

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANA BİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMDA N-GAL (NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN) VE PENTRAXİN-3 'ÜN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

DR. MUHAMMET RAŞİT ÖZER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: YARD. DOÇ. DR. MEHMET ERGİN

KONYA-2015

TEŞEKKÜR

Acil tıbba bakış açısı ve bitmez tükenmez enerjisi ile acil tıbbın gelişmesine önderlik eden, ismi acil tıpla özdeşleşmiş, Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr.Başar CANDER hocama,

Eğitimime sağladığı katkılarından dolayı, tez danışmanım olmasından onur duyduğum sayın Yard.Doç.Dr. Mehmet ERGİN hocama,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım; Prof.Dr. Mehmet GÜL, Doç. Dr. A. Sadık GİRİŞGİN, Doç. Dr. Sedat KOÇAK, ve kısa bir süre çalışma şansı yakaladığım sayın Dr. M. Nuri BOZDEMİR'e,

Bu tezin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen, acil tıp kliniğimizin en yeni öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR hocama,

Sağladıkları katkılarından dolayı fakültemiz, Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. İbrahim KILINÇ hocama ,

Ana bilim dalında birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin çalışma aşamasında tüm işlerini bırakarak özverili bir şekilde çalışan Dr. Saliha UYSAL ve Dr. Tevfik BALCI ' ya

Acil tıp kliniğinin tüm hemşire ve personeline,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, sevgili annem Melahat ÖZER, babam Ahmet ÖZER ve tüm aileme,

Fedakarlıklarıyla hep yanımda olan sevgili eşim ve can yoldaşım Nejla ÖZER 'e, biricik kızımız Elif Rana ÖZER'e,

Sonsuz teşekkürler ediyorum.

Ocak 2015

Dr.M.Raşit ÖZER

İÇİNDEKİLER

i.TEŞEKKÜR i

ii. İÇİNDEKİLER ii

iii.TABLOLAR v

iv.ŞEKİLLER LİSTESİ vi

v.SİMGELER ve KISALTMALAR vii

ÖZET ix

ABSTRACT xi

1.GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. AKUT KORONER SENDROM 3

2.1.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi 3

2.1.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması 5

2.1.2.1. ST elevasyonu olup olmamasına göre 5

2.1.2.1.1. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonlu hasta 5

2.1.2.1.2. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonsuz hasta 5

2.1.2.2.Klinik sebebe göre miyokard enfarktüs sınıflaması 5

2.1.3. Akut Koroner Sendrom Patogenezi 7

2.1.3.1. Endoteliyal Disfonksiyon 8

2.1.3.2. Ateroskleroz 8

2.1.3.3. Sekonder mekanizmalar 9

2.1.3.4. Miyokardiyal Hasar 10

2.1.4 Tanı ve Risk Değerlendirmesi 10

2.1.4.1. Klinik Başvuru ve Hikâye 10

2.1.4.2.Risk Faktörleri 11

2.1.4.2.1 Tip 2 Diyabetus Mellitus 11

2.1.4.2.2. Yaş ve Erkek Cinsiyet 11

2.1.4.2.3. Egzersiz 12
2.1.4.2.4. Sigara 12
2.1.4.2.5. Hipertansiyon 12
2.1.4.2.6. Hiperkolestrolemi ve Hiperlipidemi 12
2.1.4.2.7. Hiperhomosisteinemi 12
2.1.4.2.8. Lipoprotein a **12**
2.1.4.2.9. BNP ve pro-BNP **13**
2.1.4.2.10. Enfeksiyon **13**
2.1.4.3. Tanı Araçları 13
2.1.4.3.1. Fizik Muayene 13
2.1.4.3.2. Elektrokardiyografi 13
2.1.4.3.3. Biyokimyasal Belirteçler 15
2.1.4.3.3.1. Miyokard Hasar Belirteçleri 15
2.1.4.3.3.2. Nörohümoral Aktivasyonun Belirteçleri 16
2.1.4.3.3.3. Böbrek Fonksiyonun Belirteçleri 17
2.1.4.3.3.4. Diğer Biyokimyasal Belirteçler 17
2.1.4.3.3.5. Yeni Biyolojik Belirteçler 17
2.1.4.3.3.6. Pentraxin-3 ve Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) .. 17
2.1.4.3.3.6.1. Pentraxin-3(PTX-3) 17
2.1.4.3.3.6.2. Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) 19
2.1.4.3.4. Egzersiz Testi 19
2.1.4.3.5. Ekokardiyografi 20
2.1.4.3.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi 20
2.1.4.3.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi 20
2.1.4.3.8. Koroner Anjiografi 21
2.1.5 Risk Değerlendirmesi 22
2.1.6. Strateji Seçimi 29

2.1.6.1. Konservatif Strateji 29
2.1.6.2. Acil İnvazif Strateji 29
2.1.6.3. Erken İnvazif Strateji 29
2.2 DİĞER GÖĞÜS AĞRISI NEDENLER 30
2.2.1. Anamnez 31
2.2.2. Fizik Muayene 32
2.2.3. Tanisal Testler ve Laboratuvar 32
2.2.3.1. EKG 32
2.2.3.2. Akciğer Grafisi 32
2.2.3.3. Kardiyak Enzimler 32
2.2.3.4. Diğer Tanısal Yöntemler 32
3. MATERYAL VE METOD 34
3.1. MATERYAL 34
3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar 34
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Aletler 36
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler 36
3.2 METOD 36
3.2.1 NGAL Ölçümü 36
3.2.2. PTX-3 Ölçümü 37
İSTATİSTİKSEL ANALİZ 38
4.BULGULAR 39
4.1.Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 39
4.2.Biyokimyasal ve Kardiyak Belirteçler 41
5.TARTIŞMA 51
6.SONUÇ 57
KAYNAKLAR 58
EK-A Bilgilendirilmiş olur formu 78

EK-B Etik kurul izni 80

iii. TABLOLAR LİSTESİ .....

Tablo 2.1: Klinik sebebe göre MI sınıflaması 7

Tablo 2.2: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Sınıflaması 10

Tablo 2.3 : **NSTE-AKS hastalarında risk grupları** 23

Tablo 2.4 : GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan) 25

Tablo 2.5 : GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri..... 26

Tablo 2.6 : **NSTEMI TİMİ Ve STEMI TİMİ RiskSkorları** 28

Tablo 2.7 : Göğüs ağrısının ayrıcı tanısı 30

Tablo 2.8: Acil serviste göğüs ağrısı hastalarında tanı dağılımı..... 32

Tablo 4.1: Grupların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı 39

Tablo 4.2: AKS grubundaki hastaların EKG' ye göre dağılımı..... 40

Tablo 4.3: AKS, NON-AKS ve Kontrol grubuyla demohgrafik veri ve risk faktörleri karşılaştırması..... 40

Tablo 4.4: Gruplar arası kardiyak belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin kıyaslaması 42

Tablo 4-5: Yaş ve Biyokimyasal parametreler ile hasta alt grupları arası ilişki 42

Tablo 4.6: Hastane sonlamı ile biyobelirteçler arasındaki ilişki 44

Tablo 4.7: 30 günlük mortalite ile biyobelirteçler arasındaki ilişki 45

Tablo 4.8: Troponin, CKMB, PTX-3 ve NGAL'in AKS tanısında ve hastane içi mortalitedeki AUC değerleri 46

iv. ŞEKİLLER LİSTESİ .....

Şekil 2.1: AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi 6

Şekil 2.2: Pentraksin ailesinin doğal bağışıklıkda sentez ve salınımı 18

Şekil 4.1: AKS de CKMB ve Troponin'in ROC analizi 47

Şekil 4.2: AKS' de PTX-3 ve NGAL ROC analizi..... 48

Şekil 4.3: Hastane içi mortalitede CKMB ve Troponin için ROC analizi **49**

Şekil 4.4: Hastane içi mortalitede PTX-3 ve NGAL ROC analizi **50**

v.SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	Akut koroner sendromlar
AKS	Akut Koroner Sndrom
AMİ	Akut Myokard İnfarktüsü
BNP	Brain natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CKMB	Kalp Tipi Kreatin Kinaz
CRP	C- Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DVT	Derin Ven Trombozu
DVT	Derin Ven Trombozu
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
ELİSA	Enzim Bağlı İmmunosorban Test
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoproten
HL	Hiperlipidemi
HsCRP	High Sensitif CRP
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı
KVS	Kardiyo Vasküler Sendrom
KYB	Koroner Yoğun Bakım
LBBB	Sol Dal Blogu
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
MAPPET2	Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism
MI	Miyokard İnfarktüsü
MMP	Matrix Metallo Proteinaz

NGAL	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NSTE-AKS	T Elevasyonsuz Akut Koroner Sendrom
NSTEMI-ST	Segment Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü
NT-BNP	N-Terminal Prohormon Fragmanı
PaCO2	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO2	Parsiyel Oksijen Basıncı
PE	Pulmoner Emboli
PIOPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
PTX-3	Pentraksin 3
STE-AKS	ST elevasyonlu akut koroner sendrom
STEMI	ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
SVO	Serebro-Vasküler Olay
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TİMİ	Tromboliz Miyokardiyal İskemi
USAP	Kararsız Anjina Pektoris
VSD	Ventriküler Septal Defekt
VTE	Venöz Tromboemboli

ÖZET

Giriş

Biz bu çalışmada acil servise göğüs ağrısıyla başvurup akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda serum PTX-3 ve NGAL düzeylerinin ayrıca tanı, prognoz ve mortalite üzerine etkilerini belirlenmeyi amaçladık.

Metot

Çalişma N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde yapıldı. Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar ardışık olarak çalşımay dahil edildi. Çalışma grupları AKS, NON-AKS ve KONTROL grubu olarka belirlendi. Alt grup analizi için ise STEMI, NSTEMI, USAP, STABİL ANGİNA ve Pulmoner Emboli olarak ayrıldı. Kontrol grubu acil servise başvuran AKS tanısı dışlanan ve kabul kriterlerine uyan hastalardan oluşturuldu. Tüm grupta PTX-3 ve NGAL düzeyleri çalışıldı.

Bulgular

Çalışmaya hasta gruplarında 199 ve kontrol grubunda 30 olmak üzere toplam 229 hasta dahil edildi. Hasta grubunun ile kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark yoktu. (p>0,05) Hasta grubundaki PTX-3 ve NGAL düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. (p>0,05) Hastanede eksitus olan hastalar ile hastaneden taburcu olan hasta grubu arasında CKMB **ve** Troponin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken **(sırası ile p<0,001, p<0.001)**, NGAL ve PTX-3 düzeyleri için böyle bir anlam yoktu. **(sırası ile p=0.547, p=0.973)** Tüm hasta gruplarında CKMB ve Troponin arasında anlamlı bir korelasyon vardı **(r=0,702 ve p=0010),** PTX-3 ve NGAL'in hastane içi mortaliteyi ve AKS tanısını göstermede etkin olmadığını tespit ettik .

Tartışma

AKS'in tanı ve tedavisinde gelişmeler yaşanmasına rağmen AKS'li hastalarda ölüm, hastaneye yatış ve tekrarlayan infarktüs oranları halen yüksek seyretmektedir. Literatürdeki çalışmalar PTX-3 ve NGAL'in AKS tanısını belirlemede en az troponin kadar anlamlı olduğu iddia edilmiş. Ancak çalışmamız

AKS ve diğer göğüs ağrısı ayırıcı tanısında ve mortalite tahmininde NGAL ve PTX-3' ün etkin olmadığı yönünde sonuçlar verdi .

Sonuç

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular, NGAL ve PTX-3'ün göğüs ağrısı ayırıcı tanısında ve AKS için mortalite tahmininde etkin olmadığı yönündedir. Ancak CK-MB ve Troponin-I ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar ise bu biyobelirteçlerin güvenilir olarak ayırıcı tanı ve mortalite tahmininde kullanımını desteklemektedir.

ABSTRACT

Introduction

The aim of this study is to evaluate the serum PTX-3 and NGAL levels and their affect on diagnosis, prognosis and mortality in patients admitted to emergency service with chest pain.

Method

The study was conducted in NEU Meram Medical School, Emergency department in between January 2014 and October 2014. Patients with chest pain were divided into 5 groups as STEMI, NSTEMI, USAP, stable angina and pulmonary embolus. Furthermore the groups were subdivided as ACS, Non-ACS and control. The patients whom ACS was excluded but fullfilling the inclusion criteria composed the control group. For all patients, serum PTX-3 and NGAL levels were measured.

Findings

One hundred and ninety nine cases and 30 controls were included in the study (n: 229). Cases and controls were similar in terms of age. Similarly, PTX-3 and NGAL levels were similar in cases and controls. In cases died in hospital, CKMB and troponin levels were significantly higher, however NGAL (p:0,547) and PTX-3 (p:0,973) levels were not. The mean age of patients died in hospital was significantly higher than the ones who were discharged. In all cases there was a correlation between CKMB and troponine levels **(r=0,702;p:0010),** however, there was no correlation between NGAL (p>0,01) and PTX-3(p>0,01) levels. Acoording to ROC curve; CKMB and troponin levels were significant however, PTX-3 and NGAL were not effective in determination of mortality and ACS diagnosis.

Discussion

Despite the improvements in diagnosis and treatment of ACS, mortality, hospital admission and recurrent infarct rates are still high in ACS. In litherature, PTX-3 and NGAL are shown to be as effective as troponin in diagnosis of ACS. The results of our study did not show NGAL and PTX-3 as an effective test in differential diagnosis and determination of mortality in ACS.

Conclusion

According to our study, NGAL and PTX-3 are nt effective in differentil diagnosis of chest pain and evaluation of mortality in ACS. However, the limiations of the study should be considered as well. The results of CKMB and troponin-I showed that those biomarkers can be safely used in differatial diagnosis and prediction of mortality.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Göğüs ağrısı acile başvuru nedenlerinin başında gelmektedir. Göğüs ağrısıyla başvuran hastaların %30-50 oranını Akut Koroner Sendrom (AKS) oluşturmaktadır. Yılda yaklaşık olarak 1,5 milyon insan AKS geçirmekte ve bunların 2/3 gibi büyük bir kesimi koroner yoğun bakımlarda (KYBÜ) yatıp tedavi aldığı bilinmektedir (Solinas ve ark. 2003).

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerin önde gelen ölüm nedenidir ve 2020 yılı için de beklentiler bu yöndedir. (Murray 1997) Bu grup hastalıklar içinde koroner arter hastalığı (KAH) en sık görülen ve yüksek mortalite ile ilişkili olanıdır. (Bassand ve ark. 2007) KAH klinik olarak angina pektoris, unstabil angina, myokard infaktüsü(MI), kalp yetmezliği ve ani ölüm şekillerinde görülür.

Akut koroner sendromlar elektrokardiyografik(EKG) ve biyokimyasal belirteç sonuçlarına göre; ST elevasyonlu(STEMI), ST elevasyonsuz(NSTEMI) ve kararsız angina gibi alt gruplara ayrılır. (Alpert 2000) Antitrombosit ilaçlar ve heparin farmakolojisindeki gelişmeler medikal tedaviye yanıtı ve girişim sonrası takibi kolaylaştırmıştır.(Yasmin 2004) Son yıllarda AKS tedavisinde bu gelişmeler yaşanmasına rağmen mortalite ve morbidite oranları hala yüksektir. (Bassand ve ark. 2007)

Göğüs ağrısıyla acil servis başvuruları halen acil hekimleri için ciddi bir sorundur. Hekimin klinik deneyimi, EKG ve biyokimyasal parametrelere rağmen %2-5 gibi bir oranda AKS tanısı alması gereken hastalar gözden kaçırılmaktadır. (Pope ve ark. 2000) AKS tanısı koyabilmek için; risk faktörleri ve EKG dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli kardiyak enzimler ölçülmelidir. Kardiyak troponinler, myoglobin ve kalp tipi kreatin kinaz(CK-MB) kullanımı rutin olarak kullanılmasına rağmen erken tanıdaki faydası tartışma konusudur. (Pope ve ark. 2000) Erken risk değerlendirmeleri için kullanılan bu yöntemlerin yanı sıra yaş, klinik öykü, biyobelirteç sonuçları, tedavinin süresi ve başvuru anındaki klinik tablo vb. parametrelerle yapılan risk skorlamaları kılavuzlarca önerilmektedir. (Yasmin 2004) Bu skorlamalardan TIMI, TIMI STEMI ve GRACE pratik ve klinik kullanım kolaylığından dolayı tercih edilmektedir (Alpert 2000). TIMI skoru acil servislerde kullanımı kolay ama güvenilirliği daha azdır. (Wang 2002) Hastaların tanı, takip ve tedavilerini belirlemek için bu skorlar bizlere yol göstericidir. (Bigi ve ark 2003) Stres ekokardiyografi ve myokard

perfüzyon sintigrafisi stabil olan hastalarda iskeminin objektif kanıtını tespit edebilmekle beraber kullanımı kolay ve pratik olmayan yöntemlerdir. (Amanullah 1992; Stubbs ve ark. 1996) Daha öncedende belirtiğimiz gibi AKS li hastaların takip ve tedavisinde; kapsamlı çalışmaların sonucu olarak oluşturulmuş risk skorlamalarının kullanımı kılavuzlarca şiddetle tavsiye edilmektedir. (Toss ve ark. 1997)

Erken risk değerlendirilmesi ve AKS tanısının erken dışlanabilmesi için birçok belirteç vardır. Kardiyak Troponin miyokard hasarını göstermede yüksek sensitif ve spesifik olan bir biyobelirteçtir. Ancak, her durumda bizi doğru yönlendirmeyebilir. Çünkü AKS dışında birçok tabloda yükseldiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte AKS tablolarında yükselmesi ve tespit edilebilmesi birkaç saati bulur. Erken müdahale gerekebilen durumlarda troponin yüksekliği beklenmemelidir. Öte yandan, günümüzde Kardiyak Troponinler iskemik miyokard hasarında altın standart olarak kulanılmaktadır. (Freitas 2008)

Bunun için acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran hastaların uygunsuz taburculuğu ve gereksiz hospitalizasyonunu önlemeye yönelik kardiyak belirteçlere ihtiyaç vardır. (Pope ve ark. 2000)

Pentraxin-3 (PTX-3) ve Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (N-GAL) akut koroner sendrom patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmüş biyobelirteçlerdir. (Walz 1990) Peri ve ark.'nın sonuçlarına göre PTX-3' ün artmış plazma seviyesi akut myokard enfarktüsünde (AMI) myosit hasarını tanımlamaya katkı sağlar. PTX-3 kardiyak iskemide kardiyomyositten salınarak myosit hasarının göstergesidir. PTX-3 AMI ile başlayıp 7.saatinde pik yapıp, birkaç gün sonra geriler ve normal plazma düzeyine iner. (Peri ve ark. 2000)

Sistemik inflamasyonun aterosklerotik plak oluşumu, plak rüptürü vb. komplikasyonlara katkıda bulunduğu bilinmektedir (Ross 1999). Aktive olmuş nötrofilleri içeren hücreler plaklarda daha sık gözlenir (Van der Wal 1994). Nötrofillerin spesifik granüllerinde bulunan NGAL nötrofil aktivasyonunun plazmadaki göstergesi olabilir (Borregard 1997). Lipocalin-2 (NGAL) ilk olarak nötrofillerden izole edilen, MMP-9 (matrix metalloproteinase 9)'a kovalent olarak bağlı bulunan, 25 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (Kjeldsen 1993). Sonradan kardiomyositlerde de üretildiği gösterilmiştir (Eagan ve ark. 2010; Nielsen ve ark. 1996). Ateroskleroz gibi patolojik durumlarda yükseldiği gösterilmiştir (Flo ve ark. 2004, Xu 2000, Bolignano 2010).

MMP-9 aterosklerotik plakta yapısal değişikliklere yol açarak (rüptürü vb.) miyokard infarktüsüne yol açan olayların başlamasına katkıda bulunur (Ross 1999). Lipocalin-2

(NGAL), MMP-9'la bir kompleks oluşturur, ve MMP-9'un etki süresini uzatır. Böylece aterosklerotik plak içindeki yıkım aktivitesini arttırır. (Yan 2001)

AMI erken tanısı için CK-MB ve Troponin kullanılmaktadır. Çalışmadaki amacımız yeni nesil biyobelirteçlerden NGAL ve PTX-3'ün, AKS tanısı düşünülen hastalarda rutin olarak kullanılan Kütle CK-MB ve Troponin-I'ya kıyas ile tanısal ve prognostik etkinliği olup olmadığını belirlemek ve bu biyomarkerlerin hastane içi ve acil başvuru sonrası 30 günlük mortalite ile arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKUT KORONER SENDROM

2.1.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi

Myokardın herhangi bir sebebe bağlı olarak kan akış bozukluğu sonucu oluşan, göğüs ağrısı veya iskeminin diğer belirti ve bulgularını içinde barındıran, genel olarak EKG değişikliğininde eşlik ettiği klinik tablolardır. AKS deki bu tablolar; unstabil anjina pektoris (USAP), ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI), ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ani kardiyak ölümdür. (Ahcar 2005)

Göğüs ağrısının en önemli ve mortalite sebeblerinden biri olan AKS nedeniyle ABD'de yılda 500.000 kişinin öldüğü ve tedavisi için yapılan masrafların yüksek olması nedeniyle ekonomiye büyük bir yük olduğu gösterilmiştir. (Murray 1997) AKS olup acil servislere göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran hastalar tüm acil servis başvurularının yaklaşık %5 'ini oluşturur. (Gibbons 2002) ABD' nin 2008 verilerine göre 16 milyon KAH tanısı almış hasta bulunmaktadır. Yapılan uzun soluklu çalışmalarda 8 milyona ulaşan AMI geçirmiş hasta saptanırken; bunlara her yıl 1 milyona yakın yeni hasta eklendiği düşünülmektedir. (AHA 2007)

Amerikan Kalp Cemiyetinin 2006 verilerine göre kardiyovasküler hastalık ABD' de rastlanan en sık ölüm nedenlerindendir. (Lloyd-Jones 2009) Dünya Sağlık Örgütü verileri ise yıllık 17 milyon üzeri insanın KVH ve inme nedenli öldüğünü göstermektedir. (Onat 2009) Güncel literatürlere bakıldığındaysa KVH tüm ölüm nedenleri içerisinde ilk sırayı almaktadır. (Houmond 2008)

1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre Türkiye genelinde kalp hastalığı prevalansı %6,7 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde kalp hastalığı Karadeniz ve Marmara bölgelerinde en yüksek oranlarda iken, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde en düşük oranlarda saptanmıştır.

