients with NSTEMI, 23 patients with UAP, 17 patients with SAP and 68 patients with non-coroner chest pain. In our study, there were no distinctiveness for the parameters; Troponin T, CK-MB, IMA and PAPP-A in the first four hours. Troponin-T and CK-MB were especially elevated after 4 hours in MI.

On the other hand, this study does not support the use of IMA and PAPP-A as a positive predictor of ACS. In this study, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated for troponin T, CK-MB, IMA and PAPP-A within first four hours. ROC curves were plotted to determine the highest level of specificity at the highest level of sensitivity (%100) in the first 4 hours (0-2 hour, 2-4 hour). In our study, the most specific parameter at the highest sensitivity for the patients with the chest pain within the first hours (0-2 hour, 2-4 hour) was IMA. (Sensitivity/specificity; 100/30.7, 93.7/52.3 respectively). According to our study, IMA was not an ideal marker as a screening test for the evaluation of chest pain in first hours.. However, comparing to troponin T, CK-MB and PAPP-A, IMA was proved as a more useful marker as a screening test in detecting ACS during the first hours.

Conclusion: According to our results, PAPP-A and IMA cannot be used as an diagnostic tool like troponin-T and CK-MB in ACS. Our results tell that concerning the characteristics of sensitivity and specificity IMA cannot be used as an ideal screening test in

the diagnosis of ACS during the early period of chest pain. Still, IMA is more useful diagnostic biochemical marker than troponin-T, CK-MB and PAPP-A as a screening test in detecting ACS during the first hours. Our study results exhibit contrast to a lot of similar research in the literature, and its findings should be evaluated with wider series of studies.

Keywords: PAPP-A, IMA, Chest Pain, Acute Coronary Syndrome.

9. KAYNAKLAR

1. Solinas L, Raucci R, Terrazzino S, Moscariello F, Pertoldi F, Vajto S. Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study innorth-eastern Italy. *Ital Heart J.* 2003; 4: 318-324.
2. Noeller T.P. Risk stratification in acute coronary syndromes. In; Hoekstra J.W. "Handbook of cardiovascular emergencies" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001; 111:118-120.
3. 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.

4. Schlant RC, Alexander RW. Stabil angina pectoris. Konuk M (Çev.Eds): Hurst kalp hastalıkları. Nobel Tıp. 2001;9: 135-152.
5. Rouan GW, Lee TH, Cook EF. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms. *Cardiol.* 1989; 64: 1087-1093.
6. Rydman RJ, Zalenski RJ, Albrecht GA, McCarren M, Misiewicz VM, Kampe LM. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med.* 1996; 29: 116-125.
7. Hamilton G, Sanders AB, Strange GR, Trott A. Acute chest pain in emergency medicine an approach to clinical problem-solving. WB Saunders Company; Philadelphia. 1991; 3: 173–195.
8. Green GB, Hill PM. Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In: Tintinalli JE, Klen GD, Stapczynski JS (Eds), *Emergency Medicine: A comprehensive study guide.* 2000; 5: 341-352.
9. Kayaalp SO. Antianginal ilaçlar. Kayaalp SO (Eds), *Tıbbi Farmakoloji.* 8.Baskı. Ankara, Hacettepe Taş. 1998; 472-496.
10. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Dowien G. Mechanism and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis.* 1992; 35: 1-18.
11. Önder MR. Efor anginası, klasik angina, stabil angina. Yılmaz C (Eds), *Hasta Örnekleriyle Dahili Bilimler.* İzmir, Güven Kitabevi. 2002; 900-903.

12. Braunwald E. Examination of the patient: the history. In: Braunwald E. (Eds), *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997; 1–15.
13. 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.
14. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868–874.
15. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002; 91: 281–291.
16. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997; 102: 350–356.
17. Ho KT, Miller TD, Hodge DO, Bailey KR, Gibbons RJ. Use of a simple clinical score to predict prognosis of patients with normal or mildly abnormal resting electrocardiographic findings undergoing evaluation for coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 51-52.
18. Gibbons RJ, Antman EM. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1366-1374.

19. 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.
20. Jones ID, Slovis CM: Emergency department evaluation of the chest pain patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2001; 19: 269–282.
21. Yusuf PS, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-Control Study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
22. Fendon D, Acute coronary syndrome (ACS) refers to the active process of a blockage in the coronary artery that may result in a heart attack. *Acad Emerg Med*. 2004; 11: 1237-1244.
23. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. *Circulation*. 1999; 100: 1481-1492.
24. Gerald I. Byrne M, Kalayoglu V. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: links to the disease process. *Am Heart J*. 1999; 138: 488-490.
25. Stamfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*. 1992; 268: 877-881.

