



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**UNSTABLE ANGINA PECTORIS HASTALARINDA SIGNAL PEPTIDE  
COMPLEMENT C1R/C1S, UEGF, AND BMP1 - EPIDERMAL  
GROWTH FACTOR - LIKE DOMAIN - CONTAINING PROTEİN 1' İN  
TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZAMANLIK TEZİ

Dr. Abuzer ÖZKAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

İSTANBUL-2015



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**Unstable Angina Pectoris Hastalarında Signal Peptide Complement  
C1r/C1s, Uegf, And Bmp1 - Epidermal Growth Factor - Like Domain -  
Containing Protein 1' İn Tanısal Değerinin Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abuzer ÖZKAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

İSTANBUL-2015

## TEŞEKKÜR

Eğitim süreci boyunca emeklerini hiç esirgemeyen, tecrübesi ve gayretiyle hekimlik mesleğimi şekillendiren saygıdeğer hocam, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ' e;

Beraber çalışmaktan ve tecrübelerinden memnuniyet duyduğum Acil Tıp Anabilim Dalı kıymetli hocaları, asistan doktorlar ve sağlık personeline;

Acil Tıp asistanlığımın yoğun mesailerini ve stresli nöbetlerine en az benim kadar katlanmak zorunda kalan ve desteğini esirgemeyen aileme nihayetsiz teşekkür ederim.

Dr.Abuzer ÖZKAN

## ÖZET

### UNSTABLE ANGINA PECTORIS HASTALARINDA SIGNAL PEPTIDE COMPLEMENT C1R/C1S, UEGF, AND BMP1 - EPIDERMAL GROWTH FACTOR - LIKE DOMAIN - CONTAINING PROTEIN 1' İN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Sıgnal peptide complement c1r/c1s, uegf, and bmp1 - epidermal growth factor - like domain - containing protein 1 (SCUBE1) yakın zamanda bazı çalışmalarda Akut koroner sendromun tanısında biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı unstable angina pectoris (USAP) kliniği ile başvuran hastaların; ST elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve kardiyak dışı göğüs ağrılı (NCCP) hastalardan ayırımında SCUBE1'in etkili olup olmadığını araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Çalışma grubumuz, acil servis ve kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ve akut koroner sendrom düşündüren şikayet ile başvuran hastalardan oluşmuştur. Hastalar anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve EKG bulguları ile değerlendirilerek Amerika Kardiyoloji Derneği (AHA) kılavuzlarına göre USAP, NSTEMI, ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI) ve NCCP olarak toplamda 185 hasta ve 45 sağlıklı olarak 5 gruba ayrıldı. Tüm gruplardan başvuru esnasında alınan kan örneklerinden SCUBE1 değerleri çalışıldı.

**Bulgular:** SCUBE1 değerleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ( $p = 0.630$ ). Troponin değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). USAP grubunda SCUBE1 degerleri, GENSİNİ Skorlama ve Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk skorlaması açısından kıyaslandığında anlamlı fark çıkmadı ( $p = (0.485), (0.932), (0.585)$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda SCUBE1 değerleri ile biyokimyasal parametreler ve klinik skorlamalar arasında hasta kliniğine yön verecek anlamlı bir korelasyon oluşmadı. Gruplar arasında da SCUBE1 değerleri' nin göğüs ağrılı hastalarda akut koroner sendromu (AKS) öngördürecek bir parametre olmadığını saptadık. SCUBE1' in AKS' lerde kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Koroner Sendrom, SCUBE1, GENSİNİ Skorlaması, GRACE Skorlaması.

## **ABSTRACT**

### **DIAGNOSTIC VALUE OF SIGNAL PEPTIDE COMPLEMENT C1R/C1S, UEGF, AND BMP1 EPIDERMAL GROWTH FACTOR LIKE DOMAIN CONTAINING PROTEIN IN UNSTABLE ANGINA PECTORIS PATIENTS**

**Objective:** SCUBE1 has been used as biomarker for the diagnoses of acute coronary syndrome in some recent studies. This study aim to determine whether SCUBE 1 is effective for the discrimination of patient with USAP symptoms from non ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) and non cardiac chest pain (NCCP) patient.

**Materials And Methods:** Our study group consist of the patients who comes emergency service and cardiology service outpatient clinics with complaint of possible acute coronary syndrome. We evaluated the patient with anamnesis, physical examination, laboratory and ekg findings; then divided them into 5 groups as USAP, NSTEMI, ST elevated myocardial infarction (STEMI), NCCP patient ( totally 185 patient) and healthy ones ( 45 patients ) by using criteria in the American Heart Association ( AHA) guide. We studied SCUBE 1 values with patients admission blood in all the groups.

**Findings:** There has been no significant difference between cave groups and control group ( $p = 0.630$ ). Troponin values has been found higher in the patients group with significance ( $p < 0,001$  ). We found no significant difference when we compared SCUBE 1 values in the USAP groups by using GENSINI and Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) scoring systems ( $p = (0.485), (0.932), (0.585)$ ).

**Results:** There has been no significant correlation that may change the prognosis of the patients between SCUBE 1 values, clinical scoring and biochemical parameters. We also found that SCUBE 1 is not a parameter that can predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with chest pain. More comprehensive studies should be done to use SCUBE 1 in acute coronary syndrome.

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome, SCUBE 1, GENSINI Scoring, GRACE Scoring.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	V
KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Akut Koroner Sendrom .....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir.....	5
2.3. Fizyopatoloji.....	5
2.4. Tanı .....	5
2.4.1. STEMI.....	6
2.4.2. NSTEMI.....	7
2.4.3. USAP .....	8
2.5 Tanısal Araçlar .....	9
2.5.1. Fizik muayene.....	9
2.5.2. EKG.....	10
2.5.3. Miyokart hasarının serumdaki belirteçleri .....	11
2.5.4. Görüntüleme.....	15
2.6. Risk Skorları .....	17
2.6.1. GRACE risk skoru.....	18
2.6.2. TIMI risk skarlama sistemi.....	20
2.6.3. GENSİNİ skoru .....	22
2.7. Tedavi .....	24
2.7.1. Oksijen .....	24

2.7.2. Anti iskemik ilaçlar .....	25
2.7.3. Antitrombositler ilaçlar .....	27
2.7.4. Antikoagülan tedavi.....	30
2.7.5. Koroner bypass .....	31
2.8. SCUBE1 .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
3.1. Araştırmanın Metodu.....	37
3.2. Çalışma Grubu.....	37
3.3. Dahil Edilme Kriterleri .....	38
3.4. Olgu Dışlama Kriterleri .....	38
3.5. Kontrol Grubu Dahil Etme Kriterleri .....	38
3.6. Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümleri .....	38
3.7. ELISA Prosedürü .....	39
3.8. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR .....	41
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇ .....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

## **KISALTMALAR**

**ACC** Amerikan kardiyoloji koleji

**AKS** Akut koroner sendrom

**AHA** American Heart Association

**AP** Angina pektoris

**AS** Acil Servis

**ATP** Adenin trifosfat

**CABG** koroner arter by-pass greft

**CK** Kreatin kinaz

**CK-MB** Kreatin kinaz miyokartiyal band

**DM** Diabetes Mellitus

**DMAH** Düşük molekül ağırlıklı heparinler

**EGF** Endotelyal büyüme faktörü

**EKG** Elektrokardiyografi

**EKO** Ekokardiyografi

**ELISA** Enzim bağlı immünosorbent deneyi

**ESC** Avrupa kardiyoloji derneğinin

**GRACE** Global Registry of Acute Coronary Events

**HL** Hipelipidemi

**HT** Hipertansiyon

**İ.V.** intra venöz

**KAH** Koroner Arter Hastalığı

**LBBB** Sol Dal Bloğu

**MI** Miyokart İnfarktüsü

**MRG** Manyetik Rezonans Görüntüleme



**N (n)** Hasta Sayısı

**NSTEMI** ST segment elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü

**P** İstatistiksel Olarak Anlamalı Değer

**PKG** perkutan koroner girişim

**SCUBE1** Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal Growth factor)-like domain-containing protein

**SPSS** Statistical Package For The Social Sciences

**STEMI ST** segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü

**TRITON-TIMI** Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction

**USAP** Unstabil Angina Pectoris

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1: ACC / AHA USAP Risk Sınıflaması.....</b>	<b>9</b>
<b>Tablo 2: GRACE risk skoru hesaplama tablosu .....</b>	<b>18</b>
<b>Tablo 3: NSTEMI li hastalarda GRACE risk scorlaması ve hastane içi mortalite oranları.....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 4: Hastane sonrası 6 aylık dönemde GRACE risk skorlamasına göre mortalite ..</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 5: Killip sınıflaması .....</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 6: TIMI Skor parametreleri .....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 7: TIMI skor sistemine göre mortalite yüzdesi.....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 8: Gruplar arasında hastalıkların görülme oranları .....</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 9: USAP alt grupları arasında SCUBE1, GENSİNİ ve GRACE skor değerleri ...</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 10: GRACE 6 aylık risk skorlamasına göre SCUBE1 değerleri.....</b>	<b>46</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: AKS Algoritması.....	4
Şekil 2: GENSİNİ skorlamasında damardaki lezyonun loklizasyonuna göre çarpılma katsayıları.....	23
Şekil 3: GENSİNİ skorlamasında damardaki lezyonun yüzdellik derecesine göre verilen puanlanlar .....	24
Şekil 4: Akut koroner sendromda kullanılan ilaçların etki mekanizmaları.....	28
Şekil 5: Scube 1 değerlerinin gruplara göre dağılımı .....	42

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup 2020 yılında da durumun değişmemesi beklenmektedir (1). Bu şikâyetlerin ana sebebi olarak koroner arterlerde oluşan ateroskleroz ve oluşan plak rüptürlerinin sebep olduğu akut kanlanma bozukluğu gösterilmektedir (2).

Akut koroner sendrom (AKS) miyokart kasına oksijen sunumu ve miyokart kasının oksijen ihtiyacı arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan muhtelif yakınma ve bulgulardan oluşur. Akut göğüs ağrısı ile başvuran ısrarcı (>20 dk) ST- segment yükselmesi veya yeni gelişen sol dal bloğu olan hastalar ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) olarak tanımlanır. Göğüs ağrısı veya AKS düşündürülen semptomları ile başvuran, ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayıp Elektro Kardiyografi (EKG)' de geçici ST yükselmesi, ST çökmesi veya belirgin T dalga inversiyonu olması halinde ve başlangıç troponin değerlerinin yüksek olduğu hastalar ST elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI) olarak tanımlanır. Göğüs ağrısı veya AKS eşdeğer semptomlarıyla başvuran geçici ST yükselmesi, ST çökmesi veya belirgin T-dalga inversiyonu ve biyolojik belirteçlerin yükselmediği hasta grubuna da unstable angina pectoris (USAP) olarak tanımlanır (3).

Acil veya poliklinik şartlarında başvuran hastaların değerlendirilmesi; klinik öykü, muayene bulguları, ekg ve miyokart iskemisini yansıtan biyokimyasal tetkiklerin birlikte kullanılması ile yapılmaktadır. Bu tetkik ve bulgular her ne kadar koroner arter hastalığını yakalamada hassasiyeti artırsalar da klinisyenlerin hastaları tanımlamada bazı karanlık noktaları hala mevcuttur. Bazı tetkiklerinin maliyetinin yüksek olması ve bütün sağlık kuruluşlarında bulunmaması da araştırmacıları bu alanlarda çalışmaya sevk etmektedir. Özellikle acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde; troponin T ve troponin I gibi spesifitesi ve sensitivitesi yüksek parametreler ilk sıralarda bulunmaktadır (4). Her ne kadar spesifite ve sensitivitesi yüksek olsa da, kanda tespit edebilmek için zamana ihtiyaç duyulması nedeniyle yeni ve daha kullanışlı biyokimyasal parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma faktör-5, lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 (5), yağ asidi bağlayıcı protein (6), iskemiye modifiye edici albümin ve sistemik stres belirteçlerinin (kopeptin) üzerinde çalışılan biyobelirteçlerdir (7).

Bu çalışmada kullandığımız SCUBE1 yakın zamanda bazı çalışmalarda AKS'un tanısında erken belirteç olarak kullanılmıştır (8). Embriyojenik süreçte ekspresyonu mevcut olmakla beraber; SCUBE1'in endotelyum ve plateletlerde eksprese olduğu tespit edilmiştir (9). SCUBE1 molekülleri inaktif plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır. SCUBE1'in yeni platelet endotelyal adhezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir (10).

Bu çalışmadaki birincil hedefimiz SCUBE1 'in USAP kliniği ile başvuran hastaların NSTEMI ve NCCP hastaların ayırımında etkili olup olmadığını değerlendirmektir. İkincil hedefimiz tüm AKS'lu hastalarda SCUBE1'in koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti hakkında pediktif bir biyokimyasal belirteç olup olamayacağını değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Koroner Sendrom

Hayatı tehdit eden hastalıklar arasında koroner arter hastalığı (KAH) en yaygını olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir (11). KAH hastaları karşımıza genellikle sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina, miyokart enfarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüm olarak çıkar. Acil servislerden hastaneye yatış oranları arasında göğüs ağrısı olan hastalar, tüm hasta gruplarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (12). Atipik göğüs ağrısı olan hastaların başvuruları içinde AKS kesin tanısını koymak tipik klinik bulgular ve patolojik belirtileri olmayanlarda oldukça zordur (3). Mevcut tedaviye rağmen mortalite, miyokart enfarktüsü ve hastaneye tekrar başvuru oranları yüksek düzeylerde (13).

Akut koroner sendromlar muhtelif klinik belirtileriyle oldukça yaygın görülen ortak bir fizyopatolojik mekanizmayı paylaşırlar. Patolojik tespitler, görüntülemeler ve biyolojik gözlemler farklı derecelerde örtüşen tromboz ve distal embolizasyonla birlikte ateroskleroz plağının yırtılması ve aşınmasının miyokart'ın yetersiz kanlanmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu fizyopatolojik mekanizmalar AKS'deki klinik durumların çoğunun temelini oluşturmaktadır (14).

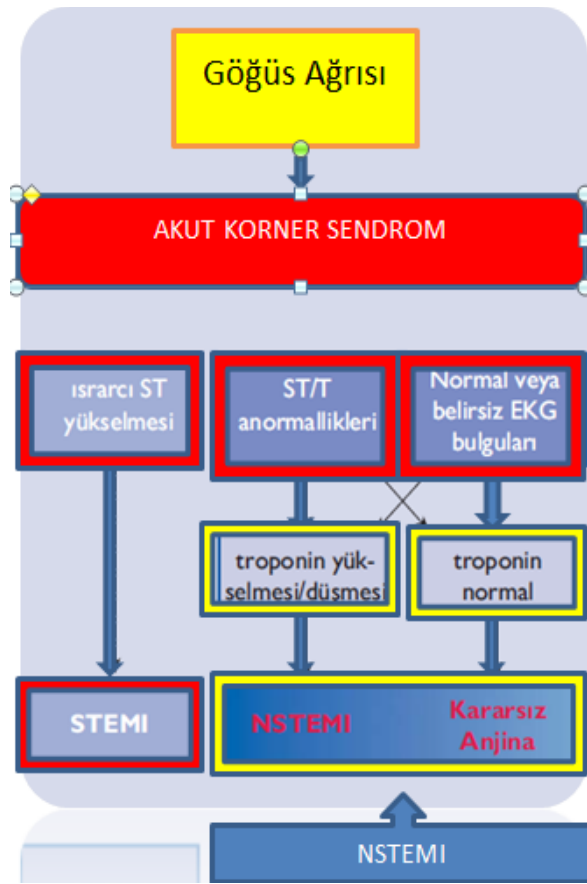
Aterosklerotik hastalığın yaşamı tehdit edici boyutunu tahmin edebilmek nedeniyle, çeşitli risk sınıflandırma ölçütleri geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalar klinisyenlerin medikal tedavi ve koroner revaskülarizasyon stratejilerine karar vermelerine olanak tanır.

Tanı ve tedavide en önemli yol gösterici klavuz göğüs ağrısı olmakla beraber ekg bulguları ve kardiyak belirteçler de sınıflamalarda kullanılmaktadır. AKS sınıflaması şekil 1 de özetlenmiştir (Şekil 1).

1. Akut göğüs ağrısı ile başvuran ısrarcı (>20 dk) ST- segment yükselmesi veya yeni gelişen sol dal bloğu olan hastaların tanısına STEMI olarak tanımlanmakta ve genellikle yeni gelişen tam tıkalı koroner arter hastalığını yansıtmaktadır. Tedavi olarak hızlı bir şekilde anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve devam eden bir koroner arter akımı sağlamaktır. STEMI hastalarının tedavisi Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 'nin

kılavuzlarında ele alınmıştır. Bu kılavuz ilk kez 2000’de yayınlanmış, daha sonra 2002 ve 2007’de güncelleştirilmiştir (3). En son olarak 2013 de son güncellemeler yapılmıştır (15).