Çalışmanın devam niteliği taşıyan ve 2007/2008 yılları arasında yapılan yeni çalışmada KAH prevalansı 45-54 yaş grubunda %6, 55-64 yaş grubunda %17, 65 yaş üzeri gruptaysa %28 tespit edilmiştir. KAH prevalansı toplumumuzda özellikle kadınlarımızda beklenilenden fazla saptanmıştır. Üç önemli risk faktörünün (obezite, hipertansiyon, hiperkolestrolemi) kadınlarımızda erkeklerden daha fazla olması; sigara dışı risk faktörlerinin kadınlarda daha sık rastlanması erkeklere yakın orandaki KAH prevalansını açıklayabilir. (Onat 2009, tekharf.org)

TEKHARF çalışmasının 2007/2008 verilerine göre; 1990 yılından bu yana KAH'ın yılda %6,4 arttığı gösterilmiş. (ONAT 2009, tekharf.org) Tam insidansı bilinmemekle birlikte ABD de 2001 yılında 1.680.000 hastanın AKS tespit edilip takip edilmiştir. Hastane dışı ani kardiak nedenli ölümlerin %50-75 i AKS nedenlidir. .**(** Gibbons, Antman ve ark. 2002**)**

STEMI veya NSTEMI hastalarında mortalite son derece yüksektir.NSTEMI da mortalite %10 civarında iken STEMI de %20 lere varmaktadır. STEMI veya NSTEMI nedenli ölümlerin yaklaşık 1/3 ü ilk saat içinde olurken, 2/3 ü ise ilk 24 saat içinde olmaktadır. (Gibbons RJ, Antman EM ve ark. 2002) Yine ABD'de yılda 650.000'i ilk kez olmak üzere yaklaşık 1.100.000 kişi AMI geçirmekte ve bunların 1/3 ü olay sırasında, yaklaşık 250.000 kişi de belirtilerin başlangıcından sonraki saatler içinde hastaneye ulaşamadan ölmektedir **(**Murray 1997**).**

USAP ve NSTEMI patogenezleri ve klinik olarak birbirine benzeyen yakın ilişkili iki durum olarak kabul edilirler. AKS olan hastanın kardiyak belirteçlerinde artış olmuşsa NSTEMI, olmamışsa USAP kabul edilir. (Braunwald, Antman ve ark. 2000) USAP ön tanısıyla hastane başvurularının yaklaşık olarak %60'ı 65 yaş üzeri hastalardır. (Wenger 2004)

AKS günümüz koroner yoğun bakım yatışların en önemli sebebidir. NSTEMI STEMI'den daha sık görülür. (GRACE Investigators 2001, Euro Heart Survey ACS 2002) Hastane içindeki mortalite oranı STEMI'da daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda 1-6 ay arası; STEMI mortalite oranı NSTEMI ye göre yüksekken, 6.ayda mortalite oranları eşitlenmeye başladığı gözlemlenmiş. (Gibson1988, Nicholson, Roubin ve ark. 1983) Aynı hastaların uzun dönem takipleri boyunca 4.yıl sonunda NSTEMI lerin mortalitesi STEMI'lere oranla 2 katına çıktığı tespit edilmiştir. (Andersen 2005)

GUSTO-2b (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes) çalışmasına göre USAP'ta 30 günlük mortalite %2,4 iken, 1 yıllık mortalite %7 olarak bulunmuş. Acil servise göğüs ağrısıyla başvuran hastaların %5'i

AMI fark edilmeden taburcu edilirken birçok hastada gereksiz hastaneye yatırılmış; bu durumda maliyeti çok arttırmıştır. (Armstrong, Fu ve ark. 1998)

AKS den etkilenme cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Kadınlarda erkeklere göre daha geç yaşta görülür. (Fendon 2004) İlk kalp krizi geçirme yaşı erkeklerde ortalama 65,8 yıl, kadınlarda 70,4 yıldır. 75 yaş öncesi AKS nedenli kardiyak patolojiler erkeklerde daha sık gelişmektedir. (Davies 1997) Kadınlardaki bu yaş farkının sebebinin östrojenin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Hatta aynı yaş grubu kadınlarda menopoza girenlerin AKS geçirme riski 2-3 kat artmaktadır. (Nazlı N. Hacettepe Tıp fakültesi Kardiyoloji Ders Notları 2000)

2.1.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması

İskemik kalp hastalıkları klinik olarak; sessiz iskemiden stabil angina pektoris, unstabil angina pektoris, miyokard infarktüs, kalp yetmezliği ve ani ölüme kadar değişmektedir. Miyokardın herhangi bir bölgesinde iskemiye yol açan tüm durumlar 'akut koroner sendrom' başlığı altında toplanmaktadır. Bunun için unstabil angina pektoris, STEMI ve NSTEMI gibi tabloları içeren durumların hepsine AKS denmektedir. AKS birçok farklı şekilde sınıflandırılabilir. (ESC klavuzu 2007)

2.1.2.1. ST elevasyonu olup olmamasına göre

2.1.2.1.1. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonlu hasta

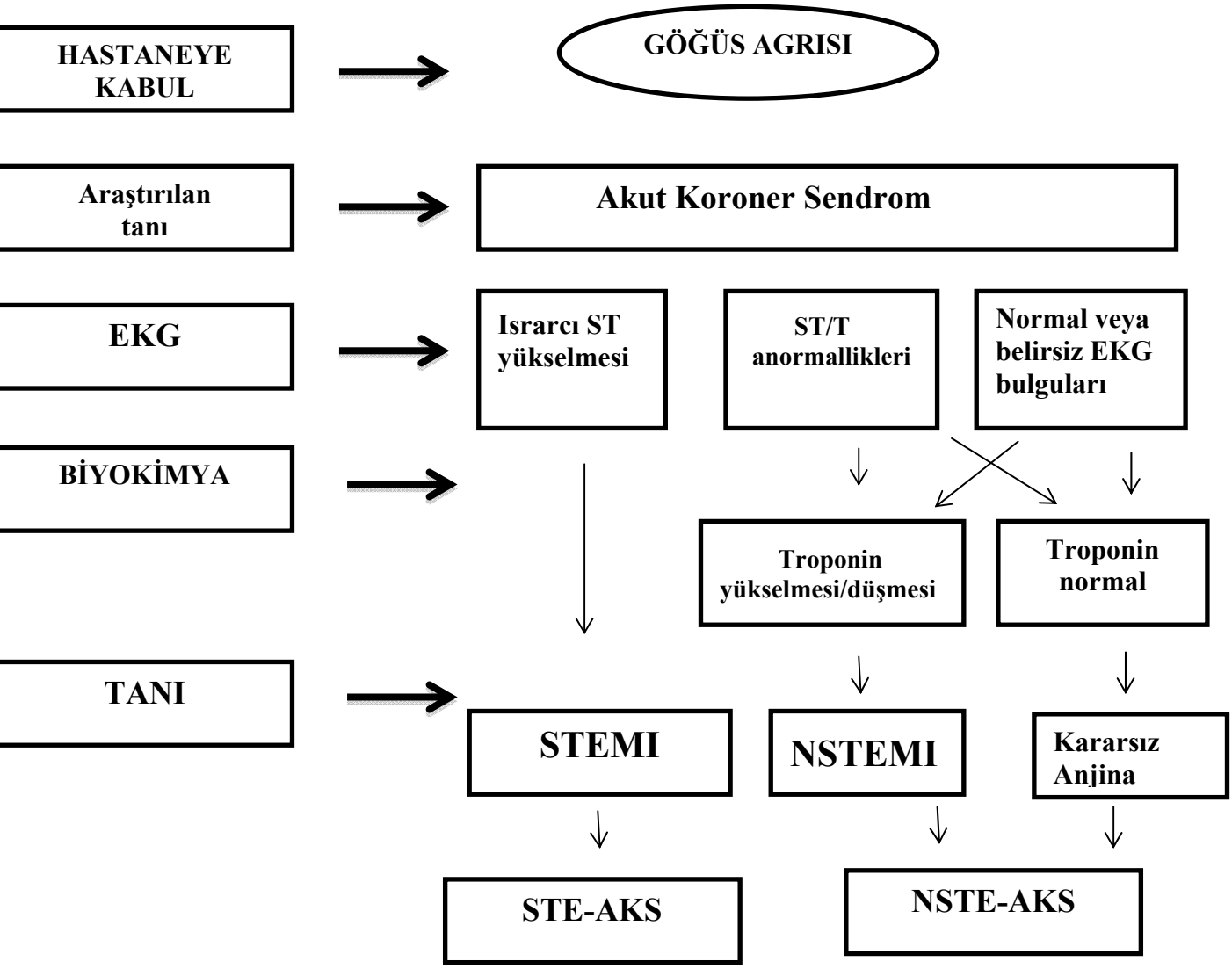
Bu duruma ST elevasyonlu myokard infarktüsü denir. (STEMI) Bu hastalarda temel tedavi yaklaşımları hızlı bir şekilde anjioplasti veya fibrinolitik tedavidir. (Van de Werf ve ark. 2003)

2.1.2.1.2. Tipik göğüs ağrısı olup ST elevasyonsuz hasta

Bu grubun hastalarının EKG lerinde ST depresyonları, T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi gibi durumlar sık görülse de EKG değişikliği olmadığı da olur. Bu grup hastalara tedavi yaklaşımı; seri EKG çekimi, iskemiyi hafifletici tedavi ve kardiyak biyobelirteçlerin çalışılmasıdır. Ölçülen troponin düzeyine göre NSTEMI veya Angina pektoris tanısı konulur.

(Şekil-2.1) Miyokard enfarktüsünü bu şekilde sınıflamak tedavi yaklaşımları açısından fayda sağlayacaktır. (Omland 2002)

Şekil 2.1: AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi



ESC klavuzu 2011

2.1.2.2.Klinik sebebe göre miyokard enfarktüs sınıflaması

Klinik sebebe göre MI 5'e ayrılır.(Tablo 2.1)

Tablo 2.1: Klinik sebebe göre MI sınıflaması

Tip 1	Spontan miyokard enfarktüsüdür. Plak rüptürü veya erezyonuna bağlı iskemidir.(primer miyokard enfarktüsü)
Tip 2	Oksijen sunumu ile ihtiyacı arası farklılıklara bağlı olarak gelişen sekonder miyokard enfarktüsü
Tip 3	Ani kardiyak ölümle ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 4a	Perkütan koroner girişimle ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 4b	Dökümante stent trombozuyla ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 5:	Koroner bypass cerrahisi ile ilişkili miyokard enfarktüsü

ESC 2013- Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı

2.1.3. Akut Koroner Sendrom Patogenezi

Ateroskleroz orta ve büyük arterde lipid birikimiyle başlayan; kronik, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir tablodur. (Hamm The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2006) Ateroskleroz ile ilişkili komplikasyonlar gelişmiş ülkelerde önde gelen mortalite nedenlerindendir. (Weissberg 2002) KAH'ı 2 bileşende tanımlayabiliriz. Biri sabit ve hemen hemen geriye dönüşü olmayan ilerleyen süreçte daralmalara yol açan (ateroskleroz), diğeri geriye dönüşü olabilen tanımlanamayan bir şekilde, hızlı tam veya kısmi daralmaya sebep olan (trombozis ve vazospazm) süreçlerden oluşur. Genelde aterosklerozda stabil angina yapan lezyonlar hakimken, trombozda ise AKS sorumlu olan kritik lezyonlar vardır. (Davies 2001, Libby 2002)

AKS aterosklerozun rüptüre olması yada aterosklerotik plağın trombüs atması, vazokontraksiyon, kan akımında ani kritik azalma sonrası hayatı tehdit eden bir tablodur. Plak rüptüründe inflamasyonun anahtar rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Nadir de olsa travma, diseksiyon, konjenital anomali kokain alımı ve kalp kateterizasyon komplikasyonu olarak AKS oluşabilir. (Bassand 2007)

2.1.3.1. Endoteliyal Disfonksiyon

Koroner dengede, minimal değişiklikler miyokarda olan kan sunumunu etkileyip; egzersiz sırasında hatta istirahat durumunda bile yeterli olmayan kan akımına yol açabilir.

Trombositler ve trombüsün kendi tarafından salınan seratonin, tromboksan A2, trombin gibi vazokonstriktif mediyatörler aterosklerotik plakta vazospazm oluştururlar. (Willerson 1989) Endotel normal olan dengenin ayarlanmasında önemli bir yapıdır. Endotel disfonksiyonu asetilkolin ve metakolinin oluşturduğu vazokontraksiyon ile ortaya çıkabilir. Bu durum prognoz ile ilişkilidir. (Fichtlscherer 2004, Schachinger 2000) Endotel disfonksiyonu sonucu gelişen vazospazm, genelde AKS nedenlerinden biri olan Prinzmental varyant anginada kan akımının ani kesilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. (Bugiardini 2005)

2.1.3.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, plazma kökenli lipoproteinlerin damarın intima tabakasına yerleşmesi sonrası ortaya çıkan inflamatuar ve fibroproliferatif olaylar sonucu oluşur. (Falk 2001) Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri artığında, LDL endotelten geçip intima tabakasına ulaşır. LDL, intima tabakasında agregasyon ve oksidasyona uğrayarak kompanentlerine ayrışır. (Nordestgaard 1996)

LDL oksidasyonu sonucu oluşan lipidler endotel hücrelerini aktive eden moleküller halin gelirler. Lökosit adezyon ve kemotaktik moleküllerin salınımı ile T lenfosit ve monositler endotel yüzeyine yapışır. Okside olan LDL bir yandan da kompleman sistemini aktifleştirir. Bu uyarılar sonrası mononükleer hücreler subendotelyal alana göç ederler. Makrofajların ve ilerleyen süreçte miyositlerin sitoplazmasında LDL-kolestrol birikimiyle lipid bakımından zengin plaklar oluşur. (Crawford 2003) Makrofajlar okside LDL yi köpük hücresi şekline döndürür. Köpük hücresi de aterosklerozun öncü hücresidir. Endotelde köpük hücresinin kolestrolle beraber birikimi sonucu yağlı çizgilenme olur. Yağlı çizgilenme klinik olarak önemli olmasa da, hemodinamik olarak bozuk olan alanlarda bazı yağlı çizgiler aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklar haline gelebilir. Bütünlüğü bozulmuş endotelde; lipoprotein, albumin, fibrin, yağ ve düz kas hücreleri gelerek şapka oluşturur. Daha sonrada köpük hücre yüzeyi infiltrasyonu sonrası, trombositlerinde bu alanlara yapışması olgun plağı oluşturur. (Crawford 2003)

Aterosklerotik plaklar damarda kan akımını engelleyerek ölümcül tablolara sebebiyet verebilirler. Bu durumu ya fibröz kapsülün yırtılması sonucu trombojenik maktriks ve doku faktörleri kan ile temas etmesi yada kapsül üstü endotel erezyonu sonucu trombositten zengin pıhtı oluşumuyla olabilir. (Weissberg 2002)

Endotel erezyonu AKS lerde yaklaşık %30 oranındadır ve kadınlarda daha sıktır. (Crawford 2003) Hangi şekilde olursa olsun plak bütünlüğü bozulması sonrası trombosit aktivasyon ve birikimi pıhtılaşma kaskadını başlatır ve trombüs oluşturup damarın tıkanmasına yol açar. (Ross 1999)

AKS patogenezinde trombozun önemli bir rol aldığı aşağıda bahsedilen durumlardan dolayı düşünülmektedir;

a) Otopsilerde yırtılmış plağın bulunduğu alanlarda sıklıkla trombüs teşhis edilmesi (Falk 1985)
b) AMI ve Unstabil anginalı hastaların aterom plak incelemeleri sonucunda trombotik lezyon sıklığı artmış saptanması (Escaned, Van Suylen ve ark. 1993)
c) Koroner anjioskopi yapılanlarda çok sık trombüs tespit edilmesi (Sherman, Litvack 1986)
d) Koroner anjio sonrası trombüsü düşündüren (ülserasyon,düzensizlik) bulguların tespit edilmesi (Ambrose 1988)
e) Aspirin, heparin, trombosit glikoproteini 2b/3a inhibitörleriyle tedavi sonrası AKS olan hastaların klinik olarak anlamlı düzelme tespit edilmesi (GISSI–2; ISIS-3)

2.1.3.3. Sekonder mekanizmalar

Bazı ekstrakardiyal mekanizmalar miyokardın O_2 tüketiminde anormal artışa veya O_2 dağılımında bozulmaya yol açarak koroner arter darlığı olmasa da AKS ye neden olabilir.

O_2 tüketiminde artışa sebep olan durumlar; ateş, taşikardi, ani emosyonel stres, hiperadrenerjik durum, artmış sol ventriküler ard yükü (hipertansiyon ve aort darlığı), tirotoksikozis.

O_2 dağılımında bozulmaya neden olan durumlar; anemi, methemoglobinemi ve hipoksemidir.

Emosyonel stres, aşırı yorgunluk, aşırı yeme gibi durumlarında AKS yi başlatabildiği bildirilmiştir. (Tofler 2006)

2.1.3.4. Miyokardiyal Hasar

NSTE-AKS hastalarında yapılan çalışmalarda kan akımı bozulmuş miyokardda çeşitli bulgular tespit edilmiştir. Normal durumdan nekroz durumuna kadar neden olabilecek tablolar olabilir. (Schachinger 2000, Falk 1985). Minor hasara neden olan nekrozlar klinik pratikte; kardiyak troponin T (cTnT) ya da kardiyak troponin I (cTnI) artışıyla ile belirlenebilir ve ESC/ACC/AHA kılavuzlarında MI olarak sınıflandırılmıştır (Alpert 2000).

2.1.4 Tanı ve Risk Değerlendirmesi

Tanı ve risk değerlendirmesi AKS için önemlidir. AKS tanısında ve tedavisinin hızlandırılmasında risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

2.1.4.1. Klinik Başvuru ve Hikâye

NSTE-AKS'de klinik başvuruda farklı semptomlar bulunabilir. Hastalar aşağıda bahsettiğimiz anginal yakınma şikayetleriyle hastane başvuruları olabilir. (Bassand ve ark. 2007):

a) İstirahatte (>20 dakika) uzun süreli angina olması
b) Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması [Sınıf III Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (KKC) **(**Tablo 2.2 **)**]
c) Daha önceki stabil anginanın en az KKC sınıf III olacak şekilde alevlenmesi (kreşendo angina)
d) Post MI angina

Tablo 2. 2: **Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Sınıflaması**

Sınıf	**Tanımlama**
1	Yürüme veya merdiven çıkma gibi aktivite anginaya yol açmaz. Ağır, hızlı veya uzamış egzersiz anginaya neden olabilir
2	Fizik aktivite hafif kısıtlanmıştır. Hızlı yürürken veya merdiven çıkarken; yokuş yukarı yürürken; yemek sonrası yürüme veya merdiven çıkarken; soğuk ve rüzgarlı havada veya emosyonel stresle; veya uyandıktan sonra yalnızca birkaç saat sonra angina görülür. Normal hızda angina olağan şartlarda 2'den fazla blok veya 1'den fazla kat çıkıldığında oluşur.
3	Fiziksel aktivite belirgin olarak kısıtlanmıştır. Normal hızda 1 – 2 blok yürüyünce veya 1 kat merdiven çıkınca angina oluşur.
4	Hasta şikayetsiz fiziksel aktivite yapamaz. Anginal semptomlar oluşur

Hastaların % 80'inde uzamış ağrı, sadece %20'sinde de novo ya da akselere angina gözlenir. NSTE-AKS hastalarında tipik başvuru şikâyetleri; sol kola, boyuna veya çeneye yayılan ve aralıklı/sürekli olabilen retrosternal bası hissiyle karakterize anginadır. Bu şikâyetlere ek olarak dispne, karın ağrısı, bulantı, senkop gibi semptomlar eşlik edebilir. AKS'de atipik şikayetler de rastlanmaktadır. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı, yan ağrısı ve dispne gibi atipik şikâyetler; genç hastalar (25-40 yaş) ve yaşlı hastalar (>75 yaş), diabetik hastalar, kronik böbrek yetersizliği olanlarda daha sık görülür (Shemesh 1998). Ağrı semptomunun olmaması tanı almada gecikmeye ve yeterli olmayacak tedaviye sebebiyet verebilir (Culic 2002). EKG nin normal olması veya AKS düşündürmeyen anormal EKG bulguları da tanı almada gecikmeye neden olabilir (Brieger 2004).