26. Zeraba W, Moss AJ, Raubertas RF. Risk of subsequent cardiac events instable convalescing patients after first non-Q wave and Q wave myocardial infarction: The limited role of non-invasive testing. *Coronary Artery Disease*. 1994; 5: 1009-1018.
27. Davies HA, Jones DB, Rhodes J. Angina-like esophageal pain: differentiation from cardiac pain by history. *J Clin Gastroenterol*. 1985; 7: 477-481.
28. 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*. 2002; 10: 193-281.
29. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low risk patients. *Arch Intern Med*. 1985; 145: 65-69.
30. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006; 97: 437-442.
31. Hollander JE. Cardiovascular disease: acute coronary syndromes: unstable angina, myocardial ischemia, and infarction. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (Eds). *Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide*; 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill. 1999; 356-366.
32. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 905-915.

33. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III registry ECG ancillary study: thrombolysis in myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 133-140.
34. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-II b. PARAGON-A and GUSTO II B Investigators: platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 64-71.
35. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease: the risc study group. *J Intern Med.* 1993; 234: 293-301.
36. Parkinson J, Bedford DE. Electrocardiographic changes during brief angina pectoris. *Lancet.* 1993; 1: 1-20.
37. Bertrand ME, Simoons ML. 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.
38. Eriksson S, Wittfooth S, Pettersson K. Present and future biochemical markers for detection of acute coronary syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2006; 43: 427-495.

39. 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.
40. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Harvey D. White. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173-2195.
41. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem.* 1997; 43: 2047–2051.
42. Dawie J, Chawla R, Worku Y, Azazh A. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I, and isvhemia modified albumin. *Ethiop Med J.* 2011; 49: 25-33.
43. Onat A, Keles Ş, Çetinkaya A, Basar Ö, Yıldırım B, Erer B. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk eriskinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2001; 29: 8-19.
44. 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.
45. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-Elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1-157.

46. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management (Eds.) *Circulation*. 1998; 98: 2219–2231.
47. Fox KAA. Acute coronary syndromes: presentation, clinical spectrum and Management. *Heart*. 2000; 84: 93-94.
48. Thygesen K, Alpert JS, Garson A, Myocardial infarction redefined-a consensus document of the joint european society of cardiol/American college of cardiology comittee for the redifinition of MI. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 959-969.
49. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999; 45: 1104–1121.
50. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechneitner P, Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J*. 1992; 68: 462-468.
51. Braunwald E, Zipes D, Libby P (Eds). Acute myocardial infarction in: *Heart Disease, A textbook of Cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company. 2005; 1159- 1161.
52. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1–11.
53. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann 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 J Med*. 1997; 337: 1648–1653.

54. 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.
55. 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.
56. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIB/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1879–1887.
57. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Koostra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1623–1629.
58. 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.
59. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO.

- ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003; 108: 1146-1162.
60. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 2693–2700.
61. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J. Med.* 1987; 316: 977–984.
62. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the management of patients with unstable angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1366-1374.

63. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2345–2353.
64. De Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J.* 2005; 26: 865–872.
65. Spalding L, Reay E, Kelly C. Cause and outcome of atypical chest pain in patients admitted to hospital. *J R Soc Med.* 2003; 96: 122–125.
66. 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.
67. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart.* 2005; 91: 1047–1052.
68. Apple FS, Wu AH, Mair J. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005; 51: 810–824.
69. Wu AH. Markers for early detection of cardiac diseases. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2005; 240: 112–121.

70. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT. The insulin-like growth factor (IGF)- dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 3149–3153.
71. Bunn RC, Fowlkes JL. Insulin-like growth factor binding protein proteolysis. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14: 176–181.
72. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM. Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A. Messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. *Lab Invest*. 1994; 71: 560–566.
73. Wapner R, Thom E, Simpson JL. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1405–1413.
74. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem*. 1993; 268: 12243–12246.
75. Qin QP, Christiansen M, Oxvig C, et al. Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPPA/ proMBP) complex in first-trimester maternal serum screening for Down syndrome. *Clin Chem*. 1997; 43: 2323–32.
76. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem*. 2002; 35: 531–538.

77. Wittfooth S, Qin QP, Lund J, Tierala I, Takalo H, Pettersson K. Immunofluorometric point-of-care assays for the detection of ACS related non-complexed PAPP-A. *Clin Chem*. 2006; 52: 1794–1801.
78. Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, et al. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol Reprod* 1999; 61: 1083–1089.
79. 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.
80. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 335–341.
81. Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E, Pregnancy-associated plasma protein-a is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2201–2211.
82. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 365–372.
83. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M, Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2093–2098.

84. Lund J, Qin QP, Ilva T, Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*. 2003; 108: 1924–1926.
85. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe. *EurHeart J*. 2005; 26: 2075–2076.
86. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation*. 2004; 110: 2260–2265.
87. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 229 –237.
88. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004; 109: 1724–1728.
89. Qiu-Ping Qin, Saara Kokkala, Juha Lund, Natalia Tamm, Liisa-Maria Voipio-Pulkki, and Kim Petterssonl. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy. *Clinical Chemistry*. 2005; 51: 75–83.
90. S. Sugio, A. Kashima, S. Mochizuki, M. Noda, K. Kobayashi. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng*. 1999; 12: 439-446.
91. Carter D.C, Ho J.X. Structure of serum albumin. *Adv. Protein Chem*. 1994; 45: 153-203.

92. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M, Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins*. 1993; 227: 293-298.
93. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000; 19: 311–315.
94. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2003; 49: 581–585.
95. Robert H. Christenson, Show Hong Duh, Wendy R. Sanhai, Alan H.B. Wu, Verena Holtman, Pennell Painter, Elizabeth Branham, Fred S. Apple, MaryAnn Murakami, and Deborah L. Morris. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clinical Chemistry*. 2001; 47: 3464–3470.
96. Gary J. Fagan, PhD Hollie Wayment, PhD Deborah L. Morris, MS Peter A. Crosby, MEngSci the albumin cobalt binding test: analytical performance of a new automated chemistry assay for the detection of ischemia modified albumin (IMA). *Journal of Clinical Ligand Assay*. 2002; 25: 178–187.
97. Wardman P, Candeias LP. Fenton centennial symposium. fenton chemistry: an introduction. *Radiation Research*. 2006; 145: 523–531.
98. Marx G, Chevion M: Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J*. 1985; 236: 397–400.

99. Lassac JP, Sakar B. Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ^{13}C and ^1H NMR spectroscopy. *Biochemistry*. 1984; 2831–2838.
100. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem*. 1998; 70: 33-39.
101. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W: Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem*. 2002; 269: 1323-1331.
102. Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of framingham, PROCAM, SCORE, and diamond forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2011; 132: 29-35.
103. 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.
104. Braunwald E, Zipes D, Libby P (Eds.). Acute myocardial infarction. *Heart Disease, A textbook of Cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005, 1159- 1161.
105. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman 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.

106. 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.
107. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol.* 2006; 14: 108: 410-411.
108. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, Nuhoglu I, Turan I, Topbas M. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2007; 25: 770-773.
109. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, Topbas M, Aydin M, Eraydin I, Akcan B. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 874-878.
110. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, Turan I, Ucar U, Russell RM, Topbas M. Ischemiamodified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 202-205.
111. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J.* 2004; 21: 29-34.
112. Keating L, Bengier JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, Pullinger R. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J.* 2006; 23: 764-768.

113. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, Januzzi JL, Jesse RL, Kaski JC, Kontos MC, Lefevre G, Mutrie D, Sinha MK, Uettwiller-Geiger D, Pollack CV. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J.* 2006; 152: 253-262.
114. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M. Ischemia-modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12 lead electrocardiogram and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol.* 2004; 97: 297-301.
115. Anna Wudkowska, Jan Goch, Aleksander Goch. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. 2010; 4: 431-437.
116. Da Silva SH, Pereira Rda S, Hausen Bdos S, Signor C, Gomes P, de Campos MM, Moresco RN. Assessment of the nickel-albumin binding assay for diagnosis of acute coronary syndrome. *Lab Med. Clin Chem.* 2011; 493: 541-546.
117. Dawie J, Chawla R, Worku Y, Azazh A. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and Ischemia-modified albumin. *Ethiop Med J.* 2011; 491: 25-33.
118. Kim JS, Hwang HJ, Ko YG, Kim JS, Choi D, Ha JW, Hong MK, Jang Y. Ischemia-modified albumin: is it a reliable diagnostic and prognostic marker for myocardial ischemia in real clinical practice. *Cardiology.* 2010; 2: 123-129.

119. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ausdell D. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ*. 2005; 172: 1685-1690.
120. Apple FS, Wu AH, Mair J. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51: 810–824.
121. Wu AH. Markers for early detection of cardiac diseases. *Scand J. Clin Lab. Invest Suppl*. 2005; 240: 112–121.
122. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, Virmani R, Oxvig C, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of acute coronary syndromes. *New Eng J Med*. 2001; 345: 1022-1029.
123. Lund J, Qin QP, Ilva T. Pregnancy associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med*. 2006; 38: 221–228.
124. Iversen K, Teisner A, Dalager S, Olsen KE, Floridon C, Teisner B. Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) is not a marker of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Clin Biochem*. 2011; 4: 312-318.
125. Iversen KK, Dalsgaard M, Teisner AS, Schoos M, Teisner B, nielsen H, Grande P, Clemmensen P. Pregnancy associated plasma protein A, a marker for outcome in patients suspected for acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2010; 43: 851-857.
126. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, Smith B, Sharpe PC, Young IS, Adgey JA. Investigation of a multimarker approach to the initial assessment of patients with acute chest pain. *Adv Ther*. 2009; 26: 531-534.

127. Rodriguez AD, Gonzalez PA, Gonzalez MG, Ferrer J, Vargas M. Circulating pregnancy associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2005; 38: 180-182.
128. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett.* 2001; 504: 36–40.
129. Conover C, Harrington SC, Bale LK, Oxvig C. Surface association of pregnancy associated plasma protein-A accounts for its co-localization with activated macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292: 994-1000.