2. Göğüs ağrısı veya AKS düşündürülen semptomları ile başvuran, ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayıp ekglerinde geçici ST yükselmesi, ST çökmesi veya belirgin T-dalga inversiyon olması ve başlangıç troponin ölçümlerinin yüksek olduğu hastalar NSTEMI olarak tanımlanır. Aynı bulgularla başvuran ve kardiyak belirteçlerin yüksek olmadığı hastaların tansına da USAP denir. Bu hastalarda yapılması gereken; iskemi ve semptomları hafifletmek, seri ekg ile hastayı takip etmek, miyokart nekrozu belirteçlerinin ölçümlerini tekrarlamaktan ibarettir (3).



Şekil 1: AKS Algoritması

## 2.2. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

Çalışmalar NSTEMI'nin STEMI'den daha sık olduğunu göstermektedir (16). Yıllık görülme sıklığı demografik olarak farklılık gösterse de 1000 kişide yaklaşık 3 kişidir. STEMI hastalarında hastanede ölüm oranları %7, NSTEMI' de %3-5 dir. Altıncı aydaki oranlar her iki hastalıkta da birbirlerine çok benzemektedir (NSTEMI'de %12, STEMI'de % 13) (17). Uzun süreli izlem sonuçları STEMI ile karşılaştırıldığında NSTEMI hastalarında ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dördüncü yılda ölüm oranlarındaki farklılık 2 kata ulaşmıştır (18). Orta ve uzun dönemdeki bu artış hastaların ek hastalıklarına bağlı olabilir. NSTEMI hastalarında komorbid hastalıkların fazlalığı göze çarpıp mortaliteyi artırma eğilimindedir. NSTEMI tedavi stratejilerinin yalnızca akut dönemle sınırlanmamalı aynı zamanda uzun süreli tedaviyi de ele alması gerekmektedir. NSTEMI'nin epidemiyoloji ve doğal seyrine ilişkin öneriler uluslararası yayınlanan klavuzlarda mevcuttur (19).

## 2.3. Fizyopatoloji

Akut koroner sendrom aterosklerozun yaşamı tehdit edici belirtisini temsil eder. Genellikle yırtılmış veya aşınmış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek, vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına oluşarak kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur (2). Karmaşık plak parçalanması sürecinde enflamasyonun önemli bir fizyopatolojik öge olduğu ortaya konmuştur. Nadiren, AKS ateroskleroz dışı bir nedene (örn: arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi) bağlı olabilir. Mevcut tedavi stratejilerinin doğru biçimde kullanılması için kırılğan plak, koroner tromboz, hasta psikososyal durum, endotel işlev bozukluğu, hızlı seyirli aterotromboz, ve miyokart hasarı gibi önemli fizyopatolojik kavramların anlaşılması gerekir. AKS'nin habercisi olan lezyonlar genellikle anjiyografik değerlendirmede ince başlıklı fibroaterom, geniş bir plak, kısa bir lümen veya bu karakteristik özelliklerin kombinasyonu şeklinde hafif belirtilerdir (20).

## 2.4. Tanı

AKS'ye bağlı göğüs ağrısı olan hastaların fizik muayene bulguları genellikle normaldir. Yaşamsal bulgularda görülebilecek anormallikler arasında hipertansiyon veya hipotansiyon, sinüs taşikardisi veya bradikardi vardır. Taşikardinin nedeni sıklıkla artmış sempatik tonus ve azalmış sol ventriküler atım volümüdür, bradikardi ise alt duvar iskemisinin sonucu olabilir. Akut iskemisi olan hastalarda ventrikül işlevleri veya



kompliyansındaki değişmeler nedeniyle, S1'de yumuşama, S2'nin paradoksal çiftleşmesi ve/veya S3 veya S4 gibi anormal kalp sesleri daha sık görülür. Akciğerlerin oskültasyonu iskeminin neden olduğu konjestif kalp yetmezliğini ortaya çıkarabilir. Bununla birlikte, bu bulgular her zaman bulunmaz, ayrıca tanısal da değildir. Göğüs duvarı duyarlılığı ile tetiklenen ağrı kas-iskelet sistemine ilişkin etiyolojiyi düşündürür. Ancak doğrulanmış MI olgularının %15'inde göğüs duvarında duyarlılık bulunduğu da bildirilmiştir. Bundan ötürü, tek başına bu bulgu miyokardiyal iskemiye dışlamak için kullanılmamalıdır (14).

Özgül tanısal bulgu olmasa da, ayrıntılı fizik bakı yapılması esastır; çünkü bu, semptomların iskemi dışı nedenlerine ilişkin ipuçlarını ortaya çıkarabilir ve sıklıkla göğüs ağrısının diğer yaşamı tehdit edici nedenlerinin tanınması ya da dışlanmasına yardımcıdır. NSTEMI'de pratik tanı yöntemi EKG'ye dayanır. EKG' de geçici ST yükselmesi, ST çökmesi veya belirgin T dalga inversiyon olması, beraberinde kardiyak nekroz belirteçlerinin yükselmesi ve diğer tanılarının dışlanması şeklindedir. Semptomların başlangıç zamanı net olarak belli ise ve hastanın kliniğinden orta veya yüksek risk AKS düşünülürüyor ise 6 saat sonra troponin düzeyinin bakılması gerekliliği vurgulanmıştır. Daha kısa süre başlangıç semptomları için başvuru anındaki troponinin 3-6 saat sonraki düşüş veya yükselişinin araştırılması önerilmiştir (21). Biyolojik belirteçler (troponinler) NSTEMI ve kararsız Anginayı birbirlerinden ayırt eder. Ayırıcı tanıları dışlamak veya değerlendirmeye dâhil etmek için görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Tanı, bulgular ve risk sınıflandırması birbirleriyle yakından ilişkilidir (3) .

#### **2.4.1. STEMI**

ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü, özellikle göğüs ağrısı ile başvuran hastanın EKG'sinde 20 dk üzerinde kalıcı ST yüksekliği veya yeni gelişen sol dal bloğu ile tanımlanan ve miyokart nekroz biyolojik belirteçlerin yükselme gösterdiği klinik bir sendromdur (22). Avrupa Kardiyoloji / ACCF / AHA / Dünya Kalp Federasyonu tanımlarında sol ventrikül (LV) hipertrofisi veya sol dal bloğu (LBBB) olmayan hastalara V2-V3 derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi olarak erkeklerde 2 mm üzerinde (0,2 mV). Kadınlarda 1,5 mm (0.15 mV) ardışık derivasyonlarda yükseklik, diğer derivasyonlarında en az 2 derivasyonda 1 mm ST yükselmesi olarak tanımlanır (23). Bu hastaların büyük çoğunluğunda EKG'de Q dalgası gelişecektir. Aynı zamanda yeni gelişmiş bir sol dal bloğu STEMI eşdeğeri olarak kabul edilmiştir. Nadiren, STEMI hastalarda çok erken fazda hiperakut T dalga değişiklikleri görülmektedir. EKG bulgularının değerlendirilmesi zor olan hastalarda triyajı kolaylaştırmak için transtorasik ekokardiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu ST

yükselmesi eşdeğerine kanıt olabilir. Ek tetkikler hastanın anjiyografi laboratuvarına hızlı şekilde ulaşması için yardımcı olabilir. Bu hastalarda mevcut en iyi biyobelirteç kardiyak troponinler olduğu kabul edilmiştir (14).

#### **2.4.2. NSTEMI**

Göğüs ağrısı veya AKS düşündürülen semptomlar ile başvuran hastaların, EKG'lerinde geçici ST yükselmesi, ST çökmesi veya belirgin T dalga inversiyon olması ve beraberinde kardiyak nekroz belirteçlerinin yükselmesi olduğunda NSTEMI tanısı konur (24). NSTEMI'nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı gelip genellikle istirahatte veya efor anında şiddetli veya hafif olarak tarif edilen göğüs ağrısıdır. Bu ağrı genellikle 10 dakikanın üzerinde sürebilir veya baskı hissi olarak tariflenir (25). NSTEMI'nin klinik tablosu çok çeşitli semptomları içermektedir. Klasik olarak birkaç klinik belirti ayırt edilmiştir. Bunlar; istirahatte uzun süreli göğüs ağrısı (>20 dk), yeni başlangıçlı angina, daha önce kararlı durumda olan anginanın yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve şiddeti giderek artan angina veya miyokart enfarktüsü sonrası angina'dır. Hastaların % 80'inde uzun süreli ağrı, geri kalan % 20'sinde ise yeni ortaya çıkmış veya hızlı seyirli angina gözlemlenir (26). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir. Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir (25). Atipik belirtiler daha çok yaşlı (>75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği (KBY) veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir. Eğer hastada göğüs ağrısı yoksa veya doğru tarifleyemiyorsa hastalığın tanınmaması ve tedavi edilmemesine yol açar (27).

Göğüs ağrısıyla gelen bu hastaların 12 derivasyonlu EKG çekimi ve yorumlanması hastanın gelişinden itibaren 10 dakika içinde yapılmalıdır (28). EKG özellikle normal veya normale yakın olduğunda tanı ve tedavi açısından zorluklar oluşabilir. Bu durumda, EKG, ilk bir saat içinde 15 veya 30 dk sonra tekrarlanmalıdır (28). Normal EKG, AKS tanısını dışlamaz ve bu hastalarda %1-6 oranında AKS ortaya çıkar (29). Ventrikül içi ileti kusurları veya sol ventrikül hipertrofisi gibi altta yatan patolojiler nedeniyle kontrol EKG'si anormal olan hastalarda tanı daha da zorlaşabilir. Bazı semptomatik özellikler KAH tanısını destekler ve hastanın tedavisini yönlendirir. Fiziksel aktiviteyle semptomlar alevlenir, istirahat veya nitrat verildikten sonra geçerse iskemi tanısı desteklenmiş olur. AKS ile uyumlu semptomlar ile gelen tüm hastalarda semptom başlangıcından 3 ila 6 saat sonra seri kardiyak troponin I ya

da T seviyelerinin özellikle bakılması önemlidir. Bu beliteçlerin yükselmesi veya düşmesi tanıyı doğrular (30). B tipi natriüretik peptid veya N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid ölçümü bazı şüpheli hastaların AKS riskini değerlendirmek için kullanılabilir (31).

NSTEMI'yi alevlendirebilen veya ağırlaştırabilen ek hastalıklar olabilir bunlar; anemi, enfeksiyon, enflamasyon, ateş, metabolik veya hormonal bozukluklar gibi klinik durumlardır. Semptomatik bir hastayla karşılaşıldığında bazı veriler KAH ve dolayısıyla NSTEMI olasılığını artırmaktadır. İleri yaş, erkek cinsiyet, pozitif aile öyküsü olması, periferik veya karotis atardamarları gibi koroner arterler dışı bölgelerde bilinen bir ateroskleroz varlığı bu faktörler arasında sayılır. Özellikle diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin varlığı ve önceki KAH belirtileri de NSTEMI olasılığını yükseltmektedir (32).

### **2.4.3. USAP**

Göğüs ağrısı veya AKS eşdeğer semptomlarıyla başvuran geçici ST yükselmesi, ST çökmesi veya belirgin T dalga inversiyon olan ve biyolojik markırların yükselmediği hasta grubudur (33). Unstabil angina pectoris tanısı koymak için en önemli araç anamnezdir. Hastaneye başvuru sebebi olarak yeni başlangıçlı angina, son dönemde artan angina veya istirahat anginası olabilir. Bu prezantasyon klinik pratikte her zaman belirgin değildir. Yakınma en sık olarak, derin, iyi lokalize edilemeyen göğüs veya kol rahatsızlığı şeklindedir. Çoğunlukla basınç, dolgunluk veya sıkışma hissi olarak tarif edilir. Ağrı çoğunlukla omuza, boyuna, çeneye ve kollara yayılır. Ağrı, stabil anginadan farklı olarak, istirahatte başlar, stres ve eforla ilişkili değildir; daha şiddetlidir ve dinlenmekle geçmez. Sublingual nitratlar, çoğunlukla geçici veya kısmi bir rahatlama sağlar. Ataklar esnasında dispne, terleme, bulantı ve anksiyete gibi semptomlar sık görülebilir. Özellikle daha önceden koroner arter hastalığı belirtileri olan hastalarda, bu faktörlerden herhangi birini içeren bir öykü, tanıyı destekler ve prognozu olumsuz etkiler. Fizik muayene çoğunlukla normaldir ve USAP tanısında major rol oynamaz. Klinik olarak 3 grupta risk sınıflaması düşük, orta ve yüksek risk olarak yapılmaktadır (Tablo 1) [15]. Ayırıcı tanıda ösefageal ağrı, kas iskelet sistemi ile ilgili ağrı, perikardit, gastrit, hipertrofik kardiyomiyopati, akciğer embolisi, plörezi, aort diseksiyonu gibi tanıları düşünmek gerekir (34).

**Tablo 1: ACC / AHA USAP Risk Sınıflaması**

<b>YÜKSEK RİSK</b>	<b>ORTA RİSK</b>	<b>DÜŞÜK RİSK</b>
Aşağıdakilerden birinin bulunması:	Yüksek risk kriterlerinin olmaması ve aşağıdakilerden birini içermesi:	Yüksek yada orta risk kriterlerinin olmaması ve aşağıdakilerden birini içermesi:
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Başvuru anında devam eden,&gt;20 dk, istirahat anginası</li><li>2. Pulmoner ödem</li><li>3. Angina + <math>\geq 1</math> mm dinamik ST değişikliği</li><li>4. Angina + yeni, yada kötüleşen raller, S3 yada MY üfürümü</li><li>5. Angina + hipotansiyon</li><li>6. Pozitif serum kardiyak biyobelirteçleri</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. &gt; 20 dk sürmüş, ancak başvuru anında devam etmeyen istirahat anginası</li><li>2. &gt; 20 dk sürmüş, ancak istirahat yada dil altı nitrat ile azalan göğüs ağrısı</li><li>3. Nokturnal angina</li><li>4. Angina + dinamik T dalga değişikliği</li><li>5. son 2 hafta içinde başlamış şiddetli angina(*)</li><li>6. Patolojik Q dalgaları yada istirahat EKG'de devam eden ST depresyonları</li><li>7. <math>\geq 65</math> yaş olması</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Angina sıklığında ve süresinde artış olması</li><li>2. Daha az egzersiz ile angina oluşması</li><li>3. Son 2 hafta-2 ay içinde başlamış angina</li><li>4. EKG'nin normal olması</li><li>5. EKG değişikliğinin izlenmemesi</li></ol>

## 2.5 Tanısal Araçlar

### 2.5.1. Fizik muayene

Fizik muayene genellikle normaldir. Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık doktoru tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları, akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri (pnömotoraks, pnömoni, plevral efüzyon vb.) dışlamaktır. Bu açıdan üst ve

alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir (3).

### 2.5.2. EKG

Göğüs ağrısı veya AKS düşündürülen semptomları olan hastalar acil servise (AS)'e geldiklerinde 12 derivasyonlu EKG'leri çekilmelidir. 2007 Kararsız Angina/NSTEMI için Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Derneği Kılavuzları: göğüs ağrısı rahatsızlığı veya AKS düşündürülen semptomları olan her hastanın AS'e başvurusundan sonra 10 dakika içinde çekilip deneyimli bir acil tıp uzmanına gösterilmesini önermektedir (23). Her ne kadar yüksek hasta sayısına sahip AS'lerin yoğun ortamında bu kılavuza tam olarak uymak zor görünüyorsa da yüksek riskli EKG bulgularını tanımakta gecikme, artmış hastane içi ölüm oranına eşlik etmektedir (35).

Acil servislerde kılavuzlara uymak STEMI'nin tanınmasındaki gecikmeleri azaltır ve hasta sonuçlarını iyileştirmektedir (36). MI olgularının yaklaşık yarısının (%13-69) ilk EKG'lerinde 'tanısal' değişiklikler (iki komşu derivasyonda  $>1$  mm yeni ST segment yükselmesi) diğer %20-30'unda yeni ST segment çökmesi veya miyokart enfarktüsü düşündürülen T dalga inversiyonu vardır (37). Diğer %10-20'sinde ST segment çökmesi veya önceki traselere benzeyen T dalga inversiyonları görülür. MI olgularının %10'unda özgül olmayan ST segment veya T dalga anormallikleriyle başvururlar. Küçük bir grubun (%1-7) ise ilk EKG'si tamamen normaldir (38, 39). Kararsız anginada ilk EKG'nin duyarlılığı iyi tanımlanmamıştır, çünkü kararsız angina klinik bir tanımdır. Ayrıca aralıklı iskemisi olan olgu semptomsuz dönemde başvurduysa ilk EKG normal olabilir. Yeni ST segment yükselmesinin akut miyokart enfarktüsü (MI) için pozitif prediktif değerleri %90'dan fazladır ve EKG'de böyle bulguları olan hastalar hemen reperfüzyon uygulanması için adaydırlar (32). Yeni ST segment çökmesi ve T dalga inversiyonlarının MI için pozitif prediktif değeri %20, kararsız angina için ise %14 ila %43 arasındadır. Akut göğüs ağrısı ve ilk EKG'sinde önceki ST-segment çökmeleri ve T dalga inversiyonlarının MI için pozitif prediktif değeri %4 civarında, kararsız angina için ise %21- 48'dir. 12 derivasyonlu ilk EKG'nin tanısal değeri klinik öykü ile birlikte değerlendirildiğinde eski traselere göre çok daha büyüktür. İlk EKG'ye bakarak yapılan risk sınıflaması AS'deki karar verme süreçlerini de iyi yönde geliştirebilir. İlk EKG,

Mİ'yi dışlayamasa da, ilk EKG'sinde iskemik bulgu olmayan veya eski EKG'lerden farksız olan kararlı angina hastalarının yakın zamanda yaşamı tehdit edici sonuçlarla karşılaşma riski düşüktür. Bunun tersine, ilk EKG'sinde yeni iskemik değişiklikleri (ST segment depresyonu veya T dalgası inversiyonu) olan hastalar, doğrulanmış MI olmasa bile kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite açısından yüksek risk taşır ve buna göre tedavi edilmelidir (32).