Anginal semptomların eforla artışı veya dinlenme ve nitratla azalması iskemiyi destekleyen durumlardır. İstirahat semptomları olanlar eforla semptomatik olan hastalara göre daha kötü prognoz gösterirler. Hipotansif, taşikardik ve kalp yetmezliği semptomlarının varlığı kötü prognoz göstergesidir, erken tanı ve tedavi gerektirir (Bassand 2007).

İleri yaş, erkek cinsiyet vb. durumlar KAH ve haliyle AKS ihtimalini arttırır. Diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, geçirilmiş MI da AKS ihtimalini artıran diğer durumlardandır. (Bassand 2007)

2.1.4.2.Risk Faktörleri

2.1.4.2.1 Tip 2 Diyabetus Mellitus

AKS için bağımsız risk faktörüdür. Hiperkolestrolemi ile beraberliğinde ateroskleroz gelişimini arttırır. (Grundy, Pasternak 1999) DM varlığında AKS riski kadın için 7, erkek için ise 3 kat fazladır. (Crawford 2003)

2.1.4.2.2. Yaş ve Erkek Cinsiyet

Yaşla beraber AKS riski artar. İleri yaş erkeklerde AKS riski aynı yaş bayandan daha fazladır. (Fendon 2004) Erkek için 45, kadın için 55 AKS için majör risk faktörlerindendir. (Davies 1997)

2.1.4.2.3. Egzersiz

Düzenli yapılan egzersiz miyokardın O_2 ihtiyacını azaltır, trigliserit ve LDL düzeyini düşürüp HDL düzeyini artırarak AKS'ye karşı koruyucu bir faktördür. (Fendon 2004)

2.1.4.2.4. Sigara

Sigara ile AKS ilişkisi ilk olarak 1950 li yılların başında bildirilmiştir.Sigara AKS üzerine etkisini;

a) Kan basıncı değişiklikleri
b) Sempatik tonusa olumsuz etkisi
c) Myokard O2 sunumunda azalma
d) Aterosklerozun hızlanması
e) LDL oksijenizasyonu artışı
f) Endotel fonksiyon bozukluğu vb. mekanizmalar üzerinden gösterir. (Howard 1998)

2.1.4.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyonu (HT) olan hastalarda AKS riski de artmıştır. HT hem kolestrola bağımlı olarak aterosklerozu hızlandırarak hemde bağımsız olarak AKS riskini arttırır. Ateroskleroz gelişimini de doğrudan ve Renin-Anjiotensin-Aldesteron sistemini etkileyip dolaylı olarak katkıda bulunur. (Fendon 2004)

2.1.4.2.6. Hiperkolestrolemi ve Hiperlipidemi

Total ve LDL kolestrol yüksekliği, HDL düşüklüğü AKS için risk faktörüdür. HDL nin 65 mg/dl olması negatif risk faktörü olarak kabul görmektedir. (Fendon 2004)

2.1.4.2.7. Hiperhomosisteinemi

Homosistinüri hastalarında plazma düzeyi yüksek olan homosisteinin vasküler hasar yaptığı, eğer hastalardaki klinik homozigotsa 30 yaşa varamadan aterosklerotik ve trombotik olaylara bağlı öldüğü tespit edilmiş. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek homositein düzeylerinde ateroskleroz gelişme sıklığı artığı ve buna bağlı ateroskleroz gelişmesi için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. (Stamfer 2002)

2.1.4.2.8. Lipoprotein a

Plazma lipoprotein a yüksekliğinin genç yaşta olan iskemik SVO ve AKS için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. (Millionis 2000)

2.1.4.2.9. BNP ve pro-BNP

AKS tablolarından biri olan USAP ta BNP ve pro-BNP yüksek tespit edilmiş(De lomos 2003) Yüksek BNP ve pro-BNP düzeyleriyle AKS de risk faktörü olduğu düşünülmüştür. (Omland, Persson ve ark. 2002)

2.1.4.2.10. Enfeksiyon

C.pnömonia, H.pylori, CMV, HSV gibi bazı enfeksiyon ajanlarının ateroskleroz ve trombotik komplikasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu enfektif ajanların doğrudan endotel hasarı ve enflamatuvar yanıtla bazı mekanizmaları çalıştırdığı bunun sonucu olarak vazokonstrikyon, LDL oksijenasyonu ve trombus oluşumu sonrası AKS riskinde artış yaptığı düşünülmektedir. (Gerald 1999)

2.1.4.3. Tanı Araçları

2.1.4.3.1. Fizik Muayene

AKS de tanı koyduracak bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fizik muayene genelde normaldir. Fizik muayenenin hedefi pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit vb. göğüs ağrısı yapan ama iskemik olmayan durum ayrımında ve pnömoni, pnömotoraks ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan patolojilerin ayrımı için önem arz eder. AKS düşünülen her hasta vital bulgular alınarak, genel durumuna bakılarak, detaylı kardiyovasküler ve solunum muayenesi yapılarak değerlendirilmelidir.

AKS olan bir hasta anksiyetik olabileceği için, sempatik aktivasyon artışına bağlı; soğuk terleme, deride soğukluk ve solukluk görülebilir. Otonom aktivite artışına bağlı olarakta taşikardi, hepertansiyon, supraventriküler taşikardi ve ventriküler aritmiler tespit edilebilir. Sağ tutulumlu inferior MI olan hastalarda bradikardi görülebilir. (Davies 1997) Fizik muayenede sol ventrikül disfonksiyon bulguları (ral,S3 gallop) olması kötü prognoz göstergesidir. Kardiyojenik şok gelişen hastalarda da mortalite %60 lardadır. (Boersma 2000)

2.1.4.3.2. Elektrokardiyografi

AKS şüphesi olan hastada yapılması gereken öncelikli işlerden biri de 12 derivasyonlu EKG çekmektir. Göğüs ağrısıyla gelen hastada ST segment değişikliğini tespit edebilmek için EKG önem taşır ve hızlı bir şekilde çekilmelidir. AHA/ACC kılavuzlarına göre 12

derivasyonu içeren EKG çekimi için belirlenen maksimum süre 10 dakikadır. (Stefanadis 2004)

Yalnız acil servise başvurup AKS çıkan hastalarda ilk çekilen EKG lerde %20 civarında normal olduğu tespit edilmiştir. (Kudenchuk 1998) EKG atipik şikayetleri olan hastaların taramaları içinde faydalıdır. Bununla birlikte kardiyomiyopati, pulmoner emboli, perikardit gibi alternatif tanıları da saptamamıza yardımcıdır. İdeal olan hasta geldiği anda çekilen EKG nin semptomları olduğu sürede ve asemptomatik iken çekilen EKG'ler ile kıyaslanmasıdır. Daha önceden çekilmiş hastanın elinde var olan bir EKG bize eskiden geçirilmiş koroner hadiseyi gösterip şimdi ile kıyaslamada fayda sağlar. (Hamm 2001) Belirgin bir Q dalgası geçirilmiş myokard enfarktüsünü ve ciddi bir aterosklerozun varlığını göstermede değerlidir. (Fesmire 1998)

ST segment ve T dalgası değişiklikleri koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (Almeda 2001, Schwartz, Heimark ve ark. 1998). Ancak R dalgasının baskın olduğu derivasyonlarda T dalga inversiyonu daha düşük bir spesifiteye sahiptir (Cannon 1997).

Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yoksa; yeni gelişen horizontal veya down sloping tarzında 0.5 mm den fazla ST depresyonu ve/veya 1 mm.'den fazla T dalga inversiyonu NSTE-AKS 'de anlamlı olarak kabul edilmiş EKG anormallikleridir.(Cannon ve ark. 1997) STEMI içinse yeni gelişen V2-V3 derivasyonundaki ST segment elevasyonunun 40 yaş altı ve bayanlar için 1.5 mm.'nin üstü, 40 yaş üstü erkekte 2 mm.'nin üstünde olması beraberinde diğer derivasyonlarda 1 mm.'nin üstünde olması da anlamlı kabul edilir. (AHA/ACC 2010)

STEMI'de akut dönemde ST segment yükselmesi, T dalga sivrileşmesi, kontrolateral derivasyonlarda resiprokal değişiklikler tanı koydurucudur. Ancak ST segment elevasyonunun sol venkriküler anevrizma, erken repolarizasyon, perikardit, Wolf Parkinson White (WPW) vb. tablolarda da görülebileceği unutulmamalı ve ayrıcı tanı için düşünülmelidir. (Menown 2000)

Yaygın anterior MI'da V1-V6, anterior duvar etkileyen MI'da V1-V2, anteroseptal MI'da V1-V4, lateral MI'da D1-aVL ve V5-V6 , yüksek lateral MI' da D1-aVL, inferior duvar MI'da D2-D3 ve aVF derivasyonunda ST elevasyonu bulunur. (Antman, Anbe ve ark. 2004)

ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı, ST segment depresyonunun derinliği iskeminin yaygınlığı ve prognozuyla alakalı bilgi verebilir. (Thygesen 2007) Aynı alanı gören iki veya daha fazla derivasyonda 0.5 mm. den fazla ST segment çökmesi; hastanın klinik değerlendirmesi ile uyumluysa, AKS'yi göstermede önemlidir ve prognostik değer taşır. (Holmvang 2003) 2 mm.'den fazla olan ST çökmesinde mortalite yaklaşık olarak 6 kat artmıştır. (Hyde 1999) Anterior duvarı gören derivasyonlardaki derin, simetrik T dalga negatiflikleri genellikle proksimal sol ön inen arterdeki (LAD) kritik bir lezyonu gösterir ve bu durum da WELLEN SENDROMU olarak adlandırılmıştır. (Kaul 2001) İskemik ataklar sırasında geçici dal blokları görülebilir. Yapılan çalışmalarda EKG'deki anormal bulgulara göre mortalite farklılık göstermektedir. Bir çalışmaya göre ilk EKG' sinde T negatiflikleri görülen hastaların mortalitesi %5,5'lerde iken ST segment depresyonu veya elevasyonu olan hastalarda %12,4'lere kadar yükselmiştir. (Savonitto 1999)

Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'de AKS olasılığı kesin olarak dışlanamaz. (Murray 1997) Bazı çalışmalar göstermiştir ki normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık %5'inde AMI veya USAP tespit edilmiştir. (Rouan 1999, Eggers 2004)

Genel olarak başvuru anında saptanan ST segment depresyonu endokardiyal iskemiyi akla getirirken, ST segment elevasyonu koroner tıkanma sonucu oluşan transmural iskemiyi göstermektedir. Devam eden ST segment elevasyonu MI gelişimini karakterize eder. ST segment elevasyonu 1. saatinde maksimum düzeye ulaşır, 10-20. Saatte izoelektirik hatta döner. Bu dönemi R dalga amplitüdünde azalma ve patolojik Q oluşumu takip eder. (Antman 2004).

Göğüs ağrısı sırasında geçici ST elevasyonunun olması ve nitrogliserin verildikten sonra şikayetlerin ve EKG lerin normale dönmesi Prinzmental anginada gözlenebilir. (Apple, Wu ve ark. 2005)

2.1.4.3.3. Biyokimyasal Belirteçler

2.1.4.3.3.1. Miyokard Hasar Belirteçleri

Kardiyak troponinlerden Troponin-T (cTnT) ve Troponin-I (cTnI), miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel olmuş kardiyak enzim kreatin kinaz (CK) ve onun izoenzimi olan (MB) den daha spesifik ve sensitiftir. Miyoglobin ise tanı ve risk sınıflamasında kullanılmamaktadır. (Rouan 1999)

Yükselmiş olan cTn seviyelerinin NSTE-AKS hastalarında rüptüre olmuş plak bölgesindeki trombüsten kaynaklanan embolizasyon sonucu oluşan miyokard hasarını gösterdiği düşünülmektedir. Bilindiği üzere miyokardiyal iskemi durumunda görülen göğüs ağrısı ve ST segment değişiklikleriyle beraber cTn yüksekliği MI olarak tanımlanmıştır. (Alpert 2000) Troponin için ilk 24 saatte normal olarak kabul edilmiş referans değerlerinin 99. Persentilini aşan değerler MI olarak kabul edilmiş. CK-MB içinse en az iki ölçümde normal olarak kabul edilen referans değerlerinin 99. Persentilini aşması MI olarak kabul edilebilir. (Eggers 2004) Semptomların başlamasından sonra total CK piki 12-24. saatlerde olurken, CK-MB pik değerine 10-18. saatlerde ulaşır. Troponinler ise miyokardın nekroza uğraması sonrası 3-12. saatlerde yükselir ve 10-14.gün pozitif değerde kalabilir. Troponin değerlerindeki minor artışlar sadece 48-72 saatlerde tespit edilebilir. (Hamm 1997, Heidenreich 2001) AKS' li hastalarda yapılan birçok çalışma sonrası troponin düzeylerinin artışı MI ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir .(Antman 1996, Hamm 1997, Heidenreich 2001, Lindahl 2001,)

Yüksek sensitif C-reaktif proteini (hsCRP) önemli bir inflamatuvar belirteçtir. NSTE-AKS hastalarında yüksek olarak tespit edilen hsCRP değerlerinin etyolojisi bilinmemekle birlikte miyokardiyal hasar oluşumunda inflamatuvar stimulusun olduğu ve bu hasarın ayrıca indüklediği inflamatuvar süreçlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. (Liuzzo 1994)

Yapılan çalışmalarda cTn negatif gelmiş NSTE-AKS lerde hsCRP nin uzun dönem mortalitesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. (Liuzzo 1994) Yüksek hsCRP seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişkinin hastane sonrası 4 yıla kadar uzayabildiği tespit edilmiştir. (Lindahl 2000) Ama tüm bu veriler ışığında bile AKS de hsCRP'nin tanısal yeri yoktur.

2.1.4.3.3.2. Nörohümoral Aktivasyonun Belirteçleri

Brain natriüretik peptid (BNP) ve onun N-terminal prohormon fragmanı (NT-pro BNP) gibi peptidler sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluklarını göstermede yüksek sensitifiteye sahiptir. Bu peptidlerin yüksek seviyeleri NSTE-AKS hastalarının mortalitelerinde 2-3 kat artış yaptığı gösterilmiştir. (James 2003, De Lemos 2001) Yaş, ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. (Morrow 2007) Semptom başlangıç anında alınan BNP değerlerinin semptom sonrası birkaç gün sonra alınan değerlerden düşük olduğu tespit edilmiştir. (Jernberg 2002, Heeschen 2004) Yalnız bu belirteçler uzun dönem prognozu belirleyicisi olmasına karşın erken risk değerlendirilmesinde fayda sağlamaz. (Cannon 1997)

2.1.4.3.3.3. Böbrek Fonksiyonun Belirteçleri

AKS hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu uzun dönem mortalitesinin güçlü bir göstergesidir. (Morrow 2007, Mueller 2006, Al Suwaidi 2002) Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, vücut kitlesi, bazı tedavilere sekonder değişiklikler göstermesinden ötürü kreatin klirensine (CrCl) göre daha düşük güvenilirliği mevcuttur. (Weber 1997) Sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını tespit etmede GFR ve CrCl' ye göre üstün olduğu öngörülmektedir. (Weber 1997, Coll 2000) Sistatin C'nin prognoza olumlu bir etkisi olduğu yapılan çalışmalar sonunda tespit edilmiştir. (Shlipak 2005)

2.1.4.3.3.4. Diğer Biyokimyasal Belirteçler

Hastaneye kabulde hiperglisemi varlığı diyabetik olmayan hastalarda bile mortalite ve kalp yetmezliğinin güçlü bir öngörü faktörüdür. Sürekli anormal açlık kan şekeri kötü prognoz göstermektedir. (ESC klavuzu 2011)

Rutin hematolojik değişkenlerde kötü prognozu öngörür. Anemik hastaların daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Hastaneye başvuru sırasında yüksek kan hücre sayısı, düşük trombosit sayısı da kötü prognoz ilişkilidir. (ESC klavuzu 2011)

2.1.4.3.3.5. Yeni Biyolojik Belirteçler

AKS' de riskin erken değerlendirilmesi ve tanısının konulması amaçlı birçok yeni belirteç test edilmiştir. Vasküler inflamasyon sürecine daha spesifik belirteçler altta yatan süreci göstermede yüksek potansiyele sahiptir. Bunlardan miyeloperoksidaz, lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2 umut verici belirteçlerden bazılarıdır. (ESC Klavuzu 2011)

2.1.4.3.3.6. Pentraxin-3 ve Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL)

2.1.4.3.3.6.1. Pentraxin-3 (PTX-3)

CRP ve serum amiloid p (SAP) klasik pentraxinlerdendir. (Baumann 1994, Steel 1994) Pentraxinler ekstra selüler matrix kompanentlerinin, hücre artıklarının uzaklaştırılması ve mikroorganizmalara karşı direnç oluşumunu sağlayıp düzenler. (Pepys 1993)

PTX-3'ün yapısında CRP ve SAP'dan faklıdır. Bu farklılığı 174 aminoasitlik uzun aminoterminal zincirine borçludur (Xiaolin ve ark. 2007). Ayrıca gen modülasyonu, hücresel kaynağı, ortaya çıkışında etkili faktörler ve bağlanış özellikleri pentraksinlerden farklıdır. CRP primer olarak IL-6 tarafından karaciğerde üretilip , lokal inflamasyonun sistemik yanıtı

gösterirken, PTX-3 ise direk hasarlı dokudan salınıp, vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtır. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2 Pentraksin ailesinin doğal bağışıklıkda sentez ve salınımı

CRP=C-reaktif protein, SAP=serum amiloid protein, PTX-3=pentraksin-3 Myeloid DC=myeloid dendritik hücre, TLR=toll benzeri reseptör, IL=interlöikin-1, TNF=tümör nekroz faktör

PTX-3, TNF stimüle gen 14 (TSGF 14) diye adlandırılan pentraxin familyasının üyesidir. (Weksler 1993) Endotelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından kodlanır. (Breviario 1992, Lee 1993) İnsan PTX3 3.kromozomda (3q25) lokalizedir. PTX 3 lipopolisakkarit, IL-1, TNF alfa gibi inflamatuar mediatörlerin uyarısı sonucu özellikle makrofaj ve diğer tip hücrelerden salınırlar. (Introna ve ark. 1996)

PTX-3'ün invivo çalışmalarında kullanılan farelerin iskelet kası, over ve kalp kasında bulunduğu tespit edilmiştir. Farelerin ve insanların PTX-3 gen regülasyonlarının %93 oranında benzer olduğu bulunmuştur. (Introna ve ark. 1996) İnvitro çalışmalarda birçok hücrenin primer inflamatuar hücre mediatörü olarak PTX-3 salgıladığı ve PTX-3'ün lokal üretiminin aterosklerotik plaktan yapıldığı bulunmuştur. (Introna ve ark. 1996; Vidal 1994; Polentarutti 2000; Goodman 2000; Rolph 2002)

PTX3'ün plazma seviyeleri normalde düşük seviyededir. Fakat infeksiyon durumlarının yer aldığı bazı patolojilerde düzeylerinde artış olmaktadır (Muller A 2001). Yapılan bir çalışmada PTX-3 seviyeleri AMI'de 6-8 saatte hızlıca pik yaparken, CRP'nin pik düzeye ulaşması 24. saati bulmuştur. Yapılan başka bir çalışmada iskemik kalp hastalığında

PTX-3 seviyeleri hastalığın sınıflandırılması ve uzun dönemde gelişebilecek kalp yetmezliğinin belirlenmesinde değerli bulunmuştur. (Muller B 2001)

İnflamasyonda önemli rol oynamasından dolayı iskemik kalp hastalıklarında plazma PTX-3 düzeyinin arttığı ve klinikle korolesyon gösterdiği belirtilmiştir. (Luchetti, Piccinini ve ark. 2000; Latini, Maggioni ve ark. 2004; Inoue, Sugiyama ve ark. 2007).

2.1.4.3.3.6.2. Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL)

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinaz 9'un (MMP-9) aktivitesinin modülatörüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevli önemli bir mediatördür (Hemdahl 2006).

NGAL inflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar (Nielsen, Borregaard 1996). Bir inflamasyon modülatörüdür (Allen 1989; Sengelov, Boulay 1994)

Yapılan çalışmalarda NGAL'ın bir akut faz proteini olduğu (Liu 1995; Mishra, Dent 2005), semptomatik kardiovasküler hastalarında arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korole olduğu gösterilmiştir (Elneihoum 1996; Elneihoum 1997). Karşıt olarak plasma NGAL, asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koroledir. (Elneihoum 1997)

NGAL'ın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi tam olarak bilinmemekle beraber son zamanlarda plazmadaki NGAL düzeylerinin yüksekliğinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir. (Elneihoum 1997;Falke 2000).

