

**T.C.**

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**ST YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROM'LARIN  
ERKEN TANISINDA KALP TİPİ SERBEST YAĞ ASİDİ  
BAĞLAYICI PROTEİNİN TANISAL DEĞERİ**

**DR. BÜLENT GÖK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. YÜKSEL ÇAVUŞOĞLU**

**ESKİŞEHİR**

**2006**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>2</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>3</b>
<b>ÖZET</b>	<b>4</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>6</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>8</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>10</b>
<b>Akut Koroner Sendromlar (AKS)</b>	<b>10</b>
<b>AKS Tanısında kullanılan Biyokimyasal Belirteçler</b>	<b>16</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>25</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>29</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>42</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>

## KISALTMALAR

<b>K-SYABP:</b>	Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein
<b>AMI:</b>	Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>MMH:</b>	Minör kardiyak hasar
<b>NSTEMI:</b>	ST yükselmesiz miyokard infarktüsü
<b>AKS:</b>	Akut koroner sendrom
<b>cTn-I/T:</b>	Kardiyak troponin-I/T
<b>CK/CK-MB:</b>	Kreatin fosfokinaz ve MB izoformu
<b>ROC:</b>	Receiver operating characteristic
<b>UAP:</b>	Anstabil angina pectoris
<b>KYBÜ:</b>	Koroner yoğun bakım ünitesi
<b>STEMİ:</b>	ST yükselmeli miyokard infarktüsü
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>ESC:</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>ACC/AHA:</b>	Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği
<b>SAP:</b>	Stabil angina pectoris
<b>SVO:</b>	Serebrovasküler olay
<b>CCS:</b>	Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
<b>TEE:</b>	Transözefageal ekokardiyografi
<b>PCI:</b>	Perkütan koroner girişim
<b>KABG:</b>	Koroner arter by-pass greft
<b>KAH:</b>	Koroner arter hastalığı
<b>LAD:</b>	Sol ön inen koroner arter
<b>KMP:</b>	Kardiyomiyopati
<b>ICD:</b>	İmlante edilebilir kardiyoverter defibrilatör
<b>LDH:</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>BNP:</b>	Brain natriüretik peptid
<b>HDL:</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>EKO:</b>	Ekokardiyografi
<b>EF:</b>	Ejeksiyon fraksiyonu
<b>KOAH:</b>	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
<b>KAG:</b>	Koroner anjiyografi
<b>AD:</b>	Anlamli değil
<b>D.E:</b>	Diagnostic efficacy
<b>ELISA:</b>	Enzim linked serum immunoassay
<b>POC:</b>	Point of Care

## ÖZET

Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein (K-SYABP), akut miyokard infarktüsü (AMI)'nin erken tanısında (ilk 2 saat içinde) miyosit hasarını yansıtan yeni bir göstergedir. Miyoglobinin ise ilk 2 saat içinde yükselen ve miyokardiyal hasarın duyarlı fakat özgül olmayan bir göstergesidir. Bu çalışmanın amacı, K-SYABP'nin minör miyokardiyal hasarlı akut koroner sendrom (MMH-AKS) ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsülü akut koroner sendrom (NSTEMI-AKS)' lu olgulardaki tanısal değerini ortaya koymaktır.

Çalışmaya, semptomların başlamasından itibaren 12 saat içinde başvuran akut koroner sendrom (AKS)' lu 62 hasta alındı. Kardiyak troponin-I (cTn-I) ve kreatin fosfokinaz MB izoformu (CK-MB) düzeyleri hastaların gelişinde ölçülerek, cTn-I düzeyi yüksek bulunan olgularda, miyoglobin ve K-SYABP bakıldı. cTn-I düzeyi ile birlikte takipte CK-MB düzeyi yükselen olgular NSTEMI-AKS (n=38), CK-MB düzeyi yükselmeksizin sadece cTn-I düzeyi yükselen olgular MMH-AKS (n=24) olarak kabul edildi. Ayrıca cTn-I ve CK-MB düzeyleri yüksek bulunmayan 20 olgudan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmamızda; cTn-I düzeyi için 1ng/ml, miyoglobin için 76 ng/ml ve CK-MB için 24 U/L üzerinde bulunan değerler yüksek kabul edildi. Gruplarda K-SYABP' nin tanısal değeri miyoglobin ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

Semptomların başlamasından itibaren acil serviste kan örneklerinin alınmasına kadar geçen süre 3 grupta da benzerdi ( $p>0.05$ ). K-SYABP; NSTEMI-AKS grubunda olguların 17' sinde (%44.7 duyarlılık) pozitif iken, miyoglobin olguların 27' sinde (%71duyarlılık) yükselmiş, MMH-AKS grubunda ise K-SYABP 24 olgunun hiçbirinde pozitif bulunmazken (%0 duyarlılık), miyoglobin 17 olguda (%70.8 duyarlılık) yüksek bulundu. Kontrol grubunda 1 olguda K-SYABP, 4 olguda ise miyoglobin yüksekti. Miyoglobinin özgüllüğü %80 (16/20) iken K-SYABP'nin ki %95 (19/20) olarak bulundu. Tanısal etkinlik değerleri ise miyoglobin ve K-SYABP için MMH-AKS grubunda sırasıyla %75 ve %43 iken NSTEMI-

AKS grubunda %74 ve %62 bulundu. Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizinde, MMH-AKS grubunda miyoglobin'in tanısal değeri K-SYABP' den daha üstün bulunurken (0.75 ve 0.52, p=0.027), NSTEMI-AKS grubunda her iki göstergenin tanısal değeri açısından fark bulunamadı (0.75 ve 0.70,p=0.45).

Bulgularımız, K-SYABP ve miyoglobin' in NSTEMI-AKS' ün ortaya konmasındaki tanısal değerlerinin benzer olduğunu ancak K-SYABP' nin MMH-AKS olgularının belirlenmesindeki tanısal değerinin miyoglobin'e göre belirgin düşük bulunduğunu desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** akut koroner sendromlar; ST yükselmesiz miyokard infarktüsü; minör miyokardiyal hasar; kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein; miyoglobin.

## SUMMARY

Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) is a new diagnostic marker of myocyte injury for the early detection (within the first 2 h) of acute myocardial infarction (MI). Myoglobin, a more sensitive but not specific marker, can be detected within 2 h after the onset of MI. The overall rate of death or MI has been reported to be equally high among patients with minor myocardial damage (MMD)-acute coronary syndrome (ACS) or non-ST elevation MI (NSTEMI). The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of H-FABP for the detection of MMD in patients presenting with ACS.

The study consisted of 62 patients presenting with ACS within 12 h after symptom onset. Cardiac troponin-I (cTnI) and CK-MB were measured at arrival. Myoglobin and H-FABP were obtained if cTnI level was found to be elevated. A control group included 20 subjects with normal cTnI and CK-MB. H-FABP was determined by a rapid chromatographic immunoassay method. (This panel test which is completed in 15 minutes and is meant for point-of-care testing, identifies blood samples with an FABP concentration exceeding 7 microgr/L.) Patients were classified as MMD-ACS group if they had abnormal cTnI and normal CK-MB (n=24) and as NSTEMI-ACS group if they had elevated both cTnI and CK-MB (n=38) in 12 h follow-up. The performance of H-FABP test was compared with myoglobin results.

Mean time from symptom onset to hospital arrival was similar among three groups. In MMD-ACS group, 17 of the 24 patients had elevated myoglobin levels, but no patient showed positive result of H-FABP test. Thus, the sensitivity of myoglobin was 70.8%, while it was 0% with H-FABP for MMD-ACS ( $p < 0.001$ ). The sensitivity for NSTEMI-ACS was 71% (27/38) with myoglobin and 44.7% (17/38) (19/20) for H-FABP ( $p = \text{NS}$ ). The diagnostic efficacy rates for myoglobin and H-FABP were 75% and 43% for MMD-ACS, 74% and 62%

for NSTEMI-ACS. The area under the receiver operating characteristic curve for myoglobin was greater than that for H-FABP in MMD-ACS (0.75 vs 0.52,  $p=0.027$ ), whereas there was no significant difference in ROC curve analysis among the two markers in NSTEMI-ACS (0.75 vs 0.70,  $p=NS$ ).

H-FABP does not appear to represent diagnostic value, and myoglobin is more sensitive than H-FABP, for identifying ACS patients with MMD. However, myoglobin and H-FABP may have similar diagnostic potential in the assessment of NSTEMI-ACS.

**Key words:** acute coronary syndromes; non- ST segment elevation myocardial infarction; minor myocardial injury; human heart-type fatty acid binding protein; myoglobin.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ), dünya genelinde başta gelen ölüm nedenlerinden biridir. Gelişmiş batı ülkelerinde tüm ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların da %75'i aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlıdır (1). ST yükselmesiz AKS'larda (Kararsız angina pektoris/NSTEMI) nonfatal Mİ ve ölüm ilk haftada %10 iken 3-6 ay içinde %15-30'lara ulaşmaktadır (2). Benzer olarak, koroner yoğun bakım üniteleri (KYBÜ) 'ne kabul edilen hastaların %90'dan fazlasını da AKS ön tanısıyla yatırılan hastalar oluşturmaktadır.

Akut koroner sendrom terimi, ST segment yükselmesi olan ve olmayan Mİ (STEMI ve NSTEMI) ve Kararsız angina pektoris' (UAP) i içine alan bir dizi klinik tabloyu ifade eder. Bu geniş yelpaze içindeki klinik tabloların ortak özelliği, hızlı teşhis kararının verilerek tedavi planının hemen uygulanması gereken durumlar olmasıdır. Ancak bilindiği gibi AMİ geçiren hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde klasik semptomlar olmadığı gibi, elektrokardiyografi' (EKG) ninde ilk başvuru anında tanısız olmaması sık rastlanan bir durumdur (3,4). Bu tanısız zorluklar kurtarıcı tedavinin başlatılmasını geciktirmektedir. Bu nedenle günümüzde miyokard hasarının teşhisine yönelik olarak biyokimyasal belirteçlerden yararlanılmaktadır. Nitekim 2000 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) yeni bir Mİ tanımı ortaya koymuştur. Buna göre, CK-MB ve/veya Tn-T veya I yüksekliğine ilaveten uyumlu klinik belirtiler veya uyumlu EKG değişikliklerinden birinin olması durumunda AMİ tanısı konabilmektedir (5). Buna karşılık sadece kardiyak hasar işaretlerinin yükselmesiyle AMİ tanısı konması tek bir durumda kabul edilmektedir, o da hastaya intrakoroner invaziv bir işlem uygulandıktan sonra belirteçlerin yükselmesidir (3).



Modern biyolojik belirteçlerin kullanıma girmesiyle miyokard hasarının tanısında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yeni belirteçler kullanıldığı zaman daha önce UAP olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde miyokard hasarı saptanmıştır (6).

Halen kullanılması önerilen miyokardiyal hasar belirteçlerinden troponin değerleri, normalin üst sınırını CK-MB ile aynı zamanda geçerler (4-6 saatte başlar) (7). Miyoglobinin, miyokard hasarını takiben hızla yükselen bir belirteçtir (1-4 saat). Ancak miyokard için spesifik bir protein değildir, bu nedenle negatif testin tanıyı dışlamak için yararı olabilir fakat pozitif testin fazla bir değeri yoktur.

Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein (K-SYABP), akut miyokard iskemisine bağlı sarkolemmal hasarı yansıtan yeni bir belirteç olup, plazma kinetiği ve salınım özelliği miyoglobine benzemektedir. AMİ'nün erken tanısında (ilk 2 saat içinde) bir gösterge olarak bildirilmekte ve miyokarda daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu için, miyoglobinden daha spesifik olduğu öne sürülmektedir (8). K-SYABP'nin STEMI'deki değerinin incelendiği çalışmalar olmakla birlikte, NSTEMI'deki yerinin değerlendirildiği pek az çalışma vardır. MMH-AKS'lu olguların belirlenmesindeki değeri ise incelenmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, K-SYABP'nin NSTEMI ile MMH-AKS'lu olguların erken tanısındaki değerini ortaya koymaktır.

## GENEL BİLGİLER

### AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut koroner sendromlar; klinik, iskemi derecesi, koroner anatomi ve prognoz açısından heterojen bir grup oluştururlar. Son yıllarda tedavi alanında sağlanan büyük gelişmelere rağmen bu hastalarda %8 sıklıkta rastlanan hastane içi ölüm ve majör olayların, 6.ayda %30'a kadar yükselmesi konunun önemini daha da artırmaktadır (2).

Akut koroner sendrom; UAP, STEMI, NSTEMİ ve Ani iskemik ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içermektedir (9). Hemen hemen tüm AKS'lerin fizyopatolojisinde ki ortak mekanizma fissüre olmuş veya yırtılmış aterosklerotik plağın üzerine oturan akut trombüs formasyonu sonucu gelişen koroner oklüzyondur (10). Bunun dışında epikardiyal ve küçük müsküler arterlerde dinamik daralma, progresif mekanik tıkanma, inflamasyon ve/veya infeksiyon ve sekonder nedenler de AKS'ların gelişmesinde rol oynayabilirler (11).

Akut koroner sendromlar, EKG'de ST segment yükselmesi bulunup bulunmamasına göre iki ana gruba ayrılırlar (12).

ST yükselmeli hastaların çoğu Q-dalgalı Mİ ile az bir kısmı ise Q-dalgasız Mİ ile sonlanır. ST yükselmez AKS' lar ise UAP veya NSTEMI olarak tanımlanır (11) . NSTEMİ'nin UAP'den ayırımı semptom ve EKG ile mümkün değildir. UAP'de kardiyak göstergelerin (CK/MB ve kardiyak troponinler) yükselmemesi ve EKG'de kalıcı değişikliklerin olmaması önemlidir. Q-dalgalı Mİ ile Q-dalgasız Mİ'nin klinik ayırımı ise sadece EKG ile olmaktadır.

KYBÜ' ne kabul edilen hasta popülasyonunun %80-90'dan fazlasını AKS ön tanısı ile yatırılan hastalar oluşturmaktadır. AKS olgularında başvuru anında iki stratejik değerlendirmenin birarada yapılması zorunludur. Bunlar AKS tanısının konulması ve erken dönem risk analizinin yapılmasıdır.

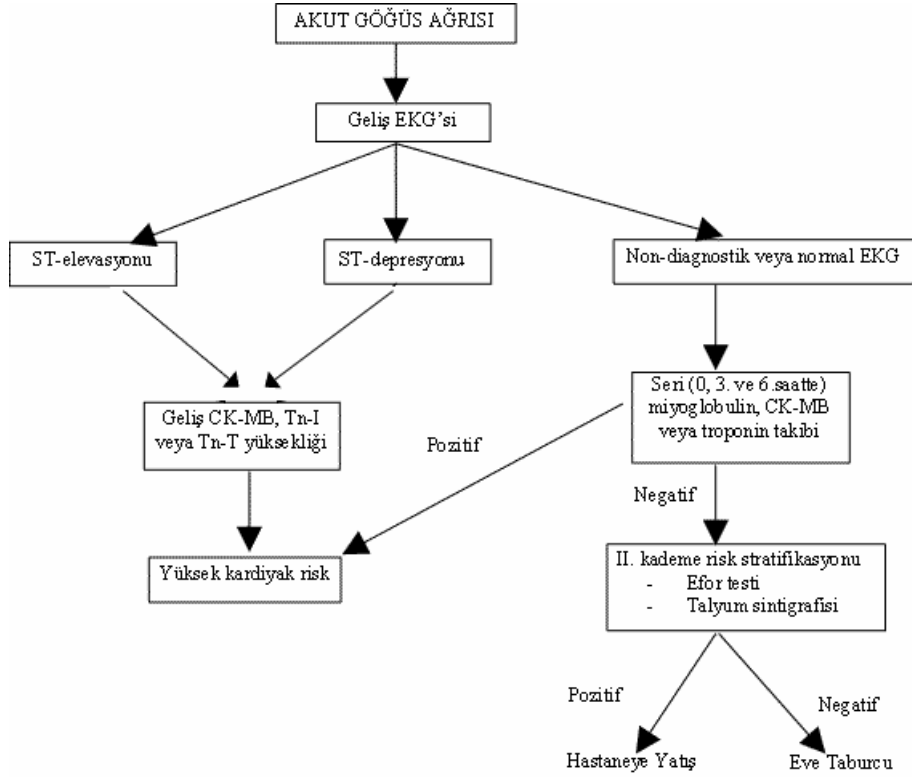
## **Akut Koroner Sendrom Tanısı:**

Akut koroner sendrom ön tanısı sıklıkla göğüs ağrısı yakınması ile başvuran hastalarda acil ünitesinde konulmaktadır. Tanısal doğruluğun artırılmasındaki başlıca unsurlar; hastanın başvurduğu merkezin ve hekimin AKS tanı ve tedavisi konusundaki deneyimi yanında, tanısal testlerin (EKG, kardiyak göstergeler) değerlendirilmesinin belli bir yöntem (algoritim) izlenerek yapılmasıdır. İskemik tipte göğüs ağrısı ile acil ünitesine ambulans ile başvuran hastaların değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların 1/3üne AMİ, 1/3'üne UAP, ve 1/3'üne ise kalp dışı neden tanı olarak konulmuştur. Bu olguların yalnızca %1.5'inde hastane öncesi kardiyak arrest gelişmiştir (13).

Başlangıç tanısı AKS olan hastaların kesin tanısı AKS (STEMI,NSTEMI,UAP) olacağı gibi “non-iskemik” kardiyovasküler olay (akut perikardit gibi),”non-kardiyak” göğüs ağrısı (özefagus spazmı gibi) durumlar da olabilir.

Akut koroner sendrom ön tanısı ile acil ünitesi veya KYBÜ 'ne yatırılan hastaların, ilk 30 dakika içerisinde olası tanısı konulmalı ve takiben tedavi stratejisi belirlenmelidir.Bunun içinde hastanın demografik özellikleri, kardiyovasküler öyküsü , risk profili, semptomları, fizik muayene bulgularının yanısıra 12-derivasyonlu EKG ve kardiyak göstergelerinin değerlendirilmesi gerekir.

Göğüs ağrısı merkezleri veya acil ünitelerinde “göğüs ağrısı triajı” nda basit ve etkin bir algoritmin uygulanması önemlidir (14).(Şekil 1)



**Şekil 1.** Acil Ünitesinde “göğüs ağrısı triajı”

Acil ünitesinde AKS şüphesi ile değerlendirilen hastaların EKG'sinde koroner iskemi için tipik değişimlerin gözlenmediği durumlarda; anamnez, göğüs ağrısının karakteri, seri alınan EKG ve serum kardiyak marker (CK-MB, kardiyak troponinler: cTn-T, cTn-I) düzeyleri önem kazanmaktadır.

**Öykü:** Acil ünitesine göğüs ağrısı ile başvuran olgulardan; tipik olarak orta-ileri yaşta erkek veya post-menopozal kadın hastada, daha önce anjiyografik olarak koroner arter hastalığı (KAH) tanısı konmuş olan, stabil angina pectoris (SAP) veya UAP nedeniyle antianginal-antiagregan ilaç kullanan, geçirilmiş Mİ veya revaskülarizasyon girişimi öyküsü olanlar ile KAH riski yüksek olanlarda (sigara içimi, diabetes mellitus, hipertansiyon, ailede prematüre KAH) öncelikli olarak AKS düşünülmesi gerekir. Ayrıca iskemik göğüs ağrısının ortaya çıkmasında rol oynayan presipitan faktörlerin (aşırı fiziksel aktivite veya emosyonel stres, hipotansiyon ve aşırı kan kaybına yol açabilecek cerrahi girişimler, ateş-taşikardi gibi miyokardın oksijen gereksinimini artıran durumlar, serebrovasküler olaylar) varlığı

önemlidir. Buna karşın AKS tanısı olan yaklaşık %40 olguda bilinen KAH risk faktörlerinin olmadığı ve %50 olguda da presipitan faktör tespit edilemediği de göz önünde bulundurulmalıdır (15).

**Göğüs ağrısı** : Acil ünitelerine en sık başvuru nedenlerinin başında göğüs ağrısı gelmektedir. Göğüs ağrısı tipik veya atipik angina karakterinde olabildiği gibi, “non-iskemik” kardiyak göğüs ağrısı veya “non-kardiyak” göğüs ağrısı olasılığında göz önünde bulundurulmalıdır. Tipik stabil anjina; retrosternal veya sol prekordiyal yerleşimli, yanma-sıkıştırma-baskı tarzında, sol kola-çeneye-sırtta yayılım gösterebilen, bazen nefes darlığı, terleme, başdönmesi, çarpıntı, bulantı ve kusma yakınmalarının eşlik ettiği ve 5-10 dakika süren ve nitrata cevap verebilen bir ağrı tipindedir.

AKS’ Iarın bir alt grubu olan “UAP tanımlamasında” 4 farklı ağrı kategorisi tanımlanmaktadır (16 ):

1-İstirahat anginası:Angina istirahat halinde başlar ve genellikle 20 dk dan uzun sürelidir.

2-Yeni başlayan anjina:Son 2 ay içinde ve en az Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması (CCS)’ na göre en az sınıf 3 şiddetinde (Tablo 1)

3-Artan angina:Daha önce stabil anjina pektoris olarak tanımlanan olgularda,anginanın daha sık,daha uzun süreli ve en az bir CCS sınıfı ilerlemesi ve en az CCS III düzeyinde olması.

4-İnfarktüs sonrası angina:AMI sonrası ilk 15 gün içinde angina olması.

**TABLO-1 CCS Stabil Angina Pektoris derecelendirmesi (17).**

SINIF	
1	Yürümek, merdiven çıkmak gibi olağan fizik aktiviteyle ağrı olmayıp, zorlu, hızlı ve uzun süreli aktivitelerde ağrı ortaya çıkar.
2	Olağan fizik aktivitede hafif kısıtlama vardır. Hızlı yürüme, bir kattan fazla merdiven çıkmak ,yemek sonrası, soğuk ve rüzgarlı havalarda yürüyüş, emosyonel stres varlığında ağrı ortaya çıkar.
3	Olağan fizik aktivitede belirgin kısıtlanma vardır.Angina bir kat merdiven çıkmakla ortaya çıkar.
4	Semptomlar olmadan hiçbir iş yapamaz, anginal semptomlar istirahat halinde de olabilir.