Standart 12 derivasyonlu EKG tekniğindeki varyasyonların AS'te AKS'nin tanınmasında duyarlılığı artırdığı bazı çalışmalarda vurgulanmıştır. Ek derivasyonlu EKG'ler-toplam 15, 18, 22 derivasyon veya 80 derivasyonlu vücut yüzeyi haritalama olarak AS'te incelenmiştir (23). Derivasyonların eklenmesi AKS tanısında duyarlılığı artırmaktadır. Bununla birlikte bugüne kadar bu tekniklerin çoğunun rutin kullanımını sağlayacak pozitif tedavi etkisini destekleyen yeterli kanıt bulunamamıştır. İstisna olarak, öyküsü MI düşündüren fakat ilk EKG'si tanısız olmayan hastalarda V7-V9 ("posterior") derivasyonların kullanılmasıdır. Bu teknik ile AKS olgularının yaklaşık %4'ünde izole posterior ST segment yükselmesi gösterilebilmektedir (19, 40). İlk EKG'nin tanısız ve prognostik değeri, oldukça dinamik bir patofizyolojik süreçte tek bir noktayı temsil etmesi nedeniyle sınırlıdır. Hastanın gelişinden sonra ilk 2-3 saat içinde alınan seri EKG'ler AKS tanısında EKG'nin duyarlılığını anlamlı olarak artırır, bu nedenle ilk EKG tanısız olmadığı halde Mİ klinik şüphesinin belirgin olduğu durumda seri EKG çekimleri gereklidir. Yeni EKG aletlerinde bilgisayar yardımıyla ST segment analiziyle birlikte sürekli 12 derivasyon EKG izlemi gözden kaçan ve saptanamayan iskemi olgularını tanıyabilir (41).

### **2.5.3. Miyokart hasarının serumdaki belirteçleri**

Kardiyak troponinler Troponin kompleksi aktomyozinin kalsiyuma bağımlı adenozin trifosfat (ATP) ile hidrolizini düzenleyen miyofibrillerin ince filamentinin ana proteindir. Troponin C. Troponin I ve Troponin T'nin kardiyak-özgül izoformları için immunoassayler geliştirilmiştir ve son zamanda çok sayıda çalışma çeşitli klinik koşullarda tanısız ve prognostik değerlerini belgelemektedir. Her ne kadar troponin çalışmasının birçok üstünlüğü olup kreatin kinaz, kreatin kinaz MB (CK-MB) ve miyoglobulin gibi önceki standart miyokardiyal belirteçlerin yerini hızla almaktadır. Özgüllüğü yüksek testler kullanıldığında hem troponin I hem de troponin T MI'dan sonra 2 saatte serumda bulunabilir fakat 6 ila 12 saate kadar her hastada yükselmeyebilir. En yüksek düzeylere 12 saatte ulaşılır ve 7-10 gün yüksek kalır, bu nedenle troponin özellikle gecikmiş başvurularda yararlı bir test haline

gelmiştir (42). Bununla birlikte, reinfarkt veya genişleyen infarktın tanısı CK-MB de yükselme veya troponin değerlerinde yeni artışında düşünülmelidir (43).

Troponinin kardiyak özgüllüğü CK-MB'den fazla olduğundan Troponin I ya da Troponin T, olası iskelet kası hasarı, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, travma, iskelet kası hastalığı veya kokain kullanımı durumlarında tercih edilecek bir belirteçtir. Herhangi bir troponin türünün yüksekliği negatif troponin testi bulunan olgulara göre CK-MB ve EKG'den bağımsız olarak artmış kardiyovasküler komplikasyon ve mortalite riskine eşlik etmektedir. Buna uygun olarak, MI'nın yeniden tanımlanması için Avrupa Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Belgesi yeni kuşak troponin testleri kullanıldığında yükselmiş kardiyak troponin değerinin zararsız olarak düşünölebileceği bir eşik değerin ayrı edilemediğini bildirmiştir. Bununla birlikte, yüksek troponin değeri önemsenmek durumundaysa da, her zaman hastanın başvurusundaki klinik bulgular kapsamında değerlendirilmelidir (44).

Tek başına değerlendirildiğinde yüksek troponin değeri izole koroner arter hastalığının varlığını belirlemez, kardiyak hücre ölümünün belirli bir nedenini ortaya koyamaz. Yüksek troponin değerleri koroner arter hastalığı olmaksızın birçok klinik durumda karşımıza çıkmaktadır. Bunlar arasında taşiaritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği, pulmoner embolizm ve sepsis de bulunmaktadır. Bunu göz önüne alarak, 2007 kılavuzları; troponini normale göre 99 persantilin üzerinde olan hastalar için miyokart nekrozu terimini önermiştir (45).

Yeni kullanılmakta olan yüksek duyarlı troponin testleri (hs-cTnT) standart testlerden 10-100 kat daha düşük troponin düzeyleri ölçebilmektedir. Standart testler ile 10.000 nekroz olmuş hücre de ölçüm yapabiliyorken bu testler 1000 hücre nekrozunda dahi pozitifleşmektedir (46). Aldous ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada göğüs ağrısı olup ST segment yükselmesi olmayan hastalarda ilk iki saat içinde bakılan hs-cTnT ile diğer troponin değerlerinin karşılaştırılmasında hs-cTnT nin daha sensitiv olduğunu tespi etmişlerdir (47).

Troponin yüksekliği ile beraber aşağıdaki ek kriterlerden en az birinin bulunması durumunda MI tanısı konmaktadır: iskemik semptomlar, yeni ST ve T dalga değişiklikleri, yeni sol dal bloğu, yeni Q dalgaları veya yeni bölgesel duvar hareket anormalliği. Troponin I ve Troponin T testlerinin test yararlılığı genellikle eşit olarak düşünölür, fakat farklılıkları vardır. Troponin T testi çeşitliliği daha az olmakla beraber, birkaç farklı Troponin I fragmanına karşı antikörlerin varlığına dayanan testler daha fazladır. Bundan dolayı Troponin I test performansında belirgin heterojenite ortaya çıkmaktadır. İki troponin testinin böbrek

yetmezliği durumundaki performansları da farklıdır. Son dönem böbrek hastaları içinde Troponin T yüksekliği bulunanların oranı Troponin I'ya göre daha fazladır ve diyalizden sonra serumda Troponin I düzeyleri düşerken Troponin T artmaktadır (48). Bu çelişkinin nedenleri tam anlamıyla açıklanamamıştır, fakat olasılıkla protein parçalanması ve farklı klirens değerleri ile başka bazı faktörlere bağlıdır. Buna karşın, Troponin I veya Troponin T testi pozitif bulunan böbrek yetmezlikli hastaların semptomlardan bağımsız olarak ve renal hastalığın tüm seyri boyunca, ölüm ve diğer kötü olaylar için testi negatif olanlara göre belirgin yüksek risk taşıdıkları tekrarlayan ve tutarlı şekilde gösterilmiştir. Bu nedenle, normal böbrek işlevleri olan hastalarla karşılaştırıldığında böbrek yetmezlikli hastalarda pozitif troponin testi koroner tıkanmayı net olarak gösterememektedir (49).

#### **2.5.3.1.1. Yanlış troponin pozitifliği olan hastalar**

- 1 Kronik veya akut böbrek işlev bozukluğu
- 2 Ağır konjestif kalp yetersizliği
- 3 Akut ve kronik hipertansiyon krizleri
- 4 Taşiaritmi veya bradiaritmiler
- 5 Akciğer embolisi, ağır pulmoner hipertansiyon
- 6 Miyokardit
- 7 İnme veya subaraknoid kanama olmak üzere akut merkezi sinir sistemi hastalıkları
- 8 Aort diseksiyonu, aort kapağı hastalığı veya hipertrofik kardiyomiyopati
- 9 Kalp kontüzyonu, ablasyonu, pacing, kardiyoversiyon veya endomiyokardiyal biyopsi
- 10 Hipotiroidi
- 11 Apikal balonlaşma sendromu (Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi)
- 12 İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz, skleroderma)
- 13 İlaç toksisitesi, (adriyamisin, 5-florourasil, herseptin, yılan zehirleri)
- 14 Vücut yüzeyinin % 30'dan fazlasını etkileyen yanıklar
- 15 Rabdomiyoliz
- 16 Kritik hastalar, özellikle solunum yetmezliği veya sepsisi olanlar



### **2.5.3.2. Kreatin kinaz (CK)**

Kreatin kinaz, yüksek enerjili fosfat gruplarının ATP'den kreatine transferinde rol alan hücre içi bir enzimdir. Enzim, M (kas) veya B (beyin) tipi olmak üzere iki subunitten oluşan bir dimerdir, böylece üç farklı izoenzim oluşur: CK-BB, beyinde daha fazladır; CKMM, büyük bölümü iskelet kasında bulunur ve CK-MB kalp kasında daha fazla oranda bulunur fakat toplam kardiyak kas aktivitesinin sadece %14-42'sini temsil eder. Bu nedenle kalbin ön plandaki enzimi aynı zamanda CK-MM'dir. CK düzeyleri koroner arter tıkanmasından sonra 4-8 saat içinde yükselir, 12-24 saat içinde zirve yapar ve 3-4 gün içinde normale döner. CK-MB izoenzimi eğrisi total CK eğrisine paralel gider, fakat zirveye erken ulaşır ve atılımı daha erken gerçekleşir. CK-MB MI tanısında etkili bir yardımcıdır (50). Fakat MI dışında yüksek CK-MB düzeyleri bulunmuş ve rutin kullanımda yerini, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan kardiyak troponinlere kaptırmıştır. Buna karşın, AS'te uyumsuz troponin düzeyi olan küçük bir olgu grubunda bile, yüksek CK-MB düzeyi bağımsız prognostik değer taşır. CK-MB testi, kardiyak olay veya kardiyak girişimden sonraki iki hafta içinde yeni veya tekrarlayan semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde de pozitif troponin varlığında infarkt genişlemesi veya reinfarkt MI tanısı için yararlı olabilir (43).

### **2.5.3.3. Miyogloblin**

Miyogloblin iskelet veya kalp kasında bulunan küçük (17,500 d), hem içeren bir proteindir. MI sonrası serum miyogloblin düzeyleri 3 saat, içinde yükselir ve hastaların % 80 ila % 100 ünde 6-8 saat yüksek kalır. Böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde 24 saat içinde bazal seviyelere iner. Miyokarttaki miyogloblin ile iskelet kası miyogloblini tam ayırım yapılamadığından yanlış pozitiflik sıktır. Çeşitli yararlılıkları olsada troponin karşısında etkinliği azalmaktadır (51).

### **2.5.3.4. Natriüretik peptit (BNP)**

B-tipi natriüretik peptit ventrikul duvarının artmış gerilimi ve basınç yüklenmesi sonucu ortaya çıkan bir norohormondur. Pro-BNP olan prekürsör molekül miyosit hücrelerinde salgılanır, ardından 76 aminoasit içeren N terminal pro BNP (NT proBNP) ve 32 aminoasit içeren BNP'ye dönüştürülür (52). Fizyolojik açıdan natriürezis yoluyla kan volümünü azaltır, periferik direnci düşürür. Bu sayede kalbin art yükü azalır. BNP yaklaşık 20 dakikada vücuttan atılır. Kanda enzimatik eliminasyona uğradığı tahmin edilmektedir. NT proBNP ise 90 dk yarı ömre sahip bir moleküldür. Bu belirteç her ne kadar kalp

yetmezliğinde sık kullanılsa da acil servislerde akut koroner sendromda troponine ek olarak kullanımı önerilmektedir. Tek başına kullanımı tavsiye edilmemektedir (52).

### **2.5.3.5. Hasta başında biyolojik belirteç testi**

NSTEMI tanısını hızlı bir şekilde netleştirip uygun tedaviyi belirlemek son derece önemlidir. Hasta başı testler biyolojik belirteç sonuçlarının en kısa sürede alınmasına olanak tanır (53). Merkezi laboratuvarların 60 dakika içinde test sonuçlarını veremediği durumlarda hasta başı troponin testi önerilmektedir (54). Bu analizlerin sonuçlarını okumak için herhangi bir özel beceri veya uzun süreli eğitim gerekmemektedir. Bu testler sağlık ekibi tarafından kısa bir eğitim sonrası uygulanıp değerlendirile bilinmektedir. Ancak çoğunlukla kalitatif olan bu testler gözle okunmakta olduğu için gözlemciye bağımlı testlerdir. Acil servislerde sayısal değerler veren optik okuyucular da vardır. Bu testlerin pozitif sonuçlarına genellikle güvenilir. Ancak kararsız KAH'den kuşkulandığında negatif sonuçlu testlerin daha sonra tekrarlanması ve konunun uzmanı bir laboratuvarında doğrulanması gerekir. Bazı çalışmalarda AKS düşük riskli grubu tanımlama açısından hasta başı biyolojik belirteç testi, bir risk skoru ve EKG'yi kapsayan hızlı bir dışlama protokolünün (2 saat içinde) güvenilir olduğunu göstermiştir (55).

## **2.5.4. Görüntüleme**

### **2.5.4.1. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri**

#### **2.5.4.1.1. Ekokardiyografi**

Kalp kapak ve duvarlarının ultrasonografik olarak hareket, akım, çap vb gibi parametrelerinin görüntülenmesi esasına dayanır. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir (56). KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Ayrıca, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati ve perikart efüzyonu da tanımlanabilir (40). AKS'den kuşkulandığı halde 12 derivasyonlu EKG'leri tanıya götürmeyen kardiyak biyolojik belirteçleri negatif olan hastalarda ekokardiyografi çok yardımcı olabilir (56).

#### **2.5.4.1.2. Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi ( KMRG )**

Manyetik rezonans görüntülemenin kardiyak yapılar üzerinde uygulanmasına dayanır. Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi (KMRG) bir çekim seansında fonksiyonel durumu, perfüzyon ve nedbe dokusu varlığını hep birlikte değerlendirebilir. Ancak bu görüntüleme tekniği henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Çeşitli çalışmalar AKS'yi tespit veya dışlama açısından manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yararlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca KMRG miyokart dokusunun canlılığını koruyup korumadığını ve miyokartiti de saptayabilmektedir (57).

#### **2.5.4.1.3. Miyokart perfüzyonu sintigrafisi**

Miyokartiyal canlılığın değerlendirilmesinde Talyum 201 veya Tc 99m SPECT (single photon emission computed tomography) ve 18F-FDG (florodeoksiglukoz) PET kullanılmakta olan nükleer görüntüleme yöntemleridir (58). Nükleer miyokart perfüzyon görüntülemenin yararlı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bu hizmetlerden 24 saat yaygın biçimde yararlanılamamaktadır. Göğüs ağrısıyla gelen hastalar arasında EKG değişiklikleri yoksa iskemi veya miyokart enfarktüsü biyolojik belirteçlerinde yetersiz olduğu durumlarda istirahatte çekilen miyokart sintigrafisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (59).

#### **2.5.4.1.4. Bilgisayarlı tomografi**

Kalp dokusunun bilgisayarlı tomografik görüntülenmesidir. İskeminin belirlenmesi için birden fazla dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı kullanılmakla birlikte bu cihaz koroner atardamarların doğrudan görüntülenmesini sağlayabilmektedir. Bu teknik KAH varlığını dışlama potansiyeline sahiptir. Çeşitli çalışmalar tarama testleri normal olduğu halde yüksek negatif öngördürücüdeğerler bildirmişlerdir. Buna göre yeterli birikimle yapılan BT anjiyografisi göğüs ağrısının AKS ve diğer nedenlerinin ayırımında yardımcı olabilir(60).

#### **2.5.4.2. İnvaziv Görüntüleme (Koroner Anjiyografi)**

Femoral yada radial arterlerden perkutan olarak girilerek klavuzaletler yardımı ile koroner arterlere kontrast madde verilip skopi eşliğinde damarların gözle görülme esasına dayanır. Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir (52). Yüksek riskli hastalarla ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısal amaçlı acil koroner anjiyografi yapılmalıdır (57). Semptomları devam eden veya tanısal EKG değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır. TIMI -3 B42 ve FRISC-243 çalışmalarının verileri kararsız koroner sendromları olan hastaların % 30-38'inde tek, % 44-

59'unda (damar çapında % 50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğunu göstermiştir (61). EKG bulguları ve bölgesel kalp duvarı hareket anormallikleri olan hastalarda koroner anjiyografi bulguları sıklıkla suçlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır. Anormal görüntüler, düzensiz sınırlar, ülserasyon, flu görüntü ve dolma defektleri gibi tipik anjiyografik görüntüler koroner atardamar içinde trombus varlığını düşündürür (62).