Yine çalışmalarda aterosklerotik plaklarda NGAL'ın varlığı tespit edilmiştir (Hemdahl 2006). Artan olasılıkla da NGAL'ın ekspresyonu ile aterogenez esnasında vasküler hücreler indüklenmektedir.

2.1.4.3.4. Egzersiz Testi

İskemik semptom varlığında hiçbir şekilde uygulanmamalıdır. Tekrarlayan ölçümlerde biyokimyasal belirteçler normal, ağrısı olmayan ve kalp yetmezliği bulgusu olmayan düşük risk grubu hastalarında taburculuk öncesi kullanılan bir testtir. (Bassand 2007) Düşük eforda semptomatik iskemi olsun yada olmasın 1mm den fazla ST depresyonu istenmeyen klinik sonuçlar doğurabileceği gösterilmiştir. (Rouan 1989; Eggers 2004)

Egzersiz testinin tek başına yüksek negatif ve pozitif değerleri olduğu tespit edilmiştir. (Safstrom 2000; Safstrom 1998) Erken egzersiz testi negatif prediktif değere sahiptir. Düşük riskli hastalarda başvurudan 8-12 saat, orta riskli hastalarda başvurudan 2-3 gün sonra uygulanabilir. (Nyman 1992)

2.1.4.3.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kolay ve doğru bir şekilde sol ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verir. Deneyimli bir el iskemi sırasında oluşan SV duvarlarındaki bradikineziyi veya akineziyi saptayabilir. Ayrıca aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli gibi durumların ayrıcı tanısında yardımcı olabilir. (Gibbons 2002) Bu yüzden acil servislerde yaygın olarak kullanılmalıdır. Stres Ekokardiyografi stabil hastalarda iskemiyi göstermede kullanılabilir. (Amanullah 1992)

2.1.4.3.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS) stabil olan hastalarda iskemiyi objektif olarak tespit etmekte kullanılabilir. EKG değişikliği ve MI kanıtı olmadığı durumla beraber şiddetli göğüs ağrısıyla başvuran hastada alternatif bir yol olabilir. (Lindvall 1993; Brown 1991)

Yapılan bir çalışmada akut koroner sendrom tanısıyla başvuran hastalarda sintigrafi sonrası; MI tanısı alanların tümünde, USAP tanısı alanların %58'inde perfüzyon defekti saptamıştır (Udelson 2002). Teknesyum (Tc) sestamibi ve tetrafosmin redistribüsyona uğramaksızın miyokard tarafından kan akımı oranında alınmaktadır (Wackers 1989). Birçok

çalışma miyokard infarktüsü ve/veya USAP hastasını değerlendirmede Tc-99 sintigrafisinin faydalı olduğunu göstermiştir. (Okada 1988)

MI hikayesi olmayan USAP hastalarında yapılan bir başka çalışmada da göğüs ağrısı anında çekilmiş sintigrafide koroner arter hastalığını tespit etmede %96 sensitif, %76 spesifik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. (Okada 1988) Birçok çalışma kardiyak olayları tespit etmede %90-100 arası spesifik olduğunu göstermiştir. (Bilodeau 1991; Hilton, Thompson 1994)

2.1.4.3.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi

AKS'de bilgisayarlı tomografi (BT) ile koroner arterlerin görüntülenmesi riskli vakalarda önerilmemektedir. Bu hastalarda PKG ihtimali olduğu, BT çekimi zaman kaybı, gereksiz radyasyon ve opak madde alımından dolayıdır (Bassand 2007). Fakat teknik olarak hızlandırılmış cihazlar ile tanısal doğruluk artmaktadır. (Liuzzo 1994). BT, AKS ile karışabilen pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi durumların ayırıcı tanısında önem arz eder.

Birçok çalışma koroner arter hastalığını göstermede çok kesit alanına sahip BT'nin yüksek sensitivitesi olduğunu gösterse de (Dirksen 2005; Mollet, Cademartiri ve ark. 2005; Leschka, Alkadhi ve ark. 2005; Raff, Gallagher ve ark. 2005; Leber, Knez ve ark 2005; Ropers, Rixe ve ark 2006; Schuijf, Pundziute ve ark 2006; Ehara, Surmely ve ark 2006) AKS hastalarında tanısal gücü ile ilgili çok veri yoktur. (Dirksen 2005; Mollet, Cademartiri ve ark. 2005; Kontos, Jesse 1999; Nikolaou, Knez 2006). Yapılan bir çalışmada düşük riskli hastalarda koroner BT anjio ile MPS'yi karşılaştırmışlar ve sonuç olarak koroner arter hastalığını göstermede en az MPS kadar etkili olduğu tespit etmişlerdir. (Dorgelo, Willems 2005) Son zamanlarda yayınlanan bir rapor göğüs ağrısı ünitelerinde düşük ve orta risk grubu hastalarda KAH'yı tespit etmek için BT anjionun kullanılabileceği söylenmiştir. (Meijboom 2007)

2.1.4.3.8. Koroner Anjiografi

Koroner arter hastalığının tespitinde invazif bir yöntem olan koroner anjiografi halen altın standarttır. Revaskülarizasyon düşünüldüğünde, hedef lezyon yerinin tespiti ve tedavisinde önemlidir. (Steinberg 1997) Koroner anjiyografi halen obstruktif koroner aterosklerozun ve diğer daha az sıklıkla görülen angina nedenleri arasında sayılabilecek olan koroner arter spazmı, koroner anomalileri, Kawasaki hastalığı ve primer koroner arter diseksiyonu tanıları icin en güvenilir ve kesin yöntemdir (Steinberg 1997).

Koroner anjiyografide kullanılan yeni yöntemler ve kazanılan deneyim sayesinde komplikasyon oranları cok azalmış ve hospitalizasyon süreleri kısalmıştır. Rutin diyagnostik kateterizasyonda ortaya çıkabilecek major komplikasyon oranı % 1-2 civarında, ölüm, miyokard infarktusu (MI) ve inme insidansı % 0.1-0.2 arasındadır. (Noto, Johnson 1991) Bu veriler koroner anjiyografinin güvenli bir inceleme olduğunu ortaya koymaktadır. (Bilgehan Karadağ2008)

2.1.5 Risk Değerlendirmesi

AKS'de en yaygın olan patoloji plak rüptürü olmasına karşın STEMI, NSTEMI ve USAP' ın klinik olarak farklılıkları söz konusudur. USAP'da hastane içi mortalite düşük olup 1 yılllık mortalite oranı stabil anginaya yakındır. (Bigi 2003)

Hastane içi mortalite STEMI hastalarında daha yüksek (%5-7), fakat 6 aydan sonra mortalite oranları NSTEMI ile eşitlenmekte (Gibson 1988; Nicholson 1983) ve bu hastaların uzun dönem takiplerinde 4. yıl sonunda NSTE-AKS, STE-AKS'ye göre 2 kat daha mortal seyretmektedir. (Andersen 2005) Böyle bir farkın oluşmasında NSTE-AKS hastalarının daha yaşlı, diyabet ve böbrek yetmezliği gibi kliniklerin daha sık olması nedeniyle kaynaklanabildiği düşünülmektedir. (Bahit 2002; Bogaty 2001)

AKS tanısı konulan hastalarda tedavi yaklaşımları farklı olması nedeniyle risk sınıflaması önem arz eder. Bu hastalarda altta yatan etyoloji, aterosklerozun ciddiyetine göre klinik tablolar farklılık gösterir. Her hastada uygun tedavi yapılması için risk belirlemesi yapılmalıdır. NSTE-AKS hastalarında klinik ve laboratuar parametreleriyle hastaların riskleri belirlenmeye çalışılmış. (Lev 2003; Nichols 1998) (tablo-2.3) NSTE-AKS ile yapılan fazla sayıdaki klinik çalışma verileri ışığında başvuru anı hikaye, EKG ve laboratuar testleri değerlendirilerek GRACE (Eagle ve ark. 2004, Nichols ve O'Rourke 1998) ve TIMI (Safar ve Levy 2003) risk skorları oluşturulmuştur.

ESC sadece basit risk skorlarının kullanışlı olabileceğini belirtmiştir. GRACE, AKS' nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslar arası kayıtları temel alan bir skorlamadır. (Biguardi ve Bairey 2005) Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatin seviyesi, başvuru anındaki KİLLİP sınıfı, ST depresyon varlığı, kardiyak belirteçler hesaplamaya dahil edilen kriterlerdendir. (Tablo 2.4)

GRACE risk skoruna göre geliştirilen mortalite ilşkisi tabloda gösterilmiştir. (Toss, Lindahl 1997) (Tablo 2.5) Grace risk skorları tüm AKS hastalarını içeren büyük ölçekli ve uluslararası bir kayıt sistemindeki seçilmiş olmayan hasta grubu temel alınarak geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. TIMI risk skoru ise klinik olayları tespit etmede doğruluğu daha az olmakla beraber, basit ve kullanışlı olması nedeniyle kabul görmektedir (Tablo 2.6) (Rebuzzi, Quaranta ve ark 1998).

Tablo:2.3 NSTE-AKS hastalarında risk grupları

Özellikler	**Yüksek Risk (en az biri olmalı)**	**Orta Risk (en az biri olmalı)**	**Düşük Risk (en az biri olmalı)**
Hikaye	Son 48 saat içinde artan iskemik yakınmalar	Eski kardiyovasküler hikaye varlığı Aspirin kullanımı	
Ağrının karakteri	20 dakikadan fazla süren istirahat anjina	20 dakikadan az süren veya dilaltı nitrata yanıt veren anjina	Son 2 haftada yeni anjina veya kreşendo vasıfta anjina
Klinik Bulgular	Pulmoner Ödem Yeni Mitral yetmezlik Hemodimaik instabilite Yaş>75	Yaş>70	

Elektrokardiyografi	İstirahat anjinasına eşlik eden >0.05mV ST segment değişiklikleri Olası yeni dal bloğu Sustained VT	>0.2mV T dalga negatifleşmesi	Anjina sırasında elektrokardiyografik değişiklik olmaması
Kardiyak Biyobelirteçler	cTnI veya cTnT>0.1ng/mL	cTnI veya cTnT >0.01ng/mL ancak <0.1ng/mL	Normal

ESC Klavuzu 2011

Tablo:2.4 GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

Faktörler	**Puan düzeyi**
Yaş	
<40	**0**
40 - 49	**18**
50 - 59	**36**
60 - 69	**55**
70 - 79	**73**
≥ 80	**91**
Sistolik kan basıncı (mmHg)	
<80	**63**
80 - 89	**58**
100 - 119	**47**
120 - 139	**37**

140 - 159	**26**
160 – 199	**22**
>200	**0**
Kreatinin (mg/dL)	
0 -0.39	**2**
0.4 -0.79	**5**
0.8 -1.19	**8**
1.2 –1.59	**11**
1.6 –1.99	**14**
1 – 3.99	**23**
>4	**31**
Kalp hızı	
<70	**0**
70 - 89	**7**
90 - 109	**13**
110 - 149	**23**
150 - 199	**36**
>200	**46**
Killip sınıfı	
Sınıf I	**0**
Sınıf II	**21**
Sınıf III	**43**
Sınıf IV	**64**
Başvuruda kardiyak arrest	**43**
Kardiyak belirteç artışı	**15**
ST segment sapması	**30**

ESC Klavuzu 2011

Tablo 2.5: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

Risk kategorisi	***GRACE skoru***	***Hastane içi ölüm***
Düşük İntermediate Yüksek	≤ 108 109- 140 >140	<1 1- 3 >3
Risk kategorisi	**GRACE skoru**	**Taburculuk sonrası 6 ayda ölüm**
Düşük İntermediate yüksek	≤ 88 89- 118 >118	<3 3- 8 >8

ESC Klavuzu 2011

ESC'nin tanı ve risk stratifikasyonu önerileri (Bassand ve ark 2007**)**

• Tanı ve erken dönem risk sınıflaması;

1) Klinik hikaye

2) EKG

3) Biyokimyasal belirteçler

4) Ekokardiyografi

5) Risk skor sonuçları ışığında yapılmalıdır.

• İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. V3R, V7-9 kayıtları alınmalıdır. Şikâyetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrar çekilmelidir. Başvurudan sonraki 6 ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir.

• Kardiyak belirteçler (TnT ve TnI) için hemen kan örneği alınmalı, sonuç 60 dk içinde çıkmalıdır. Test negatifse 6-12 saat içinde tekrarlanmalıdır.

• Başlangıç ve sonraki riskin sınıflanması için risk skorları değerlendirilmelidir.

• Ayırıcı tanı için ekokardiyografi çekilmelidir.

• Ağrısı tekrarlamayan, EKG ve kardiyak belirteçleri normal olan hastalarda taburculuk öncesi stres testlerinden biri yapılabilir.

• Uzun dönem mortalite ve MI'nın belirteçleri de risk sınıflamasında göz önünde bulundurulmalıdır.

• Klinik göstergeler: yaş, kalp hızı, kan basıncı, KİLLİP sınıfı, diabetes mellitus, önceden olan MI/KAH

• EKG bulguları: ST segment depresyonu

• Laboratuar belirteçleri: Troponinler, sistatin C, BNP, NT-proBNP, hsCRP glomerul filtrasyon hızı (GFH), kreatinin klirensi

• Görüntüleme bulguları: Düşük EF bulguları, ana koroner arter lezyonları, 3 damar hastalığı

• Risk skor sonuçları

TABLO: 2.6 NSTEMI TİMİ Ve STEMI TİMİ Risk Skorları

TIMI risk skoru NSTEMI **Faktörler**	**Puan**
Yaş ≥ 65 **KAH açısından ≥ 3 risk faktörü varlığı** **Son 7 günde ASA kullanımı** **Bilinen KAH (≥ %50 darlık)** **Son 24 saatte >1 istirahat anginası** **ST segment sapması** **Kardiyak belirteçlerde artma**	**1** **1** **1** **1** **1** **1** **1**
TIMI risk skoru STEMI **Faktörler**	**Puan**
Anterior ST Elevasyonu veya LBBB?	**1**
Tedavi ye başlangıç süresi > 4 saat?	**1**
HR > 100 bpm?	**2**
SBP < 100 mmHg?	**3**
DM veya HTN veya Angina?	**1**
Yaş	**65 + 0** **65- 74 + 2** **74 +3**
Killip Class II-IV?	**2**
kilo< 67 kg (147.7 lbs)?	**1**

2.1.6. Strateji Seçimi

Genel olarak hastaya yaklaşım sadece medikal tedavi mi alacağı yoksa ek olarak, koroner anjiografi ve revaskülarizasyon yapılacağının belirlenemesidir. STEMI hastalarında acil olarak revaskularizasyon planlanmalıdır.

2.1.6.1. Konservatif Strateji

Göğüs ağrısının tekrarlamadığı, kalp yetmezliği bulgularının olmadığı, troponin düzeyleri ve EKG'lerin normal olduğu hastalarda erken invazif değerlendirme uygulanmamalıdır (Bassand 2007). Bu grupta konservativ tedavi benimsenmeli ve hastalarda ileri inceleme stabil koroner arter hastası gibi olmalıdır (Kullo, Bielak ve ark 2006). Taburculuk öncesi non- invazif stres testi de bu grup hastalar için uygun seçenektir (Bassand 2007).

2.1.6.2. Acil İnvazif Strateji

Yoğun anti-anginal tedaviye rağmen 2 mm.'den fazla ST depresyonu veya derin simetrik T ile beraber olan angina, tekrarlayan ve geçmeyen angina, hemodinamisi bozuk yetmezlik bulgusu gösteren hastalar, ölümcül sonuçlanabilecek olan aritmi olduğu hastalarda acil invazif tedavi uygulanmalıdır. Tüm tedavi seçeneklerine kateterizasyona yardımcı olması amacıyla GP IIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban, epdifibatid) eklenmelidir (Bassand 2007).

2.1.6.3. Erken İnvazif Strateji

Çoğu hasta medikal tedaviden fayda görür ama hala risk devam ettiği için erken anjiografi planlanmalıdır. Zamanlaması değişmekle beraber girişim ilk 72 saatte yapılmalıdır (Bassand 2007). Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken anjiografi planlanmalıdır:

- Dinamik ST-T değişiklikleri (≥ 0,5 mm).
- Troponin artışı.
- Son 6 ayda PKG öyküsü.
- Diabetes mellitus.
- EF< %40.
- Daha önce geçirilmiş CABG.
- Erken post MI angina.
- Bozulmuş böbrek fonksiyonları (GFH < 60 mL/dk/1.73 m2).
- Orta-yüksek Grace risk skoru.

2.2 DİĞER GÖĞÜS AĞRISI NEDENLERİ

Acil servise en sık başvuru nedenlerinden biri olan göğüs ağrısı, miyokard infarktüsü (Mİ) vb. ciddi bir nedenden kaynaklanabileceği gibi, myalji türü benign bir nedene de bağlı olabilir.(Finkelstein 1995)

Göğüs ağrısının hayatı tehdit edici patolojilerden [akut koroner sendromlar, pulmoner emboli (PE), aort diseksiyonu, pnömotoraks, mediastinit (özefagus rüptürü)] kaynaklanabilme olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. (Kayıkçıoğlu 2005)

Eğer EKG tipik AKS ise daha ileri tetkike gerek duyulmadan hasta hızlıca koroner revaskülarizasyon tedavisine yönlendirilmelidir. Öykü ve EKG tipik değilse, enzim takipleri, ileri tetkiklerle anjina nedeni aydınlatılmalı, hasta için geniş bir yelpazesi olan tanısal testlerin uygun olanı kullanılmalı ve hasta eve gönderilecekse kesinlikle kardiyovasküler nedenler dışlanmış olmalıdır. (Kayıkcioglu 2005)

Bizim için önemli olan koroner dışı göğüs ağrısı nedenleri;

1- P. Emboli
2- Diseksiyonlar
3- Pnömotoraks
4- Mediastinit(özefagial rüptür)

Ağrının	Myokard İnfarktüsü	Pulmoner emboli	Aort diseksiyonu	Perikardit	Pnömotoraks
Niteliği	Baskı hissinden şiddetli Yanıcı ağrıya değişken	Künt, yoğun	Yırtıcı, şiddetli yakıcı	Acı veren keskin	Keskin, delici, ani başlar
Yeri	Derin ,Retrosternal	Retrosternal yan ağrısı	Substernal	Sternum yüzeyi	Lateral göğüs duvarı
Yayılımı	Boyun, alt çene ,sağ kol, sol kol, sırt, üst abdomen	Lateral göğüs duvarı	Göğüs ön arka aşağı duvara,karına kollara	Sol kol, Sağ kol,	Lateral göğüs duvarı

Öykü	Aile öyküsü, risk faktörleri	DVT,immobilite,cerrahi girişim	Ateroskleroz ,hipertansiyon, marfan sendromu	Viral enfeksiyon MI	Astım, KOAH, eski tüberküloz öyküsü
Eşlik eden semptom	Solulkluk, terleme, bulantı, kusma	Dispne, hemoptizi, takipne	Senkop, hemiparazi, parapleji, solukluk	Ateş, halsizlik plöritik ağrı	Dispne , öksürük
Nabız	Tipik bir özelliği yok	Taşikardik	Ekstremiteler arası eşitsizlik nabız farkı	taşikardik	Taşikardik
Kardiak oskültasyon	S4	Pulmoner seslerde azalma	AY üfürümü	Perikardiyal frotman	
Akciğer oskültasyonu	Bazalde raller				Hiperrezonanans Solunum seslerinde azalma
Toraks radyogramı	Özellik yok	Hamptom hörgücü, Watermark bulgusu	Mediasten genişliği	kardiyomegali	Radyolüsens artışı Visseral plevral hattı
EKG	Q dalgası, ST elevasyonu, T negatifliği	Normal yada sağ ventrikül yüklenme bulguları S1,Q3,T3	MI taklit edebilir	ST segment değişikliği PR çökmesi	
Özel Tanı koydurucu testler	Troponin, Myoglobin, CK,CKMB	Kan gazında hipoksi,hipokapni, alkaloz, V/P sintigrafi EKO, Pulmoner anjiografi	TOE, USG, Aort anjiografisi, BT		PAAG BT Toraks görüntülemesi

Tablo 2.7: Göğüs ağrısının ayrıcı tanısı

Koroner hastalık dışı göğüs ağrısının tanısını koymada birçok faktör etkilidir. Bunlar;

2.2.1. Anamnez

Yanma şeklindeki substernal göğüs ağrısının nedeni; soğuk terleme ve nefes darlığı gibi semptomları olan bir hastada farklı, semptomları ağır bir yemekten sonra sırt üstü

uzanma ile ortaya çıkan bir hastada farklıdır. Ağrının başlangıç süresi, şiddeti, lokalizasyon ve ağrıya eşlik eden semptom varlığı sorgulanmalıdır. (*Tough 2004*)

2.2.2. Fizik Muayene

Fizik muayene vital bulguların (solunum, nabız, kan basıncı, ateş) hızla değerlendirilmesiyle başlar. Taşikardi, nefes darlığı, takipnede PE olasılığı da akla gelmeliyken ; kan basıncı her iki kolda ayrı ayrı ölçümlerinde iki kol arasında > 20 mmHg'yi geçen basınç farkı aort diseksiyonunu düşündürmelidir. Hipotansiyon, masif PE veya kardiyojenik şok nedenli olabilir. Ateşi yüksek, göğüs ağrısı mevcut bir hastada mediastinit veya pnömoni düşünülmelidir. (*Laird 2004;* Kayıkcioglu 2005)

2.2.3. Tanisal Testler ve Laboratuvar

2.2.3.1. EKG

Acil servise anjinal yakınma ile gelen her hastaya ilk beş dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir. EKG, AMI'de en önemli tanı aracıdır. (*Behar, Schor 1987*)

2.2.3.2. Akciğer Grafisi

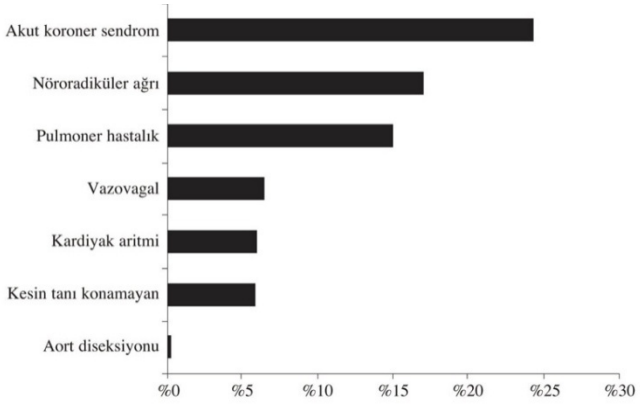
Tüm anjinalı hastalara yapılması gereken bir tetkik de akciğer grafisidir. Radyogramda pnömotoraks, pnömomediastinum (özefagus rüptürü vb.), plevral efüzyon veya infiltrasyonlar görülebilir. (Kayıkcioglu 2005)

2.2.3.3. Kardiyak Enzimler

2.2.3.4. Diğer Tanısal Yöntemler

Hastada solunum sıkıntısı varsa mutlaka kan gazı ölçümü için kan alınmalıdır. PE'de kan gazında solunumsal alkalozla birlikte $PaCO_2$ ve PaO_2 düşüktür. (Kayıkcioglu 2005)

Tablo 2.8: Acil serviste göğüs ağrısı hastalarında tanı dağılımı



Göğüs ağrisinda ayırıcı tanıda;

1. İskemik Göğüs Ağrısı

2. Perikardit

Perikarditin neden olduğu ağrı akut, epizodik ve rekürren ya da persistan olabilir. Ancak acil servislerde karşılaşılan akut perikarditte görülen akut göğüs ağrısıdır. (Kayıkcioglu 2005)

3. Akut Aort Diseksiyonu

Acil servise ani başlangıçlı ve şiddetli göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Aort diseksiyonunda ağrı genellikle egzersiz, nefes alıp verme ve hareketle ilişkisiz olup, uzun süreli olma eğiliminde ve yırtıcı vasıftadır (*Knaut 2003*).