Non-iskemik kardiyak göğüs ağrısı: Bu klinik durumlar içinde acil ünitesi veya KYBÜ’ de en öncelikli ayırıcı tanı “akut perikardit veya aort diseksiyonunu” içermelidir (18,19). “Non-kardiyak” göğüs ağrısı: Epigastriyal yerleşimli gastrik veya retrosternal yerleşimli özefagus patolojilerine bağlı ağrılar kardiyak orijinli ağrılarla sıklıkla karışabilen visseral kaynaklı ağrılardır. Bunlardan özefagus spazmının sublingual nitrat ile hafiflemesi ayırıcı tanıda zorluk yaratabilmektedir. Buna karşın özellikle epigastriyuma lokalize ağrıların hasta veya hekim tarafından “non-kardiyak” ağrı olarak değerlendirilmesi AMİ tanısının göz ardı edilmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle, iskemik kalp hastalığı yönünden riskli olgularda öncelikli olarak ağrının iskemik kaynaklı olabileceği düşünülmeli ve başlangıç tedavisi buna yönelik olmalıdır.

Angina eşdeğeri yakınma: Akut koroner sendrom olgularının bir bölümü acil ünitesine göğüs ağrısı dışında yakınmalarla (angina eşdeğeri) ile başvurabilirler. Bunlar arasında dispeptik yakınmalar (kolesistit, gastrit, peptik ülser ile karışabilir), bulantı-kusma (özellikle inferiyor

Mİ de afferent vagal sinirlerin uyarımı), akut embolik inme, periferik emboli ve senkop gibi durumlar sayılabilir.

**Elektrokardiyografi :** Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran olgularda başvuru EKG'si gerek tanı koydurucu ve gerekse risk belirlenmesi yönünden önemli bir yöntemdir. EKG' nin, ağrının kaybolduğu dönemde veya daha önce çekilmiş EKG'ler ile karşılaştırılması önemlidir. Angina sırasında EKG' de iki veya daha fazla komşu derivasyonda ESC' ne göre 1 mm'den fazla ST-segment çökmesi ACC/AHA' ne göre 0.5 mm'den fazla çökmesi kararsız angina için tipiktir. Daha az özgül olmakla birlikte dominant R dalgası olan derivasyonlarda ESC'ye göre 1 mm'den fazla ACC/AHA' ya göre 2 mm' den fazla T dalga negatifliği de UAP için tipiktir. Göğüs derivasyonlarında derin, simetrik negatif T dalgaları çoğunlukla proksimal sol ön inen arter lezyonunu (LAD) gösterir. Geçici dal bloku örneği gelişmesi de kararsız anginada rastlanan bir bulgu olabilir.

Atipik prezantasyon ile başvuran olgularda geliş EKG' sinin tamamen normal bulgular içermesi AKS olasılığını ekarte ettirmez. Yapılan çalışmalar normal EKG nedeniyle acil ünitelerinden taburcu edilen olguların %5' ine sonradan AMİ veya UAP tanısının konduğunu göstermiştir (20).

### **AKS'LARIN TANISINDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER**

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen klasik AMİ tanı kriterlerine göre aşağıdaki 3 bulgudan 2' sinin olması durumunda AMİ tanısı konmaktadır ( 21).

- 1-İskemik tipte göğüs ağrısı veya sıkıntısı olması,
- 2-Seri EKG'lerde uyumlu değişikliklerin olması,
- 3-CK-MB düzeylerinde artış olması.

Ancak bilindiği gibi AMİ geçiren hastaların yaklaşık 1/3'ünde klasik semptomlar görülmeyebilmektedir. Olguların bir bölümünde ise, EKG ilk başvuru anında tanısal olmayabilmektedir (3,4). CK-MB'nin ise minör kardiyak hasarını göstermede çok duyarlı

olmadığı bilinmektedir (4). Bu nedenle 2000 yılında ESC ve ACC/AHA AMI kılavuzunda yeni bir AMİ tanımı önerilmiştir. Buna göre biyokimyasal işaretlerden CK-MB ve/veya cTn-T veya I yüksekliğine ilaveten uyumlu klinik belirtiler veya uyumlu EKG değişikliklerinden birisinin olması durumunda AMİ tanısı konulabilmektedir (5).

Miyosit hasarı olduğu zaman, sarkolemmal zarın bütünlüğü bozulmakta ve hücre içindeki makromoleküller önce interstisyuma daha sonra da mikrosirkülasyon ve lenfatikler yolu ile dolaşıma karışmaktadır (3).

Optimal bir özgünlük için; biyokimyasal belirteçlerin miyokarda yüksek oranda bulunması buna karşılık miyokard dışı ve serumda hiç bulunmaması gerekir. Optimal duyarlılık içinse miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir. Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve serumda tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede kalması şarttır (3). Halen kullanılmakta olan kardiyak göstergelerden aşağıda bahsedilmiştir:

### **KREATİN KİNAZ-MB**

Kreatin kinaz, herbiri 43000 dalton ağırlığında iki monomerden oluşan bir enzimdir. İki M monomerinin (CK-MM) oluşturduğu enzim kas dokusunda, iki B monomerinin oluşturduğu enzim (CK-BB) beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde, bir M ve bir B monomerlerinin oluşturduğu CK-MB enzimi ise kalp dokusunda daha çok bulunur. MM, MB ve BB izoenzimleri sitoplazmada bulunurlar. Her monomer için ayrı birer gen vardır (22,23). CK-MM aktivitesinin yüzde 5 kadarı hem iskelet kası, hem de kalp kasında bulunan sarkomerin M çizgisi ile ilgilidir, ayrıca kalp kasındaki Z çizgisi ile de yüksek oranda ilişkilidir.

Miyokarddaki CK' nın %15 'i CK-MB formundadır, bu da AMİ tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğe sebep olur. Bazı araştırmacılar normal yetişkin iskelet kasında da bir miktar CK-



MB bulmuşlardır (24,25). Ayrıca ince bağırsak, dil, diyafram, uterus ve prostatda da küçük oranlarda CK-MB izoenzimi bulunur (3).

CK-MB'nin diğer bir kısıtlılığı da minör miyokard hasarını gösterebilecek kadar duyarlı olmamasıdır (4).

CK-MB'nin 2 izoformu olduğu gösterilmiştir: CK-MB1, serum tipi ve CK-MB2 doku tipidir. CK-MB2>1 ünite veya CK-MB2/CK-MB1 oranı>1.5 ise AMİ lehine kabul edilmektedir (4). CK-MB2 ölçümü AMİ için duyarlılığı biraz artırmakta ise de özgüllüğü fazla değiştirmemektedir (4).

İskelet kası hasarını kardiyak hasardan net olarak ayıran ve minör hasarı da daha duyarlı olarak saptayan troponin ölçümlerinin kullanıma girmesi ile AMİ tanısında CK-MB ve izoformlarının önemi giderek azalmıştır (3,4). Buna karşılık özellikle miyokard hasarının derecesini yansıtmakta ve reperfüzyonu saptama konusunda üzerinde en çok çalışılan ve en çok veri bulunan belirteç olma özelliğini halen korumaktadır (6). CK-MB miyokard hasarını takiben 3-12 saat içinde yükselmeye başlar, 24.saatte zirve değerine ulaşır, 48-72 saat içinde de normale döner (3,4,6).

Kontüzyon, aşırı egzersiz, konvülsiyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar, pulmoner emboli, elektrik çarpması, kardiyoversiyon, miyokarditler, perikarditler, kalp cerrahisi sonrasında CK-MB yükselebilir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde ve hipotiroidi de de klirens azalacağı için CK-MB düzeyleri yüksek bulunabilir (3,6).

CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile infarktüs büyüklüğü ve yaygınlığının tahmin edilebileceği gösterilmiştir (26).

İntrakoronar girişimlerden sonra oluşan CK-MB yükselmelerinin önemi ve oranı konusunda çelişkili yayınlar vardır. Komplikasyonsuz girişimlerden sonra CK-MB yükselmesinin çok nadir olduğunu iddia eden çalışmalar olmasına karşın (27), bu oranı çok

yüksek bulan çalışmalar da vardır (28). Bugün için CK-MB'de girişim sonrası bazal değerlere göre 3 kat artış olması yeni bir Mİ olarak değerlendirilmektedir.

Trombolitik tedavi sonrası veya spontan olarak damarda rekanalizasyon sağlanabilirse CK-MB zirvesi daha erken dönemde oluşur (genellikle 16 saatten önce) (6). Bunun nedeni kan akımının sağlanmasıyla birlikte miyokarddan salgılanan enzim miktarının hızlanmasıdır. Bu hastalarda genellikle 24.saatten önce CK-MB değeri normale döner (6). Trombolitik tedaviyi izleyen ilk 2 saatte CK-MB'nin akut inferior Mİ' de 2.2 kat, akut anterior Mİ' de 2.5 kat artması rekanalizasyon işareti olarak bildirilmektedir (29). İkinci saatte CK-MB<sub>2</sub>/CK-MB<sub>1</sub>>3.8 , bir başka başarılı reperfüzyon kriteri olarak kabul edilmektedir (30).

**CK-MB KİTLE ölçümü:** Plasma CK-MB seviyesinin klasik ölçümü, agaroz jel elektroforezinde CK izoenziminin gücüne dayanır. Monoklonal antikoları kullanan yeni gelişmiş fluorometrik immunoassay yöntemi, CK-MB izoformunun direkt ölçümü ve hesaplanmasına olanak sağlar. CK-MB kitlesinin ölçümü, klasik jel agaroz elektroforezinden daha hızlıdır. Acil serviste veya koroner yoğun bakımda yatak başı ölçümü daha kolay yapılabilir.

Birçok çalışmada, gelişen Mİ seyrinde CK-MB ve CK-MB kitle ölçümlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü incelenmiştir: Hepsinde de CK-MB kitle ölçümü, klasik CK-MB ölçümünden daha duyarlı sonuçlar vermiştir. Veriler, CK-MB kitle ölçümünün, AMİ' nün erken tanısı için iyi bir marker olabileceğini göstermiştir. Göğüs ağrısı semptomunun başlangıcından sonraki ilk 6 saatte CK-MB kütlesi için sık plazma örneklerinin alınması, AMİ tanısını daha erken sağlayabilir.

## **KARDİYAK TROPONİNLER**

Troponin kompleksi; kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteindir. Kalsiyum-ATP hidrolizini ve kardiyak kontraksiyona sebep olan aktin-miyozin etkileşimini

düzenler. Troponin kompleksi içinde 3 subünite vardır; bunlardan troponin-I(Tn-I) aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder, troponin-T(Tn-T), tropomiyozine bağlanır ve troponin-C (Tn-C) kalsiyuma bağlanır. Tn-T ve Tn-I iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler, bu nedenle kardiyak Tn-T (cTn-T) ve kardiyak Troponin-I (cTn-I) kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir (3,4). Buna karşılık cTn-C ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda olduğu için, cTn-C'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Bugünkü modern ölçümlerle cTnT ve cTn-I kalp için eşit özgüllükte kabul edilmektedir.

Miyokard hasarı durumunda serumda artan CK-MB düzeyi, normalin 10-20 katı kadar olduğu halde, troponin düzeyindeki artış normalin 20 katından daha fazladır. Bu nedenle miyokard hasarını göstermede kardiyak troponinler çok daha duyarlıdır (3).

Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde 2 havuzda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak buldukları havuzdur ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu havuzda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Birinci havuz total troponinlerin %3-5 kadarını bulundurur ve miktar olarak az olduğu için erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Erken salınım, CK-MB ile aynı zaman seyrinde olur. Bu havuz CK-MB havuzu ile aynı boyutta olmasına rağmen, daha yüksek düzeyler ve artış hızı gözlenir. Bu da duyarlılığının daha fazla oluşunu açıklamaktadır (31). Buna karşılık kontraktıl aparatusa yapışık durumda bulunan 2.havuz çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponini çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. İkinci havuz nedeniyle kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır (6). Bunun nedeni klirensin yavaş olması değildir (32). Hasar gören bölgede günler boyunca remodeling oluştuğunda sürekli salınım olması nedeniyledir.

cTn-T ve I miyokard hasarını izleyen 3-12.saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24.saatte ulaşır, cTn-I yaklaşık 10 gün, cTnT 14 gün kadar yüksek kalır

(3,4,6). Plazmadaki uzun yarı ömürleri nedeniyle troponinler erken dönem reinfarktüs tanısında değerleri çok azdır (33).

Troponinlerin yüksek kalma süresiyle infarktüsün yaygınlığı, tipi veya tedaviye olan yanıt arasında bir ilişki gösterilememiştir (6). Trombolitik tedavi ile rekanalizasyon sonrası Tn-T ve I' nin zirve değerlerine tıpkı CK-MB gibi daha erken ulaştığı bilinmekte ise de yüksek kalış süresinin rekanalizasyon ile bağlantısı yoktur (6).

CK-MB' den farklı olarak kardiyak hasar olmadığı takdirde plazmada kardiyak troponinin hiç bulunmaması gerekir. Bugün için c-Tn-T ölçümü için tek bir kit kullanılmaktadır. Ölçüm 45 dk' lık bir sürede yapılabilmektedir. Tn-T' nin saptanabilme sınırı 0,04 mikrogr/L ve üst referans sınırı 0,1 mikrogr/L' dir (34). Günümüzde en az 18 tane farklı cTn-I ölçüm kiti bulunmaktadır. Bunların kendi aralarında standardizasyonu henüz tam olarak yapılmamıştır. Şu anda Tn-I için belirtilen bir Mİ limiti yoktur. Klinik kullanım için 0,03 ng/ml saptanabilme sınırı olarak belirlenmiştir. Ancak Tn-I için yapılan ölçümlerde yanlış pozitiflik oranı %3.1 olarak gösterilmiştir. Bu istenmeyen durumun peş peşe Tn-I düzeyi ölçümleri yapılarak giderilmesi önerilmektedir (35). ACC/AHA risk belirleme ölçütlerine göre cTn-T'nin 0,01-0,1 ng/ml arasında olması bile prognostik açıdan orta derecede riski, 0.1ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler (36). cTn-I için ise 0.1-1.5 ng/ml orta, 1.5 ng/ml'nin üstü ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir (36).

Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin koroner arter hastalığı dışı miyokard hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gözardı edilmemelidir. Troponin'lerin yanlış pozitif olduğu durumlar arasında; miyokarditler, perikarditler, kardiyomiyopati (KMP)'ler, kalp yetmezliği (kompanze olsa bile), pulmoner emboli, göğüs travması, kalp cerrahisi, kardiyoversiyon-kardiyak ablasyon, İmplant edilebilir kardioverter defibrilatör (ICD) şokları, sepsis, rabdomiyoliz, kronik

böbrek yetmezliği, amiloidoz, akut nörolojik hastalık, post PCI hastaları, hipotiroidi, kemoterapötiklere karşı toksik reaksiyonlar (5-Fluorourasil, Adriyamisin) sayılabilir.

Kardiyak troponinler (cTn-T ve cTn-I) miyokard hücre hasarına işaret eden en özgül ve duyarlı laboratuvar belirteçleri olması nedeniyle, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde AMİ tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler (37). Yeni AMİ tanımlamasında iskemi varlığında serumda CK-MB değerlerindeki yükselme eşlik etsin veya etmesin kardiyak troponin değerlerinin yükselmesi temel tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. AHA/ACC ve ESC'nin ST-yükselmesiz AKS'lar ile ilgili kılavuzlarında troponinlerin hem tanısai, hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü bulunmaktadır (38,39). Genellikle ilk ölçümü yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda 4, 8 ve 12 saat sonra tekrarlanan ölçümlerde yükselme olmasının da tanısai ve prognostik olarak önem taşıdığı gösterilmiştir (14). Bu nedenle özellikle başvurduğu sırada ağrının başlamasının üzerinde 6 saat geçmemiş olan hastalarda seri enzim takibi önerilir. FRISC çalışmasında Tn-T(+) olan hastalarda 30 günlük mortalite %11,8 iken Tn(-) olan hastalarda %3,9 bulunmuştur (40). Troponin yüksekliği her ne kadar minör hasarı veya mikroinfarktüsü göstermekte ise de muhtemelen esas prognostik önemi damarın distaline tekrarlayıcı embolizasyonları yani aktif trombüsün varlığını işaret etmesi ile ilgilidir (4).

ST yükselmesi ile seyreden Mİ geçirmekte olan hastaların yaklaşık %10'unda hastaneye varıldığı sırada kardiyak troponinler yüksektir (4). Bunların hem hastane içi hem de 1 yıllık mortalitesi diğerlerine oranla yaklaşık 3 kat fazladır (41). Bu durum bu hastaların hastaneye daha geç varan ve dolayısı ile etkin tedaviden daha az yararlanan grupta olmalarından kaynaklanabilirse de yine de aradaki mortalite farkı sadece geç gelmekle izah edilemeyecek kadar belirgin bulunmuştur (3,4,6).

## MİYOGLOBİN

Miyoglobın, kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunan düşük moleköl ağırlıklı bir proteindir (17,8kDa). AMİ'de duyarlı fakat özgül olmayan bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Miyokarddan hızla salınır ve böbreklerden hızla atılır (42). Hızlı kinetiği nedeniyle miyoglobın akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir (ortalama 1-4 saat). Bu nedenle, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından önemlidir. Serumda bulunma süresi 12-18 saat kadardır.

Miyoglobın özgüllüğü olmadığı için, pozitif prediktif değerinden ziyade ,negatif prediktif değeri önem taşır. 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir (7). Bu hızlı triyajın gerekli olduğu durumlarda önemli olabilir. Kolay radyoimmunoassay bulunduğu için miyoglobın, bu amaçla CK izoformlarından daha çok kullanılmıştır. Miyoglobın kullanıldığında, sürekli olmayan salınım modeli nedeniyle dikkatli olmak gerekir. Bu model "Staccato fenomeni" olarak isimlendirilir ve hızla normale dönen geçici yükselmelere neden olur (43). Çok hızla yükselip hızla düşebildiği için özellikle intermittant oklüzyonlardaki geçici yükselmeleri tespit edememe olasılığı da vardır (3,4,6).

## KALP TİPİ SERBEST YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (K-SYABP)

Doku hasarına yanıt olarak miyokarddan hızla salınan düşük moleköl ağırlıklı sitozolik proteinlerdir. Kas harabiyetine bağlı olarak K-SYABP' nin plazmadaki yüksek değeri ilk kez 1988 yılında, izole edilmiş çalışan sıçan kalplerinde gösterilmiştir (44). Bu durum, insanlardaki miyokard hasarının bir göstergesi olarak K-SYABP' nin kullanımını gündeme getirmiştir. Çeşitli çalışmalarda AMİ'lü hastaların K-SYABP düzeyleri rapor edilmiştir (45,46,47,48). K-SYABP'lerin yarı ömürleri 2-3 saat kadar olup temel biyolojik işlevleri, uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmik translokasyonunu kolaylaştırmaktır. Bu nedenle K-SYABP plazma albumininin bir intrasellüler sureti olarak kabul edilebilir. K-

SYABP ve diğ er SYABP tiplerinin baş ka fonksiyonları da mevcuttur. Bunlar arasında, sinyal iletim yollarında, mesela yağ asidi gen ekspresyonunun düzenlenmesine eş lik etmeleri (49,50) ve miyokard iskemisi sırasında kalpte toplanan uzun zincirli yağ asitlerinin miyositlere karşı istenmeyen (deterjan benzeri) etkilerine karşı miyositlerin korunması sayılabilir (51,52). K-SYABP' nin kendine özgü bir yapısı vardır, ama bu izoform iskelet kasında ve böbrekte de bulunur. Salınım özellikleri miyoglobine benzediğ i için kardiyak hasarın erken saptanmasında yararlıdır ve bazıları kalpte daha yüksek konsantrasyonda bulunduğ u için miyoglobinden daha spesifik olduğ unu öne sürmüşlerdir (51).

Akut miyokard iskemisine bağı lı sarkolemmal hasarın bir belirteci olan K-SYABP, AMİ'ünün 1-3.saatlerinde artış gösterip, 6-8 saat içinde en üst seviyeye ulaşarak 24-36 saat içinde normal seviyelerine döner. Bu plazma kinetiğ i ve salınım özelliğ i miyoglobine ne kadar benzemiş olsa da çeş itli klinik ç alış malar erken AMI teş hisinde K-SYABP performansını miyoglobine kıyasla daha üstün kılmıştır (53). Bu durum, K-SYABP'nin plazmadaki düşük referans konsantrasyon değ eriyle ilgilidir.

SYABP, uzun zincirli yağ asitlerine non-kovalent olarak bağı lanarak, aktif yağ metabolizması gösteren dokularda bol miktarda tespit edilebilir. Örneğ in kalp kasında 9 farklı tip SYABP türü vardır. Bunlar intrasellüler lipit bağı layıcı proteinlerin multijenik ailesinden olup ayrıca sellüler retinoid bağı layıcı proteinleri de iç ine almaktadır (51,54). Bu proteinler istridye kabuğ una benzeyen bir yapıya sahiptir. Lipit ligand istridyenin her iki tarafı arasında bir bağı görevi yapar. Bunu da proteinin "beta-barrel" olarak adlandırılan bağı layıcı paketi iç erisindeki özel aminoasitlere olan etkileş imle sağı lar (54,55). Kalp dışında, iskelet kası, böbreğ in distal tubulus hücrelerinde ve beynin bazı bölümlerinde bulunmaktadır (51,56). K-SYABP 132 aminoasit iç eren asidik bir proteindir (55,57).

K-SYABP kalp kasında gram doku baş na 0,57 mg olarak bulunmaktadır. Bu değ er miyoglobin gibi diğ er küçük stoplazmik proteinlerin iç eriğ i ile karşı laştırılabilir bir öneme

sahiptir (miyoglobinin 2.7 mg/gr). İskelet kasının K-SYABP içeriği ise 0.04-0.14 mg/gr iken miyoglobinin miktarı 2.2-6.7 mg/gr (58,59). Bu belirgin farklılık miyokard hasarının iskelet kası hasarından ayırımında bir ölçü olarak kullanılabilir.

K-SYABP nin hücre salınımı primer olarak transkripsiyonel seviyede düzenlenir. Genellikle K-SYABP salınımı, çeşitli farmakolojik ve patofizyolojik uyarılar sonucu oluşan lipid metabolik aktivitesindeki değişikliklere yanıt şeklinde ortaya çıkar. Örneğin iskelet ve kalp kasında ağır egzersizle K-SYABP içeriği artar (60). Ayrıca diyabetiklerde (61) artarken, hipertrofik kalplerde önemsenmeyecek kadar azalma görülür (58,62).