Damar giriş yeri uygulayıcının ustalığı ve yerel tercihlere bağlı olmasına rağmen kanama riski yüksek hastalarda klinik sonuç üzerine kanama komplikasyonlarının çok büyük etkisi nedeniyle giriş yeri seçimi önemli olabilmektedir. Femoral yaklaşıma göre radyal damardan girişin kanama riskini azalttığı gösterilmiş olduğundan uygulayıcı bu teknikle yeterli deneyime sahip olduğu takdirde kanama riski yüksek hastalarda radyal giriş tercih edilmelidir (63).

## 2.6. Risk Skorları

Mevcut hastalık halinin tariflenmesi ve klinik karar verme süreci için riskin sayısal değerlendirilmesi yararlıdır. İskemi ve kanama risklerini değerlendirme amacıyla farklı sonuçlar ve zaman dilimleri için birkaç skor geliştirilmiştir. Sonuca ilişkin risk skorları kısa ve orta vadede iskemik olayları ngren birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE (64) ve TIMI (65) risk skorları kullanılmaktadır. NSTEMI, AKS AHA klavuzunda bu skorlamalara ilaveten HEART ve HEARTS3 skorları klinisyenlerin tercihine bırakılmıştır. Klinik uygulamada basit risk skorları daha uygun ve tercih edilebilir parametrelerdir (66).

Risk skorlarında popülasyonlar, sonuçlar, zaman dilimleri, başlangıtakisemptomların karakteristik özellikler, hasta öyküsü, klinik veya hemodinamik belirtiler, EKG, laboratuvar ölçümleri ve tedaviler göz önüne alınarak belirlenen öngördürücü faktörler açısından bazı farklılıklar mevcuttur. Doğrudan karşılaştırmalara dayanan GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin yüksek doğruluktasınıflandırmasını sağlamaktadır (67). Biyolojik belirteçlerin (rn: NT-proBNP) eklenmesi GRACE skorunun ayırt edici gücünü kuvvetlendirebildiği gibi uzun vadede riskin öngörüsünü de iyileştirebilir. TIMI risk skorunun skorumlama sistemindeki yalnızca 6 değişkeni kullanarak kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür. Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasında yatmaktadır (68).

### 2.6.1. GRACE risk skoru

Klavuzlarda en çok önerilen skor sistemi olan GRACE; Uluslararası AKS kayıt sistemidir, verilerden elde edilen risk skorlama sistemidir. İlk başvuruda yani hastane içi ve hastane sonrası altı ay içerisindeki ölüm oranlarını bağımsız olarak tahmin etme olanağını sağlar (13) . Skorlama 0-258 puan arasında yapılmaktadır hesaplamada; yaş, dakika kalp hızı, sistolik kan basıncı, Killip sınıflaması (

Tablo 5). EKG de ST segment değişikliği, akut kardiyak enzimlerde yükseklik ve kardiyak arrest bulgu ve değerlerine göre hesaplanır (Tablo 2). Yüksek GRACE skorunun erken invaziv girişimde yol gösterici olduğu önerilmektedir (69).

Bu skorlama sisteminde 6 aylık mortaliteyi göstermede en önemli tahmin parametresi Killip sınıflaması ve ileri yaş olarak öne çıkmaktadır. En yüksek ölüm riskine sahip hasta grubu ise kardiyak arrest ile başvuran ve ileri yaş grubu hastalar olarak tespit edilmiştir. ST segment değişikliği ve kardiyak enzim yüksekliği olan hastaların mortalite ve morbitide yüksekliği bu gruplardan sonra dikkati çekmektedir. Hastanın hastaneye kabulünde ve taburcu olma sırasında uygulanmak üzere tercih edilecek sınıflandırma olarak GRACE risk skoru önerilmektedir (64) (Tablo 3).

**Tablo 2: GRACE risk skoru hesaplama tablosu**

<b>Yaş (yıl)</b>	
30-39	8
40-49	25
50-59	41
60-69	58
70-79	75
≥ 80	91
≥ 90	100
<b>Kalp atım hızı (bpm)</b>	
<50	0
50-69	3
70-89	9
90-109	15
110-149	24

150-199	38
> 200	46
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	
<80	58
80-99	53
100-119	43
120-139	34
140-159	24
160-199	10
> 200	0
<b>Kreatinin (mg / dL)</b>	
0.0-0.39	1
0.4-0.79	4
0.8-1.19	7
1.2-1.59	10
1.6-1.99	13
2-3.99	21
>4	28
<b>Killip sınıfı</b>	
Sınıf I	0
Sınıf II	20
Sınıf III	39
Sınıf IV	59
Başvuru sırasında kardiyak arrest	39
Kardiyak belirteçler de yükselme	14
ST-segment değişikliği	39

**Tablo 3: NSTEMI li hastalarda GRACE risk scorlaması ve hastane içi mortalite oranları**

<b>RİSK KATEGORİSİ</b>	<b>GRACE RİSK SKORU</b>	<b>HASTANE MORTALİTESİ (%)</b>
Düşük	1-108	< 1 %
Orta	109-140	= 1-3 %
Yüksek	141-372	> 3 %

Taburculuktan sonraki 6. aya kadar olan dönemdeki ikinci skorlama sisteminde ise yaş, dakika kalp hızı, sistolik kan basıncı, kreatinin düzeyine ek olarak, konjestif kalp yetmezliği, hastanede PKG veya CABG yapılmış olması, MI hikâyesi, ST segment çökmesi ve kardiyak enzim yüksekliği parametrelerine bakılır (Tablo 4).

**Tablo 4: Hastane sonrası 6 aylık dönemde GRACE risk skorlamasına göre mortalite**

Risk kategorisi	GRACE risk skoru	Taburculuktan sonraki 6. aydaki mortalite yüzdesi (%)
Düşük	1-88	<3 %
Orta	89-118	3-8 %
Yüksek	119-263	> 8 %

**Tablo 5: Killip sınıflaması**

Killip sınıflaması	Bulgu
Killip 1	Kalp yetersizliği bulgusu yok
Killip 2	S3+ Bilateral Akciğerde ½ altında ral
Killip 3	S3+ Bilateral Akciğerde yaygın ral /Akut pulmoner ödem
Killip 4	Kardiojenik şok

### 2.6.2. TIMI risk skorlama sistemi

TIMI 11B ve ESSENCE çalışmalarının bir neticesi olan TIMI skoru değişik risk gruplarındaki tedavi etkinliğini analiz etmek için uygulanmıştır (65). TIMI risk skorlamasında değerlendirilen parametreler; başvuru sırasında, 65 yaş veya üstünde olmak, KAH için en azından 3 riskfaktörüne sahip olmak, (hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara, aile öyküsü), önceden bilinen %50'den fazla koroner darlığa sahip olmak, son 24 saatte en azından 2 kez Angina atağı geçirmek, son bir hafta içinde aspirin kullanımı, yükselmiş kardiyak enzim seviyeleri, EKG'de ST-segment değişikliği bakılan parametrelerdir (

Tablo 6). Yüksek TIMI risk skoru (örneğin,  $\geq 3$ ) olan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), trombosit GP IIb / IIIa inhibitörü ve invaziv girişim tedavilerinin büyük bir yararı vardır (70).

### 2.6.2.1 TIMI risk skorum sistemi puanlama

TIMI risk skoruna göre, 0-2 puan düşük risk, 3-5 puan orta risk, 5-7 puan aralığı ise yüksek risk skoru olarak değerlendirilmektedir. Yüksek risk skoru hesaplanana hastalarda ölüm, yeni veya tekrarlayan MI ve revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi insidansında artış gözlenmektedir (65) (Tablo 7).

**Tablo 6: TIMI Skor parametreleri**

<b>TIMI Skor parametreleri</b>	<b>Puan</b>
Yaş>65	1
Yeni gelişen ST değişikliği	1
KÂH için>3 risk faktörü	1
Bilinen $\geq$ %50 koroner stenoz, post MI, PTCA ve CABG	1
Son 24 saatte $\geq$ 2 Anginal atak	1
Son 7 gün içinde ASA alımı	1
CK-MB ve / veya Kardiyak Troponinler de yükselme	1

**Tablo 7: TIMI skor sistemine göre mortalite yüzdesi**

<b>TIMI skor değeri</b>	<b>Mortalite</b>
0-1	%4,7
2	%8,3
3	%13,2

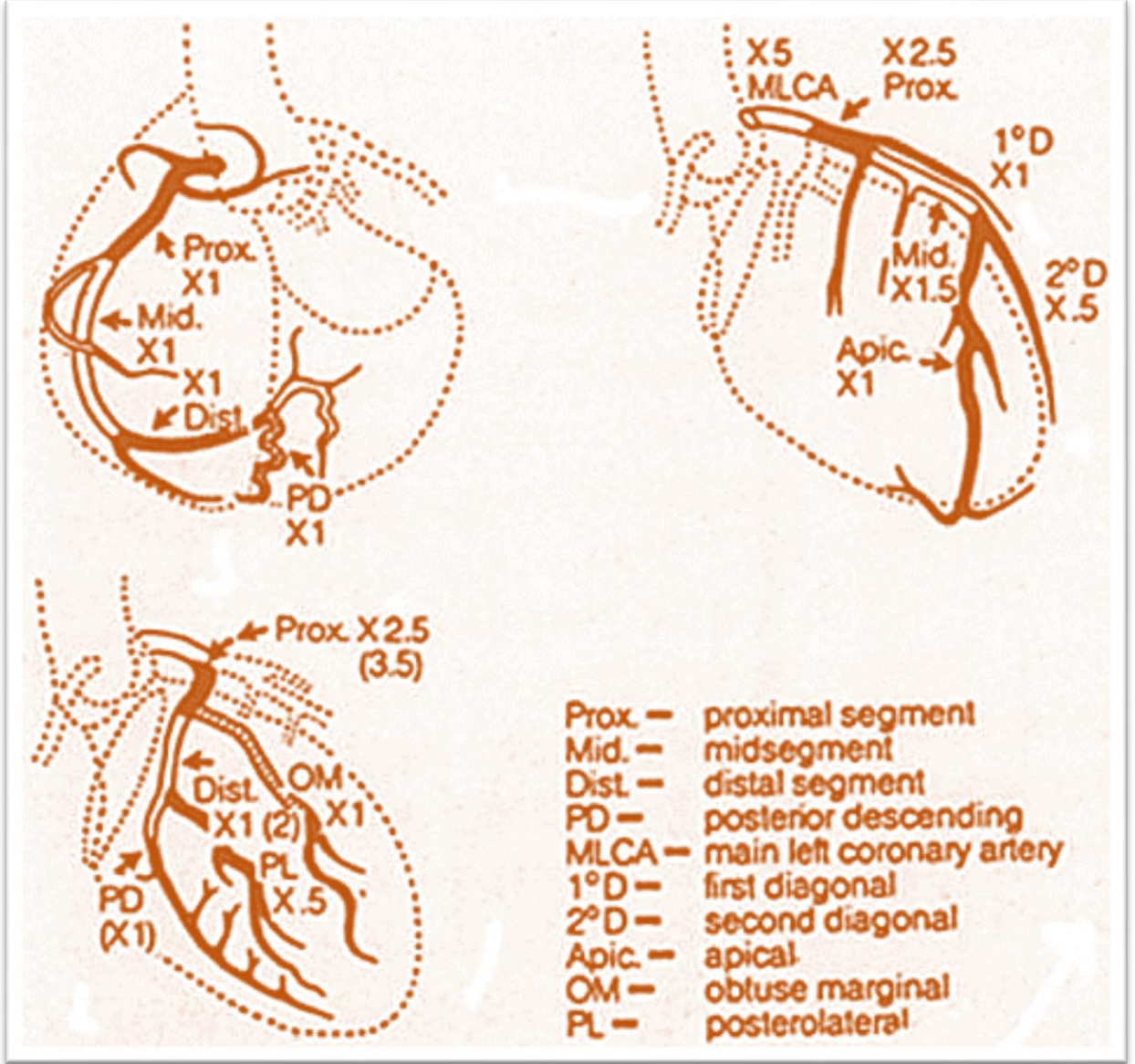


4	%19,9
5	%26,2
6-7	%40,9

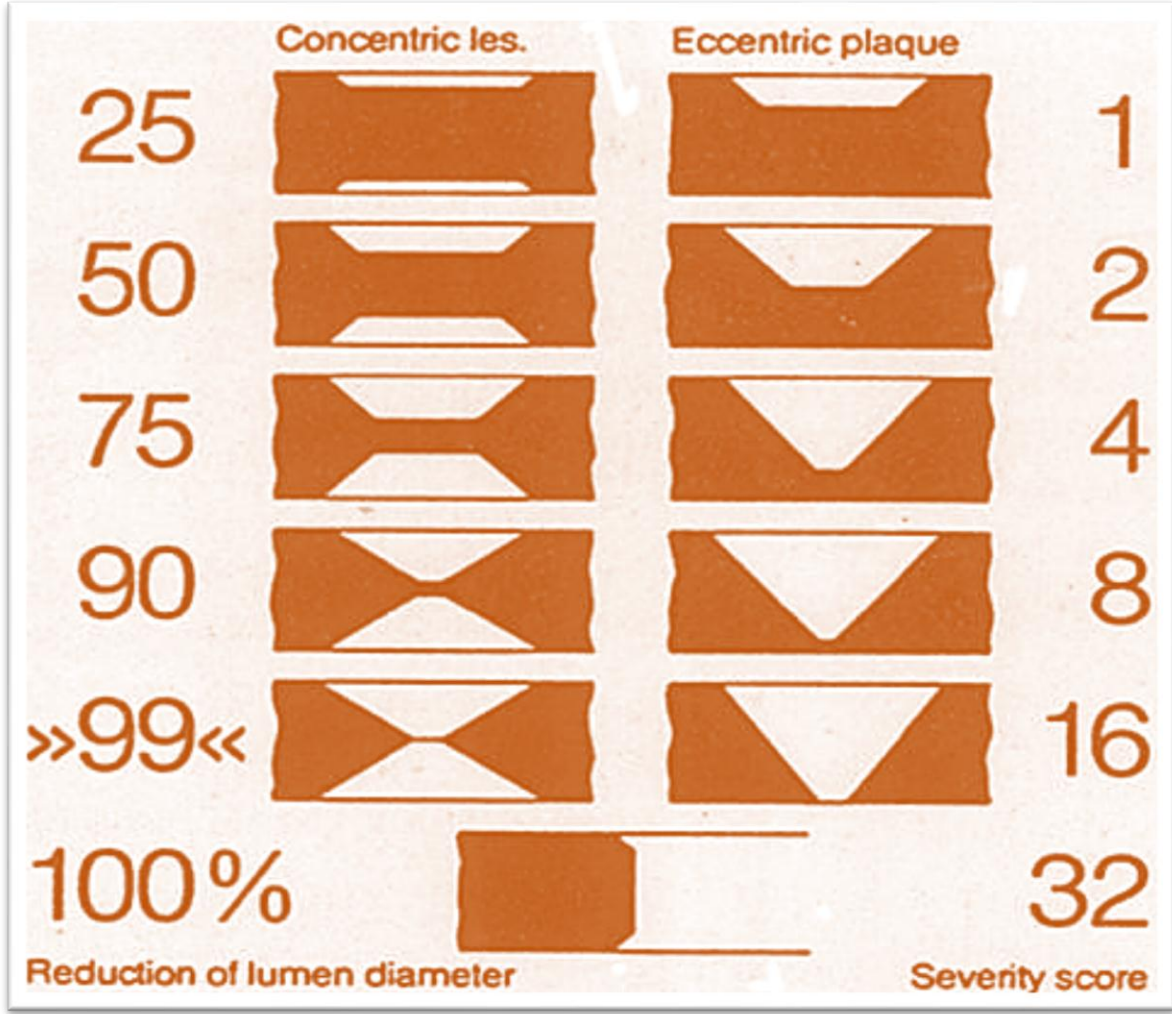
### 2.6.3. GENSİNİ skoru

GENSİNİ skoru, koroner anjiyografi sonrası koroner arter hastalığının yaygınlığını ve şiddetini belirlemek için koroner arterlerdeki darlığın damar çapına oranı ve darlığın bölgesi dikkate alınarak hesaplanan bir skora yöntemidir (71).

Damar lümen çapındaki <% 25, %26-50, %51-75, %76-90, %91-98, % 99 ve % 100'lük darlıklar, sırası ile 0, 1, 2,4, 8, 16 ve 32 olmak üzere darlık skoru verilir (Şekil 3) . Bu darlığın kardiyak perfuzyondaki önemine göre belirli katsayılarla çarpılarak hesaplanır (Şekil 2). Bu katsayılar Sol Ana Koroner Arter (LMCA)  $\times 5$ , Sol Ön İnen Arter (LAD) proksimali için  $\times 2,5$ , Sirkümfleks Arter (Cx) proksimali için  $\times 1,5$ , Ön İnen Arter orta segmenti için  $\times 1,5$ , Sağ Koroner Arter (RCA), Ön İnen Arter distali, birinci diyagonal dal ve marginal dallar için  $\times 1$ , posterolateral dal ve diğer yan dallar için  $\times 0,5$  olarak belirlenmiştir. Tüm damarlardaki darlıklar için, ayrı ayrı darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılır ve çıkan sayılar toplanarak elde edilen rakamlar GENSİNİ skorunu oluşturur (72).