4. Pulmoner Emboli (PE)

Acil servise göğüs ağrısı ile başvurularda akla gelmesi gereken diğer bir klinik tablo da PE'dir. Genel olarak PE mortalitesi %30'dur, tanı konulup tedavi uygulananlarda bu oran %2-10'dur (*Laack 2004*). Akut PE'de ağrı substernal olup, AMI'yi taklit edebilir. PE'de göğüs ağrısıyla beraber dispne, takipne, öksürük en sık şikayetlerdir (Gossage 2002).

5. Pnömotoraks

Pnömotorakslar içinde en sık spontan pnömotoraks görülmektedir. Önceleri herhangi bir belirti vermeden ani gelişen nefes darlığı, göğüs ağrısı ile birlikte olur. Semptomlar ağır veya hafif olabilir. Hastada tansiyon pnömotoraks durumu varsa taşikardi, hipotansiyon, terleme, mediastinal şifte bağlı solukluk saptanılabilmektedir. (Çubuk 2012)

Ayırıcı tanının bu denli geniş oluşunun sebebi iç organlardan duyuları alan efferent sinirlerin spinal kanalın alt servikal ve üst torakal bölgelerden birleşerek girmesinin neden olduğu bilinmektedir.

3.MATERYAL VE METOD

3.1. MATERYAL

3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu'nun 03 Ocak 2014 tarihli, 2014-570 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Bu çalışmaya; Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniğine göğüs ağrısı ile başvuran akut koroner sendrom tanısı alan, çalışma kriterlerine uygun ve onamı alınan 199 hasta ile acil servise göğüs ağrısı veya eşdeğerleri dışında başvuran; göğüs ağrısı ayırıcı tanısı dışında tanı almış 30 hastadan onam alındıktan sonra kontrol grubu oluşturularak çalışmaya dâhil edildi. Hasta grubu kendi içinde AKS (STEMI, NSTEMI, USAP), NON-AKS (Pulmoner Emboli, Stabil Angina) ve Kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışma; kontrollü, prospektif bir klinik çalışmadır.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisimize göğüs ağrısı nedeniyle başvurmuş ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar; ilk değerlendirme, fizik muayene ve EKG çekildikten sonra monitörize edildi. Göğüs ağrısının ayırıcı tanısı için çalışılacak olan testler tamamlandıktan sonra, arta kalan venöz kanın serum ve plazma örnekleri, bireyler bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra kullanıldı. Kan örneklerinden venöz kan gazı da çalışıldı. Kan örnekleri 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Hastaların göğüs ağrısının ayırıcı tanısı için gerekli testlerin yapıldığı kan numunesinden arta kalan serum ve plazma örnekleri alındı. N-GAL ve Pentraxin-3 çalışılacak kan örnekleri plastik ve kapaklı eppendorf tüplere transfer edilerek biyokimyasal analizleri yapılıncaya kadar -80℃ de saklandı. Çalışma günü -80℃'den çıkarılan serum numuneleri, oda ısısına getirilerek analizler yapıldı. Hastane içi veya taburculuk sonrası mortalite değerlendirilirken 30 günlük mortalite değerlendirildi. Hastane taburculuğu sonrası mortalite için telefonla ulaşılarak yaşayıp yaşamadığı bilgisine ulaşıldı.

NGAL (Lot no: 5031059529) ve PTX-3 (Lot no: 5111059529) düzeyleri, (Boster® marka Üretim yeri:ABD 29.05.14 üretim tarihli) ELISA kitleri ile ve ELİSA yöntemi ile yapıldı. Analizde ELİSA yıkayıcısı ve yarı otomatik ELİSA okuyucusu kullanıldı.

Akut koroner sendrom tanısı konan vakaların demografik özellikleri, iletişim bilgileri, rutin laboratuvar ve görüntüleme parametreleri kaydedildi. Acil servise başvuru sonrası 24. saat, hastane içi ve 30 günlük mortalite kayıt altına alındı.

Hastalar STEMI, NSTEMI, USAP, Stabil Angina Pektoris ve diğer göğüs ağrısı nedenleri olarak beş grupta toplandı. Geliş NGAL ve PTX-3 düzeyi çalışıldı. Hastaların geliş anında rutin bakılan troponinleri ile eş zamanlı alınan NGAL ve Pentraxin-3 düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

1-18 yaşını doldurmuş olma

2- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

3- Acil servise başvurma

Çalışmaya alınmama kriterleri

1- Gebe kadınlar

2- Emziren kadınlar

3- 18 yaşını doldurmamış olanlar

4- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

5- KBY hastası olan hastalar

6- Onkolojik hastalığı olan hastalar

Çalışmamızda akut koroner sendrom olmayan, kabul kriterlerini sağlayan, acil servise herhangi bir sebeple başvurmuş 18 yaş üstü 30 yetişkine bilgi verildikten ve onamları alındıktan sonra acil serviste alınan kanlarından arta kalan kan örnekleri alınarak NGAL ve PTX-3 düzeyi bakıldı ve kontrol grubu oluşturuldu.

Kontrol grubu oluşturulurken seçme kriterleri;

a) 18 yaş üstü kişiler

b) Onam verenler

c) Gebe olmayan kişiler

d) Kabul kriterlerini sağlayanlar

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Aletler

 Bio-tek ELx 50 marka ELİSA yıkayıcısı

 Brio marka yarı otomatik ELİSA okuyucusu

 Abbott Archıtect c16000 marka rutin otoanalizörü

 Beckman Coulter DXI-800 marka hormon otoanalizörü

 New Brunswick U570 marka -80 ℃' lik derin dondurucu

 Eppendorf marka santrifüj cihazı

 Axygen marka ayarlanabilir otomatik pipetler

 Nüve marka vortex

 37 ℃' lik inkübatör

3.1.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler

 NGAL ELİSA kiti (Boster ABD - Lot no: 5031059529)

PTX-3 ELİSA kiti (Boster ABD - Lot no: 5111059529)

3.2 METOD

3.2.1 NGAL Ölçümü

Serum NGAL düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (Boster – Lot no: 5031059529) ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; Standartlar, 10 ng/ml NGAL konsantrasyonuna sahip stok standart kullanılarak seri dilüsyonla 7 seviyeli olacak şekilde manuel olarak hazırlandı. İnsan NGAL monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standartlardan, sample dilüent tamponundan ve 1/100 oranında dilüe edilmiş olan serum numunelerinden 100 mikrolitre konulduktan sonra plate'in üstü kapatılarak 37 ℃'de 90 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plate içeriği aspire edildi ve tüm kuyucuklara 100 mikrolitre biyotin işaretli anti-human NGAL antikor solüsyon eklendi ve 37 ℃'de 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar, yıkama tamponu ile ELİSA yıkayıcısı

kullanılarak 3 kez yıkandı. Yıkama sonrasında her bir kuyucuğa 100 mikrolitre ABC solüsyonu eklendi ve 37 ℃'de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar, yıkama tamponu ile ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Yıkamanın ardından tüm kuyucuklara 90 mikrolitre TMB solüsyonu eklendi ve 37 ℃'de 20-25 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 100 mikrolitre TMB stop solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELİSA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standart NGAL konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin NGAL konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı. Elde edilen sonuçlar 1/100 dilüsyon yapılmış numunelere ait olduğu için, değerler 100 ile çarpılarak gerçek sonuçlar elde edildi.

3.2.2. PTX-3 Ölçümü

Serum PTX-3 düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (Boster - Lot no: 5111059529) ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; Standartlar, 20 pg/ml PTX-3 konsantrasyonuna sahip stok standart kullanılarak seri dilüsyonla 7 seviyeli olacak şekilde manuel olarak hazırlandı. İnsan PTX-3 monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standartlardan, sample dilüent tamponundan ve serum numunelerinden 100 mikrolitre konulduktan sonra plate'in üstü kapatılarak 37 ℃'de 90 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plate içeriği aspire edildi ve tüm kuyucuklara 100 mikrolitre biyotin ile işaretli anti-human PTX3 antikor solüsyon eklendi ve 37 ℃'de 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar, yıkama tamponu ile ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Yıkama sonrasında her bir kuyucuğa 100 mikrolitre ABC solüsyonu eklendi ve 37 ℃'de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar, yıkama tamponu ile ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Tıkamanın ardından tüm kuyucuklara 90 mikrolitre TMB solüsyonu eklendi ve 37 ℃v'de 15-20 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 100 mikrolitre TMB stop solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon onunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELİSA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standart PTX-3 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin PTX-3 konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 16.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama ± standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin normal dağılımı (parametrik ya da non-parametrik) *Kolmogrov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler median ± çeyrekler arası (%25-%75) aralık olarak ifade edildi. Nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında, *Mann Whitney U* testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Demografik özellikler ve komorbid durumlar açısından hasta ve kontrol grupları arasında farkın anlamlı olup olmadığının tespiti için, *Ki-Kare testi* uygulandı. Korelasyon analizi için *Pearson testi* kullanıldı. ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılarak, PTX-3, NGAL, CKMB ve Troponin'nin AKS hastalarında tanı, prognoz ve mortaliteye etkisinin sensitivite ve spesifitesi hesaplandı. P değerinin <0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uyan toplam 229 hasta alındı. Bunların 199'u (%87) hasta grubunda, 30'u (%13) kontrol grubundaydı. Çalışmaya alınan 229 hastanın 158'i (%69) erkek, 71'i (%31) kadın idi. Hasta grubunun 137'si (%69) erkek, 62'si (%31) kadın, kontrol grubununun 21'i (%70) erkek, 9'u (%30) kadındı.

Ortalama yaş hasta grubundaki erkekler için 58.17±14.52 yıl, kadınlar için 65.06±14.45 yıl, kontrol grubunun ortalama yaşları ise erkekler için 58.19±14.39 yıl, kadınlar için 66.44±15 yıl idi.

Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-1: Grupların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

	AKS grubu n =142	**NON-AKS grubu n = 57**	**Kontrol grubu n=30**	**P değeri**
Cinsiyet				
Kadın	40	22	9	0,353
Erkek	102	35	21	
Yaş	63,22±13,65	53,86±15,91	60,67±14,82	0,200
Toplam	**142**	**57**	**30**	

Hasta grubunun AKS subtiplerine ve diğer göğüs ağrısı nedenlerine göre sınıflandırılması yapıldığı zaman da; 32'si (%16) USAP grubunda (10'u kadın; 22'si erkek), 55'i (%28) NSTEMI grubunda (19'u kadın; 36'sı erkek), 55'i (%28) STEMI (44'ü erkek 11'i kadın), 9'u(%4) Pulmoner emboli (8'i erkek; 1'i kadın) 48'i (%24) stabil angina grubu (27'si erkek; 21'i kadın) idi.

Çalışmaya alınan hastalardan 16'sı (%7) vefat etti. 8 hasta STEMI, 7 hasta NSTEMI ve 1 hasta pulmoner emboli tanısıyla takip edilmekteydi.

Hastaların tamamına başvuru anında 12 derivasyonlu EKG çekildi. AKS hastaları baz alındığı zaman %39 (n=55) oranında ST elevasyonu, %31 (n=44) ST depresyonu ve %30 (n=43) normal EKG tespit edildi.

Tablo 4-2 : AKS grubundaki hastaların EKG' ye göre dağılımı

	ST Elevasyonu	ST Depresyonu	Normal EKG
STEMI	55	-	-
NSTEMI	-	44	11
USAP	-	-	32
Toplam	**55**	**44**	**43**

Ek hastalığı olanlarda (özellikle aterosklerotik kalp hastalığı) AKS görülme ihtimali olmayanlara göre fazla tespit edildi. **(p=0,001)**

Tablo 4.3: AKS, NON-AKS ve Kontrol grubuyla demografik veri ve risk faktörleri karşılaştırması

	AKS	NON-AKS	KONTROL	P değeri
Cinsiyet				0,353
E	102(%71,8)	35(%61,4)	21(%70)	
K	40(%28,2)	22(%38,6)	9(%30)	
Ek hastalık				**0,001**
Var	109(%76,8)	33(%57,9)	14(46,7)	
Yok	33(%23,2)	24(%42,1)	16(%52,3)	
ASKH				**0,013**
Var	70(%49,3)	25(%43,9)	6(%20)	
Yok	72(%50,7)	32(%56,1)	24(%80)	
DM				0,174
Var	28(%19,7)	6(%10,5)	3(%10)	
Yok	114(%80,3)	51(%89,5)	27(%90)	
Hipertansiyon				0,063
Var	68(%47,9)	21(%36,8)	8(%26,7)	
Yok	74(%52,1)	36(%63,2)	22(%73,3)	
Hiperlipidemi				0,075
Var	22(%15,5)	4(%7)	1(%3,3)	
Yok	120(%84,5)	53(%93)	29(%96,7)	
Sigara				0,431
Var	45(%31,7)	18(%31,6)	6(%20)	
yok	97(%68,3)	39(%68,4)	24(%80)	

Acil sonlanım				**0,001**
Yatış	141(%99,3)	9(%15,8)	16(%53,3)	
Taburcu	1(%0,7)	48(%84,2)	14(%46,7)	
Hastane sonlanım				**0,024**
Taburcu	127(%89,4)	56(%98,2)	30(%100)	
Exitus	15(%10,6)	1(%1,8)	0(%0)	
30 günlük				**0,024**
mortalie	127(%89,4)	56(%98,2)	30(%100)	
live	15(%10,6)	1(%1,8)	0(%0)	
exitus				

AKS olan hastaların hastaneye yatış oranları **(p: 0,001)** ve hastane içi mortaliteleri **(p:0,024)** AKS olmayan hastalara göre yüksekti.

4.2. Biyokimyasal ve Kardiyak Belirteçler

Tüm gruplarımızda acil servis başvuru anında alınan kanlardan rutin biyokimya (üre, kreatinin, glukoz, sodyum, potasyum, AST, ALT), hemogram, kardiyak markerler (CK-MB, troponin), PTX-3 ve NGAL çalışıldı. Çalışmamız kabul kriterleri gereği kreatinin değeri yüksek tespit edilen hastalar çalışma gruplarına alınmadı. Mevcut gruplara göre kardiyak belirteçler ve biyokimyasal parametreler tablo 4-3 de gösterildi.

Tablo 4.4: Gruplar arası kardiyak belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin kıyaslaması

	AKS	NON-AKS	KONTROL	P değeri
CKMB	4,2(298,4)	1,8(1,6)	1,6(0,9)	**0,001**
TROPONİN	0,14(1,19)	0,01(0,5)	0,01(0,39)	**0,001**
PTX-3	704(1611)	706(2119)	916(1208)	0,978
NGAL	174(1061)	209(1085)	1099(1055)	**0,001**

Tabloda kullanılan değerler median(Interquartile Range) şeklindedir.

Tablo 4.5: Biyokimyasal parametreler ve hasta alt grupları arası ilişkisi

	STEMI	NSTEMI	USAP	S.ANGİNA	P.EMBOLİ	KONTROL	P değeri
CK-MB	6,6(39,5)	6,5(33,5)	2,1(1,7)	1,75(1,6)	2,34(1,5)	1,6(0,9)	**0,001**
Toponin	0,23(3,12)	0,32(4,32)	0,01(0,06)	0,01(0,25)	0,12(0,5)	0,01(0,4)	**0,001**
PTX-3	653,17(1574,8)	781(1636,7)	726(1952,9)	673(2439,2)	1123(1867,7)	916(1208)	0,846
NGAL	219,8(1159)	162(1039)	125(827)	213(1081)	174(2314)	1099(1055)	0,416

AKS, NON-AKS ve Kontrol grubu birbiriyle CKMB, Troponin, PTX-3 ve NGAL yönünden kıyaslandığında; AKS ile NON-AKS arasında CKMB **(p=0,001),** Troponin **(p=0,001)** düzeyleriyle anlamlı istatistiksel fark tespit edilirken; NGAL (p=0,206), PTX-3 (p=0,970) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. AKS hasta grubu NON-AKS hasta grubuyla kıyaslandığı zaman; CKMB ve Troponin değerlerinin yüksek olması anlamlı tespit edildi.

AKS ile Kontrol grubu arasında CKMB **(p=0,001)**, Troponin **(p=0,001)** NGAL **(p=0,001)** düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilirken; PTX-3 (p=0,851) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. AKS hastalarında CKMB ve Troponin değerinin yüksek olması anlamlı tespit edilirken; NGAL değerinin düşük olması anlamlı tespit edildi.

NON-AKS ile Kontrol grubu arasında CKMB (p=0,881), Troponin (p=0,602) PTX-3 (p=0,830) düzeyleri arasunda anlamlı istatistiksel fark tespit edilmezken; NGAL **(p=0,001)** düzeylerindeki değişiklikte istatistiksel anlam tespit edildi. NON-AKS grubundaki hastaların kontrol grubu hastalarına göre NGAL düzeylerinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı.

AKS alt gruplarıyla kardiyak markerler, PTX-3 ve NGAL arasında karşılaştırıldığında;

STEMI ile Kontrol grubu arasında CKMB **(p=0,001),** Troponin **(p=0,001),** NGAL **(p=0,002)** düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilirken, PTX-3 (p=0,761) için anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. STEMI olan hastalarda troponin ve CKMB kontrol grubu hastalarına göre anlamlı birşekilde yüksek tespit edilirken, NGAL değerinin STEMI grubu hastalarında düşük olması anlamlıydı.

NSTEMI ile Kontrol grubu arasında CKMB **(p=0,001),** Troponin **(p=0,001),** NGAL **(p=0,001)** düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilirken, PTX-3 (p=0,553) için anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. NSTEMI tanısı olan hastalarda CKMB ve Troponin, kontrol grubu hastalarına göre anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilirken, NGAL değerinin NSTEMI hastalarında düşük olması anlamlıydı.

USAP ile Kontrol grubu arasında NGAL **(p=0,002)** düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilirken, CKMB (p=0,390), Troponin (p=0,597), PTX-3 (p=0,833) için anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. USAP tanısı olan hastalarda NGAL düzeyinin düşük tespit edilmesi anlamlı kabul edildi.

AKS alt grupları da kendi arasında kıyaslandığında;

STEMI ve NSTEMI birbiriyle kıyaslandığı zaman CKMB (p=0,287), Troponin (p=0,945), NGAL (p=0,368), PTX-3 (p=0,993) istatistiksel olarak anlam tespit edilmedi. STEMI ve NSTEMI hastaları arasında CKMB (p=0,287), Troponin (p=0,945), NGAL (p=0,368), PTX-3 (p=0,993) düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

STEMI ve USAP birbiriyle kıyaslandığı zaman CKMB **(p=0,001)**, Troponin **(p=0,001)** anlamlı çıkarken, NGAL (p=0,269), PTX-3 (p=0,758) istatistiksel olarak anlam tespit edilmedi. STEMI hastalarında CKMB **(p=0,001)** ve Troponin **(p=0,001)** değer yüksekliği USAP hastalarına göre anlamlıyken; NGAL (p=0,269) ve PTX-3 (p=0,758) için anlamlı fark yoktu.