Aşağıda, miyokard hasarında kullanılan göstergelerin özellikleri belirtilmiştir (Tablo-2).

**TABLO-2 MİYOKARD HASARINDA KULLANILAN GÖSTERGELERİN ÖZELLİKLERİ**

<b>GÖSTERGE</b>	<b>Moleküler ağırlık (Da)</b>	<b>İlk değerlendirme zamanı (saat)</b>	<b>Pik değere ulaşma zamanı (saat)</b>	<b>Normale dönüş zamanı</b>
<b><i>K-SYABP</i></b>	14000-15000	1.5	5-10	24 saat
<b><i>Miyoglobin</i></b>	17800	1-4	6	24 saat
<b>cTnI</b>	23500	3-12	24	5-10 gün
<b>cTnT</b>	33000	3-12	12-48	5-14 gün
<b><i>CK-MB</i></b>	86000	3-12	24	48-72 saat
<b>CK-MM (doku )</b>	86000	1-6	12	38 saat
<b>CK-MB (doku )</b>	86000	2-6	18	bilinmiyor

K-SYABP: Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein, cTnT ve cTnI: Kardiyak Troponin T ve I, CK-MB ve MM: Kreatin Kinaz enziminin MB ve MM izoformu .



## MATERYAL VE METOD

### Çalışma Grubu Seçimi

Bu çalışma; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 04/10/2004 ile 30/09/2005 tarihleri arasında ve fakülte etik kurulu onayı alınarak yapıldı. Çalışmaya, acil servise semptomların başlamasından itibaren 12 saat içinde göğüs ağrısıyla başvuran ve EKG' de ST ve/veya T dalga değişikliği olan 62 AKS' lu hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, koroner risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Tüm hastalara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildi ve onayları alındı. Hastaların acile kabulünde serum cTn-I ve CK-MB düzeyleri kantitatif olarak ölçüldü. cTn-I düzeyi yüksek bulunan hastalarda kantitatif miyoglobin ölçümü ve kalitatif K-SYABP değerlendirmesi yapıldı. Çalışmaya kontrol grubu olarak, atipik göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran, cTn-I ve CK-MB düzeyleri normal olan, EKG'de değişiklik bulunmayan 20 hasta ilave edilip bu hastaların da miyoglobin ve K-SYABP ölçümleri yapıldı . Olguların yatışlarını takiben seri EKG takip ve değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastaların gelişinin 6. ve 12. saatlerinde cTn-I ve CK-MB değerleri ayrıca ölçülerek kaydedildi. Gelişinde veya gelişinin ilk 12 saati içindeki seri ölçümlerde normalin üst sınırından daha fazla tespit edilen enzim değerleri anormal (yüksek) kabul edildi (cTn-I için >1 ng/ml, CK-MB için >24 U/L ve miyoglobin için > 76 ng/ml ).

Renal fonksiyonu bozuk olan hastalar (serum kreatinin>1.6 mg/dl ), sol ventrikül disfonksiyonu olanlar (EF<%45), travmalı hastalar, yakın zamanda kalp veya kalp dışı cerrahi operasyon geçirenler, miyokardit şüpheli hastalar, miyopatili hastalar, akut pulmoner emboli düşünülen olgular, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) bulunan hastalar, yakın zaman içinde serebrovasküler olay (SVO) geçiren ya da geçirmekte olan hastalar, akut

mezenter arter hastalığı olan hastalar, çoklu organ yetersizlikli, şok ve hemodinamik olarak kötü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubunu oluşturan AKS'lu hastalarda; CK-MB düzeyi yükselmeksizin sadece Tn-I düzeyi yükselen olgular MMH-AKS , cTn-I düzeyi ile birlikte takipte CK-MB seviyesi de yüksek bulunan hastalar NSTEMI-AKS olarak tanımlandı. Buna göre hastalar; 24 kişiden oluşan MMH-AKS' lı grup, 38 kişiden oluşan NSTEMI-AKS' lü grup ve cTn-I ile CK-MB seviyesinin yüksek olmadığı , 20 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

cTn-I seviyesi yükselmiş olan hastalar, KYBÜ'ne alınarak standart tedavi kapsamında aspirin, klopidogrel, düşük molekül ağırlıklı heparin, beta bloker ve nitrat tedavisi başlandı. Hastaların klinik stabilizasyonu sağlandıktan sonra taburcu edilmeden koroner anjiyografi ( KAG )' leri yapıldı.

### **Kardiyak belirteçlerin ölçülmesi**

Başvuru sırasında K-SYABP kalitatif olarak ölçülen ve 15 dakika içinde sonuç veren hızlı kromatografik immunoassay yöntemiyle (CardioDetect med) bakıldı. cTn-I CK-MB ve miyogloblin düzeyleri ise kantitatif olarak ölçüldü. Ölçümler, hasta kabulünde acil serviste alınan venöz kan örneklerinden bakıldı.

CardioDetect med (Üretici Firma: Rennesens GmbH Berlin, Almanya), AMİ' den şüphelenildiği zaman teşhis için kullanılan bir Point of Care (POC) testidir. Bu test, AMİ olasılığının doğrulanması veya reddedilmesi için kullanılır. Bu testin yapılabilmesi için, sadece birkaç damla kan (kapiller veya venöz) gereklidir. Başlıca özellikleri; yüksek tanısal güvenilirlik, kullanım kolaylığı, oda sıcaklığında muhafaza edilmesi (soğuk zincir gerektirmemesi), hasta verilerinin kart üzerinde yazılabilmesi ve rahat taşınabilmesi şeklinde özetlenebilir.

Test kartı üzerinde, mühürle kapatılmış bir test bölgesi(kanın damlatıldığı alan), bu alanın üst kısmında test sonucunun değerlendirildiği beyaz bir pencere ve test penceresinin üzerinde de K-SYABP ve kontrol şeritlerinin olduğu iki adet çizgi bulunur.

Testte, kalpteki K-SYABP proteinine özgü iki farklı monoklonal antikor kullanılmıştır. Bu antikorlardan biri, altın etiketlidir. Örnek olarak alınan kan, altın etiketli anti-SYABP antikorunu matrisinden çıkarır. Bu antikor, örnekte bulunan kalp SYABP proteini ile bir ara bileşik maddesini oluşturur. Bu bileşik, teşhis bölgesinden geçer, K-SYABP olarak adlandırılan bölgede, ara bileşik maddesi ikinci antikorla birleşerek tabakalı bir bileşiği oluşturur. Bu tabakalı bileşik, mor renkte bir çizgi olarak görülür. K-SYABP proteini bulunmayan bir örnekte, bu tür tabakalı bileşikler oluşmaz ve bu nedenle mor renkte çizgi görülmez. "Control" (Kontrol) olarak adlandırılan bölgede görülen mor renkte çizgi, testin uygun şekilde işlev sunduğunu gösterir. Bu durumda, aşırı altın etiketli antikorlar birleşir ve bir mor çizgiyi oluşturur.

Test kartı düz zemin üzerine koyularak, test bölgesinin üzerindeki mühür çıkarılır daha sonra test edilecek kişinin parmak ucuna basınç uygulanarak, lansetle delinir. Test bölgesi tamamen dolana kadar üzerine 3-4 damla (60-100 mikrolit.) kan damlatılır. On beş dakika bekledikten sonra test sonucu penceresinden sonuç okunur.

Test sonuç penceresinde 2 şerit oluşmuşsa test pozitif kabul edilir. "CONTROL" çizgisinde sadece 1 şerit oluşmuşsa test negatif kabul edilir. K-SYABP çizgisinde sadece bir şerit oluşmuşsa veya hiç şerit oluşmamışsa bu uygunsuz ölçüm anlamına gelir ve testin tekrar yapılmasını gerektirir. Pozitif sonuç, alınan örnekteki K-SYABP konsantrasyonunun 7 ng/ml eşik değerinin üzerinde olduğunu gösterir.

Serum cTn-I, miyoglobin, CK-MB ölçümleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarında yapıldı. cTn-I ve miyoglobin için immunometrik analiz kitleri(IMMULITE Turbo Tn-I and IMMULITE Turbo Miyoglobin, Diagnostic Products

Corporation, Los Angeles,USA), serum CK-MB ölçümleri için ise otoanalizörde (Roche/Hittachi analyzer, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) immuno-inhibisyon analiz kitleri (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanıldı. Üretici firmanın; serum miyogloblin konsantrasyonu, CK-MB aktivitesi ve cTn-I seviyesi için tavsiye ettiği cutoff değerleri ( sırasıyla 76 ng/ml,24 U/l ve 1 ng/ml ) dikkate alınarak bu değerlerin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak kabul edildi.

### **İstatistiksel değerlendirme:**

Çalışmadaki ölçümsel değişkenlerin ortalaması, ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Ölçümsel olmayan değişkenler ise, olgu sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel analizlerde, student-t testi, ki-kare testi ve ROC analizi kullanıldı. Ayrıca ikiden fazla grup değişkenlerinin karşılaştırılmasında ANOVA istatistiği uygulandı. Tanısal etkinliğin değerlendirilmesinde; sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluk oranlarına bakıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubu; MMH-AKS tanılı 24 hasta, NSTEMI-AKS tanılı 38 hasta ve 20 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplara ait klinik değişkenlerin dağılımı Tablo-3' de gösterilmiştir.

**Tablo –3: Gruplara ait klinik ve laboratuvar değişkenlerin dağılımı**

	MMH-AKS grubu (n=24)	NSTEMI-AKS grubu (n=38)	Kontrol grubu (n=20)
Yaş (yıl)	66.7 ± 10.7	65.5 ± 11.5	65.2 ± 11.1
Erk.Cinsiyet,n (%)	15 (62.5)	16 (42)	13 (65)
Hipertansiyon,n(%)	12 (50)	24 (63.2)	10 (50)
Diyabet,n (%)	9 (37.5)	13 (34.3)	6 (30)
Sigara, n (%)	9 (37.5)	10 (26.3)	7 (35)
Hiperlipidemi,n (%)	9 (37.5)	10 (26.3)	9 (45)
Obesite, n (%)	10 (41.6)	18 (47.3)	3 (15)
Heredite,n (%)	8 (33.3)	11 (29)	4 (20)
Eski MI, n (%)	4 (16.7)	14 (36.9)	2 (10)
Ağrı başlangıcı(s)	5.8 ± 2.1	5.2 ± 1.9	4.7 ± 0.6
cTn-I	3.8 ± 4.5	6.0 ± 5.1	0.5 ± 0.1
CK	93.7 ± 40.8	506.5 ± 575.6	68.6 ± 28.0

<b>CK-MB</b>	19.3 ± 3.5	69.1 ± 61.7	16.0 ± 4.7
<b>Miyoglobin</b>	126.8 ± 120.3	210.3 ± 224.6	54.7 ± 64.3
<b>Pro-BNP</b>	4306.1 ± 10923.6	8766.5 ± 10916.6	808.9 ± 1028.3
<b>CRP</b>	5.1 ± 4.4	3.8 ± 3.6	0.3 ± 0.2
<b>Fibrinojen</b>	393.7 ± 188.9	448.6 ± 152.8	229.8 ± 121.4
<b>Hemoglobin</b>	13.1 ± 2.1	13.3 ± 1.8	13.8 ± 1.3
<b>Hematokrit</b>	38.8 ± 6.0	39.8 ± 5.2	41.7 ± 4.2
<b>Lökosit</b>	11170.8 ± 3690.7	11413.1 ± 3816.9	8125.0 ± 2242.4
<b>EF (%)</b>	59.7 ± 8.9	52.7 ± 9.1	60.7 ± 9.0
<b>BUN</b>	25.5 ± 14.4	23.9 ± 10.9	22.6 ± 11.1
<b>Kreatinin</b>	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2

cTn-I:Kardiyak Troponin-I, CK ve CK-MB:Kreatin kinaz enzimi ve MB izoformu, BNP:Brain natriüretik peptid, CRP:C-reaktif protein, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, BUN:Kan üre azotu,Erk.:erkek

Değişkenlerin 2 çalışma grubu arasındaki karşılaştırma işlemleri yapıldı. Buna göre, MMH-AKS ile kontrol grubunun klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-4' de gösterilmiştir.

**Tablo-4: MMH-AKS grubu ile Kontrol grubu arasındaki klinik ve laboratuvar değişkenlerin karşılaştırılması**

	<b>MMH-AKS grubu</b> ( n=24)	<b>Kontrol grubu</b> ( n=20)	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	66.7 ± 10.7	65.2 ± 11.1	AD
<b>Erk. Cinsiyet, n (%)</b>	15 (62.5)	13 (65)	AD
<b>Hipertansiyon,n(%)</b>	12 (50)	10 (50)	AD
<b>Diyabet, n (%)</b>	9 (37.5)	6 (30)	AD
<b>Sigara ,n (%)</b>	9 (37.5)	7 (35)	AD
<b>Hiperlipidemi,n (%)</b>	9 (37.5)	9 (45)	AD
<b>Obesite,n (%)</b>	10 (41.6)	3 (15)	AD
<b>Heredité, n (%)</b>	8 (33.3)	4 (20)	AD
<b>Eski MI, n (%)</b>	4 (16.7)	2 (10)	AD
<b>Ağrı başlangıcı(s)</b>	5.8 ± 2.1	4.7 ± 0.6	AD
<b>cTn-I</b>	3.8 ± 4.5	0.5 ± 0.1	<0.05
<b>CK</b>	93.7 ± 40.8	68.6 ± 28.0	AD
<b>CK-MB</b>	19.3 ± 3.5	16.0 ± 4.7	AD
<b>Miyoglobin</b>	126.8 ± 120.3	54.7 ± 64.3	AD
<b>Pro-BNP</b>	4306.1 ± 10923.6	808.9 ± 1028.3	AD
<b>CRP</b>	5.1 ± 4.4	0.3 ± 0.2	<0.001
<b>Fibrinojen</b>	393.7 ± 188.9	229.8 ± 121.4	<0.01
<b>Hemoglobin</b>	13.1 ± 2.1	13.8 ± 1.3	AD

<b>Hematokrit</b>	38.8 ± 6.0	41.7 ± 4.2	AD
<b>Lökosit</b>	11170.8 ± 3690.7	8125.0 ± 2242.4	<0.05
<b>EF (%)</b>	59.7 ± 8.9	60.7 ± 9.0	AD
<b>BUN</b>	25.5 ± 14.4	22.6 ± 11.1	AD
<b>Kreatinin</b>	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	AD

AD: Anlamlı değil.

Tablo-4' de gösterildiği gibi, MMH-AKS grubuyla, kontrol grubu arasında; cTn-I, CRP, fibrinojen, lökosit açısından istatistiksel olarak fark bulunurken diğer değişkenler arasında fark yoktu.

NSTEMI-AKS grubuyla Kontrol grubunun klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-5' de gösterilmiştir.

**Tablo-5: NSTEMI-AKS grubu ile Kontrol grubu arasındaki klinik ve laboratuvar değişkenlerin karşılaştırılması**

	<b>NSTEMI-AKS ( n=38)</b>	<b>Kontrol grubu ( n=20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	65.5 ± 11.5	65.2 ± 11.1	AD
<b>Erk. cinsiyet,n(%)</b>	16 (42)	13 (65)	AD
<b>Hipertansiyon,n(%)</b>	24 (63.2)	10 (50)	AD
<b>Diyabet, n (%)</b>	13 (34.3)	6 (30)	AD
<b>Sigara, n (%)</b>	10 (26.3)	7 (35)	AD



<b>Hiperlipidemi, n (%)</b>	10 (26.3)	9 (45)	AD
<b>Obesite, n (%)</b>	18 (47.3)	3 (15)	<0.05
<b>Hereditate, n (%)</b>	11 (29)	4 (20)	AD
<b>Eski MI, n (%)</b>	14 (36.9)	2 (10)	<0.05
<b>Ağrı başlangıcı(s)</b>	5.2 ± 1.9	4.7 ± 0.6	AD
<b>cTn-I</b>	6.0 ± 5.1	0.5 ± 0.1	<0.001
<b>CK</b>	506.5 ± 575.6	68.6 ± 28.0	<0.01
<b>CK-MB</b>	69.1 ± 61.7	16.0 ± 4.7	<0.001
<b>Miyogloblin</b>	210.3 ± 224.6	54.7 ± 64.3	<0.01
<b>Pro-BNP</b>	8766.5 ± 10916.6	808.9 ± 1028.3	<0.05
<b>CRP</b>	3.8 ± 3.6	0.3 ± 0.2	<0.01
<b>Fibrinojen</b>	448.6 ± 152.8	229.8 ± 121.4	<0.001
<b>Hemogloblin</b>	13.3 ± 1.8	13.8 ± 1.3	AD
<b>Hematokrit</b>	39.8 ± 5.2	41.7 ± 4.2	AD
<b>Lökosit</b>	11413.1 ± 3816.9	8125.0 ± 2242.4	<0.01
<b>EF (%)</b>	52.7 ± 9.1	60.7 ± 9.0	<0.01
<b>BUN</b>	23.9 ± 10.9	22.6 ± 11.1	AD
<b>Kreatinin</b>	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	AD

Tablo-5’ de gösterildiği gibi ,NSTEMI-AKS grubuyla, kontrol grubu arasında; Eski MI, obezite, cTn-I, CK, CK-MB, miyogloblin, pro-BNP, CRP, fibrinojen, lökosit, EF açısından fark bulunurken, diğer değişkenler arasında fark bulunamadı.

MMH-AKS grubu ile NSTEMI-AKS grubu arasında ki , klinik ve laboratuvar değişkenlerin karşılaştırılması Tablo-6’ da gösterilmiştir.

**Tablo-6: MMH-AKS grubu ile NSTEMI-AKS grubu arasında ki klinik ve laboratuvar değişkenlerin karşılaştırılması**

	MMH-AKS ( n=24)	NSTEMI-AKS ( n=38)	P değeri
Yaş (yıl)	66.7 ± 10.7	65.5 ± 11.5	AD
Erk. Cinsiyet,n (%)	15 (62.5)	16 (42)	AD
Hipertansiyon,n(%)	12 (50)	24 (63.2)	AD
Diyabet, n (%)	9 (37.5)	13 (34.3)	AD
Sigara, n (%)	9 (37.5)	10 (26.3)	AD
Hiperlipidemi,n (%)	9 (37.5)	10 (26.3)	AD
Obesite, n (%)	10 (41.6)	18 (47.3)	AD
Hereditate, n (%)	8 (33.3)	11 (29)	AD
Eski MI, n (%)	4 (16.7)	14 (36.9)	AD
Ağrı başlangıcı(s)	5.8 ± 2.1	5.2 ± 1.9	AD

<b>cTn-I</b>	3.8 ± 4.5	6.0 ± 5.1	AD
<b>CK</b>	93.7 ± 40.8	506.5 ± 575.6	<0.01
<b>CK-MB</b>	19.3 ± 3.5	69.1 ± 61.7	<0.001
<b>Miyoglobin</b>	126.8 ± 120.3	210.3 ± 224.6	AD
<b>Pro-BNP</b>	4306.1 ± 10923.6	8766.5 ± 10916.6	AD
<b>CRP</b>	5.1 ± 4.4	3.8 ± 3.6	AD
<b>Fibrinojen</b>	393.7 ± 188.9	448.6 ± 152.8	AD
<b>Hemoglobin</b>	13.1 ± 2.1	13.3 ± 1.8	AD
<b>Hematokrit</b>	38.8 ± 6.0	39.8 ± 5.2	AD
<b>Lökosit</b>	11170.8 ± 3690.7	11413.1 ± 3816.9	AD
<b>EF (%)</b>	59.7 ± 8.9	52.7 ± 9.1	<0.05
<b>BUN</b>	25.5 ± 14.4	23.9 ± 10.9	AD
<b>Kreatinin</b>	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3	AD

Tablo-6’da gösterildiği gibi, MMH-AKS grubu ile NSTEMI-AKS grubu arasında; CK, CK-MB, EF değişkenleri açısından fark bulunurken diğer değişkenler arasında fark bulunamadı.

#### **Gruplarda K-SYABP ve Miyoglobin sonuçlarının karşılaştırılması**

K-SYABP’ nin , MMH-AKS ve NSTEMI-AKS’ de tanısal değerini ortaya koymak için K-SYABP sonuçları miyoglobin sonuçlarıyla karşılaştırıldı. MMH-AKS grubunda, 24 hastanın 17’sinde miyoglobin yüksek iken, K-SYABP olguların tümünde negatif saptandı. NSTEMI-AKS grubunda ise, miyoglobin düzeyleri 38 olgunun 27’sinde yüksek iken, K-

SYABP 17 kişide pozitif saptandı. Bu sonuçlara göre, MMH-AKS grubunda miyogloblin sensitivitesi %70.8 ( $17/24 \times 100$ ), K-SYABP sensitivitesi ise %0 ( $0/24 \times 100$ ) olarak bulundu. NSTEMI-AKS grubunda miyogloblin sensitivitesi %71 ( $27/38 \times 100$ ), K-SYABP sensitivitesi ise %44.7 ( $17/38 \times 100$ ) olarak bulundu.

Kontrol grubunda; miyogloblin 4 olguda yüksek iken, K-SYABP 1 olguda pozitif saptandı. Bu sonuçlara göre, miyogloblin spesifitesi %80 ( $16/20 \times 100$ ), K-SYABP spesifitesi ise %95 ( $19/20 \times 100$ ) bulundu.

Her iki göstergenin, tanısal doğruluk değerlerini ortaya koymak için “Diagnostic efficacy” oranları,  $D.E = (a+b / N)$  formülüne göre hesaplandı. (D.E: “Diagnostic Efficacy, a: Hasta grubunda ki pozitif sonuç elde edilen olgu sayısı, b: Kontrol grubunda ki negatif sonuç elde edilen olgu sayısı, N: Toplam olgu sayısı’ (Hasta + Kontrol grubu) nı simgelemektedir). Buna göre; MMH-AKS grubunda, K-SYABP için D.E: %43 ( $0+19 /44 \times 100$ ), Miyogloblin için D.E: %75 ( $17+16 /44 \times 100$ ), NSTEMI-AKS grubunda ise; K-SYABP için D.E: %62 ( $17+19 /58 \times 100$ ), Miyogloblin için D.E: %74 ( $27+16 /58 \times 100$ ) bulundu.

Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizinde; MMH-AKS grubunda “Area under the ROC curve” değeri, miyogloblin’ de K-SYABP’ e göre daha yüksek bulundu (0.52 ve 0.75,  $p=0.027$ ). Buna göre, MMH-AKS grubunda iki gösterge arasında tanısal değer açısından anlamlı bir fark vardı. NSTEMI-AKS grubunda ise her iki göstergenin “ Area under the ROC curve” değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (0.7 ve 0.75,  $p=0.45$ ). Buna göre NSTEMI-AKS grubunda, iki gösterge de, tanısal değer açısından benzer bulundu.

## TARTIŞMA

Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein'(K-SYABP) in ST yükselmeli MI'de değerinin incelendiği birçok çalışma olmakla birlikte, NSTEMI-AKS 'de tanısal değerinin incelendiği pek az çalışma vardır. MMH-AKS' daki olguların belirlenmesindeki tanısal değeri ise incelenmemiştir. Bu bakımdan çalışmamız, literatürde MMH-AKS tanısında K-SYABP'nin değerinin incelendiği ilk çalışmadır.

EUROCARDI multicenter trial çalışması( 63 ), belirtiler başladıktan sonraki ilk 6 saat içinde hastaneye başvuran ve STEMI olduğu doğrulanan hastalarda K-SYABP performansını miyoglobine üstün bulan bir çalışmadır. Çalışmamız da K-SYABP için 7 ng/ml ve miyoglobin için 76 ng/ml olarak aldığımız cut-off değerleri, bu çalışmada sırasıyla 6 ve 60 ng/ml olarak referans alınmıştır . STEMI'nün erken tanısında K- SYABP'nin miyoglobine göre daha üstün bir performans sergilediğini gösteren bazı küçük çalışmalar da rapor edilmiştir( 53,64,65 ).

Glatz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada STEMI' lı hastaların ilk 6 saatinde K-SYABP'nin tanısal değeri miyoglobin ve CK-MB' den anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma tamamen STEMI lı hastalar üzerinde yapılmış bir çalışma olup K-SYABP'nin cut-off değeri 5.0 ng/ml , miyoglobin için 60 ng/ml olarak alınmıştır. Bu değerler, bizim çalışmamız da kullanılan cut-off değerlerinin altında olup, test sonucunu daha duyarlı kılmış olabilir.

Okamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (66) STEMI'lü hastalarda semptomların başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde; serum K-SYABP, miyoglobin ve CK-MB aktivite değerleri karşılaştırılmış (ROC eğri analiziyle), sonuç olarak AMI' nün erken tanısında; K-SYABP ve miyoglobinin CK-MB aktivite 'ye göre daha fazla tanısal öneme sahip olduğu

gösterilmiştir. Bu çalışmada K-SYABP için cut-off değeri 6.2ng/ml, miyoglobin için 50 ng/ml, CK-MB için ise 25 U/L olarak kabul edilmiş ayrıca K-SYABP ölçümü için ELISA yöntemine başvurulmuştur. Bu yöntem ile testin analiz süresi 90 dakikalık bir zamanı gerektirir. Bu süre de AKS hastaları için oldukça uzun bir süredir. Çalışmanın sonucunda bu sürenin önemi üzerinde durularak, daha kısa sürede K-SYABP ölçümünün yapılabileceği, yeni tekniklerin ( point-of-care) kullanılması gereği üzerinde durulmuştur. Çalışmamız da ise K-SYABP ölçümü için 15 dakika içerisinde sonuç veren kromatografik immünoassay yöntemi üzerine kurulu bir Point-of Care (POC) testi kullanılmıştır.

Ghani ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli başka bir çalışmada (67) CK-MB kütle ve cTn-I veya T ölçümüne ait ROC eğrisi altında kalan alanın, hem K-SYABP hem de miyoglobinden daha büyük bir değere sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, AMI erken tanısında K-SYABP ve miyoglobinin yeterli bir sensitivite ve spesifite göstermediklerini ortaya koymaktadır. Ayrıca bu sonuçlar, AMI erken tanısında CK-MB kütle ve cTn-I veya T'nin önce ki çalışmalarda ortaya konmuş tanısal performansı ile ilgili bilgilerle gelişmektedir( 68,69 ). Ancak bu çalışmada, hastanede ki gecikme süresini de dikkate almak gerekir. Çünkü Ghani ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada , hastalar ortalama olarak 3-4 saat fazla süreyle hastanede bekletilmiştir. Bu nedenle, çalışmanın sonuçları semptomların başlamasından sonraki 7-8 saat sonraki değerleri referans alınarak yapılmıştır. Oysa ki, hem K-SYABP hem de miyoglobinin diğer kardiyak markerlere göre daha erken saatlerde kanda tespit edildiği bilinen bir gerçektir. Çalışmamız da, hastaların acile başvuru sırasında kanları alınarak kardiyak göstergelerinin ölçümleri yapılmıştır.

İshii ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, içerisinde NSTEMI-AKS hastalarının da bulunduğu çalışma grubunda, K-SYABP'nin NSTEMI-AKS olgularında tanısal bir değer taşıdığı ayrıca 6 ay içerisinde gelişen kardiyak olayları öngörmede K-SYABP'nin cTn-T' den daha fazla prediktör değer taşıdığı gösterilmiştir(70). Çalışmamızda da NSTEMI-AKS

tanısında K-SYABP önemli bir gösterge olarak bulunmuş olup, İshii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak çalışmamız da MMH-AKS vakaları da incelenmişti. İshii ve arkadaşlarının çalışmasında da K-SYABP için alınan cut-off değerleri önceki çalışmalarla benzerdi.

Aşağıda, AMI 'lü hastalardaki plazma K-SYABP ve miyoglobin'in tanısal performanslarını karşılaştıran çeşitli çalışmaların özeti sunulmuştur (Tablo-7 )

**Tablo-7 S-YABP ve Miyoglobin' in AMI' de ki tanısal performansını açıklayan çalışmalar**

Referans	Merkez sayısı	Hasta sayısı	AMI' lü hastalar ( % )	Semptom başlangıcı ( saat )	Area under ROC curve S-YABP	Area under ROC curve Myoglobin
Ishii et al.1997(91)	1	165	60	3-12 (ort.3.5 )	0.898	0.782
Glatz et al.1997(85)	4	312	54	1.5-8 (ort.3.3)	0.901	0.824
Okamoto et al.2000(88)	1	189	74	0-12 (ort.4.0)	0.921	0.843
Ghani et al.2000(89)	3	460		3-7 (ort.?)	0.80	0.73

Nakata T ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (71) K-SYABP, AKS' ların erken tanısında ve erken dönemdeki advers olayların tespitinde diğer kardiyak göstergelere göre daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. İlk 6 saat içinde K-SYABP' nin; acil yatış ,erken risk belirleme, girişimsel tedaviyi belirlemede ki prognostik önemi üzerinde

durulmuştur. ROC eğri analizinde ilk 6 saat içindeki hastalarda performans sırası yüksekten düşüğe olacak şekilde sırasıyla; K-SYABP, miyogloblin ve CK-MB olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada; AKS tanısı olarak değerlendirilen hasta grubu içinde; Akut MI, UAP ve Stabil koroner arter hastalıklı grupların yanısıra, 15 kişide yanlış pozitif test sonucu verebilecek; kalp yetmezlikli, akut miyokardit'li, non-iskemik KMP'li, non-kardiyak hastalığı olan (bunların ikisi renal disfonksiyonlu) hastalar da mevcuttu. Bizim çalışmamızda da 1 kontrol hastasında K-SYABP sonucu yüksek bulundu fakat test sonucunu etkileyecek bilinen bir durumu yoktu. Nakata ve arkadaşları' nın çalışmasın da, çalışmamız da olmayan, ağrı zamanı 12-48 saat olan 8 olgu ve 48 saatten daha uzun süre sonra olan 2 olgu daha bulunmaktaydı. Ayrıca, AKS tanısını koymada referans alınan K-SYABP cut-off değeri 6.2 ng/ml idi. Bu çalışmada ROC eğri analizi ile AKS tanısında K-SYABP için uygun cut-off değeri 9.5 ng/ml, miyogloblin için 110 ng/ml ve CK-MB için 8 U/L tarif edilmiştir. AMI' lü hastalarda ise K-SYABP için uygun cut-off değeri 13 ng/ml, miyogloblin için 93 ng/ml değerleri belirtilmiştir. Sonuç olarak, gerek K-SYABP için çalışmada referans alınan cut-off değerinin, hastalıkla ilgili olan uygun değeri karşılamaması gerekse tanıda yanlış pozitif sonuçlara yol açan klinik durumların bu çalışmadaki varlığı ve olgu sayısının az olması Nakata ve arkadaşlarının çalışmasını dezavantajlı kılmaktadır. Çalışmamızda, test sonucunu etkileyecek yukarıda adı geçen hastalıklar çalışma dışı bırakılmıştı. Ayrıca bizim çalışmamız da K-SYABP için cut-off değeri 7 ng/ml ve miyogloblin için 76 ng/ml olarak alınmıştı. Bu sonuçlar çalışma sonucumuzun farklı çıkmasına neden olabilir. Nakata ve arkadaşlarının K-SYABP için referans aldığı 6.2 ng/ml cut-off değeri, başka çalışmalarda da referans alınmıştı (Tanaka T(45),Yoshimoto K(59) ve Ohkura Y(72) ).

Suzuki M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (73) K-SYABP' nin AKS' da, ilk 3 saat içinde CK-MB, cTn-I veya T ve miyogloblin' den bağımsız olarak ilk 30 günlük sürede gözlenen advers olaylar' (reküran MI, ani ölüm) da bir prediktör olduğu üzerinde



durulmuştur. Bu çalışmada STEMI' lü 32 olgu ve NSTEMI' lü 58 olgu olmak üzere toplam 90 olgu araştırıldı. NSTEMI'lü olguların 32' sinde (%55 duyarlılık ) K-SYABP pozitif bulundu. Bizim çalışmamızda ki STEMI'lü olgularda K-SYABP duyarlılığı %44.7 bulunmuştur. Bu rakamlar farklılıklar gösterse de Suzuki ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olan durumlar söz konusuydu: Birincisi, olgularda ilk 3 saat içinde ölçülen kardiyak göstere sonuçlarına göre kritikler yapılmıştı. Bizim çalışmamızda ise hastalığının ilk 12 saat içinde ki hastalar değerlendirilmiştir. İkincisi, Suzuki ve ark. NSTEMI' lü 58 hastanın 6' sında (%10.3) Killip sınıf >2 kalp yetmezlikli olan hastaları çalışmalarına dahil ettiler ve bunların da 5' inde K-SYABP pozitif idi. Bizde ise kalp yetmezlikli olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca Suzuki ve arkadaşlarının NSTEMI' lü hastalarında, bizim çalışma dışı bıraktığımız renal disfonksiyonlu (kreatinin>2 mg/dl) 8 olgu (%13.8) vardı. Bunlarında 8' inde K-SYABP pozitif idi. Tüm bu nedenlere dayanarak, çalışmamızın sonuçları bu ve bundan önceki çalışmaların sonuçlarıyla farklı çıkmış olabilir.

Çalışmamızın başlıca sınırlayıcısı, hastalık gruplarının tanısında referans aldığımız K-SYABP değerinin (7 ng/ml) kesin cut-off değerini ne ölçüde karşılayabildiğinin bilinmemesinin de yatmaktadır. Başka çalışmalar içinde geçerli olan bu duruma örnek olarak, Nakata ve arkadaşlarının çalışmasını da gösterebiliriz. Bu çalışmada AKS' lu olgular için alınan uygun cut-off değeri 9.5 ng/ml olarak bulunmasına rağmen aynı çalışmada, K-SYABP' nin testte ki cut-off değeri 6.2 ng/ml olarak alınmıştı. Benzer durum, K-SYABP dışında diğer kardiyak göstergeler için de (miyogloblin, CK-MB..) geçerli olabilir.

## SONUÇLAR

Çalışmamız da elde ettiğimiz bulgular, K-SYABP ve Miyogloblin' in NSTEMI-AKS' nün ortaya konmasındaki tanısal değerlerinin benzer olduğunu ancak K-SYABP' nin MMH-AKS olgularının belirlenmesinde ki tanısal değerinin miyogloblin' e göre belirgin düşük bulunduğunu desteklemektedir. Ancak MMH-AKS ve NSTEMI-AKS tanılı olgularda ki kesin cut-off değerinin belirlenmesi için daha fazla sayıda hasta içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

K-SYABP' nin AKS' larda ki tanısal değerini ortaya koymak için, yanlış pozitif test sonucuna yol açabilecek durumların dışlandığı AKS olgularının çalışmaya dahil edilmesi gerekir.

AKS' lar da, erken saatler de kanda yükselen K-SYABP ve miyogloblin gibi göstergelerin tanı ve tedavi açısından hızlı ve kolay ölçülmesi gerekir. Bu nedenle tanı testinin, uygun cut-off değerini referans alması yanın da geliştirilmiş bir teknik olan Point of Care (POC) testi olması gerekir.

## KAYNAKLAR

- 1-American Heart Association: Heart and Stroke Facts:1996. Statistical Supplement Dallas, American Heart Association,1996,1-3.
- 2-Collins J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodriguez E, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation. Prospective Registry of Acute Ischemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). Eur Heart J 2000;21:1450-7.
- 3-Antman EM, Braunwald E.Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P,eds. Heart Disease. ed:A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:1131-5.
- 4-Newby LK, Gibler B, Chritenson RH, Serum markers for diagnosis and risk stratification in Acute Coronary Syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 1999:147-71.
- 5-Myocardial infarction redefined -A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of Myocardial Infarction, European Heart.Journal 2000;21:18:1502-13.
- 6-Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR, Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. J Clin Invest 1978;61:1048-56.
- 7-Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation 1999;99:1671-7.
- 8-Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. Circulation 1995;92:2848-54.

- 9-Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.** Coronary artery disease progression and acute coronary syndromes:psrt 1. N Eng J Med 1992;326:242-50.
- 10-Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro JH.** Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis:evolving concepts. Circulation 1990;82:Suppl II:1147-59.
- 11-Braunwald E.**Unstable angina:an etiologic approach to management. Circulation 1998;98:2219-22.
- 12-ACC/AHA Practice Guidelines J Am Coll Cardiol** 2000;36:970-1062.
- 13-Hargarten K, Chapman PD, Stueven HA, et al.** Prehospital prophylactic lidocaine does not favorably affect outcome in patients with chest pain.Ann Emerg Med 1990;19:1274-9.
- 14-Storrow AB, Gibler BW.** Chest pain centers: Diagnosis of acute coronary syndromes. Ann Emerg Med 2000;35:449-61.
- 15-Sigurdsson E, Thorgeirson G, Sigvaldason H, et al.** Unrecognized myocardial infarction: Epidemiology, clinical characteristics and the prognostic role of angina pectoris. The Reykjavik study.An Intern Med 1995;122:96.
- 16-Braunwald E.**Unstable angina:a classification.Circulation ;1989;80:410-4.
- 17-Campeau L.**Grading of angina pectoris. Circulation; 1976;54:522-3.
- 18-Spodick DH.** Pericardial complications of myocardial infarction. n Francis GS and Alpert JS, eds. Coronary Care. Boston, Little, Brown and Co.1995:333.
- 19-Spittell PC, Spittell JA, Joyce JW.** Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection:Experience with 236 cases (1980 through 1990 ).Mayo Clin Proc 1993;68:642.
- 20-Rouan G, Lee T, Cook E.** Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or nonspecific electrocardiograms. Am J Cardiol 1989;64:1087-92.

- 21-**Pedoe-Tunstall H, Kuulasma K, Amouyel P, et al. MONICA Project. *Circulation* 1994;90:583-612.
- 22-**Perryman MB, Kerner SA, Bohlmeyer TJ, et al. Isolation and sequence analysis of a full-length cDNA for human M creatine kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;140:981.
- 23-**Wilhelm AH, Albers KM, Todd JK. Creatine phosphokinase isoenzyme distribution in human skeletal and heart muscles. *IRCS Med Sci* 1976;4:418.
- 24-**Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem* 1986;32:1568.
- 25-**Villareal-Levy G, Ma TS, Kerner SA, et al. Human creatine kinase: Isolation and sequence analysis of cDNA clones for the B subunit, development of subunit specific probes and determination of gene copy number. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;144:1116.
- 26-**Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *Int J Cardiol* 1983 ; 2: 479-92.
- 27-**Spadaro JJ, Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, et al. Paucity of subtle myocardial injury after angioplasty delineated with CK-MB. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12:230-4.
- 28-**Harrington RA, Lincoff AM, et al. CAVEAT Study. *JACC* 1995; 25: 1693-9.
- 29-**Garabedian HD, Gold HK, Yasuda, et al. Detection of coronary artery reperfusion with CK-MB determinations during thrombolytic therapy: correlation with acute angiography. *JACC* 1988; 11: 729-34.
- 30-**Apple FS. Creatin kinase isoforms and myoglobin. Early detection of myocardial infarction and reperfusion. *Coroner Artery Disease* 1999;10:75-9.
- 31-**Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43:2047-51.

- 32-**Adams JE III, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994;40:1291-5.
- 33-**Topol EJ *Acute Coronary Syndromes*, Second Edition, Chap 13:329-65.
- 34-**Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr:National Academy of Clinical Biochemistry Standards for the use of cardiac markers in coronary artery disease *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
- 35-**Fleming SM, O'byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM:False positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol* 2000;89:1212-5.
- 36-**Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Management of Patient With JACC 2002;40:366-74.
- 37-**Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al:It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20.
- 38-**Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
- 39-**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 Collage of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
- 40-**Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relationship between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.

- 41-**Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Eng J Med* 1996;335:1333-41.
- 42-**Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. In: Gersh , Rahimtoola eds. *Acute myocardial infarction*, 2 nd ed. New York: Chapman, Hall; 1996:136-62.
- 43-**Kagen L, Scheidt S, Butt A. Serum myoglobin in myocardial infarction: the 'staccato phenomenon'. Is acute myocardial infarction in man an intermittent event? *Am J Med* 1977;62:86-92.
- 44-**Glatz JFC, Van Bilsen M, Paulussen RJA, et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148-52.
- 45-**Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, et al. Serum and urinary human heart fatty acid binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991;24:195-201.
- 46-**Kleine AH, Glatz JFC, Van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992;116:155-162.
- 47-**Knowlton AA, Burrier RE, Brecher P. Rabbit heart fatty acid-binding protein. Isolation, characterization, and application of a monoclonal antibody. *Circ Res* 1989;165:981-8.
- 48-**Tsuji R, Tanaka T, Sohmiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993;41:209-17.
- 49-**Van der Lee KAJM, Vork MM, De Vries JE, et al. Long-chain fatty acid-induced changes in gene expression in neonatal cardiac myocytes. *J Lipid Res* 2000;41:41-7.

- 50-**Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha-and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2323-8.
- 51-**Glatz JFC, Van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins. Their function and physiological significance. *Prog.Lipid Res* 1996;35:243-82.
- 52-**Glatz JFC, Storch J. Unravelling the significance of cellular fatty acid-binding proteins. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:267-74.
- 53-**Panteghini M, Bonora R, Pagani F, et al. Heart fatty acid-binding protein in comparison with myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43:S157 (abstract ).
- 54-**Banaszak L, Winter N, Xu Z, et al. Lipid binding proteins: a family of fatty acid and retinoid transport proteins. *Adv Protein Chem* 1994;45:89-151.
- 55-**Young AC, Scapin G, Kromminga A, et al. Structural studies on human muscle fatty acid binding protein at 1.4 Å resolution: binding interactions with three C 18 fatty acids. *Structure* 1994;2:523-34.
- 56-**Storch J, Thumser EA. The fatty acid transport function of fatty-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:28-44.
- 57-**Schreiber A, Specht B, Pelsers MMAL, et al. Recombinant human heart-type fatty acid-binding protein as standard in immunochemical assays. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:283-8.
- 58-**Kragten JA, Van Nieuwenhoven FA, Van Diejen-Visser MP, et al. Distribution of myoglobin and fatty acid-binding protein in human cardiac autopsies. *Clin Chem* 1996;42:337-8.
- 59-**Yoshimoto K, Tanaka T, Somiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 1995;10:304-9.



**60-**Van Breda E, Keizer HA, Vork MM, et al. Modulation of fatty acid-binding protein content of rat heart and skeletal muscle by endurance training and testosterone treatment. *Eur J Physiol* 1992;421:274-9.

**61-**Glatz JFC, Van Breda, Keizer HA, et al. Rat heart fatty acid-binding protein content is increased in experimental diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:639-46.

**62-**Vork MM, Trigault N, Snoeckx LHEH, Glatz JFC, Van der Vusse GJ. Heterogeneous distribution of fatty acid-binding protein in the hearts of Wistar Kyoto and Spontaneously Hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1992;24:317-21.  
1995;10:304-9.

**63-**Glatz JFC, Hastrup B, Hermens WT, et al. Fatty acid binding protein and the early detection of acute myocardial infarction:the EUROCARDI multicenter trial. *Circulation* 1997;96:215 (abstract).

**64-**Sanders GT, Schouten Y, De Winter RJ, et al. Evaluation of human heart type fatty acid binding protein assay for early detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1998;44:A 132 (abstract).

**65-**Abe S, Saigo M, Yamashita T, et al. Heart fatty acid-binding protein is useful in early and myocardial-specific diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:I-323 (abstract).

**66-**Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of h-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:231-8.

**67-**Ghani F, Wu AHB, Graff L, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000;46:718-9.

**68**-Kragten JA, Hermens WT, Van Dieijen-Visser MP. Cardiac troponin T release into plasma after acute myocardial infarction: Only fractional recovery compared with enzymes. *Ann Clin Biochem* 1996;33:314-23.

**69**-Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997;43:1379-85.

**70**-Ishii J, Wang JH, Naruse H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43:1372-8

**71**-Tomaaki Nakata, Akiyoshi Hashimoto et al. Human Heart-Type Fatty Acid -Binding Protein as an Early Diagnostic and Prognostic Marker in Acute Coronary Syndrome. Presented in part at the Scientific Sessions 2001 of the ACC, March 2001, Orlando, USA.

**72**-Ohkura Y, Asayama K, Ishii H. Et al: Development of sandwich ELISA for the determination of human H-FABP in plasma and urine by using two different monoclonal antibodies specific for human H-FABP. *J Immunol Methods* 1995;178:99-111.

**73**-Masaru Suzuki, Shingo Hori, Shigetaka Noma et al. Prognostic Value of a Qualitative Test for H-FABP in Patients With Acute Coronary Syndrome. *In Heart J* 2005;46:601-6.