Şekil 2: GENSİNİ skorlamasında damardaki lezyonun loklizasyonuna göre çarpılma katsayıları



Şekil 3: GENSİNİ skorlamasında damardaki lezyonun yüzdellik derecesine göre verilen puanlar

## 2.7. Tedavi

### 2.7.1. Oksijen

Oksijen desteği hastanın hastaneye başvuru esnasında hızlı şekilde değerlendirilmelidir. Siyanoz olan hastalarda, arteriyel oksijen saturasyonu % 90 ın üzerinde olacak şekilde desteklenmelidir. Solunum sıkıntısı olmayan hastalara başvuru esnasında ilave oksijen tedavisinin faydası gösterilememiştir. Oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda ilave oksijen kullanımı artmış koroner vasküler direnç, düşük koroner kan akışı ve mortalide artma ile sonuçlanabilir (15).

## 2.7.2. Anti iskemik ilaçlar

Antiiskemik ilaçlar ya miyokartın oksijen talebini (kalp hızını, kanbasıncını, ön yükü düşürerek veya miyokartın kasılma yetisini zayıflatarak) azaltmakta ya da (koroner vazodilatasyonu tetikleyerek) miyokarta giden oksijen miktarını artırmaktadır.

### 2.7.2.1. Beta blokerler

Beta blokerler rekabet yoluyla dolaşımdaki katekolaminlerin miyokartüzerine etkilerini engellemekte ve kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma yetisini azaltarak miyokartın oksijen tüketimini azaltmaktadır (73).

STEMI ve kararlı Angina hastalarıyla yapılan erkendönem çalışmalardan  $\beta$ -blokerlerin yararlı etkilerine ilişkin kanıtlarede edilmiştir (74). İki çift-kör randomize çalışma kararsız Anginada plaseboyla  $\beta$ -blokerleri karşılaştırmıştır (38). 2001 ila2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki NSTEMI / kararsız angina hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE kayıtlarında, doktorları tarafından beta bloker tedavisi almak üzere seçilen hastaların hastanede ölüm oranları (risk için düzeltmeler yapıldıktan sonra) %34 oranında azalmıştı (%6,9'dan %3,9'a  $p < 0.001$ ) (75). Sistematik bir gözden geçirme, akut veya kuşkulanan miyokart enfarktüsü olgularında erken dönemde  $\beta$ -bloker kullanımının hastanede yatanların ölüm oranlarını düşürmede yararlı olduğuna ilişkin kesin kanıtlar bulamamış, mevcut kanıtların ilk 8 saat içinde AKS belirtileri gösteren hastalara  $\beta$ -bloker vermeyi desteklemediği sonucuna varmıştır (36).

Beta bloker verme girişimi çoğunlukla STEMI hastalarında yürütülmüş olan bir Çin çalışmasına (COMMIT Miyokart enfarktüsünde klopidogrel ve metoprolol çalışması) dayanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna (%3,9;  $P < 0,0001$ ) göre metoprolol grubunda metoprolol anlamlı derecede daha yüksek (% 5,0) kardiyojenik şok oranlarına neden olmuştur. COMMIT çalışma verilerini dışlayan bir duyarlılık analizi hastane hastalarında mortalitenin riskini  $\beta$ -bloker kullanımı lehine değiştirmiştir (76).

### 2.7.2.2. Nitratlar

Nitratlar miyokart önyükü ve sol ventrikül diyastol sonu volümde azalmaya ve sonuçta miyokartın oksijen tüketiminde azalmaya yol açan venodilatatör etkilerle ilişkilidirler. Nitratlar ve benzer ilaç sınıflarının (sindoniminler gibi) tedavideki yararları periferik ve koroner dolaşım üzerine etkileriyle ilişkilidir. Ayrıca, nitratlar hem normal hem de aterosklerotik koroner atardamarları genişletmekte ve koroner kollateral kan akışını hızlandırmaktadır. Trombosit agregasyonunda inhibe etmektedirler (77).

Devam eden ağrı ile gelen NSTEMI'li hastalar dilaltı nitrogliserin 3 doz, her 5 dakikada bir almalıdırlar (0,3 -0,4 mg ). Eğer 24 saat içinde sildenafil ya da vardenafil almadıysa ve 48 saat içinde tadalafil kullanmadıysa uygulanabilir (78).

Hastaneye kabulü gerektiren NSTEMI hastalarında semptomların giderilmesi ve ST çökmesinin düzelmesi açısından intravenöz (i.v.) nitratlar dilaltı nitratlardan daha etkilidir. Yan etkiler oluşmadıkça (kayda değer baş ağrısı ve hipotansiyon) semptomlar (Anginaya da nefes darlığı) geçene kadar doz artırımı yapılır. Kronik nitrat tedavisinin kısıtlanması, hem uygulanan doza hem de tedavinin süresiyle ilişkili bir tolerans sorunudur. Aşırı vazodilatasyon ve kan basıncında kritik düzeyde düşüş riski nedeniyle fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil veya tadalafil) alanlara nitratlar verilmemelidir (15).

### **2.7.2.3. Kalsiyum kanal blokerleri**

Kalsiyum kanal blokerleri damar genişletici ilaçlardır. Ayrıca, bazıkalsiyum kanal blokerleri atriyoventriküler ileti ve kalp hızını doğrudan etkilemektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin farklı kimyasal yapıda farklı farmakolojik etkilere sahip üç alt sınıfı mevcuttur [dihidropiridinler (nifedipin), benzodiyazepinler (diltiazem) vefenilettilaminler (verapamil gibi)]. Her bir alt sınıfa ait ilacın vazodilatasyon neden olma, miyokart kasılma yetisini azaltma ve atriyoventriküler iletiyi geciktirme dereceleri farklı farklıdır (79).

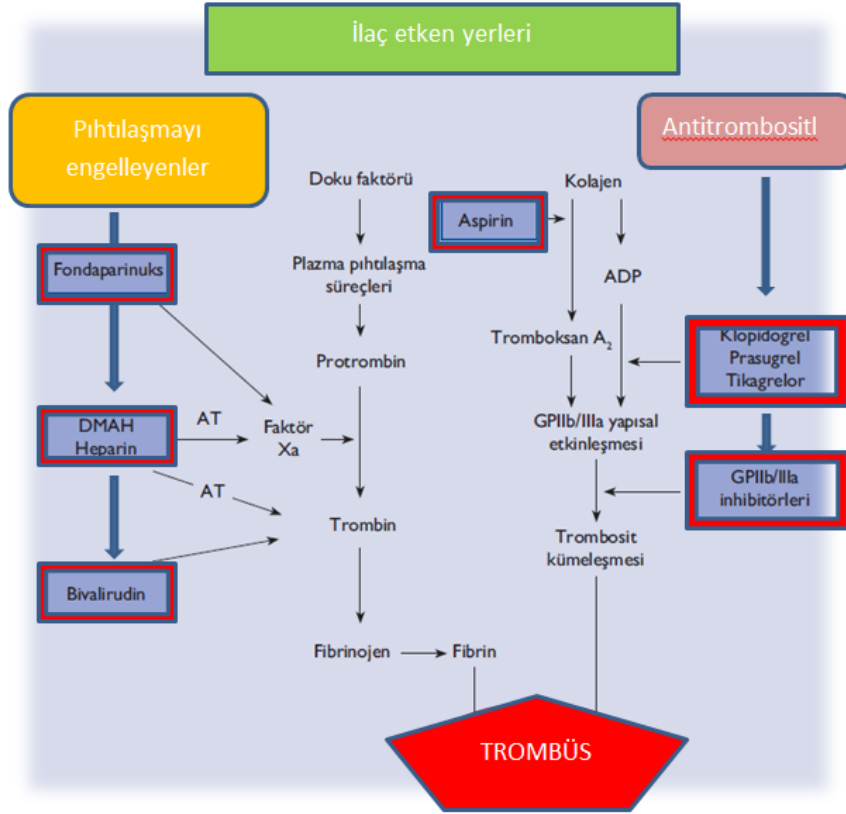
Nifedipin ve amlodipin periferik atardamarlarda en yüksek, diltiazem ise minimal vazodilatasyona neden olmaktadır. Alt sınıfların hepsi denk düzeyde koroner vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu nedenle vazospastik Anginada kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmektedir (80). Semptomların giderilmesinde diltiazem ve verapamil benzer etkinlik göstermekte ve beta blokerlere eşdeğer olduğu görülmektedir. Yalnızca küçük çaplı randomize çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin NSTEMI hastalarının prognozu üzerine etkisi araştırılmıştır. Dihidropiridinlere ilişkin verilerin çoğu nifedipin çalışmalarından elde edilmiştir. Hiçbiri miyokart enfarktüsü veya sonrasında ikincil korunma üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir. Ancak HINT (Hollanda Üniversiteler arası Nifedipin/Metoprolol çalışması) metoprolole göre nifedipinle daha fazla sayıda reenfarktüs oluşumu nedeniyle nifedipin kesilmiş, ilacın daha fazla zarar verme eğilimi erken dönemde engellenmiştir (81). Aksine, Danimarka Çalışma Grubunun Miyokart enfarktüsünde Verapamil Çalışmalarında (DAVIT-I ve DAVIT-II) en büyük yararı sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kişilerde gözlenmek üzere verapamilin ani ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu ve total mortalitede önemli azalmalara yol açtığı gösterilmiştir (39). Diltiazem çalışmalarında da benzer eğilimler

görülmüştür. Beta blokerlerin aksine kalsiyum kanal blokerleriyle bir sınıf etkisi görünmemektedir (3).

### **2.7.3. Antitrombositer ilaçlar**

Trombositlerin aktifleşme ve daha sonra kümeleşmesi damarıçindeki trombüslerin çoğalıp yayılmasında baskın bir rol oynadığı için trombosit agregasyonu AKS tedavisinin önemli hedeflerindedir (Şekil 4). Hem akut iskemik komplikasyonlar hem de yinelenen aterotrombotik olayların gelişme riskini azaltmak amacıyla NSTEMİtanısı konduğunda mümkün olduğu kadar erkenden antitrombositer tedaviye başlanmalıdır (67).

Trombositlere etki eden her biri farklı etki mekanizması olan üç sınıf ilaç grubu bulunmaktadır. Bunlar aspirin, P2Y12 inhibitörleri ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleridir. Aspirin (asetilsalisilik asit), tromboksan A2 oluşumunu engelleyip trombositlerin fonksiyonlarını kalıcı biçimde inhibe eden siklooksijenazları (COX-1) hedeflemektedir. Ancak etkili tedavi ve koroner trombozun engellenmesini sağlamak için ek tamamlayıcı trombosit kümeleşme yollarını inhibe edilmelidir. Trombosit P2Y12 reseptörüne ADP'nin bağlanması, damar hasarına karşı ilk trombosit yanıtını güçlendirerek trombositlerin etkinleşmesi ve kümeleşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. P2Y12 reseptör antagonistleri AKS için önemli tedavi araçlarıdır. Klopidoğrel ve prasugrel gibi tiyenoipridin grubu önilaçlar P2Y12 reseptöre geridönüşsüz bağlanan moleküller oluşturmak üzere aktif biçimde biyolojik dönüşüme uğramaktadır. Pirimidin türevi yeni bir ilaç sınıfından olan tikagrelor biyolojik dönüşüme uğramaksızın, ADP sinyal iletisini ve trombositlerin aktivasyonunu antagonize edip geri dönüşlü olarak P2Y12'e bağlanır. İntravenöz yolla verilen GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri (absiksimap, eptifibatit ve tirofiban) trombosit kümeleşmesinin son ortak yolağını hedefler (57).



Şekil 4: Akut koroner sendromda kullanılan ilaçların etki mekanizmaları

### 2.7.3.1. Aspirin

Aspirin (asetilsalisilik asit), tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunu engelleyip trombositlerin fonksiyonlarını kalıcı biçimde inhibe eden siklooksijenazları (COX-1) inhibe eder. AKS'de 162 - 325 mg aspirinin en kısa sürede verilmelidir. STEMI hastalarında mortaliteyi tek başına %23 oranında azaltmaktadır (14).Yapılmış çalışmalara göre kararsız Anginalı hastalarda aspirin ölüm veya yinelenen miyokart enfarktüsünün görülme sıklığını azaltmaktadır (19). İntravenöz yolla verilen aspirin alternatif bir uygulama olmasına rağmen çalışmalarda araştırılmamış olup her yerde uygulanmamaktadır. Günlük 75-100 mg'lık idame dozu daha yüksek dozlar kadar etkin olup, hastaların % 1'e varan bölümünde ilacın bırakılmasını gerektirebilen daha düşük bir gastrointestinal intolerans riskine sahiptir. Nadiren (< % 0.05) aspirine karşı alerjik yanıtlar (anafilaktik şok, deri döküntüsü ve astmatik reaksiyonlar) gözlenmektedir. Seçili hastalarda duyarsızlaştırma seçeneği söz konusudur. Aspirin COX-1'i güvenilirlikle inhibe ettiğinden, ilaca uyumsuzluğun tedavi planlamasına yardımcı olabileceği durumlar dışında etkilerinin izlenmesi gerekmemektedir. İbuprofen gibi steroid yapısında olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAII'ler) geridönüştü olarak COX-1'i bloke edebilir,



geridönüşsüz olarak aspirini inhibe ederek COX-2 inhibisyonu yoluyla potansiyel protrombotik etkilere yol açar. Sonuçta iskemik olayların riskini artırabildiklerinden steroid yapısında olmayan antienflamatuar ilaçlardan kaçınılması gerekir (82).

### **2.7.3.2. P2y12 reseptör inhibitörleri**

#### **2.7.3.2.1. Klopidoğrel**

Klopidoğrel trombosit reseptörlerinde ADP'yi inhibe ederek trombosit agregasyonunu önler. Antiagregan etkilerini, ADP'nin trombositlerdeki reseptörlerinin özellikle P2Y12 komponentine bağlanmasını inhibe ederek gösterir (44). P2Y12 reseptörüne geri dönüşsüz bağlanan Klopidoğrel bir ön ilaçtır (83). Aktif moleküller oluşturmak üzere aktif biçimde biyolojik dönüşüme uğramaktadırlar. Bugün klopidoğrel en popüler P2Y12 inhibitörü olarak, AKS ve PKG uygulanan hastalarda kısa ve uzun vadeli etkinliği gösterilmiştir (84). Çalışmalar akut vakalarda erken PKG yapılacaksa hastalara 600 mg klopidoğrel verilmesini tavsiye etmektedir. Diğer hasta gruplarında tedavi yüklemesi dozu Perkütan koroner girişim planlanan hastaya işlemten en az altı saat önce 300 mg klopidoğrel verilmesi önerilmektedir. İdame tedavisi günlük 75 mg'dır (85).Yapılan çalışmalr düzensiz klopidoğrel kullanımının kardiyovasküler risk oranını artırdığını göstermiştir (86).

#### **2.7.3.2.2. Prasugrel**

Prasugrel tiyepiridin grubu P2Y12 reseptöre geri dönüşsüz bağlanan moleküllere dönüşen bir ön ilaçtır. Prasugrel'in iki aşamadan geçerek aktif metaboliti oluşur (83). Birinci metabolik aşama yalnızca plazma esterazlarına gerek duyarken, karaciğerdeki ikinci aşamaya CYP izoenzimleri aracılık etmektedir (83). Prasugrel, klopidoğrel'e göre daha hızlı ve sürekli bir trombosit inhibisyonu sağlamaktadır. (PKG) uygulanacak hastalarda, 60 mg yüklemesi ve 10 mg/gün idame şeklinde tedaviye devam edilmesi tavsiye edilmektedir (87). PKG düşünülen NSTEMI ve STEMI hastaları ile yapılan TRITON-TIMI - 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) çalışmasında, prasugrel ve ASA ile ikili tedavi alan hastalarda, klopidoğrel ve ASA tedavisine oranla kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI ve ölümcül olmayan inme de anlamlı derecede azalma izlendiği tespit edilmiştir (88).



### **2.7.3.2.3. Tikagrelor**

P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü bağlanan, yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir aktif ilaçtır. P2Y12 inhibisyonunun düzeyi plazma tikagrelor düzeyi ve daha düşük oranda da metabolitiyle belirlenmektedir. Prasugrel veya klopidoğrel ile karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk ve tutarlı biçimde başlar. Ayrıca, ilaç kesildiğinde trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır (44). Tedavi olarak 180 mg yükleme dozu takiben 90 mg/günde iki kez uygulanması çalışmalarda gösterilmiştir. Tikagrelorun klopidoğrelle nazaran TIA oluşumunu engellemede daha etkili olduğu gösterilmiştir (89).

### **2.7.3.3. Glukoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri**

İntravenöz yolla verilen GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri (absiksimab, eptifibatit ve tirofiban) trombosit kümeleşmesinin son ortak yolağı olan fibrinojenin bağlanmasını önlerler. Avrupa PKG klavuzuna göre absiksimab için kanıt düzeyi Klass I B, tirofiban ve eptifibatit için ise kanıt düzeyi Klass IIa B'dir. KAG öncesinde GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir (61).