NSTEMI ve USAP birbiriyle kıyaslandığı zaman CKMB **(p=0,001),** Troponin **(p=0,001)** anlamlı çıkarken, NGAL (p=0,224), PTX-3 (p=0,698) istatistiksel olarak anlam tespit edilmedi. NSTEMI grubu hastalarında CKMB (p=0,001) ve Troponin (p=0,001) değerlerinin USAP grubundaki hastalara göre yüksek düzeyde olması anlamlıyken; NGAL (p=0,224) ve PTX-3 (p=0,698) için böyle bir anlam yoktu.

Hastanede ölen hastaların CKMB **(p=0,001),** Troponin **(p=0,001)** düzeyleri anlamlı derece de yüksek saptanırken, NGAL (p=0,547) ve PTX-3 (p=0,973) düzeyleri için böyle bir anlam yoktu. Hastanede vefat eden hastaların yaş ortalaması taburcu olanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek tespit edildi.

Tablo 4.6: Hastane sonlamı ile biyobelirteçler arasındaki ilişki

	TABURCU	**EXİTUS**	**P DEĞERİ**
CKMB	2,5(4,2)	24,55(120,4)	**0,001**
TROPONİN	0,02(0,22)	4,44(12,22)	**0,001**
PTX-3	714(1426)	616(1449)	0,973
NGAL	631(1056)	221(1510)	0,547

Tablo 4.7: 30 günlük mortalite ile biyobelirteçler arasındaki ilişki

	YAŞAYAN	EXİTUS	P DEĞERİ
CKMB	2,5(4,2)	24,55(120,4)	**0,001**
TROPONİN	0,02(0,22)	4,44(12,22)	**0,001**
PTX-3	714(1426)	616(1449)	0,973
NGAL	631(1056)	221(1510)	0,547

Pearson Correlation testine göre; tüm hasta gruplarında CKMB, Troponin arasında anlamlı bir korelasyon varken **(r=0,702;p:001),** NGAL(p>0,01) ve PTX-3(p>0,01) arasında böyle bir korelasyon saptanmadı.

Kontrol grubunun dahil edilmediği sadece hasta gruplarıyla bakılan korelasyonda da; CKMB ve Troponin **(r=0,700;p<0,01)** arasında korelasyon tespit edilirken NGAl ve PTX-3(p>0,01) arasında korelasyon saptanmadı.

AKS grubu içi bakılan korelasyon sonucuda diğer gruplarla benzer şekildeydi. CKMB ve Troponin**(r=0,692;p<0,01)** arasında anlamlı bir korelasyon varken bu durum NGAL ve PTX-3(p>0,01) arasında tespit edilmedi.

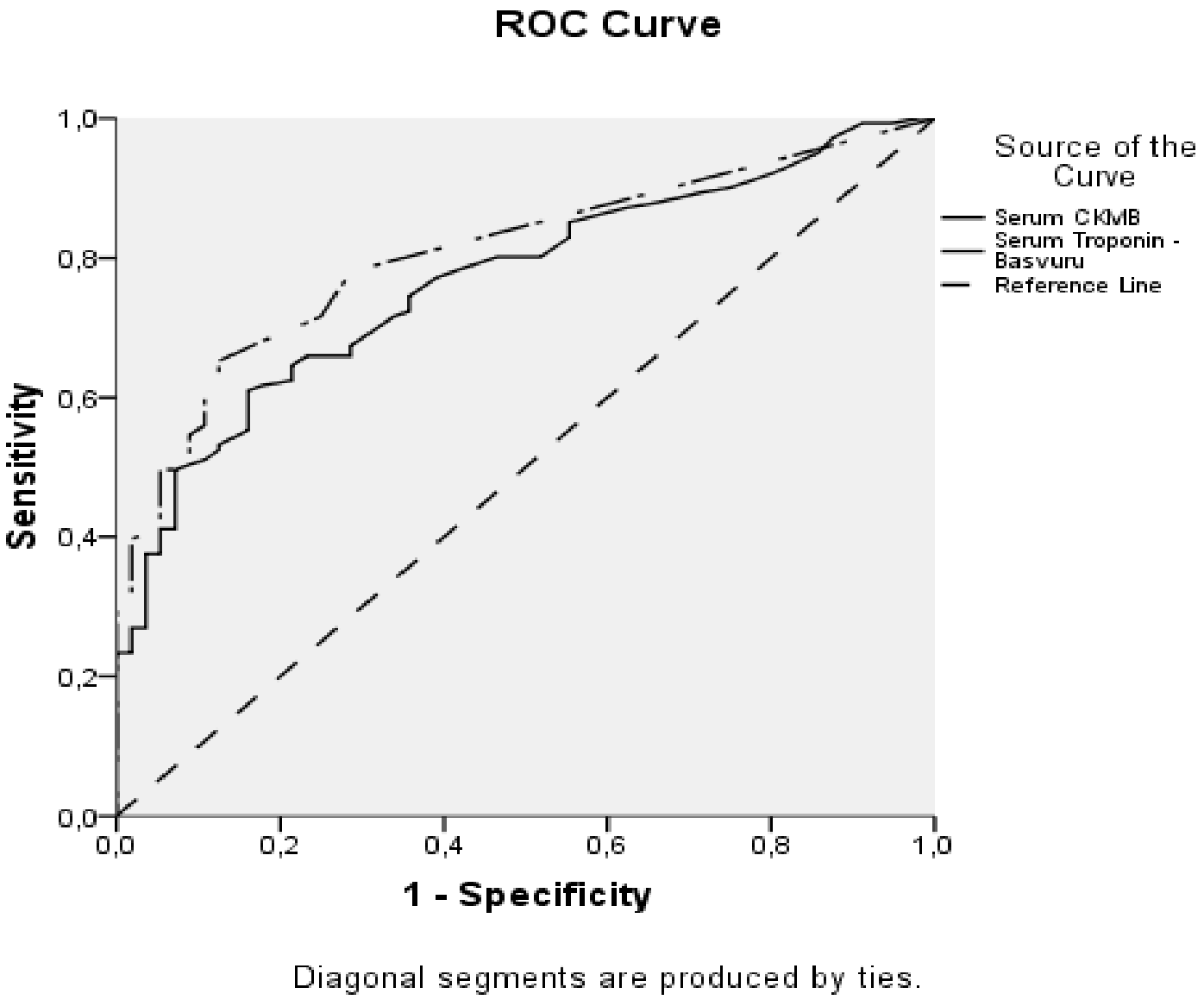
AKS hasta grubumuzun PTX 3, NGAL, CK-MB ve Troponinin sensitivite ve spesifitelerini değerlendirmek için ROC eğri analizi yapıldı. ROC eğrilerinde, Troponin ve CK-MB'nin eğri altında kalan alanı (AUC=area under curve), PTX-3 ve NGAL den büyük saptandı. Troponin için AUC=**0,807 (95%CI(0,746-0,868))**, CKMB için **AUC=0,768 (95%(0,701-0,835))** PTX-3 için AUC=0,502(%95CI(0,412-0,591)) ve NGAL için AUC= 0.557(%95 CI(0,475-0,640)) dir.

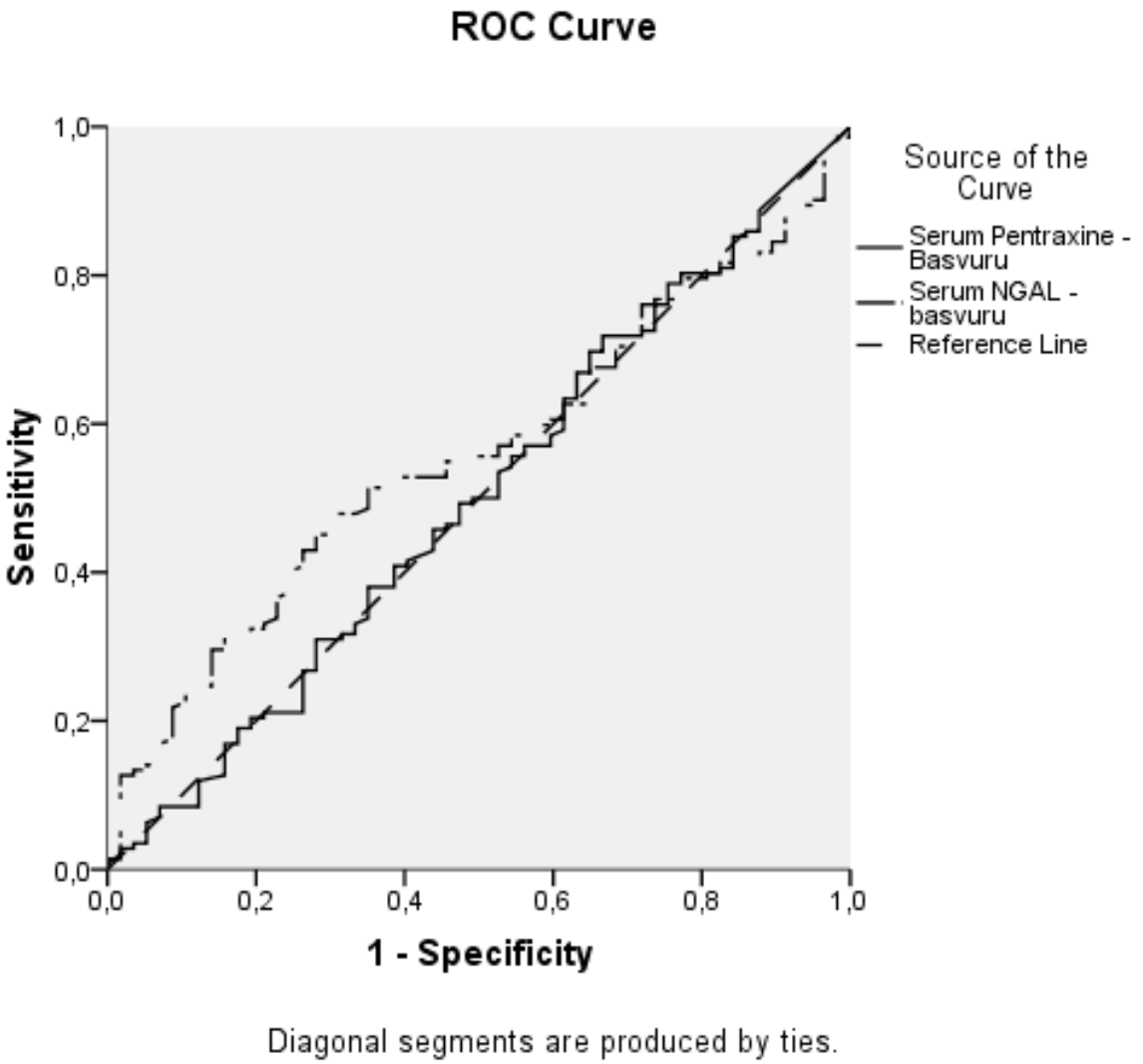
Aynı şekilde mortalite ile ilişkisi açısından yapılan ROC analizinde de CKMB için AUC=**0,729(95%CI(0,603-0,855))** ve Troponinin için AUC=**0,769(95%CI(0,639-0,899))** AUC değerleri PTX-3 AUC=0,499(%95CI(0,365-0,634)) ve NGAL AUC= 0,572(%95CI(0,423-0,721)) tespit edildi. Mevcut durumlardan çıkarılacak sonuç; CKMB ve Troponinin istasitiksel **(p:001)** olarak anlamlı olduğunu, PTX-3 ve NGAL'in hastane içi mortaliteyi ve AKS tanısını göstermede CKMB ve Troponin'e nazaran anlamsız olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8:Troponin, CKMB, PTX-3 ve NGAL'in AKS tanısında ve hastane içi mortalitedeki AUC değerleri

	Troponin (AUC)	CKMB (AUC)	NGAL (AUC)	PTX-3 (AUC)
AKS tanı	**0,807 (95%CI(0,746-0,868)**	**0,768 (95%(0,701-0,835)**	0,557 (%95 CI(0,475-0,640	0,502 %95CI(0,412-0,591)
Hastane içi mortalite	**0,769 (95%CI(0,639-0,899)**	**0,729 (95%CI(0,603-0,855)**	0,572 (%95CI(0,423-0,721)	0,499 (%95CI(0,365-0,634)

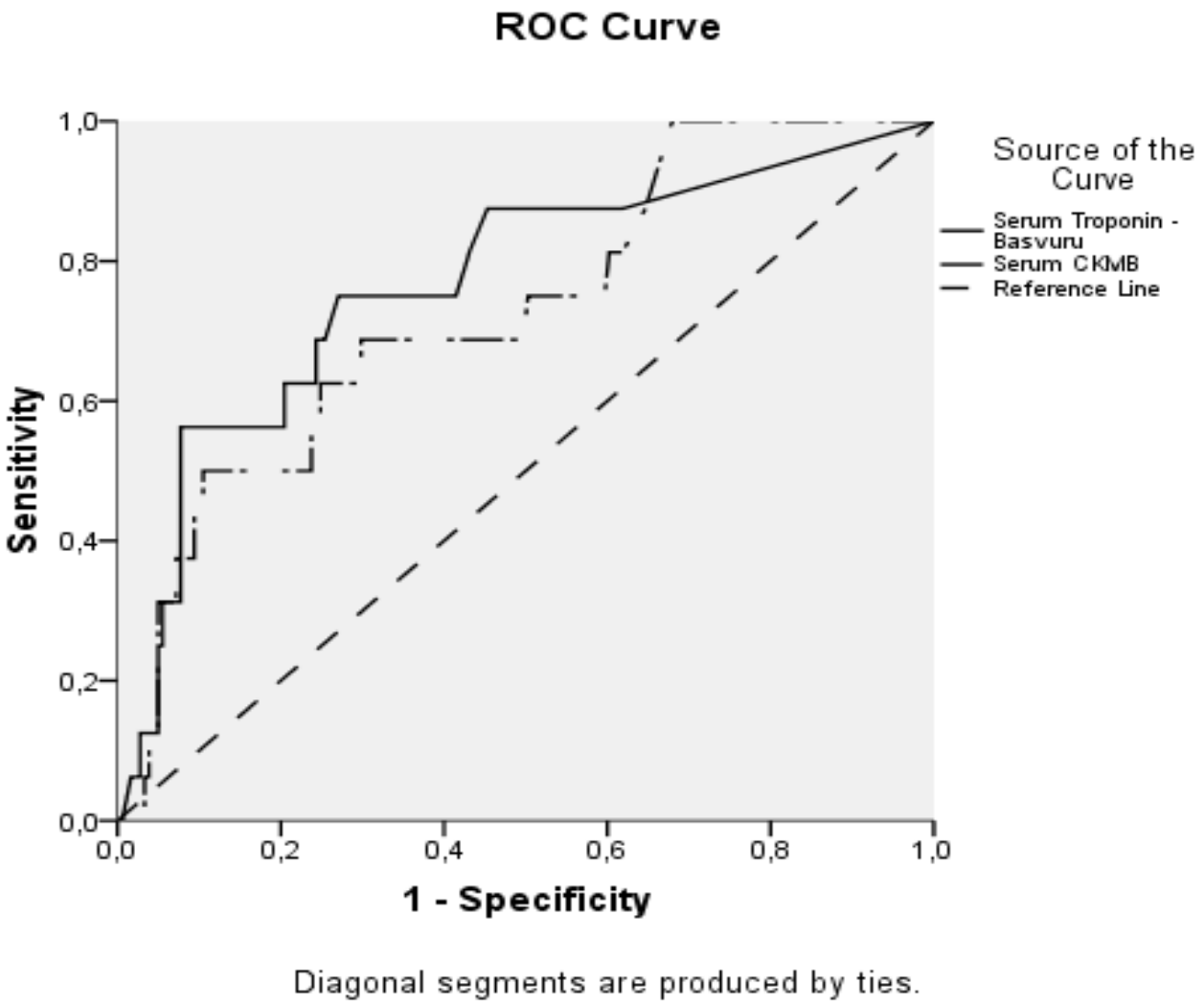
Şekil 4.1: AKS de CKMB ve Troponin'in ROC analizi

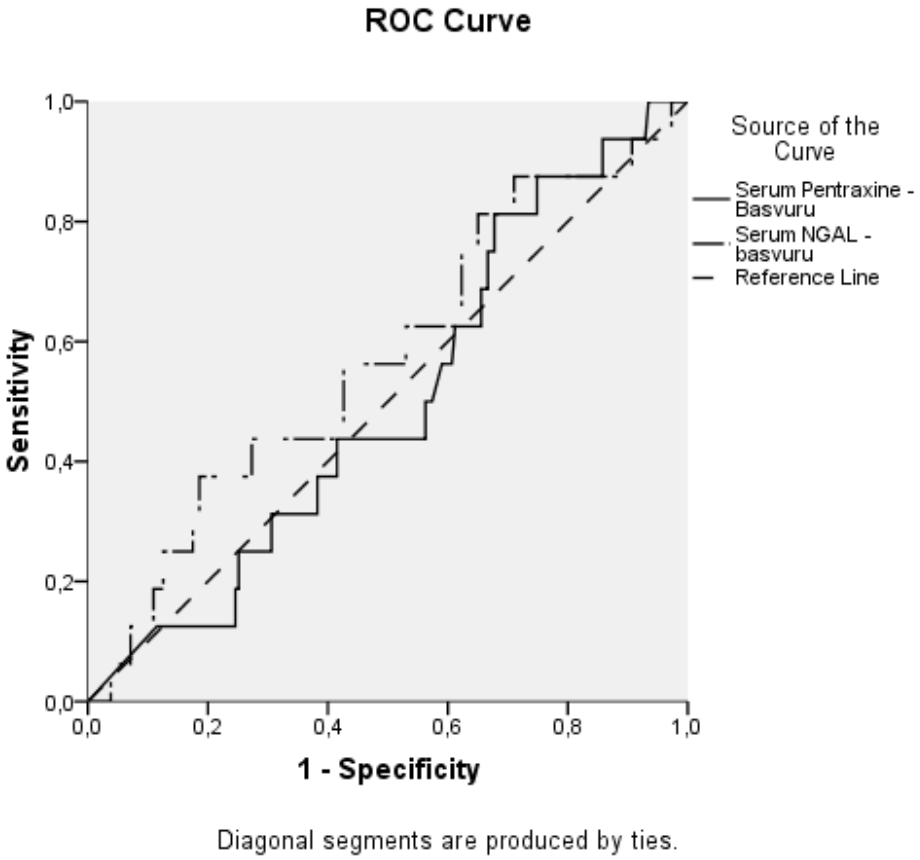




Şekil 4.2 : AKS' de PTX-3 ve NGAL ROC analizi

Şekil 4.3 : Hastane içi mortalitede Troponin ve CKMB ROC analizi





Şekil 4.4: Hastane içi mortalitede PTX-3 ve NGAL ROC analizi

5.TARTIŞMA

AKS'in tanı ve tedavisinde gelişmeler yaşanmasına rağmen AKS olan hastalarda ölüm, hastaneye yatış ve tekrarlayan infarktüs oranları halen yüksek seyretmektedir. (Bassand 2007) Bu hastalarda takip ve tedavi açısından yapılan çalışmalar sonucunda kılavuzlar ve risk skorlamaları oluşturulmuş olup, bunların klinik pratikte kullanılması tavsiye edilmektedir. (Hamm 2006) Risk değerlendirilmesi ve AKS tanısını koyup erken tedavi edebilmek için birçok biyolojik belirteç vardır ve test edilmektedir. Bunlardan kardiyak troponinler myokard hasarın tespitinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Fakat troponinler kardiyak olaylar dışında birçok durumda artış gösterebilir. Bununla beraber troponinlerin kanda yükselmesi birkaç saati bulmaktadır. Erken müdahale gereken durumlarda troponin artışı beklenmemelidir. Kardiyak troponinlerin günümüzde altın standart olarak kullanıldığı da unutulmamalıdır. Bu bilgiler ışığında yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut Koroner Sendromlar için önemli risk faktörlerinden biride yaştır. Leurent G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62.6±13 yıl, Ariza-Sole A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62.1±12 yıl, Muhammed S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62.83±12.9yıldır. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması erkelerde 58.17±14.52, bayanlarda 65.06±14.45 yıldı. Bu veriler literatür ile benzerlik göstermektedir. (Ariza-Solé 2014; Leurent ve ark. 2014; Salama ve ark. 2010) Günümüzde genç hasta grubunda AKS tespit edilmeye başlansada halen orta yaşlı ve yaşlı bireylerin hastalığı olduğu anlaşılmaktadır.