### **2.7.4. Antikoagülan tedavi**

Trombin oluşum ve/veya aktivitesini engellemek ve dolayısıyla trombüle ilişkili olayları azaltmak için USAP ve NSTEMI tedavisinde antikoagülan tedavi kullanılmaktadır.

#### **2.7.4.1. Standart heparin (UFH)**

Standart heparin preparatı, içinde bulunan moleküllerin üçte biri antitrombine bağlanan ve antitrombinin faktör Xa'yı inhibe etme sürecini hızlandıran bir pentasakkarit dizini içermektedir. UFH dozu hastaların kilolarına göre düzenlenmektedir. Başlangıçta dozu 60-70 IU/kg bolus olarak (en yüksek doz 5000 IU), ardından 12-15 IU /kg/saat dozunda ilk infüzyon (en yüksek doz 1000 IU/saat) uygulanır. Hedeflenen aPTT düzeyi 50-75 saniye olup normal değerinin 1,5-2,5 katı olması etkili tedaviyi gösterir (44).

#### **2.7.4.2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)**

Anfraksiyone heparin molekülünün kontrollü depolimerizasyonu sonucunda DMAH elde edilmektedir. Standart heparinin molekül ağırlığı (MA) 12000-15000 dalton olmasına rağmen, DMAH'in 4000-6500 daltondur. Molekül ağırlıklarına göre dengeli anti-Xa ve anti-

Ila aktiviteye sahip olan bu bileşiklerin, molekül ağırlıkları arttıkça anti-IIa aktiviteleri de artmaktadır. DMAH'ler UFH'ye göre birkaç avantaja sahiptir. Özellikle deri altı uygulamadan sonra hemen hemen tamamen emilirler, proteinlere daha az bağlanırlar, trombosit aktivasyonu daha düşük düzeyde olduğundan, daha çok öngörülebilir doz-etki ilişkisine sahiptirler (44). DMAH günde iki kez subkutan olarak uygulanır. Tedavinin etkinliği anti-Xa seviyesine göre değerlendirilmesine rağmen. Hastalarının en uygun anti-Xa aktivitesinin düzeyi hâlâ yeterince tanımlanmamıştır (61).

#### **2.7.4.3. Fondaparinux**

Faktör Xa inhibitörüdür. Antitrombine geri dönüşümlü olarak bağlanarak faktör Xa'nın koagülasyonunu inhibe eder. Bütün heparin gruplarında bulunana antitrombin bağlayıcı dizine yapısal olarak benzeyen yapay bir pentasakkarit türevidir. Subkutan yolla verilir ve ortalama 17 saat yarılanma ömrüne sahip olduğundan günde tek doz uygulanır. AKS'larda 2,5 mg'lık dozlarda günde tek doz fondaparinux kullanılması önerilmektedir. Böbrek yoluyla atılan bir ilaç olup böbrek yetmezliği olan özellikle kreatinin klirensi < 20 mL/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır (90).

#### **2.7.4.4. Bivalirudin**

Doğrudan trombine (faktör IIa) bağlanarak trombinle tetiklenmiş fibrinojenin fibrine çevrim sürecini bloke eder. Fibrine bağlanmış trombinin de serbest trombinin de etkisizleştirir. böbreklere atılan Bivalirudinün takibi pıhtılaşma testleriyle değerlendirilir. NSTEMI hastalarında Perkutan girişim uygulamasına kadar 0,1 mg/kg i.v. bolus, ardından infüzyon olarak 0,25 mg/kg/saat dozunda bivalirudin verilmesi önerilmektedir (91).

#### **2.7.5. Koroner bypass**

Daralmış veya tıkalı damara vücudun başka bir yerinden alınan damar ile bypass (köprüleme) yapılmasına denir. Hastalarda erken invaziv perkutan koroner girişim (PCI) için endikasyonlar şunlardır.

- 1 İstirahat veya tekrarlayan Angina veya iskemi olanlar
- 2 Yoğun tıbbi tedaviye rağmen düşük seviyeli faaliyetleri olan hastalar
- 3 Artmış kardiyak biyobelirteçli (TnT veya TnI) hastalar
- 4 Yeni veya muhtemelen yeni ST segment depresyonu olanlar
- 5 Angina pectoris veya yeni ya da kötüleşen belirtiler olması

- 6 Mitral yetersizliği oluşması
- 7 Noninvaziv testlerden Yüksek riskli bulgular olması
- 8 Hemodinamik instabilite
- 9 Sürekli ventriküler taşikardi
- 10 6 ay içinde Perkütan koroner girişim ihtiyacı
- 11 Önceki KABG hikâyesi
- 12 Yüksek riskli puanı (örneğin, TIMI, GRACE) olması
- 13 Azalmış sol ventrikül fonksiyonu (LVEF az% 40) olması

Aynı zamanda koroner arter baypas grefti USAP / NSTEMI hastalarda eger ana koroner arter hastalığı (KAH> % 50 darlık) varsa önerilir. Üçdamar hastalığı olan ve LVEF düşük olan hastalarda, Proksimal Sol Ön İnen ikidamar hastalığı ve azalmış LV fonksiyonu olan hastalarda perütan revaskülarizasyonun yeterli olmadığı kişilerde de endikedir (92).

## 2.8. SCUBE1

SCUBE1, SCUBE gen ailesinden olup memelilerde SCUBE1, SCUBE 2 ve SCUBE 3 olarak üç farklı formu tespit edilmiştir (93). SCUBE genleri ağırlıklı olarak Fare embriyogenezi sırasında gonadlar, gelişmekte olan dokular, merkezi sinir sistemi, dermomyotome, dijital mezenkim ve uzuv tomurcuklarında tespit edilmiştir (94). Aynı zamanda çeşitli araştırmalarda SCUBE1 in Farelerin gelişimi sırasındaki endotel ve yetişkin endotelial hücrelerden salgılandığı gösterilmiştir (95, 96) (97)

SCUBE gen ailesinin bir üyesi olan SCUBE1 (signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1). Memelilerde üç farklı izoformu vardır. Bu gen ailesi SCUBE bir hücre yüzeyi glikoproteini kodlar. SCUBE, bir amino-terminal sinyal peptidini, EGF-benzeri tekrarlayan dokuz adet karboksil terminalinden oluşur. Bu protein, trombositler ve endotel hücrelerinde salgılanır ve vasküler biyolojisinde önemli bir rol oynayabildiği tahmin edilmekte. Ayrıca erken embriyogenez süresince hücre yüzey proteini olarak tespit edilmiştir (98).

Aktiflenmemiş trombositlerde alfa granüller içinde depolanan SCUBE1 molekülleri, trombin aracılıklı uyarılan ve aktiveşen trombosit yüzeyine transloke olur (93). Çözünebilen küçük parçacıklar olarak salgılanır ve trombüs içine katılır. Aktiflenmiş ve organize trombuslar içinde fibrinden zengin alanlarda yoğun şekilde gösterilmiştir. Aterosklerotik

lezyonların subendotelyal matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır (98).

Aktive trombositlerde P-selektinin yüzeyde ekspresyonu sonucunda SCUBE1'in de yüzeyde ekspresyonu tespit edilmektedir (98). SCUBE1 birikimi immunohistokimyasal olarak Aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde saptanmıştır. SCUBE1'in aminoterminaldeki EGF benzeri tekrarlar ve karboksil CUB fragmanları glutatyon S-transferazla yapışkan etkileşime aracılık eder. SCUBE1, fibrinojen, vWF ve fibronektini içeren ECM komponentinin proteinlerindedir (94). CUB alanı PDGF ailesinin iki yeni üyesi olarak tanımlanmış olup proteolitik ayrılmada gereklidir ve SCUBE1 sekrete edilir edilmez, proteolitik ayrılma için substrat olabilecektir. Amino ve karboksil uçlarının eklenmesi sırasıyla FLAG ve Myc ikili bir epitopuyla işaretlenmiş SCUBE1 HEK-293 T hücrelerinden eksprese edilir (94).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Metodu**

Bu çalışmamıza acil servis ve kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti veya AKS düşündürülen terleme, nefes darlığı, bulantı, karın ağrısı, bayılma, açıklanamayan yeni başlayan veya artan efor dispnesi gibi angina eşdeğer semptomlar ile başvuran 220 hasta ve 45 sağlıklı vaka dahil edildi (27). Hastaların gruplara göre dağılımı; USAP (grup 1, n 55) NSTEMI (grup 2, n 55 ), STEMI (grup 3, n 55) ve NCCP (grup 4, n 55) idi. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 7' sinin kan değerlerine ulaşamadığından, 2 tanesi koroner anjiyografiyi reddettiğinden, 2' si dış merkeze sevk edildiğinden, 6 tanesinin alınan kan örneklerinin bekleme süresi uzadığından, 18 tanesinin altta yatan ciddi koroner hastalığı veya sonuçları etkileyebilecek yan hastalıkları mevcut olduğundan toplamda 35 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Grupların son hali USAP (44) NSTEMI (50) ,STEMI (45), NCCP (46) ve sağlıklı kontrol (grup 5) (45) olmak üzere toplam 230 vaka çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma kontrollü prospektif olarak planlandı. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 71306642-050.01.04- Sayılı kararıyla onay alındı.

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve gönüllülere çalışmanın amacı ve yapılacak işlem hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı.

#### **3.2. Çalışma Grubu**

Çalışma grubumuz: Acil servis ve kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalardan oluşmuştur. Hastalar anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve ekg'si değerlendirilerek Amerika Kardiyoloji Derneği (AHA) klavuzlarına göre USAP, NSTEMI, STEMI ve NCCP olarak 4 gruba ayrıldı. NSTEMI ve USAP gruplarına klinik olarak GRACE skorlaması yapıldı. USAP ve NSTEMI puanlara göre: Düşük 1–108, Orta 109–140, Yüksek 141-372 olarak kendi içinde sınıflandırıldı. Hasta gruplarında acil servise başvuru anında SCUBE1 değerinin ve diğer kan parametrelerinin ölçümü için kan testleri alınıp çalışıldı. Koroner anjiyografi yapılan hastalardan anjiyografi sonrası GENSİNİ skorlaması yapılarak puanlamaları kaydedildi. GENSİNİ skoru USAP, NSTEMI ve STEMI olan gruplarda 0-19 arası olanlar hafif (1) 20 ve üzeri olanlar ciddi (2) olarak kendi içinde de sınıflandırıldı (99).

### 3.3.Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üzeri göğüs ağrısı veya aks eşdeğer semptomları ile başvuran hastalar
2. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve gönüllü olgular
3. Koroner anjiyografiyi onamı alınmış ve anjiyografiyi kabul eden hastalar

### 3.4. Olgu Dışlama Kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar
2. Çalışmayı reddeden hasta ve sağlıklılar
3. Geçmiş bir ayı içinde pulmoner emboli, iskemik inme, derin ven trombüsü, periferik arter embolisi, pnömoni, akut koroner sendromlar, geçici iskemik atak gibi iskemik hastalıklar, akciğer ödemi, hemorajik inme, ciddi kalp kapak hastalıkları, miyokartit, endokardit, CABG, koroner perkütan girişimler, Serum kreatinini  $>2,5$  olan böbrek yetmezliği, karaciğer enzim yüksekliği olan hepatitler, kanser hastaları, hematolojik hastalıklar, romatolojik hastalıkları olan hastalar
4. Mevcut psikiyatrik problemi olan bireyler
5. Gebelik hikâyesi ya da yakın zamanda doğum yapmış olan kadınlar
6. Koroner anjiyografi için risk teşkil edip anjiyografi planlanmayan hastalar

### 3.5. Kontrol Grubu Dahil Etme Kriterleri

Özgeçmişinde alkol, uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanım hikâyesi olmayan, vücudunda travmatik yara ve iz bulunmayan, son 3 ay içerisinde cerrahi operasyon geçirmeyen, yakın zamanda trafik kazası gibi ciddi travma hikayesi olmayan, kardiyak bir hastalık hikâyesi bulunmayan sağlıklı bireyler dâhil edildi.

### 3.6. Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümleri

Çalışmaya dâhil edilen SCUBE1 ölçümleri için serum eldesi (serumda yapılan testlerde ve oto analizörlerde kullanılan ) sarı kapaklı separatör jel içeren tüpler (SST)' e kan örnekleri alındı. Alınan biyokimyasal kan örneği 10-20 dk. bekletilerek 3000 devirde 10 dk. santrifüj edildikten sonra -30 derece soğutucu dolapta muhafaza edildi. Ölçümlerin yapılmasından önce örnekler oda sıcaklığında erimeleleri beklendi. Tesler SCUBE1 Human Signal Peptide, Cub And Egf-Like Domain Containing Protein 1, Elisa Kıt, Bioassay

Techlonology Laboratory, Katolog No: E3142hu. Crystal Day Biotech Co. Ltd. China.) test marker'ı ELISA çalışılması yapıldı. Çıkan test sonuçları hastaların diğer parametreleri ile karşılaştırıldı.

### **3.7. ELISA Prosedürü**

Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısına getirildi. 7 adet standart kitin içersinden çıkan 480 ng/ml 'lik stok standartın seri dilüsyonu ile elde edildi. Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 50 'ser µl eklendi. Sonra standartların üzerlerine 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Standartlar mikropalağa pipetlendikten sonra sırasıyla serum örnekleri, her bir kuyucuğa 40 µl olacak şekilde pipetlendi. Serum örneklerinin üzerlerine sırasıyla 10 µl SCUBE-1 Antibody ve 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Mikropalağın üzeri kapatılarak 37 C° de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kit içesinde bulunan 30X lik yıkama solusyonu hazırlandıktan sonra, ELISA plate yıkayıcıda 350 µl de 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 50'şer µl Chromogen Solution A ve Chromogen Solution B pipetlendi. 10 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl Stop Solusyon eklendi. Mikropalak 10 dakika içersinde 450 nm absorbansda okundu.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS-20 (Statistical Package For Social Sciences) paket programıyla hesaplandı. Kategorik değişkenler, ortalama, ortanca, en küçük, en yüksek ve yüzdelik değerler hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada Ki-Kare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım şartı sağlamayan gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal Wallis testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı olanlar Dunn testi ile ikili karşılaştırıldı. kategorik olan değişkenler için Ki-Kare testiyle sonuçların anlamlılığı incelendi. Değişkenler arası ilişkilerin hesaplanması için Spearmen korelasyon testi uygulandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

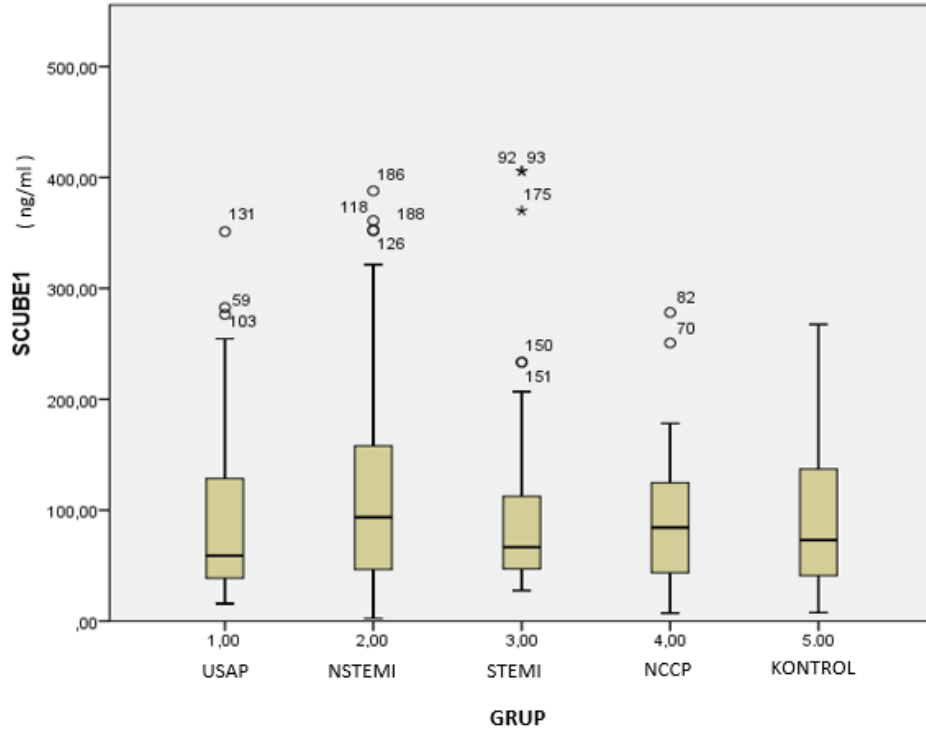
## 4. BULGULAR

Çalışmaya 128 (69%) erkek ve 57 (31%) bayan olmak üzere toplam 185 hasta alındı. Kontrol grubunda ise 12 (27%) erkek 33 (73%) bayan olmak üzere 45 gönüllü alındı.

Hasta ve kontrol grubunda yaş aralıkları: Hasta grubunda (n = 185) ortalama  $58 \pm 13$ , en küçük 18 en yüksek 84 olarak bulundu. kontrol grubunda (n:45)  $38 \pm 16$ . en küçük 17 en yüksek 71 olarak bulundu. SCUBE1 değerleri ile grupların tamamında yaşlar arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ( $p = 0.464$ ).