Solinas ve arkadaşlarının acil servise başvuran göğüs ağrılı hastalarda AKS tanısı koyma üzerine yaptıkları bir çalışmada göğüs ağrısıyla başvuran hastaların 1/3'ünde AKS, Üstündağ M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %84,3'ü AKS tanısı almış. (Solinas ve ark. 2003; Ustundag, Orak ve ark. 2011) Bizim çalışmamızda ise acil servise göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda %71 oranında AKS tespit edildi. Bu farklılık ve benzerliğin muhtemel sebebleri;

- Populasyonlardaki farklarla ve benzerliklerle ilişkili olduğu,
- Ülkemizde 3.basamak hastanelere gelmeden önce 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarından yönlendirme aracılığıyla gelindiği,
- Hastaların entelektüel seviyelerine göre hastane başvurusu olduğunu düşünmekteyiz.

Risk faktörlerinin her iki cinsiyette eşit olduğu durumda AKS erkeklerde daha fazla görülmektedir. (Fendon 2004) Grundy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS sıklığı K/E oranı 1/7 tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise bu oran 2/7 olarak tespit edildi. Bu sonuç da

literatür ile uyumludur. AKS için erkek baskınlığının, eströjen hormununun kadınlar lehine koruyuculuğundan kaynaklandığı bilinmektedir.

Çalışmamız sonucu olarak yaş ve cinsiyetin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farkı tespit edilmemiştir. Bu durumun yaş açısından homojen dağılım sağlanarak, çalışam sonuçlarının güvenilirliği arttırdığını düşünüyoruz.

AKS hastalarının hastane başvurusundaki en önemli belirtinin göğüs ağrısı olduğu bilinmektedir. Hastalar göğüs ağrısı harici pek çok şikayetle başvurabilir. (Hasdai 2003) Bozkurt ve arkadaşlarının 72 hastalık grupta yaptığı bir çalışmada 66 göğüs ağrısı, 3 sırt ağrısı, 1 senkop, 1 bulantı-kusma, 1 soğuk terleme şikayetiyle başvurmuş. Bozkurt 2006) Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun tümünde ana şikayet göğüs ağrısı olarak tespit edildi. Bunun sebebi anamnez alırken klinisyenin hastalara yönlendirme yapabilmesi ve /veya hastaların göğüs ağrısı şikayetini daha önemsediği için diğer semptomları göz ardı etmesi olabilir.

Gay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda %41'i MI (NSTEMI-STEMI), %27'si USAP, %32'si kardiyak olmayan göğüs ağrısı; Biguardi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS hastalarının 2/3 gibi büyük kısmını NSTEMI ve USAP oluştururken, 1/3 lük kısmı ise STEMI hastalar olduğunu bulmuşlar. (Gay 1991) (Bugiardini 2004) Yine El-Manyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS hastalarının %61 NSTEMI, % 39 STEMI, Muhammed S.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %58 NSTEMI, %33 STEMI ve Amar R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %54.4 NSTEMI, %45,6 STEMI tespit etmişler. (El-Menyar ve ark. 2011; Salama ve ark. 2010; Stähli ve ark. 2014) Bizim çalışmamızda AKS olan hastalar için bu oranlar % 39 NSTEMI, %39 STEMI, %22 USAP olarak tespit edildi. Literatürde bu kadar çeşitli oranların tespit edilmesini çalışmalara dahil edilecek hastaların seçimi ve hasta sayısıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

NSTE-AKS hastalarının %20-30 kadar bir kesiminde diyabet tespit edilmiş. En az aynı oranda hastaya denk gelecek şekilde tanı almamış diyabet veya glukoz intoleransı mevcuttur. (Bartnik ve ark. 2004). NSTE-AKS hastalarıyla ilgili olarak The EURO Heart Survey'de %37 gibi bir oranda kanıtlanmış veya yeni tespit edilmiş diyabet olduğu ortaya konulmuş. Doteval A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonucu, AKS hastalarının yaklaşık %24'ünde diyabet tespit etmişler. (Dotevall 2005) Bizim çalışmamızda ise AKS tanısı olan hastaların %20'sinde diyabet tespit edildi. Bu oran NSTE-AKS grupta ise %25 idi.

Hasdai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35-55 yaş arası Koroner ilişkili Kalp Hastalığına bağlı mortalitede K/E oranı 1/5 tespit edilmiş. (Hasdai 2003). Krishna GA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastane içi AKS hastaları arası mortaliteyi %4 bulmuşlar (Krishna 2009). Wiviot ve arkadaşlarının NSTEMI ve STEMI arasındaki mortaliteyi araştıran çalışmalarında STEMI hastalarının hastane içi mortalitesi %20 bulunurken NSTEMI hastalarınıda oran %10 tespit edilmiş. (Wiviott, Morrow ve ark. 2003) Bizim çalışmamıza aldığımız STEMI hastalarının 8'i, NSTEMI hastalarının 7'si öldü ve hastane içi mortalite STEMI için %7,2 NSTEMI için bu oran %6,3 bulundu. Hastane içi mortalitenin literatüre göre düşük saptanmasını hastaların servisimize gelmeden önce tedavilerinin başlanıp sevk edilmesi, ülkemizde sağlık alanındaki ilerlemeye ve çalışmaya aldığımız hasta sayısına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Acil servise göğüs ağrısı nedenli başvurularda ilk anda alınan EKG değerlendirmeleri dikkate alındığında; Gibler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS hastalarının acil servis EKG'lerinde %64 oranında normal EKG tespit edilirken Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %19,4 normal, %20.8 ST elevasyonu, %22.3 patolojik Q, %25 ST depresyonu tespit edilmiş. (Gibler, Young ve ark. 1992) (Bozkurt 2006). Bizim çalışmamızda ise AKS hastaları baz alındığı zaman %39 oranında ST elevasyonu, %32 ST depresyonu ve %29 normal EKG tespit edildi. Çalışmamızda literatürden farklı sonuçların elde edilmesini hasta gruplarımızı oluştururken uyguladığımız kabul kriterlerinin yanısıra 3.basamak hizmet veren merkezimize özellikle anjiografi ihtiyacı olabilecek hastaların daha fazla oranda sevk edilmesi ve baş vurmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

PTX-3 son zamanlarda keşfedilen akut faz reaktanlarındandır. Aterosklerozunda inflamatuar bir süreç sonucu geliştiği bilinmektedir. Endotelyal hücrelerin ve özellikle makrofajında aterosklerozun temel yapısında olduğu, aterosklerotik lezyonlarda da PTX-3 salınımı tespit edilmiştir. (Lusis 2000)

Inoue ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrasında PTX-3 düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki tespit edilmezken (Inoue, Sugiyama ve ark. 2007) Peri va arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTX-3 düzeyleri ile kadın cinsiyet ve yaş arasında anlam saptanmış. (Peri ve ark. 2000). Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında PTX-3 düzeyi açısından anlamlı fark tespit etmedik. Çalışmaya dahil edilen 23 hastada PTX-3 değerleri cihazın ölçebileceğinden daha yüksek tespit edildi. Bunlardan 16 hasta AKS grubunda iken, 6 hasta stabil angina, 1 hasta pulmoner emboli grubundaydı.

Çalışma gruplarında ki 16 hasta vefat etti. Bu hastaların 15'i AKS grubu ve 1 tanesi pulmoner emboli grubundaydı. Bu 15 hastadan bakılan PTX-3 değerlerinin 2 tanesi cihaz ölçüm yapabileceği seviyeden yüksek tespit edildi.

Matsui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artmış serum PTX-3 seviyelerinin USAP, STEMI, NSTEMI, kalp yetmezliği ve olumsuz kardiyovasküler durumlarla ilişkili olduğu (Matsui ve ark. 2010), Üstündağ M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AKS hastaları için ilk 6 saatte bakılan PTX-3'ün duyarlılığı %98,5 ve özgüllüğü %92,3 tespit edilmiş. Buna göre acil servise göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda diğer kardiyak belirteçlere göre değerlendirildiğinde AKS tanısında en değerli biyokimyasal belirtecin PTX-3 olduğu sonucuna varmışlar.(Üstündağ, Orak ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda ise serum PTX-3 düzeyleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu sonuç PTX-3'ün AKS tanısı koymada etkin bir biyobelirteç olmadığını düşündürmektedir. Öte yandan AKS tanısı açısından günlük pratikte kullandığımız CKMB ve Troponin-I değerleri çalışma grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı.

Büyükkaya ve arkadaşları kardiyak sendrom X (KAH olmaksızın anjina benzeyen göğüs ağrısı) mevcut hastalarda PTX-3 düzeyini araştırmışlar. Kontrol grubuna nazaran hasta grubunda PTX-3 düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş (Büyükkaya, Karakas ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda ise tanısal açıdan hasta grubu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, hasta grubunun alt grup analizlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Sonuçlarımız PTX-3 ün göğüs ağrısı ayırıcı tanısında faydalı bir biyobelirteç olmadığı yönündedir..

Vasküler hastalığı olanlarda yapılan birçok çalışmada mortalitenin artan PTX-3 düzeyleriyle bağlantılı olduğu ortaya koyulmuştur (Latini ve ark. 2004; Suzuki ,Takeishi ve ark. 2008). Latini R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MI olan hastalarda yüksek PTX-3 düzeylerinin 3 aylık mortalite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. (Latini ve ark. 2004) Çalışmamızda mortalite açısından PTX-3 ve NGAL düzeyleri ile hasta grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta gruplarını kapsayan alt grup analizlerinde de mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sonuçlarımız PTX-3 ve NGAL'in mortalite tahmininde kullanılamayacağı yönündeydi.

Elneiohoum AM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normotansif kadınlara göre hipertansif kadınlarda plazma NGAL düzeyleri yüksek bulunmuş. Sonuçta erken aterosklerozlu bireylerde sistemik lokosit aktivasyon markerlarının plazma düzeyleri yaş ve

kan basıncı ile korele olduğu ve sigara tüketenlerde, hipertansiflerde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (Elneiohoum 1996) Bizim çalışmamızda ise hipertansiyon hikayesi olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Önceki yapılan çalışmalarda semptomatik KVS hastalığı ile NGAL artışının korele olduğu (Elneiohoum 1996; Elneiohoum 1997) bu duruma zıt olarak plazma NGAL düzeyiyle asemptomatik KVS hastalıkları arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiş. (Elneiohoum 1997) Çalışmamızda NGAL düzeyleri açısından kontrol grubu değerleri ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak hasta grupları arasında NGAL düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sonuç NGAL'in göğüs ağrısı ayırıcı tanısında kullanabilir olmadığı yönündedir.

Hemdahl AL ve arkadaşları farelerde MI modelinde aterosklerotik plaklarda NGAL expresyonunu analiz etmişler. NGAL'in artmış ateroskleroz, hipoksi ve akut MI durumlarında artmış olarak tespit etmişler. İskemiye sekonder olarak inflamasyona karıştığını tespit etmişler. NGAL'in infarktüs sonrası kardiyak düzenlemede ve plak stabilitesinin sağlanmasında etkili olduğunu savunmuşlar. (Bang 1994). Çalışmamızın sonuçlarına göre NGAL, acil servise göğüs ağrısı ayırıcı tanısı dışında kalan yakınmalar ile başvurmuş hastalardan oluşan kontrol grubunda, göğüs ağrısı ile başvuran ve AKS veya Non-AKS grubunda yer alan hasta gruplarına göre daha yüksek tespit edildi. Bu durum kontrol grubunda yer alan hastaların mevcut hastalıkları dolayısı ile daha fazla inflamatuar reaksiyon geliştirmesine bağlı olabilir. İleri aşamada sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturulmuş kontrol grubu ile kıyaslama yapılması farklı sonuçlar verebilir. Ancak AKS veya Non-AKS grupları arasında da hem tanısal hem de mortalite tahmin açısından fark olmaması, NGAL'in göğüs ağrısı ayırıcı tanısında ve mortalite tahmininde kullanılamayacağını düşündürtmektedir..

Bir başka çalışmada ise anjiografide koroner arter hastalığı ispatlanmış grupla normal koroner arter hastalığı çıkmamış gruplar kıyaslanmış. Serum NGAL düzeyleri KAH varlığında anlamlı olarak artmış tespit edilmiş (Zografos, Haliassos ve ark. 2009). Bizim çalışmamızda ise AKS grubundaki NGAL seviyeleri kontrol grubu NGAL seviyelerine göre düşük tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum NGAL seviyesi KAH olanlarda sağlıklı insanlara nazaran anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiş. Fakat bizim çalışmamızın sonuçları göre AKS ve diğer göğüs ağrısı ayırıcı tanısında ve mortalite tahmininde NGAL çok anlamlı bulunmadı. Benzer şekilde bir çalışmada KAH ile AMI arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamasına karşın yükselme

eğiliminde olduğu tespit etmişler. (Choi, Lee ve ark. 2008) Şahinaslan A. ve ark.'nın stabil koroner arter ve AMI hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada ise plazma NGAL seviyesi AMI grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak STEMI ve NSTEMI arasında ise istatistiksel olarak anlam tespit edilmemiş. MI'yı saptamada NGAL seviyesinin diğer inflamatuvar hücre tiplerinden daha anlamlı bir gösterge olduğu sonucuna varılmış. (Sahinarslan ve ark. 2011)

Bizim çalışmamızda NSTEMI, STEMI, USAP tanı grupları arasında anlamlı fark yokken, her 3 grubun kontrol ile kıyaslamasında NGAL seviyelerinin kontrol grubuna nazaran düşük olması anlamlı olaral tespit edildi.

Genel olarak önceki çalışmalara bakıldığında KAH'da NGAL seviyelerinde istatistiksel olarak anlam tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da AKS grubuyla kontrol grubu kıyaslandığında; NGAL düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı..

Bizim çalışmamızda da NGAL düzeyleriyle NSTEMI, STEMI, USAP grupları arasında anlamlı bir ilişki yokken, her bir grubun kontrol grubuna kıyasla NGAL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Akcay A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada STEMI nedeniyle perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda NGAL'in prognostik değeri araştırılmış. STEMI hastalarında yüksek NGAL seviyeleri tespit etmişler (Akcay ve ark. 2012).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Kontrol grubu olarak göğüs ağrısı yakınması dışında başka yakınmalar ile acil servis başvurmuş ve göğüs ağrısı ayırıcı tanısı dışında tanı almış hastalardan oluşmuştur. Çalışmamızdaki hasta sayısı azdır. İleri çalışmaların çok merkezli olarak daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunun sağlıklı gönüllü kişilerden oluşturulması ile yapılması uygun olacaktır .

6.SONUÇ

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular, NGAL ve PTX-3'ün göğüs ağrısı ayırıcı tanısında ve AKS için mortalite tahmininde etkin olmadığı yönündedir. Bu sonucun çalışmanın sınırlılıkları da göz önüne alınarak yorumlanması gerekmektedir. Günlük pratikte kullandığımız CK-MB ve Troponin-I ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlar ise bu biyobelirteçlerin güvenilir olarak ayırıcı tanı ve mortalite tahmininde kullanılabileceğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. The PIOPED Investigators. "Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA. 1990 May 23-30;263(20):2753-9.
2. ACC/AHA **guidelines** for the **management** of **patients** with ST-elevation **myocardial infarction**--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice **Guidelines** (Writing Committee to Revise the 1999 **Guidelines** for the **Management** of **Patients** With **Acute Myocardial Infarction**).Circulation 2004; 110:588 636.
3. A 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 2004,11:1237-44.
4. A Sahinarslan, S.A. Kocaman, D. Bas, A. Akyel, U. Ercin, O. Zengin, T. Timurkaynak, Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease, Coron. Artery Dis. 22 (2011) 333–338.
5. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, Nolan JP, Vanden Hoek TL, Walters DL, Wong A, Welsford M, Woolfrey K; Acute Coronary Syndrome Chapter Collaborators.Part 9: Acute coronary syndromes: **2010** International Consensus on **Cardiopulmonary Resuscitation** and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. **2010** Oct 19;122(16 Suppl 2):S422-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985549
6. Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndromes. Am Fam Physician 2005;72:119-26.
7. Akcay AB, Ozlu MF, Sen N, Cay S, Ozturk OH, Yalcn F, Bilen P, Kanat S, Karakas MF, Isleyen A, Demir AD, Sogut S, Covic A, Kanbay M.Prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ST-segment elevation myocardial infarction. J Investig Med. 2012 Feb;60(2):508-13.
8. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB,Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in

renal function in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002;106:974–980.

9. Almeda FQ, Calvin JE, Parrillo JE, Sun FG, Barron JT. Prevalence of angiographically significant stenosis in patients with chest pain and an elevated troponin I level and normal creatin kinase and creatin kinase-MB levels. Am J Cardiol 2001;87:1286-9
10. Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint of the European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36:959–69.
11. Amanullah AM, Lindvall K. Predischarge exercise echocardiography in patients with unstableangina who respond to medical treatment. Clin Cardiol 1992;15:417–423.
12. Ambrose JA, Hjemdal-Monsen CE, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988;61: 244-7.
13. Ambrose JA, in Fuster V. Syndromes of atherosclerosis: Correlations of clinical imaging and pathology. Armonk, NY: 1996, 105-22.
14. Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005;26:18–26.
15. Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005;26:18–26.
16. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines(Committee to Revise the
17. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:1342–9.
18. Apple F.S, Wu A, Mair J, et. al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. Clin Chem. 2005; 51:810-24.

19. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V ; Efficacy of bleeding risk scores in elderlypatientswith acute coronary syndromes.RevEspCardiol(EnglEd). 2014 Jun;67(6):463-70.
20. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC et al for the GUSTO-IIb Investigators: Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. Circulation 1998;98: 1860.
21. Barbara Elisabeth Stähli, Keiko Yonekawa, Lukas Andreas Altwegg, Christophe Wyss, Clinical Criteria Replenish High-Sensitive Troponin and Inflammatory Markers in the Stratification of Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome Published online Jun 3, 2014
22. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. European Heart journal 2007;28:1598-1660
23. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15:74 80.
24. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ. Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. Heart 2003;89:1009
25. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, et al: Technetium- 99m sestamibi tomography in patientswith spontaneous chest pain: Correlations with clinical, electrocardiographic and angiographicfindings. J Am Coll Cardiol 18:1684-1691, 1991
26. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving carefor patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). Heart 2004;90:1004–1009.
27. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. Circulation 2001;103:3062–3068.
28. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. Eur J Clin Invest 2010; 40: 273-6.
29. Borregard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. Blood 1997: 15; 89: 3503– 35021.

30. Bozkurt Ş. Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların akut koroner sendrom tanısı açısından değerlendirilmesinde glycogen phosphorylase isoenzyme-BB nin tanısal ve prognostik değerliliği. 2006.Ankara
31. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. 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.
32. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. J Biol Chem 1992; 267:190 7.
33. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group:insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest 2004;126:461–469.
34. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. J Am Coll Cardiol 1991;17:1053–1057.
35. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy. JAMA 2005;293:477–484.
36. Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina non-ST segment elevation myocardial infarction. Heart 2004,90:729-31.
37. Buyukkaya, E., M. F. Karakas, et al. (2013). "The serum pentraxin□3 is elevated in patients with cardiac syndrome X." Turk Kardiyol Dern Ars (4): 290-295.
38. C. Van der Wal, A. E. Becker, C. M. Van der Loos, and P. K. Das. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994;89(1):36–44,
39. 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, AndersonHV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstableangina and non-Q wave myocardial infarction:

results of the TIMI III Registry ECG AncillaryStudy. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1997;30:133

40. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. Eur J Endocrinol 2008; 158:203–207
41. Clinical presentation and outcome in men and women with acute coronarysyndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. Diabet Med 2005;22: 1542–1550.
42. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serumcystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as amarker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000;36:29–34
43. Crawford MH, Dimarco JP (Çeviri: T. Ülker). Crawford kardiyoloji. İstanbul: Formmat; 2003; 4:10 Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
44. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction:influence of sex, age, and risk factors. Am Heart J. 2002;144:1012–1017.
45. Dalen, JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002;122(4): 1440-1456.
46. Daniel, K. R., D. M. Courtney, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. Chest 2001;120(2): 474-481.
47. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000;83:361–366.105. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:365–372.
48. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. N Engl J Med 1997;336:1312
49. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001;345:1014–1021.
50. De Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, WellensHJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. Am Heart J 1989;117:657–665.
51. detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J 2004;25:1990–1997.248

52. Di Nisio M1, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost 2007:5(2): 296-304.
53. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van derWall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. Am J Cardiol 2005;95:457–461.
54. Dorgelo J1, Willems TP, Geluk CA, van Ooijen PM, Zijlstra F, Oudkerk M. Multidetector computed tomographyguided treatmentstrategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a pilot study. Eur Radiol 2005;15:708–13.
55. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A.Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. Diabet Med. 2005 Nov;22(11):1542-50.
56. Eagan T M, Damås J, Ueland T, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Biomarker in COPD. Chest 2010; 138: 888-95.
57. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG,Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validatedprediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004;291:2727–2733.
58. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin Ifor exclusion of myocardial infarction. Am Heart J 2004;148:574–581.
59. Ehara M, Surmely JF, Kawai M, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomographyfor detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutivepatient population: comparison with conventional invasive angiography. Circ J 2006;70:564–65
60. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducassé JL, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. . "Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism." Thromb Haemost 2004;91(1): 187-195.
61. El-Menyar A, Zubaid M, Shehab A, Bulbanat B, Albustani N, Alenezi F, Al-Motarreb A, Singh R, Asaad N, Al Suwaidi J. Prevalenceandimpact of cardiovascular risk

factors among patients presenting with acute coronary syndrome in the middle East. ClinCardiol. 2011 Jan;34(1):51-8.