Çalışma verilerimizde SCUBE1 in gruplara göre, Grup 1 de ortalama  $94 \pm 84$  ng/dl, en küçük 15 ng/dl en yüksek 351 ng/dl, grup 2 de ortalama  $118 \pm 98$  ng/dl, en küçük 2 ng/dl en yüksek 387 ng/dl, grup 3 de ortalama  $103 \pm 94$  ng/dl en küçük 27 ng/dl en yüksek 400 ng/dl, grup 4 te ortalama  $91 \pm 59$  ng/dl, en küçük 7 ng/dl en yüksek 278 ng/dl olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ( $p = 0.630$ ) (Şekil 5).





**Şekil 5: Scube 1 değerlerinin gruplara göre dağılımı**

Troponin T değerlerinde grup 1’ de ortalama  $57 \pm 10$  ng / ml, en düşük 32 ng / ml, en yüksek 84 ng / ml grup 2’de ortalama  $61 \pm 14$  ng / ml, en düşük 32 ng / ml, en yüksek 87 ng / ml. grup 3’ te ortalama  $62 \pm 12$  ng / ml, en düşük 36 ng / ml, en yüksek 89 ng / ml, grup 4’te ortalama  $50 \pm 16$  ng / ml, en düşük 18 ng / ml, en yüksek 84 ng / ml. grup 5 ‘te ortalama  $38 \pm 16$  ng / ml, en düşük 17 ng / ml, en yüksek 71 ng / ml olarak hesaplandı. troponin değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Ayrıca grup 1,2 ve 3’ ün troponin değerleri grup 4’ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ), grup 1, grup 3’ten anlamlı düşük ( $p < 0.001$ ), grup 1, grup 2 den anlamlı düşük tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

CK-MB değerleri Grup 1’de ortalama  $20 \pm 8$  u/l, en düşük 11 u/l, en yüksek 43 u/l. Grup 2’de ortalama  $34 \pm 35$  u/l, en düşük 1 u/l, en yüksek 176 u/l. Grup 3’te ortalama  $60 \pm 106$  u/l, en düşük 4 u/l, en yüksek 500 u/l. Grup 4’te ortalama  $13 \pm 8$  u/l, en düşük 1 u/l, en yüksek 27 u/l Grup 5’te ortalama  $15 \pm 6$  u/l. en düşük 3 u/l, en yüksek 24 u/l olarak hesaplandı. CK-mb grup 2 ve 3 grup 4’ ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ) grup 2 ve 3 grup 5’ ten anlamlı yüksek olarak hesaplandı ( $p < 0.001$ ).

Sistolik kan basıncı değerleri: Grup 1 ortalama  $134 \pm 19$  mm/hg, en düşük 96 mm/hg en yüksek 194 mm/hg. Grup 2 ortalama  $153 \pm 33$  mm/hg, en düşük 90 mm/hg, en yüksek 234 mm/hg. Grup 3 ortalama  $134 \pm 31$  mm/hg en düşük 91 mm/hg en yüksek 208 mm/hg Grup 4 ortalama  $124 \pm 27$  en düşük 80 mm/hg en yüksek 192 mm/hg Grup 5 ortalama  $116 \pm 21$  mm/hg en düşük 80 mm/hg en yüksek 159 mm/hg olarak hesaplandı. Grup 2, grup 4' ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ). Grup 2, grup 3 ve 5' ten anlamlı yüksek hesaplandı ( $p < 0.001$ ).

Nabız değerleri: Grup 1 ortalama  $72 \pm 11$  vuru/dk, en düşük 50 vuru/dk en yüksek 96 vuru/dk. Grup 2 ortalama  $80 \pm 17$  vuru/dk, en düşük 52 vuru/dk, en yüksek 148 vuru/dk. Grup 3 ortalama  $78 \pm 13$  vuru/dk, en düşük 30 vuru/dk, en yüksek 117 vuru/dk. Grup 4 ortalama  $77 \pm 10$  vuru/dk en düşük 50 vuru/dk en yüksek 98 vuru/dk. Grup 5 ortalama  $66 \pm 11$  vuru/dk en düşük 49 vuru/dk en yüksek 86 vuru/dk olarak hesaplandı. Nabız değerlerinde grup 2,3 ve 4 grup 5' ten anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ).

LDL değerlerinde grup lar arasında anlamlı bir fark oluşmadı ( $p = 0.136$ ).

MPV değerleri: Grup 1 ortalama  $10 \pm 0,8$  fl en düşük 8 fl en yüksek 12 fl. Grup 2 ortalama  $9 \pm 1$  fl, en düşük 5 fl, en yüksek 12 fl. Grup 3 ortalama  $9 \pm 1$  fl en düşük 7 fl en yüksek 12 fl. Grup 4 ortalama  $8 \pm 1$  fl en düşük 6 fl en yüksek 11 fl. Grup 5 ortalama  $8 \pm 1$  fl en düşük 6 fl en yüksek 10 fl olarak hesaplandı. MPV; Grup 1, 2 ve 3 grup 5' ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ), grup 1, 2 ve 3 grup 4' ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ), grup 1 ve 3 grup 4' ten anlamlı yüksek olarak hesaplandı ( $p < 0.001$ ).

Hemoglobin değerleri: Grup 1 ortalama  $13$  gr/dl  $\pm 1$  en düşük 7 gr/dl en yüksek 17 gr/dl. Grup 2 ortalama  $13 \pm 2$  gr/dl, en düşük 7 gr/dl, en yüksek 16 gr/dl. Grup 3 ortalama  $13 \pm 2$  gr/dl en düşük 9 gr/dl en yüksek 17 gr/dl Grup 4 ortalama  $13 \pm 1$  gr/dl en düşük 12 gr/dl en yüksek 15 gr/dl Grup 5 ortalama  $13 \pm 1$  gr/dl en düşük 12 gr/dl en yüksek 14 gr/dl olarak hesaplandı. Hemoglobin sonuçlarına göre Grup 3 Grup 4' ten anlamlı yüksek olarak hesaplandı ( $p = 0.011$ ).

Nötrofil değerleri Grup 1, 2 ve 3 Grup 5' ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ). Lenfosit değerleri Grup 1,2 ve 3 Grup 5' ten anlamlı düşük ( $p < 0.001$ ). WBC değerleri Grup 2,3 ve 4 Grup 5' ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ) Grup 1 Grup 2 ve 3' ten anlamlı düşük ( $p < 0.001$ ) Grup 3, Grup 2 ve 4' ten anlamlı yüksek ( $p < 0.001$ ) . Pct değerleri Grup 1, Grup 5' ten

anlamli yuiksek ( $p < 0.033$ ), Grup 1, Grup 4'ten anlamli yuiksek hesaplandi ( $p = 0.033$ ). Kreatinin sonuclari grup 1,2,3 ve 4 grup 5' ten anlamli yuiksek ( $p < 0.001$ ). Grup 1, grup 3'ten anlamli duisuk hesaplandi ( $p < 0.001$ ). PDW degerleri Grup 1, Grup 2,3,4,5'ten anlamli duisuk ( $p < 0.001$ ), Grup 2, grup 3,4 ve 5' ten anlamli duisuk ( $p < 0.001$ ). AST degerleri Grup 2 ve 3 grup 4' ten anlamli yuiksek ( $p < 0.001$ ). Grup 2 ve 3 grup 5'ten anlamli yuiksek ( $p < 0.001$ ), Grup 1, grup 3 ten anlamli duisuk saptandi ( $p < 0.001$ ). ALT degerleri grup 1 ve 3 grup 5'ten anlamli yuiksek ( $p < 0.001$ ). Grup 1 ve 3 Grup 4' ten anlamli yuiksek saptandi ( $p < 0.001$ ). RDW degerlerinde anlamli fark olusmadı ( $p = 0.213$ ). PLT degerlerinde grup lar arasin da anlamli fark gorulmedi ( $p = 0.496$ ).

Calismamizda toplamda KAH tanili 40 kisi vardi. Grup 1 de 23 (52,3%) ile en yuiksek oranda ve tum KAH tanisi alan hastalar arasin da 57,5 % ile en yuiksek seviye olarak hesaplandi.

Tum gruplar arasin da DM (diabetes mellitus) tanili olanlar 42 kisi olup Grup 1 de 18 (40,9%) kisi ile en yuiksek tanili grup oldu. Tum DM olan hastalarin 42,9% si grup 1'de tespit edildi.

Sigara icenler toplamda 26 kisiydi. Grup 3' te 11 (24,4%) kisi ile en yuiksek orana sahipti. Tum sigara icenlerin 42,3% Grup 3'te bulunmaktaydi. Grup 2 de 8 (16,0%) kisi. Grup 1 de 7 (15,9%) kisi olarak hesaplandi (Tablo 8).

**Tablo 8: Gruplar arasında hastalıkların görülme oranları**

		KAH	DM	SİGARA	HL	HT	KOAH
USAP	(n/%)	23 (52,3%)	18 (40,9%)	7 ( 15,9% )	7(15,9%)	27 (61,4%)	1 (2,3%)
	Toplam (%)	57,5%	42,9%	26,9%	50,0%	40,3%	10,0%
NSTEMI	(n/%)	10 (20,0%)	11(22,0%)	8(16,0%)	7(14,0%)	23(46,0%)	1(2,0%)
	Toplam (%)	25,0%	26,2%	30,8%	50,0%	34,3%	10,0%
STEMI	(n/%)	7(16,3%)	13(28,9%)	11(24,4%)	0(0,0%)	15(33,3%)	8(17,8%)
	Toplam (%)	17,5%	31,0%	42,3%	0,0%	22,4%	80,0%
NCCP	(n/%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(4,8%)	0(0,0%)
	Toplam (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,0%	0,0%
KONTROL	(n/%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
	Toplam (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

USAP tanılı hastaları klinik olarak ayırdığımız düşük ve orta-yüksek risk gruplar arasında arasında SCUBE1, GENSİNİ skorlaması ve GRACE skorlaması açısından anlamlı fark çıkmadı sırası ile  $p = (0.485), (0.32), (0.585)$  (Tablo 9).

**Tablo 9: USAP alt grupları arasında SCUBE1, GENSİNİ ve GRACE skor değerleri**

USAP		SCUBE1	GENSİNİ S.	GRACE S.
Düşük risk	n	25	25	25
	Ortalama	106	18	92
	Standart sapma	90	28	21
	Ortanca	82	6	88
	En düşük	16	0	55
	En yüksek	351	116	152
Orta-yüksek risk	n	19	19	19
	Ortalama	79	19	87
	Standart sapma	74	30	23
	Ortanca	53	7	88
	En düşük	15	0	47
	En yüksek	282	100	142
p		0.485	0.932	0.585

GENSİNİ skorlamasını 20 puan altı düşük risk, 20 ve üstü yüksek risk olarak ayırdığımız iki grup arasında SCUBE1 değerlerinde anlamlı fark oluşmadı ( $p = 0.592$ ).

GRACE hastane içi risk skorlamasını puanlayarak NSTEMI ve USAP gruplarına yaptığımız düşük, orta ve yüksek risk olarak ayırdığımız 3 grup arasında SCUBE1 değerlerinde anlamlı fark oluşmadı ( $p = 0.377$ ).

GRACE 6 aylık risk skorlamasında düşük, orta ve yüksek olarak ayırdığımız gruplar arasında Grup 2, grup 1 den anlamlı yüksek çıktı ( $p = 0.023$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10: GRACE 6 aylık risk skorlamasına göre SCUBE1 değerleri**

GRUP	n	SCUBE1		
		Ortalama	En düşük	En yüksek
1,00	34	55 ng/ml	15 ng/ml	276 ng/ml
2,00	43	85 ng/ml	2 ng/ml	405 ng/ml
3,00	62	69 ng/ml	6 ng/ml	387 ng/ml

İlaç kullanımının SCUBE1 değerleri üzerine anlamlı bir etkisini tespit etmedik. Sigara kullanımının SCUBE1 değerlerini etkilemediğini tespit ettik ( $p = 0.661$ ).

## 5. TARTIŞMA

Miyokart enfarktüsü teşhisinde bütün dünyada kardiyak belirteçler olarak troponin ve CK-MB kullanılmaktadır. Bu belirteçler miyokardiyal doku nekrozunu göstermektedirler. Fakat miyokardiyal enfarktüsün erken dönemlerinde ve USAP'ta yükselmemektedirler. Miyokart nekroz oluşuktan ve semptomlar başladıktan 4–6 saat sonra kanda anlamlı pozitif değerlere yükselmeye başladığından dolayı STEMI hariç AKS de tanısız bir gecikme meydana gelmektedir (62, 100). Doku perfüzyonunun bozulduğu erken dönemde miyokardiyal nekroz başlamadan yükselen bir belirteç, tanı ve tedavide önemli bir ihtiyaç olarak görünmektedir. Ayrıca NSTEMI hastaları ile USAP hastalarını ayırmada kullanılmakta olan troponin ve diğer parametreler yine erken dönemde yeterince faydalı olmayıp tanıyı kesinleştirmek için zamana ve ek testlere ihtiyaç duyurmaktadır. Çalışmamızda, daha önce AKS, iskemik inme ve KAH olmak üzere çeşitli iskemik durumlarda çalışılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiş SCUBE1'in USAP ve NSTEMI'yi ayırmadaki etkinliğini araştırdık (8, 10). Aynı zamanda AKS kaynaklı olmayan göğüs ağrılarını AKS'lerden ayırmada etkinliğini araştırdık. AKS olarak STEMI, NSTEMI, USAP grupları ve NCCP grubunu çalışmaya dahil ettik.

SCUBE1 ile birçok parametreyi ve bazı AKS skorlamalarını karşılaştırdık. Bunlar Troponin T, yaş, cinsiyet, CK-MB, WBC, notrofil, lenfosit, PLT, PDW, RDW, PCT, AST, ALT, LDL, ilaç kullanımı, HT, HL, KOAH, DM, sigara varlığı ve GRACE ve GENSİNİ Skorlarının derecesiydi.

SCUBE1 proteini ilk olarak inflamasyon alanında rapor edildi. Başlangıçta SCUBE1, sadece endotel hücrelerinde salgılandığı düşünülüyordu (101). Tu ve arkadaşları SCUBE1'in trombositlerden yüksek oranda salgılandığını gösterdiler. Trombosit agregasyonu AKS ve akut iskemik inme (AİS) den sorumlu olarak bilinmektedir. Çalışmalarda SCUBE1'in aktive olan trombosit yüzeyinden salgılandığı ispatlanmıştır (10, 98). Trombosit agregasyonunu takiben alfa granüllerden salgılandıklarını, aynı zamanda insan mRNA 'sında da olduğunu gösterdiler, dahası SCUBE1, Trombosit açısından zengin trombüs ve aterosklerotik lezyonlarda tespit edilmiştir (9). SCUBE1'in aterosklerotik plak veya trombüsde hangi işlevi gördüğü net olarak ortaya konulamamıştır ve neden aktive trombositler tarafından salgılanır hala bilinmemektedir (101).

Dai ve arkadaşları çalışmalarında Plazma SCUBE1 değerlerinin PLT aktivasyonu sonrası 6 saatte yükselmeye başlayarak yaklaşık 3-4 gün plazmada ölçülebilir olduğunu göstermişler [10]. PLT aktivasyon derecesi, PLT aktive edici faktörler, PLT aktivasyon kabiliyeti, antiplatelet ilaçlar serum proteazlar ve anti agregan veya trombolitik ajanlar tüm PLT aktivasyonunu etkileyebilir [10]. Ayrıca SCUBE1 in interlökin-1 $\beta$  veya TNF- $\alpha$  tarafından baskılandığı tespit edilmiştir (95).

SCUBE1 ile ilgili çalışmaların başında gelen Dai ve arkadaşları çalışmalarında kronik KAH, AKS ve AİS'te SCUBE1 değerlerinin kontrol grubuna göre kronik KAH 50 ng/ml ( $p < 0.001$ ), AKS 205 ng/ml ( $p < 0.001$ ), AİS 95 ng/ml ( $p < 0.001$ ) önemli derecede yüksek olduğunu tespit etmişler. Ancak SCUBE1 in gruplarda tek ölçümle anlamlı bir korelasyon tespit etmenin doğru olmayacağını da ifade etmektedirler [10].

Sönmez ve arkadaşları SCUBE1 seviyelerinde NSTEMI ile aks dışı göğüs ağrısı olan grup arasında anlamlı fark tespit ettiler. STEMI grubunda 0.56 ng/ml kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ( $p = 0.05$ ), NSTEMI  $0.46 \pm 0.13$  ng/ml STEMI grubuna göre düşük tespit ettiler ( $p = 0.05$ ). NCCP grubunda  $0.37 \pm 0.10$  ng/ml. STEMI ve NSTEMI grubuna göre düşük olarak hesaplamışlardır ( $p = 0.05$ ) [8]. Aynı çalışmada SCUBE1 'in AKS kesin tanısında yardımcı olabileceğini ve troponinin aksine, SCUBE1 düzeyleri STEMI grubunda NSTEMI ye kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Buna dayanarak NCCP olan hastalarını AKS gruplarından ayırmada SCUBE1 in anlamlı olduğunu ifade etmişler [8].

Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SCUBE1 protein seviyesinin AKS grupları olan STEMI (25 ng/ml) ( $p = 0.236$ ), USAP (29 ng/ml) ( $p = 0.51$ ), NSTEMI (17 ng/ml) ( $p = 0.1$ ) ve sağlıklı kontrol grupları arasında (ortalama 35 ng/ml) anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir (102). Bizim çalışmamızda ise SCUBE1 açısından herhangi bir grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulamadık. Sonuçlarımıza göre USAP  $94 \pm 84$  ng/ml ( $p = 0.630$ ) NSTEMI  $94 \pm 98$  ng/ml ( $p = 0.630$ ), STEMI  $118 \pm 94$  ng/ml ( $p = 0.630$ ), NCCP  $103 \pm 59$  ng/ml ( $p = 0.630$ ), kontrol grubu  $91 \pm 65$  ng/ml ( $p = 0.630$ ) olarak çıktı ve anlamlı bir fark tespit etmedik.

Türkmen ve arkadaşları SCUBE1'in akut mezenter iskeminin başlangıcı sonrası 2 saat içinde hızlı bir artış gösterdiğini bulmuşlar ve akut mezenter iskemi tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği kanaatine varmışlardır (103). Aktiftenmiş ve organize trombüsler

içinde fibrinden zengin alanlarda yoğun şekilde gösterilmesinin, iskeminin oluşumu ile tutarlı görünmesine rağmen Bayraktar ve arkadaşlarının araştırmasında flep iskemisinde iskemik belirteç olarak kullanılabilirliğinin çalışmasında sonuç anlamlı çıkmamıştır ( $p = 0.692$ ) (104).

Ohaio üniversitesinden Peacock WF, Dai ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmaya yazdığı mektupta SCUBE1 ile ilgili ümit vaat eden bir belirteç şeklinde olumlu tespitlerde bulunurken çalışmadaki metod hatalarını eleştirmiş. Bu eleştirilerden biriside çalışma için alınan örneklerin zaman aralığının 120 saate kadar çok geniş olmasıydı (105). Sonraki yapılan çalışmalarda da bu eleştiriye cevaplayan nitelikte düzenlenmiş bir çalışma göremedik.

Ulusoy ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında SCUBE1 düzeylerinin değişimini ve endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde trombosit aktive edici faktör sentezini indükleyen CD40 maddesinin soluble ligandının (sCD40L) SCUBE1 seviyeleri ile korelasyonunu ölçmeyi amaçlayan çalışmada, diyaliz öncesi SCUBE1 ve sCD40L seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (106). Menteşe ve arkadaşları tarafından gastrik kanserli hastaların, sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada gastrik kanserli hastaların SCUBE1 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır ( $57,0 \pm 26,0$  ng/ml) ( $p = 0.0001$ ). Bu çalışmada bulunan SCUBE1 yüksekliği muhtemel malignitelerde var olan yüksek trombozla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (107). Karabacak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansif krizle birlikte acil servise başvuran hastaların SCUBE1 değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı fark ( $1.09 \pm 0.49$  ng/ml,) ( $p < 0.01$ ) olduğunu tespit ettiler. Bu sonuç muhtemel endotel hasarı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (108).

Dai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ileri yaşın SCUBE1 seviyesini azalttığını, sigaranın ise artırma eğiliminde olduğunu bulmuşlardır [10]. Bizim çalışmamızda SCUBE1 in sigara ile anlamlı bir korelasyonunun olmadığını saptadık ( $p = 0.661$ ). Yaş ile SCUBE1 arasında ise yine anlamlı bir fark tespit edemedik ( $p = 0.464$ ).

Troponin değerleri USAP, NSTEMI ve STEMI grupları, NCCP grubundan anlamlı yüksek bulundu. Troponin AKS dışı göğüs ağrılı hastaları ayırabiliyordu ( $p < 0.001$ ), USAP, NSTEMI den anlamlı düşük olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Çalışmamızdaki bu veriler troponin'in AKS 'li hastalarda literatür verileriyle uyumludur (109).



D'Costa ve arkadaşlarının prospektif gözlemsel bir çalışmasında 316 göğüs ağrısı ile başvuran hasta (62 hasta MI) cTnI değerlerinin 1,0 ng / ml için % 79 duyarlılık ile MI tanısı koyduğunu tespit ettiler (110). Bizim çalışmamızda Troponin T değerleri AKS gruplarını kontrol grubundan ayırdı ve anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Francis ve arkadaşlarının 710 hasta ile yaptıkları çalışmalarında CK-MB 6 ng/mL. değerlerinin Üzerinde ilk 2 saate AKS 'lerde 75,2% sensitivite 96,1% specificite ile 113 MI hastasını tespit ettiğini buldular (111). Bizim çalışmamız ve bu çalışmadan da anlaşıldığı gibi CK-MB değerleri AKS hastalarında sağlıklı gruba göre yüksek çıkmakta ve AKS tanısında yardımcı olmakta. Çalışmamızda NSTEMI ve STEMI grupları sağlıklı gruptan anlamlı yüksek hesaplandı ( $p < 0.001$ ).

Çalışmamızın özellikle SCUBE1 ile ilgili verilerinin yapılmış diğer çalışma değerleriyle ortalama ve anlamlılık açısından farklı çıkmasının bir sebebi de çalışılan Elisa kitlerindeki farklılıklar olabilir. Şahin ve arkadaşları, Ulusoy ve arkadaşları, Sönmez ve arkadaşları, Türkmen ve arkadaşlarının çalışmış oldukları SCUBE1 kitleri (Cusabio Biotech Co, Catalog No. CSB-E16229R, P.R.China) markasında idi ve değer Aralığı 0,69-40 ng/ml olarak ifade edilmekteydi. Bizim çalışmış olduğumuz ise: Shanghai Crystal Day Biotech Co. Ltd. Cat. Co: E3142Hu P.R.China idi ve değer aralığı olarak 1-400 ng/ml verilmişti. Bu firma farklılığının sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda SCUBE1 değerleri nin göğüs ağrılı hastalarda Akut Koroner Sendromu öngördürecek bir parametre olmadığını tespit ettik. hastaların SCUBE1 değerleri ile GRACE ve GENSİNİ skorlamaları arasında negatif yada pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmedi. biyokimyasal parametreler ile SCUBE1 değerleri arasında hasta kliniğine yön verecek anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Acil servislere başvuran göğüs ağrılı hastalarda SCUBE1 in AKS yi ön gördürecek bir test olabirliğinin gösterilmesi için daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):e78-e140.
3. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2007;28(13):1598-660.
4. Tokgözoğlu L, Oram E, Aytemir K. Akut miyokard infarktüsü tanısında troponin T. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 1994;22:12-5.
5. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108(12):1440-5.
6. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2590-8.
7. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandart A, Baulac C, Montalescot G, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *American heart journal*. 2010;159(4):570-6.
8. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, Civelek C, Yilmaz C, Ozer OF, et al. The diagnostic role of signal peptide-C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(1):21-4.
9. Tu C-F, Su Y-H, Huang Y-N, Tsai M-T, Li L-T, Chen Y-L, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovascular research*. 2006;71(3):486-95.

10. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2173-80.
11. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Jama*. 2006;295(16):1912-20.
12. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association *Circulation*. 2013;127(1):e1-e240.
13. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*. 2003;163(19):2345-53.
14. Tintinalli JE, Cameron P, Holliman J. *EMS: A Practical Global Guidebook: PMPH-USA*; 2010.
15. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):2645-87.
16. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*. 2011;124(1):40-7.
17. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(23):2155-65.
18. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European heart journal*. 2005;26(1):18-26.
19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002

Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):e1-e157.

20. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226-35.

21. Santaló M, Martín A, Velilla J, Povar J, Temboury F, Balaguer J, et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *The American journal of medicine*. 2013;126(8):709-17.

22. Physicians ACoE. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.

23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD, Simoons ML, Chaitman BR, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581-98.

24. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2427-63.

25. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):248-53.

26. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(7):1534-9.

27. Čulić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *American heart journal*. 2002;144(6):1012-7.

28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. the Writing Group on behalf of the Joint ESC. ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, 2012.
29. 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 nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *The American journal of cardiology*. 1989;64(18):1087-92.
30. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *Jama*. 2011;306(24):2684-93.
31. Haaf P, Reichlin T, Corson N, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, et al. B-type natriuretic peptide in the early diagnosis and risk stratification of acute chest pain. *The American journal of medicine*. 2011;124(5):444-52.
32. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-e228.
33. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina Is It Time for a Requiem? *Circulation*. 2013;127(24):2452-7.
34. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106(14):1893-900.
35. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 2007;120(8):685-92.
36. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the Early Administration of Beta-blockers Improve the In-hospital Mortality Rate of Patients Admitted with Acute Coronary Syndrome? *Academic Emergency Medicine*. 2010;17(1):1-10.

37. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. *The American journal of cardiology*. 1998;81(6):678-81.
38. Lubsen J, Tijssen JG, Group HR. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *The American journal of cardiology*. 1987;60(2):18-25.
39. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. *Drugs*. 1991;42(2):43-53.
40. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(5):954-70.
41. Nestler DM, White RD, Rihal CS, Myers LA, Bjerke CM, Lennon RJ, et al. Impact of Prehospital Electrocardiogram Protocol and Immediate Catheterization Team Activation for Patients With ST-Elevation–Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(6):640-6.
42. Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, Lustig V, Palomaki GE, Ko DT, et al. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. *Clinica chimica acta*. 2007;380(1):213-6.
43. Grenadier E, Keidar S, Kahana L, Alpan G, Marmur A, Palant A. The roles of serum myoglobin, total CPK, and CK-MB isoenzyme in the acute phase of myocardial infarction. *American heart journal*. 1983;105(3):408-16.
44. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2011;32(23):2999-3054.
45. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2173-95.
46. Xu R-Y, Zhu X-F, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2013;10(1):102.

47. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high-sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(5):E260-E8.
48. Giirbilekl M, Vatansevl H, Tiirkz S, Uysal H, Bor MA. Hemodiyaliz tincesinde ve sonrasinda kardiyak troponin-I ve miyogloblin seviyelerinin incelenmesi. *Genel Tip Derg*. 2000;10(2):49-53.
49. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann H-P, Neumann KH, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2000;102(16):1964-9.
50. Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, et al. Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Annals of emergency medicine*. 1992;21(5):504-12.
51. Çevik E, Yılmaz Bk, Yahya Ayhan A, Haklıgör A, Çınar O. Bazı Erken Kardiyak Belirteçlerin (Miyogloblin, İma Ve Copeptin) Tanısal Performansının Styme Hastalarında Değerlendirilmesi. *Turkish Journal Of Emergency Medicine*. 2013;13(3).
52. Oduncu V, Erkol A, Tanalp AC, Dündar C, Tanboğa İH, Sırma D, et al. In-hospital prognostic value of admission plasma B-type natriuretic peptide levels in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39(7):540-8.
53. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(23):1648-53.
54. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical chemistry*. 1999;45(7):1104-21.
55. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *The Lancet*. 2011;377(9771):1077-84.
56. Kaya EB, Özer N, Aksoy H, Devenci OS, Tülümen E, Okutucu S, et al. Ortalama sistolik anüler velosite ve strain skor indeksi: Akut miyokart enfarktüsü hastalarının değerlendirilmesinde yeni ve invazif olmayan parametreler. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10:239-46.



57. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(19):e215-e367.
58. Ünlü M. Koroner arter hastalıklarının tanımı ve prognoz belirlemede miyokard perfüzyon sintigrafisi: SPET ve PET. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008;8:5-11.
59. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(2):173. e1-e55.
60. Yoo SM, Rho JY, Lee HY, Song IS, Moon JY, White CS. Current concepts in cardiac CT angiography for patients with acute chest pain. *Korean circulation journal*. 2010;40(11):543-9.
61. KILAVUZLARI E. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. 2011.
62. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, vant Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213-24.
63. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.
64. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *bmj*. 2006;333(7578):1091.
65. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284(7):835-42.
66. Fesmire FM, Martin EJ, Cao Y, Heath GW. Improving risk stratification in patients with chest pain: the Erlanger HEARTS 3 score. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30(9):1829-37.

67. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):e426-e579.
68. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox K, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS one*. 2009;4(11):e7947.
69. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(21):2165-75.
70. Morrow D, Antman E, Snapinn S, McCabe C, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2002;23(3):223-9.
71. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 1983(51):606.
72. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(7):495-503.
73. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(8):489-97.
74. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progress in cardiovascular diseases*. 1985;27(5):335-71.
75. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Jama*. 2004;292(17):2096-104.
76. Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, Pan H, Peto R, et al. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.

77. Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ, Chronos NA, Patel D, Fox K, et al. Different Effects of Calcium Antagonists, Nitrates, and  $\beta$ -Blockers on Platelet Function Possible Importance for the Treatment of Unstable Angina. *Circulation*. 1997;95(1):125-32.
78. Klaus Ap, Zaret Bl, Pitt Bl, Ross Rs. Comparative Evaluation Of Sublingual Long-Acting Nitrates. *Circulation*. 1973;48(3):519-25.
79. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(2):76-81.
80. ÖZET MB. ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar. *J Exp Clin Med*. 2012;29:S133-S9.
81. Radović VV. Studies of the outcome of the treatment with beta-blockers in secondary prevention of the ischemic heart disease. *Medicinski pregled*. 2009;62(9-10):450-5.
82. Takano T, Ogawa S, Kasanuki H, Kimura K, Goto Y, Sumiyoshi T, et al. Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (JCS 2008). *Circ J*. 2008;72(Suppl IV):1347-442.
83. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001-15.
84. Protasiewicz M, Szymkiewicz P, Kulickowski W, Mysiak A, Witkiewicz W. Modern antiplatelet therapy—opportunities and risks. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22:875-85.
85. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):931-8.
86. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171-5.
87. Tan GM, Lam YY, Yan BP. Novel platelet ADP P2Y<sub>12</sub> inhibitors in the treatment of acute coronary syndrome. *Cardiovascular therapeutics*. 2012;30(4):e167-e73.
88. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9665):723-31.

89. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(1):65-77.
90. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12):2183-90.
91. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(21):2203-16.
92. Yakut N, Kıralı K, Güler M, Dağlar B, İpek G, Akıncı E, Et Al. Radial Arterin Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kullanımı Ve Erken Dönem Sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 1999;7(5):362-6.
93. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM, Kömüves LG, Gerritsen ME, Topper JN. A novel interleukin-17 receptor-like protein identified in human umbilical vein endothelial cells antagonizes basic fibroblast growth factor-induced signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(35):33232-8.
94. Haworth K, Smith F, Zoupa M, Seppala M, Sharpe PT, Cobourne MT. Expression of the Scube3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse. *Gene Expression Patterns*. 2007;7(5):630-4.
95. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(48):46364-73.
96. Wu B-T, Su Y-H, Tsai M-T, Wasserman SM, Topper JN, Yang R-B. A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(36):37485-90.
97. Favre CJ, Mancuso M, Maas K, McLean JW, Baluk P, McDonald DM. Expression of genes involved in vascular development and angiogenesis in endothelial cells of adult lung. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(5):H1917-H38.
98. Tu C-F, Yan Y-T, Wu S-Y, Djoko B, Tsai M-T, Cheng C-J, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(18):12478-88.

99. Aksu H, Köprülü D, Güvenç TS, Erdoğan G, Sayar N, Günaydın ZY, et al. ST segment yükselmez akut koroner sendromlu hastalarda kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin koroner arter hastalığının yaygınlık ve ciddiyeti ile ilişkisi. 2013.
100. ÖZET MB. ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü. J Exp Clin Med. 2012;29:S123-S5.
101. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1—A new scoop in vascular biology? Cardiovascular research. 2006;71(3):414-5.
102. Şahin A. Göğüs Ağrılı Hastalarda Scube-1 Düzeyinin Tanısal Değeri Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2012.
103. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The Value of Signal Peptide-CUB-EGF Domain-containing Protein 1 and Oxidative Stress Parameters in the Diagnosis of Acute Mesenteric Ischemia. Academic Emergency Medicine. 2013;20(3):257-64.
104. Bayraktar E. Ratlarda Dorsal Ada Flebi Yaşayabilirliği İle Scube 1 (SignalPeptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein 1) Değerleri Arasındaki İlişki. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi. Trabzon - 2013.
105. Peacock WF. Will SCUBE1 Solve the Ischemia Marker Deficit? □. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(22):2181-3.
106. Ulusoy S, Ozkan G, Mentese A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. Clinical biochemistry. 2012;45(16):1444-9.
107. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? Cancer biomarkers: section A of Disease markers. 2011;11(5):191-5.
108. Karabacak M, Dogan A, Turkdogan AK, Kapci M, Duman A, Akpınar O. Mean platelet volume is increased in patients with hypertensive crises. Platelets. 2014;25(6):423-6.
109. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. Annals of internal medicine. 2005;142(9):786-91.
110. D'Costa M, Fleming E, Patterson MC. Cardiac troponin I for the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. American journal of clinical pathology. 1997;108(5):550-5.

111. Fesmire FM, Christenson RH, Fody EP, Feintuch TA. Delta creatine kinase–MB outperforms myoglobin at two hours during the emergency department identification and exclusion of troponin positive non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Annals of emergency medicine*. 2004;44(1):12-9.