62. Eur Heart J. 2011 Dec;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236. Epub 2011 Aug 26.ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).Hamm CW[1], Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF,Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines.
63. Escaned J1, van Suylen RJ, MacLeod DC, Umans VA, de Jong M, Bosman FT, de Feyter PJ, Serruys PW. Histologic characteristics of tissue excised during directional coronary atherectomy in stable and unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1993; 71: 1442-7.
64. Falk E, Valentin F. Atherogenesis and its determinants. In: Fuster V, Alexander RW, Rouke RA. Hurst s the heart, 10th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2001;1065-82.
65. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading toinfarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis withperipheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation. 1985;71:699 –708.
66. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985; 71:699-708.
67. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automatedserial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patientswith chest pain. Ann Emerg Med 1998;31:3-11
68. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction inpatients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the ‘vulnerable’patient. Circulation 2004;110:1926–1932.
69. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestrating iron. Nature 2004; 432: 917-21.
70. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Managementof acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome;

findings from the GlobalRegistry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002;23:1177–1189.

71. Freitas, C., Larrivee, B., Eichmann, A., 2008. Netrins and UNC5 receptors in angiogenesis. Angiogenesis 11, 23–29.
72. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. Circulation 1988; 77:1213-20.
73. Gay PC, Nishimura RA, Roth CS. Lipoprotein Analysis in the Evaluation of Chest Pain in the Emergency Department. Mayo Clin Proc. 1991; 66:885-91.
74. Gerald I. Byrne M, Kalayoglu V. Chlamydia pneumoniae and Atherosclerosis: Links to the Disease Process. Am Heart J 1999;138:488-90.
75. Gibbons RJ, Antman EM, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002:40:1366-74.
76. Gibbons RJ, Antman EM, et al. 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: 40:1366-74
77. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB,McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr. ACC/AHA 2002 guideline updatefor exercise testing: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on PracticeGuidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation. 2002;106:1883–1892.).
78. Gibson RS. Non-Q-Wave myocardial infarctıon: diagnosis prognosis, and management. Curr Probl Cardiol 1988;13:9-71.
79. GISSI–2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 1990;336:65–71
80. Goldhaber, S. Z. (2004). "Pulmonary embolism." Lancet (9417): 1295□1305.
81. Goodman AR, Levy D, Reis LF et al. Differential regulation of TSG-14 expression in murine fibroblasts and peritoneal macrophages. J Leukoc Biol 2000; 67:387 95.
82. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of AcuteCoronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001;141:190–199.

83. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. 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 92.
84. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
85. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergencyroom 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 –53.
86. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992;327:146–50.
87. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommitee. Circulation 2007;115:169-171.
88. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004;110: 3206–3212.
89. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2001;38:478–85.
90. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, et al. Expression of neutrophil gelatinase–associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:136–142
91. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al: Technetium- 99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. J Am Coll Cardiol23:1016-1022, 1994).
92. 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.
93. Houmond M. Coronary Artery Disease New England Medical Journal 2008;1:1–13.

94. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA 1998;279:119-24.
95. Hsiao, S. H., S. M. Chang, et al. (2006). "Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension." Am J Cardiol (5): 685□690.
96. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survivalof patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. Am J Cardiol 1999;84:379–385
97. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC et all. Establishment of a High Sensitivity Plasma Assay for Human Pentraxin3 as a Marker for Unstable Angina Pectoris. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:161-7.
98. Inoue K1, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K, Satoh H, Kohno I, Kurata T, Ota H, Mantovani A, Hamakubo T, Daida H, Kodama T. "Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris." Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27(1): 161-167.
99. Introna M, Vidal Alles V, Castellano M et al. Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. Blood 1996;87: 1862 72.
100. ISIS–3(Third International Study of Infarct Survival)Collaborative Group. Lancet 1992;339:753–770.
101. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK;. "Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation 2011;123(16): 1788□1830.
102. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, CaliffR, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other riskmarkers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction inpatients with unstable coronary artery disease: a

Global Utilization of Strategies To Openoccluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003;108: 275–281.

103. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide onadmission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2002; 40:437–445.

104. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, MoliternoDJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segmentdepression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb.PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reductionof Acute Global Organization Network. J Am Coll Cardiol 2001;38:64–71.

105. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem 1993; 268: 10425-32.

106. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, et al: Comparison of myocardial perfusion imaging andcardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. Circulation 99:2073-2078, 1999

107. Krishna G. Aragam, Umesh U. Tamhane, Eva Kline-Rogers,Jin Li, Keith A. A. Fox,Shaun G. Goodman,Kim A. Eagle, and Hitinder S. Gurm Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores PLoS One. 2009; 4(11): e7947.

108. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. J Am Coll Cardiol 1998; 32:17-27.

109. Kullo U, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF, et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium:a community based study. Hypertension 2006;47:174-179)

110. Kurzyna M1, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska L."Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism." Am J Cardiol 2002;90(5): 507-511.

111. Latini R1, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, Vago L, Pasqualini F, Signorini S, Soldateschi D, Tarli L, Schweiger C, Fresco C, Cecere R, Tognoni G, Mantovani A; Lipid Assessment Trial Italian Network

(LATIN) Investigators."Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction." Circulation 2004:110(16): 2349-2354.

112. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2005;46:147–54.

113. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14 a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. J Immunol 1993;150:1804 12.

114. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. Eur Heart J 2005;26:1482–7.

115. Leurent G, Garlantézec R, Auffret V, Hacot JP, Coudert I, Filippi E, RialanAGenderdifferences in presentation, managementand in hospital out come in patientswith ST-segmentelevationmyocardialinfarction: Data from 5000 patientsincluded in the ORBI prospective French regional registry Arch Cardiovasc Dis. 2014 Jun 5. pii: S1875-2136(14)00081-3

116. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics,and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undeterminedelectrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003;91:224–227.)

117. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868–874.

118. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallnetin L, and the FRISC II Investigators.Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II Substudy. J Am Coll Cardiol 2001;38:979-86.

119. Lindahl B, Toss H, Siegbah A, et al. for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000;343:1139–47.

120. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation 1996;93:1651-7.

121. Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stres echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. Int J Cardiol 1993;39:7178.

122. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina.N Engl J Med 1994;331:417–424.

123. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. Circulation 1999;100:2135-9.

124. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of Associations of Pentraxin 3 With Cardiovascular Disease and All-Cause Death. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:594-9.

125. Luchetti MM1, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, Fratini M, Fraticelli P, Sambo P, Di Loreto C, Doni A, Introna M, Gabrielli A."Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA)." Clin Exp Immunol 2000;119(1): 196-202.

126. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000;407:233 41.

127. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. J Gen Intern Med 1990;5:365-73.

128. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart. 2007 Nov;93:1325-6.

129. Millionis HJ, Winder AF, Mikhailids DP. Lipoprotein (a) and stroke. J Clin Patho, 2000; 53:487-96.

130. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. Circulation 2005;112:2318–23.

131. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. Circulation 2007;115:e356–e375

132. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M,Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. Arch Intern Med 2006;166:1081–1087.

133. Muhammed Salama, Hüseyin Altuğ Çakmak, Kahraman Coşansu, Barış İkitimur, Bilgehan Karadağ, Rasim Enar Akut koroner sendromlarda standart risk skorlamalarıyla birlikte gelişteki NT-proBNP düzeyinin 6 aylık mortalite ve morbiditeye etkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2010, Suppl 2

134. Muller A, Homey B, Soto H et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature 2001; 410:50 6.

135. Muller B, Peri G, Doni A et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. Crit Care Med 2001;29: 1404

136. Murin S, Romano PS, White RH. "Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism." Thromb Haemost 2002;88(3): 407-414.

137. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1269-1276

138. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1269-76.

139. Nazl N.Koroner Arter Hastal klar : Koroner Kalp hastal risk faktörleri. Hacettepe Tıp fakültesi Kardiyoloji Ders Notlar . Ankara.2000; 9: 157 67.

140. Nichols WW, O'Rourke M:Mc Donald's Blood Flow in Arteries:Theoretical,Experimental and Clinical Principles,ed 4. London, Arnold, 1998,pp54-401.)

141. Nicholson M, Roubin G, Bernstein L et al: Prognosis after initial non Q wave myocardial infarction related to coronary arterial anatomy. J Am Coll Cardiol 1983;52:462-465.

142. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. Gut 1996; 38: 7.

143. Nikolaou K, Knez A, Rist C, et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heartdisease. Am J Roentgenol 2006;187:111–17

144. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier--selective retention of lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1996; 7:269-73.

145. Nyman I, Larsson H, Areskog M, et al. The predictive value of silent ischemia at an exercisetest before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group.Am Heart J 1992;123:324–31.).

146. Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al: Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis- methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. Circulation 77:491-498, 1988

147. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002;106:2913–8.

148. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriüretic peptide and logterm mortality in acut coronary syndromes. Circulation; 2002;106:2913-8.

149. Pentraxin, Is an Early Indicator of Acute Myocardial Infarction in Humans. Circulation 2000;102:636-41.

150. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxis) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983; 34:141 212.

151. Peri G, Introna M, Corradi D et all. Infarction in Humans PTX3, A Prototypical Long

152. Peri G, Introna M, Corradi D, et al. PTX3, a prototypic long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in man. Circulation. 2000;102:636 41.

153. Pistolesi, M. and M. Miniati (2002). "Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism." Eur Respir J Suppl : 28s-39s.

154. Polentarutti N, Bottazzi B, Di Santo E et al. Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system. J Neuroimmunol 2000; 106:87 94.

155. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000;342:1163-70.

156. Prof. Dr. Altan ONAT. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. tekharf.org/images/2009/bolum2.pdf

157. PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-81.

158. R. Ross, “Atherosclerosis—an inflammatory disease,” The New England Journal of Medicine, 1999;340;115–126.

159. Raff GL, Gallagher MJ, O’Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. J Am Coll Cardiol 2005;46:552–7.

160. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognosis of serum levels of troponin Tand C-reactive protein on admission in patients with unstable angina. Am J Cardiol 1998;82:715–19.

161. Rolph M.S., Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C et all. Production of the Long Pentraxin PTX3 in Advanced Atherosclerotic Plaques. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2002;22;10-4.

162. Ropers D, Rixe J, Anders K, et al. Usefulness of multidetector row spiral computedtomography with 64- 60.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. Am J Cardiol 2006;97:343–8.

163. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms. (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol 1989;64:1087-92.

164. Safar ME,Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterielstiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.Circulation 2003;107:2864-2869.)

165. Safstrom K, Lindahl B, Swahn E. Risk stratification in unstable coronary artery disease— exercise test and troponin T from a gender perspective. FRISC-Study Group. Fragmin during InStability in Coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000;35:1791–800.

166. Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholm A, et al. Unstable coronary artery disease in postmenopausalwomen. Identifying patients with significant coronary artery disease by basic clinical parameters and exercise test. IRIS Study Group. Eur Heart J 1998;19:899–907.).

167. Sandler, D. A. and J. F. Martin (1989). "Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?" J R Soc Med(4): 203-205.

168. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101 : 1899 –1906

169. Schellhaass, A., A. Walther, et al. (2010). "The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism." Dtsch Arztebl Int (34-35): 589-595.

170. Schoepf, U. J., S. Z. Goldhaber, et al. (2004). "Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism." Circulation (18): 2160-2167.

171. Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. Am J Cardiol 2006;98:145–8.

172. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW, et al. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. Physiol Rev 1990;70:1177-209.

173. Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, et al. Comparison of coronary calcium in stable anginapectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. Am J Cardiol. 1998;81:271–275.

174. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al. Coronary angioscopy in patients with unstable angina pectoris. N Engl J Med 1986;315:913-9.

175. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. NEngl J Med 2005;352:2049–2060

176. 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 in north-eastern Italy. Ital Heart J 2003; 4:318-24.

177. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants. C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today 1994; 15:81 8.

178. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987;59:1300-1304. 2.

179. Eren M, Gorgulu Ş, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients withhypertension,diabetes,or both. Heart 2004;90:37

180. Stein, P. D. and J. W. Henry (1997). "Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes." Chest (4): 974-979.

181. Stein, P. D., A. Beemath, et al. (2005). "Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients." Am J Cardiol (12): 1525-1526.

182. Stein, P. D., A. Beemath, et al. (2007). "Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II." Am J Med (10): 871-879.

183. Stein, P. D., R. D. Hull, et al. (2004). "D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review." Ann Intern Med (8): 589-602.

184. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A,BayazeedB, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impairendotheliumdependent vasodilation. J Clin Invest 100: 1230–1239; 1997.

185. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. Br Med J 1996;313:262-4.

186. Suzuki, S., Y. Takeishi, et al. (2008). "Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure." Am Heart J (1): 75-81.

187. Şahin, A. (2005). "Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. ." Bilimsel Tıp Yayınevi: 187-196.

188. Thygesen K, Alpert JS, White HD and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardialinfarction. Journal of the American College of Cardiology 2007;50:2173-2195

189. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventivestrategies. Circulation 2006;114:1863–1872.

190. Torbicki, A., A. Perrier, et al. (2008). "Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J (18): 2276-2315.

191. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and Creactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997;96:4202–10.

192. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, HendelRC, 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

193. Ustundag, M., M. Orak, et al. (2011). "Comparative diagnostic accuracy of serum levels of neutrophil activating peptide-2 and pentraxin-3 versus troponin-I in acute coronary syndrome." Anadolu Kardiyol Derg (7): 588-594.

194. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Societyof Cardiology. Eur Heart J 2003;24:28–66.

195. Vidal Alles V, Bottazzi B, Peri G et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. Blood 1994; 84:3483 93.

196. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and casefatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidencestudy. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. Heart 1998;80:40–

197. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and casefatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidencestudy.The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group.Heart 1998;80:40-

198. Wackers FJ, Lie KI, Liem KL, et al: Potential value of thallium-201 scintigraphy as a means ofselecting patients for the coronary care unit. Br Heart J 41:111-117, 1979

199. Walz A, Baggiolini M. Generation of the neutrophil-activating peptide NAP-2 from platelet basic protein or connective tissue- activating peptide III through monocyte proteases. J Exp Med 1990;171:449 54.

200. Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificantcoronary artery disease. Am Heart J 2002;144:275-81.

201. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine.Clin Chem 1991;37:695–700.

202. Weissberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Topol EJ. Cardiovascular medicine, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002;3-11.

203. Weksler BB. Hemostasis and thrombosis in douglas PS (ed): Cardiovascular health and disease in women. Philadelphia, WB Saunders. 1993;58:231-38.

204. Wells, P. S., D. R. Anderson, et al. (2000). "Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with theSimpliRED D□dimer." Thromb Haemost (3): 416-420

205. Wenger NK. You ve come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. Circulation 2004; 109:558-60.

206. Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potantial clinical implications. Circulation 1989;80:198-205.

207. Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:365 6.

208. Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 365A–366A.

209. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology 2000; 1482: 298-307

210. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/ MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. J Biol Chem 2001; 276:37258–37265.

211. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:969-974.

212. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, et al. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 2009;104(7):917Y920.

EKLER

EK A:Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Hastamız;

Bu bilgi ve onam formunun amacı bu klinik çalışmaya katılıp katılmamaya karar vermede size yardımcı olmak için çalışmanın hedefi, yapılma sebebi, sağlayacağı bilimsel katkı, çalışmanın nasıl yapılacağı konusunda sizleri bilinçlendirmek ve bunu kayıt altına almaktır.

Çalışmanın hedefi göğüs ağrısı nedenli başvuran hastaların muhtemel tanısının ve sonuçlarının tahmininde yardımcı olabilecek biyobelirteçler araştırmaktır. Bu amaçla acil servise, göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Sizden hastalığınızın tanısı için, tetkik amaçlı alınan kan örnekleri kullanılacak ayrıca kan alınmayacaktır.Bu kan örneklerinden pentraxin 3, N-GAL isimli moleküllerin kandaki düzeyleri çalışılacaktır.

Araştırmamıza katılmak zorunda değilsiniz. Katılmayı reddederseniz, bu durum hekim ile ilişkilerinize ve tedavinize zarar getirmeyecektir. Katılmanız durumunda, size ait bilgilerin gizliliğine özen ve saygı gösterilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında, kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır.

Size isim, yaş, kullanmakta olduğunuz ilaçlar, varsa eşlik eden hastalıklarınız gibi bazı sorular sorulacak, boy, ağırlık ve kan basıncı değerleriniz ölçülüp kaydedilecektir. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkikler tedavi sürecinize hiçbir şekilde yansıtılmayacak, tedavinizde hiçbir gecikmeye neden olmayacaktır, size ve sosyal güvenlik kurumuna ek hiçbir maliyet getirmeyecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜNÜN AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRMACI

Adı ve Soyadı, Adresi, tel. No: Adı soyadı,imzası,telf no:

Dr.M. Raşit ÖZER(2237203)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin.

Adı soyadı,imzası,tel no:

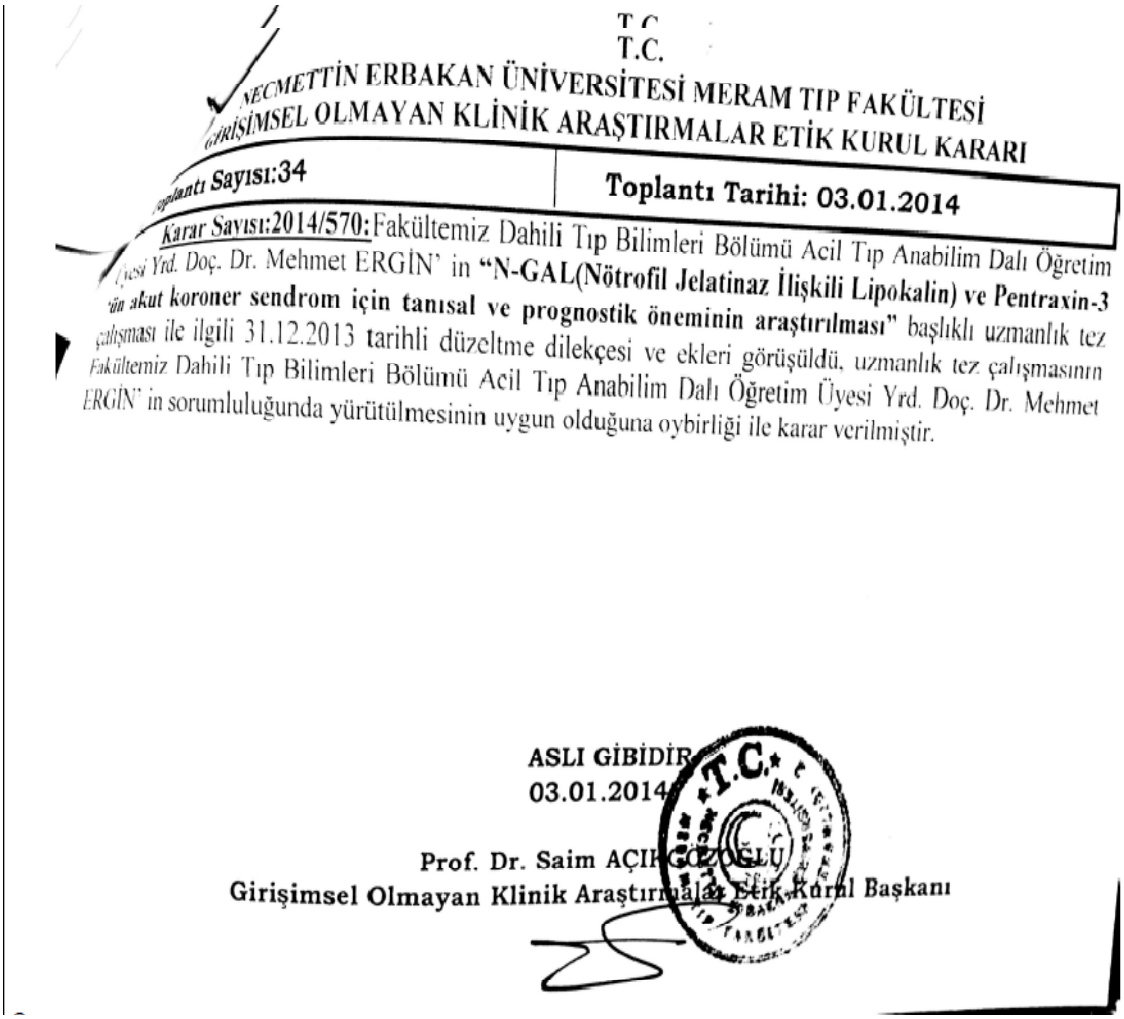
Herhangi bir nedenle başvurulacak doktorun adı soyadı,imzası,tel no:

Dr.M.Raşit ÖZER(2237203)

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kişinin

Adı soyadı,imzası,görevi:

EK B Etik kurul izni



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:34 | Toplantı Tarihi: 03.01.2014

Karar Sayısı:2014/570: Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN' in **"N-GAL(Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin) ve Pentraxin-3 'ün akut koroner sendrom için tanısal ve prognostik öneminin araştırılması"** başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 31.12.2013 tarihli düzeltme dilekçesi ve ekleri görüşüldü, uzmanlık tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet ERGİN' in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR
03.01.2014

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı