

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜNDE**  
**DELTA TROPONİN-I DEĞERLERİ İLE HASTANE İÇİ**  
**KARDİYOVASKÜLER SONLANIM NOKTALARININ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ercan AYDIN**

**2013**

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜNDE**  
**DELTA TROPONİN-I DEĞERLERİ İLE HASTANE İÇİ**  
**KARDİYOVASKÜLER SONLANIM NOKTALARININ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ercan AYDIN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Nurgül KESER**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bana yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Hüseyin Gündüz'e,

Kliniğimizde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığımız , kişilik ve mesleki anlamda öğrettikleriyle gelişimimize katkıda bulunan kıymetli hocalarımdan tez danışmanım olan Sayın Prof.Dr. Nurgül Keser'e, Sayın Prof. Dr. Ramazan Akdemir' e ve Sayın Doç.Dr. Harun Kılıç'a,

Saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bize yardımcı olan değerli uzmanlarım ve ağabeylerim, Uzm. Dr. Levend Ediş'e, Yard. Doç. Dr. Mehmet Akif Çakar'a, Yard. Doç. Dr. Mehmet Bülent Vatan'a ve diğer tüm uzmanlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Giriş:** Kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Ancak akut miyokard infarktüsünde troponin-I artış hızı ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki bilinmemektedir. Çalışmamızda STEMI hastalarında troponin-I düzeylerindeki artış hızı ile hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktaları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya trombolitik tedavi veya primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan 84 akut STEMI'li hasta (65 erkek, ortalama yaş 58±11) dahil edildi. Hastaneye yatışı takiben 2-4-6'ncı saatlerdeki seri troponin-I ölçümleri ile hesaplanan delta troponin değerleri ile hastane içi olaylar değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 84 akut STEMI hastası (65 erkek, 19 kadın) alındı. Trombolitik verilen grupta 35 (%41.7), primer PKG uygulanan grupta 49 (%58.3) hasta vardı. Semptom başlangıcından hastaneye başvuru arasındaki süre trombolitik verilen grupta 2.4±1.5 saat iken, primer PKG yapılan grupta ise 2.8±1.4 saat idi. Olguların hastanede yatışları süresince major kardiyovasküler sonlanım noktalarından kardiyovasküler nedenli ölüm 7 (%8.3) hastada, klinik kalp yetmezliği 2 (%2.4) hastada, inme/geçici iskemik atak 2 (%2.4) hastada, rekürren iskemi 5 (%6) hastada, acil damar revaskülarizasyonu ihtiyacı 5 (%6) hastada, kardiyojenik şok 7 (%8.3) hastada, aritmi 8 (%9.5) hastada görüldü, hiçbir hastada re-infarktüs görülmedi. Aritmi gelişen hastaları 3 % (3.6) ventriküler fibrilasyon, 3 (%3.6) atriyal fibrilasyon, 2 (%2.4) ventriküler taşikardi oluşturmaktaydı. Mekanik komplikasyonlara bakıldığında; 1 (%1.2) hastada hemodinamik bozulmaya yol açmayan ekokardiyografi ile tespit edilmiş ventriküler septal defekt gözlenmiş olup, acil şartlarda cerrahiye yönlendirilmiştir.

**Sonuç:** STEMI tanısıyla trombolitik veya primer PKG tedavi uygulanan hastalarda, hastane içi sonlanım noktalarını öngörmeye delta troponin değerleri ile yapılan analiz yeterli olmamaktadır. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

## SUMMARY

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the most common cause of morbidity and mortality. However, the relationship between the rate of increase in troponin-I and cardiovascular events in acute myocardial infarction is not well-known. In our study, it is aimed to investigate the relationship between the rate of increase in troponin-I and in-hospital cardiovascular endpoints in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI).

**Material and Method:** : 84 patients (65 males, mean age  $58\pm 11$ ) with acute ST segment elevation myocardial infarction and treated by thrombolytics or underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) were enrolled the study. After admission to hospital, the delta troponin values which is calculated by serial measurements on 2th, 4th and 6th hours of admission and in hospital events were evaluated.

**Results:** 84 patients (65 males, 19 females) with acute STEMI were included in our study. There were 35 patients (41.7%) in thrombolytic group and 49 patients (58.3%) in primary PCI group. Time from symptom onset to hospital admission was  $2.4\pm 1.5$  hours in thrombolytic group,  $2.8\pm 1.4$  hours in PCI group. As major cardiovascular endpoints, death from cardiovascular events was seen in 7 (8.3%) patients, heart failure was observed in 2 (2.4%) patients, stroke/transient ischemic attack was seen in 2 (2.4%) patients, recurrent ischemia was seen in 5 (6%) patients, 5 (6%) patients were needed for urgent revascularization, cardiogenic shock was seen in 7 (8.3) patients, arrhythmia was seen in 8 (9.5%) patients in hospital stays. Re-infarction was not seen in two groups. Ventricular fibrillation in 3 patients (3.6%), atrial fibrillation in 3 patients (3.6%), ventricular tachycardia in 2 patients (2.4%) was observed in patients with arrhythmia. Ventricular septal defect was observed only in one patient (1.2%) as a mechanical complication, and the patient was transferred to urgent surgery.

**Conclusion:** Analyses of delta troponin values are not sufficient to predict in-hospital endpoints in patients with STEMI treated by trombolytic therapy or primary PCI. Randomized controlled studies with large population are needed in this subject.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ATEROSKLEROZ.....	3
2.1.1. Tanımı .....	3
2.1.2. Normal Arter Duvarı.....	3
2.1.3. Aterogeneizde Hasara Tepki Hipotezi.....	3
2.1.4. Patogenezi.....	4
2.1.5. Fibröz Başlık.....	5
2.2. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ .....	6
2.2.1. Tanımı.....	6
2.2.2. Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü .....	7
2.2.3. STEMI' de kullanılan biyokimyasal belirteçler.....	7
2.2.4. Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde reperfüzyon tedavisi..	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1. Araştırmanın Etik Yönü.....	15
3.2. İstatiksel Analiz.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	24
6. KAYNAKLAR.....	27

## KISALTMALAR

ACC-AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji – Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut myokard enfarktüsü
CABG	: Koroner arter bypass cerrahisi
CK	: Kreatinin kinaz
CKMB	: Kreatinin kinaz myokardiyal bant
CrCl	: Kreatinin klirensi
cTn-I	:Kardiyak troponin I
cTn-T	:Kardiyak troponin T
DKB	: Diastolik kan basıncı
DKH	: Düz kas hücresi
DM	: Diabetes mellitus
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:Elektrokardiyogram
ESC	:Avrupa kardiyoloji derneği
FGF	:Fibroblast büyüme faktörü
HDL:	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	:Hipertansiyon
IL	:İnterlökin
KAH	:Koroner arter hastalığı
LBBB	:Sol dal bloğu
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
MI	:Miyokard infarktüs
NSTEMI	:ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüs
PDGF	:Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PKG	:Perkütan koroner girişim
SKB	:Sistolik kan basıncı
STEMI	:ST yükselmeli miyokard infarktüs
TGF	:Transforme edici büyüme faktörü
TF	:Doku faktörü
VKİ	:Vücut kitle indeksi
WHO	:Dünya sağlık örgütü

## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Endotel fonksiyonları üzerine etkili faktörler

Tablo 2. Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 3. Çalışmaya alınan olguların laboratuvar bulguları

Tablo 4. Reperfüzyon tedavilerinin özellikleri

Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların Troponin-I delta değerinin median analizi

Tablo 6. Çalışmaya alınan olgularda delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları

Tablo 7. Trombolitik ve Primer PKG hastalarında (0-2) delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları

Tablo 8. Trombolitik ve Primer PKG hastalarında (0-4) delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları

Tablo 9. Trombolitik ve Primer PKG hastalarında (0-6) delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir (1). Tanı ve tedavide kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen miyokard infarktüsü ve komplikasyonları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen ciddi bir sağlık problemi olarak devam etmektedir. Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçiren hastaların önemli bir bölümü yaşamlarının üretken dönemindedirler. Bu hastalarda akut dönem sonrası da kardiyovasküler mortalite açısından normal popülasyona göre daha yüksek risk altındadırlar. Bu nedenle bu kişilerde riskin düşürülmesi gerek onlar gerekse ülke ekonomisi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu da hastaların AMI sonrasında komplikasyonlar ve sekonder olaylardan etkili bir biçimde korunmalarıyla mümkün olacaktır.

Akut miyokard infarktüsleri ST segment elevasyonlu ve ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü olmak üzere iki grup altında toplanmaktadır. Günümüzde ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) reperfüzyon amacıyla trombolitik tedavi ya da primer perkütan koroner girişim (PKG) temel tedavi yaklaşımıdır. Son yıllarda STEMI tedavisindeki ilerlemeler ile 30 gün mortalite trombolitik ile tedavi edilenlerde %6'nın, primer PKG yapılanlarda ise %4' altına düşmüştür (2). Mortalitedeki bu düşüşte tedavi yöntemlerindeki gelişmelerin yanında erken tanıya olanak sağlayan kardiyak belirteçlerin kullanıma sunulması da oldukça etkili olmuştur.

Troponin-I (cTn-I) kalp kasına özgül infarktüs belirteçidir. Akut miyokard hasarı sonrası cTn-I'nın kan düzeyleri 2-4 saat içinde yükselmekte, 24 saatte zirveye ulaşmakta, sonrasında yaklaşık 2-3 hafta kadar yüksek kalmaktadır (3).

Troponin-I; tanıda, infarktüsün oluşma zamanının belirlenmesinde, tedavinin takip ve değerlendirilmesinde ve prognoz tayininde son derece önemli bilgiler sağlar (4).

Yapılan çalışmalarda miyokard infarktüsünde pik troponin-I düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5). Ancak akut

miyokard infarktüsünde troponin-I artış hızı ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Çalışmamızda amaç; STEMI hastalarında troponin-I düzeyilerindeki artış hızıyla hesaplanan delta troponin-I değerleriyle hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktaları arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ATEROSKLEROZ

#### 2.1.1. Tanımı

Ateroskleroz, büyük ve orta boyuttaki arterlerinin, temel olarak intima tabakasını tutan, damar duvarı içerisinde yağ ve inflamatuvar hücrelerin birikimi ile seyreden, yaygın ve ilerleyici bir süreçtir. Nedeni henüz bilinmese de, aterosklerozun koroner arterleri, karotisleri, abdominal aortayı, böbrek arterlerini ve alt ekstremitte arterlerini daha çok tuttuğu bilinmektedir.

#### 2.1.2. Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki lümeni çevreleyen tabaka intimadır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve az sayıda düz kas hücrelerinden (DKH) oluşur. İntimadan iç elastik membran ile ayrılan orta tabakaya media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Dış elastik membran ile en dış tabaka olan adventisya'dan ayrılır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki adventisya tabakası, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vasa vasorumlardan ve sinir uçlarından oluşur.

#### 2.1.3. Aterogeneizde Hasara Tepki Hipotezi

Bugün hala aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu anlamda en fazla kabul gören görüş Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki hipotezidir (6). Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır. Herhangi bir nedenle ortaya çıkan endotel hasarı, endotel disfonksiyonuna; bu da endotelin doğal koruyucu özelliğinin bozulması sonucu bir dizi inflamatuvar ve proliferatif olaylar zincirinin tetiklenmesine neden olur. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara,

hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğu yol açabilir. Bunun dışında aterosklerotik plakta rastlanan Herpesvirüs, Chylamidia ve Helicobacter gibi mikroorganizmaların da endotel hasarında etken olabileceği düşünülmüştür (7-8-9-10-11). Endotel fonksiyonları üzerine etkili olan faktörler tablo-1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Endotel fonksiyonları üzerine etkili faktörler

Endotel Fonksiyonlarını Bozan Faktörler	Endotel Fonksiyonlarını Bozan Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaş</li> <li>• Erkek cinsiyet</li> <li>• Ailede KAH öyküsü</li> <li>• Sigara içiciliği</li> <li>• Yüksek serum kolesterolü</li> <li>• Düşük serum HDL kolesterolü</li> <li>• Hipertansiyon</li> <li>• Yüksek serum homosistein düzeyleri</li> <li>• Obezite</li> <li>• Yağlı beslenme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L-arginin (NOartışı)</li> <li>• Östrojen</li> <li>• Antioksidanlar</li> <li>• Sigarayı bırakma</li> <li>• Kolesterolün düşürülmesi (statinler)</li> <li>• ACE inhibitörleri</li> <li>• Egzersiz</li> <li>• Homosisteinin düşürülmesi</li> <li>• İnfeksiyöz ajanlar</li> </ul>

#### 2.1.4. Patogenezi

Ateroskleroza başlatan temel olay fonksiyonu bozulmuş endotel hücreleri tarafından dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin subendotel aralığa alınmasıdır. Burada endotel hücreleri tarafından okside LDL formuna dönüştürülen LDL partikülleri makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Okside LDL partiküllerini fagosite eden makrofajlar, içi kolesterol esterleri ile dolu köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücrelerinin apoptozu sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkarak aterom plağının lipid çekirdeği oluşur.

### 2.1.5. Fibröz Başlık

Olgunlaşmış bir aterom plağında lipid çekirdeğin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona “fibroaterom” denilir. Fibröz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücrelerinin media’dan göçü ve proliferasyonu, transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Bu büyüme faktörleri endotel hücreleri, trombositler, bağ dokusu hücreleri ve makrofajlardan salınarak; düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarmakta, yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörü rolü oynamaktadırlar. Uyarıcı ve baskılayıcı bu maddeler arasındaki etkileşim, düz kas hücrelerinin proliferatif cevabını belirler (12).

Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan interlekin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) ve tümör nekrosis faktör  $\beta$  (TNF-  $\beta$ ) gibi sitokinlerin aktive ettiği makrofajların salgıladığı proteazlar aracılığıyla sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın içeriği, plağın zedelenebilirliğini (vulnerabilitesini), bir başka deyişle komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkidir (13).

Fibröz başlık ne kadar kalınsa, plak o kadar stabil; ne kadar inceyse yırtılmaya ve dolayısıyla komplikasyon gelişimine o kadar yatkındır. Akut koroner sendrom (AKS) tablosu ile son bulan olaylar dizisi, incelmış olan fibröz başlığın yırtılması veya erozyonu ile başlar. Plağın yırtılması sonucu trombositler subendotelyal tabaka ile direkt olarak temas ederek aktive olmakta, salınan doku faktörleri ile de koagülasyon kaskadı tetiklenmektedir. Doku faktörü (TF), faktör VIIa ile etkileşerek hem intrinsik hem de ekstrinsik yolun ortak bileşenleri olan faktör IX - X’ u aktive etmekte; bu aktivasyon sonucu da protrombin trombine dönüşmektedir. Trombin fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlayan bir koagülasyon

faktörü olup akut koroner sendrom patofizyolojisinde trombus oluşumundan sorumlu temel bileşiktir.(14-15). Farklı AKS tablolarından kararsız angina pectoris,NSTEMI veya STEMI koroner arterdeki trombusun, tıkaçıcı veya tıkanmak üzere (suboklüzif) olma durumuna göre gelişmektedir.

## 2.2. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

### 2.2.1. Tanımı

Akut miyokard infarktüsü tanısı, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2012 yılında açıklanan 3. evrensel MI tanımlaması kriterlerine göre yapılmaktadır (16). Buna göre aşağıdaki kriterlerin varlığında miyokard infarktüs (MI) tanısı konulabilir.

1. Kardiyak biyobelirteç değerlerinde (tercihen kardiyak troponin) yükselme veya düşüşün saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması.

a- İskemik semptomlar

b- Yeni başlangıçlı veya tahminen yeni olduğu düşünülen anlamlı ST segment-T dalga değişiklikleri veya yeni başlangıçlı sol dal bloğu

c- Elektrokardiyografide (EKG) patolojik Q dalgalarının gelişmesi

d- Canlı miyokard dokusunun yeni kaybının ve segmenter duvar hareket bozukluğunun görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi

e-Anjiografi veya otopsiyle koroner içindeki trombusun gösterilmesi

2. Kardiyak biyobelirteçler çalışılmadan veya yükselmeden, miyokard iskemisi semptomları ve tahminen yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu ile birlikte ani kardiyak ölüm.

3. Troponin değerlerinde  $\geq 5$  kat yükselmeyle birlikte PKG ilişkili MI.

4. Miyokardiyal iskemi varlığında koroner anjiografi veya otopsiyle tespit edilmiş stent trombozu ilişkili MI.

5. Troponin değerlerinde  $\geq 10$  kat yükselmeye birlikte koroner arter bypass greftleme (CABG) ilişkili MI.

### **2.2.2. Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü**

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), miyokardın tüm katlarını tutan nekrozla seyreden ve elektrokardiyografide ST segment yükselmesi ile karakterize olan bir durumdur. Nekroz alanının büyüklüğü, etkilenen damara, iskeminin süresi ve şiddeti ile kollateral dolaşımın varlığına göre değişmektedir (17).

STEMI olduğu bölgelere göre farklı şekilde isimlendirilmektedir. Klasik olarak akut anteroseptal miyokard infarktüsü elektrokardiyogram (EKG)'de V1-V4 derivasyonlarında, akut anterior miyokard infarktüsü V1-V6 derivasyonlarında, yaygın anterior miyokard infarktüsü V1-V6'ya ilaveten D1 ve aVL derivasyonlarında, yüksek lateral duvar miyokard infarktüsü D1 ve aVL, inferior infarktüsü ise D2-D3-aVF derivasyonlarında ST segment yükselmesi ile karakterizedir. Tanıda güçlük yaratan durumlardan biri olan akut posterior miyokard infarktüsü V1-V2 derivasyonlarında ST segment depresyonları görülmesi ile birlikte posterior derivasyonlarda (V7-9) saptanan ST segment elevasyonları ile karakterizedir. Akut sağ ventrikül miyokard infarktüsünde ise V1-V2 derivasyonlarında ST segment elevasyonu olabilir, bu durumda genellikle V1' deki ST segment elevasyonu V2' den fazla olmakla beraber kesin tanı sağ derivasyonlarda (V3R-V4RV5R) ST segment elevasyonlarının saptanmasıyla konulmaktadır. (18). İstisna yaratan diğer bir durum, daha önceden sol dal bloğu olmadığı bilinen bir hastada, tipik göğüs ağrısı ile beraber yeni gelişen sol dal bloğudur (LBBB). Bu durumda da akut MI tanısı konarak, reperfüzyon stratejileri devreye sokulmalıdır.

### **2.2.3. STEMI' de kullanılan biyokimyasal belirteçler**

Kardiyak serum belirteçleri AKS tanısında EKG' den sonra yaygın olarak kullanılmaktadır. İdeal bir belirteç, sahip olduğu yüksek pozitif ve negatif

öngördürücü değerler ile sırasıyla hastalığın saptanmasında ve dışlanmasında önemli bilgiler sağlamalıdır. Ayrıca hastalığın risk düzeyini belirlemede ve tedaviyi şekillendirmede yardımcı olmalıdır (19).

Bu güne kadar kullanılan belirteçler temel olarak miyokard nekrozu sonrası hasar gören kalp kası hücrelerinden dolaşıma salınan proteinlerden oluşmaktadır. Bunlar arasında miyogloblin, kardiyak troponin T ( cTn-T ) ve troponin I ( cTn-I ), kreatin kinaz miyokardiyal band (CK/MB) sık olarak kullanılmaktadır. Miyokard infarktüsünün kesin tanısı uygun semptom ve EKG değişikliği ile birlikte yukarıda sayılan belirteçlerin serumda yüksek saptanması ile konulmaktadır (20).

**Kreatinin kinaz miyokardiyal band:** CK/MB bir izoenzim olup total kreatinin kinaz (CK) ile karşılaştırıldığında çok daha fazla kardiyak spesifiktir. CK/MB akut MI tanısında önemli bilgiler sağlar. İskemiden 4 – 6 saat sonra yükselmeye başlamakta, 12 – 24 saatte pik düzeylere ulaşmakta ve 2 – 3 gün içinde normal seviyelere gerilemektedir (21). Acil ünitesine başvuran hastaların yapılan seri CK/MB ölçümünde, semptomların başlamasından 6 saat sonra ölçülen CK/MB' nin akut MI tanısında yaklaşık % 90 oranında duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. Bu ölçümler başvuru anında yapıldığında duyarlılık % 36 – 48' e gerilemektedir (21).

**Miyogloblin:** Miyogloblin çok düşük moleküler ağırlığı nedeniyle, CK/MB ve troponinler ile kıyaslandığında kana daha erken salınır. Kan değerleri hızlı bir şekilde yükselerek semptomların başlamasından 4 saat sonra pik seviyesine ulaşır. Maksimal tanısal değeri AMI olgularının ilk 5 saati için geçerlidir. Duyarlı olmasına rağmen özgüllüğü düşük bir belirteçtir. Travma ve renal yetersizlik gibi birçok hastalıkta yüksek saptanabilmektedir (21).

**Troponinler:** Troponin kompleksi; troponin I, troponin T ve troponin C olmak üzere üç alt birimden oluşmaktadır. Tropomiyozin ile birlikte aktin filamentlerinde yer almakta ve kalsiyum aracılı iskelet ve kalp kasının kontraksiyonuna temel oluşturmaktadır. Troponin alt birimleri doku spesifik izoformlar taşırlar. Troponin T ( cTn-T) ve troponin I ( cTn-I ) izoformları kardiyak spesifik iken troponin C ( cTn-C



) izoformu hem kalp hem de iskelet kaslarında mevcuttur. cTn-I miyokardiyal dokuda tek izoforma sahip iken insan kalp kası dört kardiyak cTn-T izoformuna sahiptir ancak bir tanesi normal erişkin kalp karakteristiklerini taşır. Fetal izoformların miyokard doku ve iskelet kaslarındaki re-ekspresyonu nedeniyle cTn-T analizi için kullanılan ilk kuşak spesifik olmayan antikorlar yanlış pozitif sonuçlara sebebiyet verirken günümüzde spesifik antikorlar ile bu sorun aşılmış, immuno-histokimyasal çalışmalar ve polimeraz zincir reaksiyonları ile bu durum doğrulanmıştır. Günümüzde cTn-I ve cTn-T özgüllükleri eşit kabul edilmektedir (22).

Akut koroner sendrom ile acil ünitesine başvuran hastalarda saptanan yüksek cTn-T ve cTn-I düzeylerinin, risk derecelendirmesinde güçlü ve bağımsız değere sahip oldukları birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu nedenle, hem American Collage of Cardiology (ACC) hem de European Society of Cardiology (ESC) tarafından akut miyokard infarktüsünün tanısında tercih edilecek biyokimyasal belirteç olarak önerilmektedir (23,24).

Kardiyak troponinler akut koroner sendrom dışı nedenle başvuran birçok hastada da yüksek bulunmaktadır. Bu durum yanlış tanılara ve gereksiz girişimlere yol açabilmektedir. Akut koroner sendrom dışında cTn-I'nin yüksek görülebildiği klinik durumları kalp yetersizliği, sepsis, böbrek yetersizliği, pulmoner emboli, aort diseksiyonu, kardiyak kontüzyon, miyokardit, perikardit, hipertansif kriz, taşiaritmi, akut nörolojik olaylar, ilaç toksisitesi ve rabdomiyoliz vb. hastalıklar oluşturmaktadır (25). Trombotik olmayan troponin yükselmesi, yani koroner arterlerde iskeminin olmadığı ancak periferik kan örneklemeinde troponin yüksekliğinin görüldüğü klinik durumlarda tedavide, bu duruma neden olan patolojinin düzeltilmesini amaçlamalıdır.

Kardiyak troponinler akut koroner sendromun tanısında olduğu kadar prognozunun belirlenmesinde ve tedavisinin planlanmasında da değerlidir. Klinik olarak miyokard infarktüsünün yüksek troponin düzeyinin, prognoz ve komplikasyon riski artışı ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (26).

Yanlış pozitiflik nedeniyle testin özgünlüğü ile ilgili soru işaretleri mevcuttur. Yine 99. Persantilin üzerine 4-6 saatten sonra çıkması nedeniyle akut MI'nın erken tanısı çoğunlukla mümkün olmamaktadır. Göğüs ağrısının başlangıcında alınan troponin değeri ile 2. saatteki değerin artış miktarı (delta değeri) yapılan çalışmalarda erken tanıda değerli olarak tespit edilmiştir. Troponin düzeylerinin zamansal yükselme miktarının prognostik anlamı tam olarak bilinmemektedir.

#### **2.2.4. Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde reperfüzyon tedavisi**

STEMI'de reperfüzyon tedavisi temel olarak trombolitik ajanlarla veya primer perkütan koroner girişim ile yapılmaktadır.

**Trombolitik Tedavi:** Trombolitik ajanlar etkilerini direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp bir proenzim olan plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürerek etki gösterirler. Pek çok geniş çaplı ve kontrollü çalışmadan sonra trombolitiklerin STEMI'de mortaliteyi %20-25 oranında azalttığı açıktır. Bu yarar erken tedavi başlanan ve yüksek riskli olan hastalarda en yüksektir. Bu nedenle uygun hastalarda, tedaviye en erken zamanda başlamak gereklidir (27).

Bir trombolitik ajanın fibrin özgüllüğünü belirleyen koşul plazmada serbest dolaşan plazminojen ile pıhtıya bağlı olan plazminojeni aktive etmedeki seçiciliğidir. İdeal bir trombolitik ajan; uygulanan hastaların %100'ünde TIMI-3 akım sağlamalı, trombolitik etkinlik hızlı başlamalı, IV bolus şeklinde uygulanabilir olmalı, olabildiğince yüksek seviyede fibrin selektivitesine ve düşük kanama komplikasyonu ile düşük reoklüzyon oranına sahip olmalıdır. Ancak mevcut koşulları sağlayan bir trombolitik ajan henüz mevcut değildir. Klasik (birinci ve ikinci jenerasyon) trombolitik ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve alteplazdır. Reteplaz, tenekteplaz, lanoteplaz, monteplaz, pamiteplaz ve stafilokinaz ise üçüncü kuşak trombolitik ajanlardır. Bu ajanların ortak özelliği plazma yarı ömürlerinin uzun olmasıdır. Bu, onların tek veya tekrarlayan bolus enjeksiyonları şeklinde kullanımına imkan verir. Akut MI'li hastalarda üçüncü kuşak ajanlar ile ikinci kuşak ajanlara göre daha

yüksek anjiyografik açıklık oranlarının elde edildiği bildirilmiştir. Mortalite oranları ise benzerdir (28).

Göğüs ağrısının azalması veya tamamem geçmesi, ST segment elevasyonlarında %50'den fazla gerilemeye perfüzyon lehine bir durumdur (29). Ayrıca fibrinolitik tedavi sonrası kardiyak belirteçlerin erken pik yapması, örneğin CK aktivitesinin 12 saat içinde, CK/MB aktivitesinin 10 saat içinde, miyogloblin konsantrasyonunun 5 saat içinde pik yapması reperfüzyon işaretidir.

**Primer perkütan koroner girişim:** Primer perkütan koroner girişim (PKG), 1980'lerin başından bu yana STEMI hastalarında direkt veya trombolitik tedaviye yardımcı olarak uygulanmaktadır. Günümüzde de, yüksek koroner akım sağlama ve düşük tekrar tıkanma özellikleri nedeniyle artan sıklıkla kullanılmaktadır. Her ne kadar trombolitik tedavi dünya genelinde daha fazla uygulanan strateji olsa da mevcut en etkili plazminojen aktivatörleri için bile %54'lük bir TIMI-3 akımı (90.dk) ana eksiklidir. Perkütan girişimle hastaların çoğunda TIMI-3 akımının sağlanması bu tekniğin trombolitik tedaviye üstün olduğunu göstermiştir. Primer PKG ile trombolitik tedaviyi karşılaştıran randomize çalışmaların incelendiği bir meta-analizde, PKG'nin özellikle ağrının 3. saatinden sonra başvuran hastalarda hem kısa hem de uzun dönemde ölüm, inme ve tekrar infarktüs geçirme oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (30).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; 2011 – 2013 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Koroner Bakım Birimi' ne ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısıyla yatırılan, trombolitik veya primer PKG uygulanan hastaların geriye dönük dosya kayıtlarının taramasıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;**

- 1-İlk 6 saat içerisinde iskemik tipte göğüs ağrısı olması.
- 2- Elektrokardiyografide en az iki ardışık göğüs derivasyonlarında >2 mm veya ekstremite derivasyonunda >1 mm ST segment yüksekliği olan STEMI tanısı konulan hastalar.
- 3-Trombolitik veya primer perkütan koroner girişim uygulanmış olan hastalar.

#### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;**

Ciddi ko-morbid hastalığı olan, kanser tanısı, aktif inflamatuvar hastalığı, renal yetmezliği ( CrCl<60 ml/dk) , miyokardit, pulmoner emboli ve travmaya maruz kalan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalara ait dosya kayıtlarına, hastane Sisoft veri tabanı ve arşiv verileri kullanılarak ulaşıldı. Hastalardan elde edilen veriler değerlendirilmek üzere veri kayıt formuna işlendi. Veri kayıt formu temel olarak iki bölümden oluşmaktaydı. Birinci bölümde; kimlik bilgileri, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), vücut kitle indeksi ve koroner arter hastalığının risk faktörleri gibi temel klinik özelliklere ilişkin soruların yanısıra, STEMI türü, ağrı süresi, verilen tedavi türü, ekg özellikleri, ekokardiyografi bulguları, hastane içi laboratuvar verilerinden hastaların geliş ve gelişten sonraki 2-4-6'ncı saatlerdeki cTn-I değerleri ve rutin tetkiklerden geliş glukoz, , kreatin, Hgb, PLT, kreatinin klirensi (CrCl) değerleri, lipid profili, potasyum düzeyi kayıt edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), hastaların kilolarının, boylarının metre cinsinden karesine bölünmeleriyle, CrCl ise Cockcroft Gault formülüyle hesaplandı. Veri formunun ikinci bölümüne ise hastaların

Killip sınıfı, fibrinolitik tedavisi alanlarda kullanılan trombolitik ajanın çeşiti, primer perkütan koroner girişim yapılan hastaların anjiyografi bulguları ve hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktalarına ilişkin veriler kayıt edildi.

Majör risk faktörleri olarak hastanın daha önceden antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90mmHg'dan yüksek saptanması ile hipertansiyon, önceden antidiyabetik ilaç kullanması veya açlık kan şekerinin en az iki ölçümle 126mg/dL'den yüksek saptanması ile diabetes mellitus (DM) tanımlandı. Hiperkolesterolemi; düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) açlık plazma seviyesinin 160mg/dL'den, diyabet veya koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü olanlarda 100mg/dl yüksek saptanması olarak tanımlandı. Sigara içiciliği; güncel sigara içiciliği veya son bir yıl öncesine kadar sigara kullanılmış olması olarak tanımlandı. Aile öyküsü; birinci derece erkek akrabalarında 55 yaşından önce, kadın akrabalarında 65 yaş öncesinde MI veya ani ölüm bulunması olarak tanımlandı.

Kardiyak cTn-I ölçümü, hastaların venöz kan örneklerinin geliş ve gelişten sonra 2-4-6' ıncı saatlerinde laboratuvarında Abotth- Architect 1000 cihazında kemiluminesans yöntem kullanılarak yaklaşık 25-45 dakika kantitatif olarak ölçülüp, > 0.01 ng/ml düzeyinin üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi. Hastaların delta troponin katsayıları, hastaneye yatışı takiben 2-4-6' ıncı saatlerdeki cTn-I değerlerinin bazal troponin değerlerine göre farkının, bazal troponin değerlerine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Medyan değerinin altında ve üstünde kalan hastalar 2 gruba ayrılarak, gruplar arasında hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktaları arasındaki ilişki araştırıldı. Trombolitik tedavi ve primer PKG hastaları alt grup analizleri yapılarak karşılaştırılmıştır.

EKG değerlendirilmesi; Nihon Kohden Cardiofax GEM ECG-9020K (Tokyo, Japan) cihazı ile, STEMI hastalarında geliş, reperfüzyon tedavisi öncesi, reperfüzyon tedavisi bitimi, bitimden sonraki 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakikalarda ve sonrasında ise günlük olarak inceleme yapılmıştır. STEMI'larda reperfüzyon durumu, klinik ve elektrokardiyografik bulgulara bakılarak değerlendirildi. Buna

göre; ağrının tamamen ortadan kalkması ile birlikte, EKG' de ST segment yükselmesinin % 70 rezolüsyonu reperfüzyonun klinik göstergesi olarak kabul edildi.

Ekokardiyografik incelemeler Vivid 3 (GE Medical Systems Ultrasound-United Kingdom) ekokardiyografi cihazı ile, koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişimler ise standart Judkins tekniği kullanılarak Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişimde deneyimli (> yılda 75 vaka) 3 girişimsel kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Kardiyak ölüm; açıklanamayan ani ölüm veya akut MI, kalp yetmezliği, aritmilere bağlı ölüm olarak tanımlandı. Kardiyojenik şok; sol ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikül infarktı veya mekanik komplikasyonlara bağlı olarak hipoperfüzyon kliniği ile birlikte, 30 dakikadan uzun süre devam eden inatçı ve dirençli olarak sistolik kan basıncının <80 mmHg seyretmesi olarak tanımlandı. Reinfarkt; serum CK/MB enzim düzeylerinde normalin üst limitinin iki katından fazla yükselmesi ve ST segmentlerinde tekrar yükselme olması olarak tanımlandı. Rekürren iskemi; işlem sonrası klinik takiplerinde hastanın göğüs ağrısı yakınmasının tekrarlaması ve/veya takip EKG'lerinin değerlendirilmesinde dinamik değişikliklerin gözlenmesi olarak tanımlandı. Ölüm gerçekleşen hastalar dışında çalışmaya dahil edilen hastalar aritmi, iskemik ve mekanik komplikasyonlar açısından 2–3 gün Koroner Yoğun Bakım'da olmak üzere ortalama 5–7 gün süresince takip edildi.

Çalışmamızda sonlanım noktaları olarak; hastane içi kardiyak mortalite, reinfarktüs, tekrarlayan iskemi, acil damar revaskülarizasyonu, ciddi kalp yetmezliği, mekanik komplikasyon gelişimi, inme/geçici iskemik atak ve aritmi gelişimi olarak tanımlandı.

### **3.1. Araştırmanın Etik Yönu**

26.11.2012 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: B.30.2.SAÜ.0.20.05.05050.01.04/3.

### **3.2. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı veya yüzde, devamlı değişkenler ise ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında öncelikle parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza; STEMI tanısı konularak trombolitik veya primer PKG tedavisi uygulanan 84 hasta alındı. Çalışmamızda, delta troponin-I değerleri ile hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktaları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması yapıldı.

### KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya %41.7'sine (n:35) trombolitik, %58.3'üne (n:49) primer PKG tedavisi uygulanmış, yaş ortalamaları 58.9 (SD=11.9, min:33 maks: 84) yıl olan 19 kadın 65 erkek toplam 84 hasta dâhil edildi (**Tablo 2**).

Trombolitik ve primer PKG uygulanan hastalar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Hastaların koroner arter hastalığı açısından risk faktörlerine bakıldığında; hastaların %45.2'inde (n:38) hipertansiyon, %26.5'inde (n:22) DM , %27.4'ünde (n:23) hiperlipidemi tanısı, %57.1'inde (n:48) sigara içicilği, %15.5'inde (n:13) ailede koroner arter hastalığı , %10.7 'sinde (n:9) koroner arter hastalığı öyküsü vardı. Trombolitik ve primer PKG uygulanan hastalar arasında risk faktörleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların EKG verilerine göre MI lokalizasyonları; % 53.6' sında (n:45)'ü inferior, %17.9' unda (n:15) anterior, %15.5' sinde, (n:13) yaygın anterior ,%9.5' sinde (n:8) anteroseptal , %3.6' sında (n:3) lateral MI saptandı. Trombolitik ve primer PKG uygulanan hastalar arasında MI lokalizasyonları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p> 0.05$ ).

Hastaların başvuru anındaki göğüs ağrısı süre ortalaması 2.6 (SD=1.4) saat, hastane içi klinik takip süresi ortalama 4.7 (SD=1.6) gün olarak tesbit edildi. Trombolitik ve primer PKG uygulanan hastalar arasında açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p> 0,05$ ).



Killip sınıflamalarına (Killip 1-2-3-4) ile başvuran olgular ve ekokardiyografik parametrelerden ejeksiyon fraksiyonu (%) değerlerine bakıldığında trombolitik ve PKG hastaları arasında istatistiksel fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 2'** de çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özellikleri listelenmiştir.

## **LABORATUVAR BULGULARI**

Trombolitik ve primer PKG uygulanan hastaların laboratuvar bulgularına bakıldığında kreatinin, Cockcroft gault formülüyle hesaplanan GFR (kreatinin klirensi) , LDL, HDL, Hgb, PLT, albumin, ürik asit, geliş kan şekeri ve geliş potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3'** de hastaların laboratuvar bulgularının analizi görülmektedir.

## **REPERFÜZYON BULGULARI**

Hastaların % 41.7'sine (n:35) fibrinolitik tedavi, %58.3'üne (n:49) primer perkütan koroner girişim tedavisi uygulandı. Fibrinolitik tedavi olarak %24.5'ine (n:13) t-PA , %9.4'sine (n:5) streptokinaz, %9.4 (n:5) tenekteplaz, %7.5 (n:4) reteplaz uygulandı. Fibrinolitik tedavi verilen hastaların %85.7'sinde (n:24) reperfüzyon sağlandı. Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu düşünülen 5 hastaya kurtarıcı PKG uygulandı. Primer perkutan koroner girişim yapılan hastaların %95.9'unda (n:47) reperfüzyon sağlandı. Trombolitik ve primer PKG uygulanan hastalarda reperfüzyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4'** de hastaların reperfüzyon tedavilerinin analizi görülmektedir.

## TROPONIN-I DEĞERLERİ VE ARTIŞ KAT SAYILARINA GÖRE ANALİZLER

Tüm olguların ve alt grup analizi açısından trombolitik veya primer PKG tedavisi uygulanan hastaların cTn-I' nın (0-2.saat), (0-4.saat), (0-6.saat) delta değerleri hesaplanıp medyan analizi yapıldı. Medyan değerinin altında ve üstünde kalan hasta grupları ile hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktaları arasındaki ilişki araştırıldı.

### HASTANE İÇİ SONLANIM NOKTALARI

Çalışmaya alınan olguların hastanede yatışları süresince major kardiyovasküler sonlanım noktalarından süresince; kardiyovasküler nedenli ölüm 7 (%8.3) hastada, klinik kalp yetmezliği 2 (%2.4) hastada, inme/geçici iskemik atak 2 (%2.4) hastada, rekürren iskemi 5 (%6) hastada, acil damar revaskülarizasyonu ihtiyacı 5 (%6) hastada, kardiyojenik şok 7 (%8.3) hastada, aritmi 8 (%9.5) hastada görüldü, hiçbir hastada re-infarktüs görülmedi. Aritmi gelişen hastaları 3 % (3.6) ventriküler fibrilasyon, 3 (%3.6) atriyal fibrilasyon, 2 (%2.4) ventriküler taşikardi oluşturmaktaydı. Mekanik komplikasyonlara bakıldığında; 1 (%1.2) hastada hemodinamik bozulmaya yol açmayan ekokardiyografi ile tespit edilmiş ventriküler septal defekt gözlenmiş, acil şartlarda cerrahiye yönlendirilmiştir.

(0-2), (0-4) ve (0-6)'ncı saatlerde ölçülen cTn-I' nın delta değerinin medyan değeri hesaplanıp, medyan değerinin altında ve üstündeki gruplar ile hastane içi major kardiyovasküler sonlanım noktaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) **Tablo 6.** Trombolitik ve primer PKG alt grup hastaları kendi içerisinde analiz edildiğinde; (0-2) ,(0-4) ve (0-6)'ncı saat delta değeri ile hastane içi major kardiyovasküler sonlanım noktaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) **Tablo (7-8-9).**

**Tablo 2. Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özellikleri**

	<b>Toplam (n=84)</b>	<b>Trombolitik (n=35)</b>	<b>PCI (n=49)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	58.8±11.9	60.3±12.9	57.8±11.2	0.484
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	65 (77.4)	26 (74.3)	39 (20.4)	0.567
Kadın	19 (22.6)	9 (25.7)	10 (79.6)	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.5±2.7	27.6±3	27.5±2.5	0.968
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	123±21	120±19	126±21	0.215
<b>Diastolik KB (mmHg)</b>	73±10	72±10	74±10	0.374
<b>Hipertansiyon (%)</b>	38 (45.2)	18 (51.4)	20 (40.8)	0.170
<b>Diabetes Mellitus (%)</b>	22 (26.5)	12 (34.3)	10 (20.8)	0.335
<b>Hiperlipidemi (%)</b>	23 (27.4)	11(31.4)	12 (24.5)	0.482
<b>Sigara (%)</b>	48 (57.1)	23 (65.7)	25 (51)	0.180
<b>KAH öyküsü (%)</b>	9 (10.7)	2 (5.7)	7 (14.3)	0.210
<b>Aile öyküsü (%)</b>	13 (15.5)	5 (14.3)	8 (16.3)	0.799
<b>Ejeksiyon fraksiyonu (%)</b>	43 ±9	42 ±7	44± 10	0.413
<b>Killip sınıfı (2-3, %)</b>	8 (9.5)	4 (11.4)	4(8.2)	0.615
<b>Semptom başlangıç süresi</b>	2.6±1.4	2.4±1.5	2.8±1.4	0.496
<b>Hospitalizasyon süresi</b>	4.7±1.6	4.4±1.9	4.9±1.4	0.243
<b>MI lokalizasyonu</b>				0.130
Anterior MI (%)	15 (17.9 )	7 (20)	8 (16.3)	
Anteroseptal MI(%)	8 (9.5)	5 (14.3)	3 (6.1)	
İnferior MI (%)	45 (53.6)	15 (42.9)	30 (61.2)	
Lateral MI (%)	3 (3.6)	3 (8.6)	0 (0)	
Yaygın Anterior MI (%)	13 (15.5)	5(14.3)	8 (16.3)	

Veriler ortalama ±standart sapma ve n (%) biçiminde gösterilmiştir.

**Tablo 3. Çalışmaya alınan olguların laboratuvar bulguları**

	<b>Toplam (n=84)</b>	<b>Trombolitik (n=35)</b>	<b>PCI (n=49)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.9±0.1	0.88±0.1	0.92±0.2	0.316
<b>Kreatinin Klirensi (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	102±27	102±30	100±25	0.955
<b>LDL- Kolesterol (mg/dl)</b>	125±49	116±34	131±57	0.199
<b>HDL- Kolesterol (mg/dl)</b>	40±9	38±10	41±9	0.064
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	14±1.7	13.8±2.1	14.2±1.5	0.422
<b>PLT K/ml</b>	269±64	266±73	272±57	0.674
<b>Albumin</b>	4.2±0.4	4.2±0.4	4.1±0.4	0.274
<b>Ürik asit</b>	5.3±1.5	5.1±1.4	5.4±1.6	0.487
<b>Geliş Kan Şekeri</b>	170±79	175±83	166±77	0.618
<b>Geliş Potasyum</b>	4.2±0.4	4.2±0.4	4.3±0.4	0.298

Veriler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

**Tablo 4. Reperfüzyon tedavilerinin özellikleri**

<b>Reperfüzyon Ajantı</b>	<b>Reperfüzyon Pozitif</b>	<b>Reperfüzyon negatif</b>	<b>p değeri</b>
<b>Trombolitik (n:35)</b> Alteplase (%15.5) Tenecteplase(%15.5) Streptokinaz (% 6.0) Retepulse (%4.8)	30	5	0.095
<b>Primer PKG (n:49)</b>	47	2	

**Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların Troponin-I delta değerinin median analizi**

	Troponin-I (0-2)			Troponin-I (0-4)			Troponin-I (0-6)		
	Toplam (n:84)	TRB (n:35)	PCI (n:49)	Toplam (n:81)	TRB (n:33)	PCI (n:48)	Toplam (n:79)	TRB (n:32)	PCI (n:47)
Mean	644	467	771	1466	1630	1353	1536	1676	1440
Std.Deviation	1757	821	2196	2653	2460	2798	2701	2510	2846
Median	21	30	19	124	295	94	193	528	128

**Tablo 6. Çalışmaya alınan olgularda delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları**

	Delta cTn-I (0-2 ) n=84		P	Delta cTn-I (0-4 ) n=81		P	Delta cTn-I (0-6) n=79		P
	< 21	>21		<124	>124		<193	>193	
<b>MEDİAN DEĞERLERİ</b>	< 21	>21		<124	>124		<193	>193	
<b>Kardiyovasküler ölüm</b>	6	1	0.056	3	1	0.317	2	1	0.602
<b>Reinfarkt</b>	0	0	*	0	0	*	0	0	*
<b>Rekürren iskemi</b>	4	1	0.184	1	3	0.293	1	3	0.269
<b>Acil damar revaskülarizasyonu</b>	4	1	0.184	1	3	0.293	1	3	0.269
<b>Kalp yetmezliği</b>	2	0	0.162	1	1	0.986	1	1	0.957
<b>Kardiyojenik Şok</b>	6	1	0.056	3	1	0.317	2	1	0.602
<b>Aritmi</b>	6	2	0.157	6	1	0.052	6	1	0.061
<b>İnme/TİA</b>	0	2	0.143	1	1	0.986	1	1	0.957
<b>Mekanik komplikasyon</b>	1	0	0.326	1	1	0.320	1	0	0.333

**Tablo 7. Trombolitik ve Primer PKG hastalarında (0-2) delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları**

	Trombolitik (n:35)		p	Primer PKG (n:49)		p
	MEDIAN DEĞERLERİ < 30	> 30		< 19	> 19	
Kardiyovasküler ölüm	3	0	0.078	3	1	0.317
Reinfarkt	0	0	*	0	0	*
Rekürren iskemi	3	1	0.316	1	0	0.322
Acil damar revaskülarizasyonu	4	1	0.167	0	0	*
Kalp yetmezliği	1	0	0.324	1	0	0.322
Kardiyojenik şok	3	0	0.078	3	1	0.317
Aritmi	2	0	0.157	4	2	0.413
İnme/TİA	0	0	*	0	2	0.141
Mekanik Komplikasyonlar	0	0	*	1	0	0.342

**Tablo 8. Trombolitik ve Primer PKG hastalarında (0-4) delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları**

	Trombolitik (n:33)		p	PCI (n:48)		p
	MEDIAN DEĞERLERİ < 295	> 295		< 94	> 94	
Kardiyovasküler ölüm	1	0	0.325	1	2	0.551
Reinfarkt	0	0	*	0	0	*
Rekürren iskemi	0	3	0.061	1	0	0.312
Acil damar revaskülarizasyonu	1	3	0.258	0	0	*
Kalp yetmezliği	0	1	0.295	0	1	0.312
Kardiyojenik şok	1	0	0.325	1	2	0.551
Aritmi	2	0	0.157	3	2	0.637
İnme/TİA	0	0	*	0	2	0.149
Mekanik Komplikasyonlar	0	0	*	1	0	0.393

**Tablo 9. Trombolitik ve Primer PKG hastalarında (0-6) delta değeri ile hastane içi sonlanım noktaları**

	Trombolitik (n:32)		p	PCI (n:47)		P
	< 528	> 528		< 128	> 128	
<b>MEDİAN DEĞERLERİ</b>						
<b>Kardiyovasküler ölüm</b>	0	0	*	2	1	0.576
<b>Reinfarkt</b>	0	0	*	0	0	*
<b>Rekürren iskemi</b>	1	2	0.505	1	0	0.322
<b>Acil damar revaskülarizasyonu</b>	2	2	0.945	0	0	*
<b>Kalp yetmezliği</b>	0	1	0.294	1	0	0.322
<b>Kardiyojenik şok</b>	0	0	*	2	1	0.576
<b>Aritmi</b>	2	0	0.157	4	1	0.171
<b>İnme/TİA</b>	0	0	*	0	2	0.140
<b>Mekanik Komplikasyonlar</b>	0	0	*	1	0	0.384

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut koroner sendrom hastalarında güncel olarak teşhis ve klinik takipte kardiyak troponin değerleri sıklıkla kullanılmaktadır. 3. Ulusal miyokard enfarktüsü tanımlanmasında kardiyak troponin yükselme veya düşüşün saptanması tanı kriteri olarak verilmiştir (16). Miyokardiyal dokudaki yıkıma bağlı olarak salınan c-TnT ve c-TnI gibi proteinler miyokard hasarını yüksek sensitivite ve spesifitede yansıtır. Akut koroner sendromlu hastalarda artmış troponin seviyeleri kötü prognozla ilişkili olup bu hastaların yoğun bakım takiplerinde advers olaylara daha sık rastlanılmaktadır.

Troponinlerin prognostik değerleri ilk olarak GUSTO-II çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaneye ST elevasyonu olmayan AKS ile başvuran hastalar alınmış ve başvurudan hemen sonra hastaların c-TnT değerleri ölçülmüştür. cTnT değeri pozitif saptanan grupta ölüm, kardiyojenik şok ve konjestif kalp yetersizliği riski, negatif saptanan gruba göre daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu da troponinlerin prognostik öneminin yanısıra diagnostik önemini ortaya koymuştur (31).

Hajsadeghi ve arkadaşları 135 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları farklı bir çalışmada, yatışlarının 1. ve 7. gününde yüksek troponin seviyeleri olan hastalarda, gelişteki veya takipte gelişen kardiyak olaylarla ilişkili olarak sağ kalımın daha düşük olduğunu göstermişlerdir (32). Yine James ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ST- yükselmesiz miyokard enfarktüsü tanısı konan 7115 hasta içinde c-TnT düzeyi  $< 0.01 \mu\text{g/l}$  olanlarda mortalite riskinin düşük olduğunu bildirmiştir (33). Hamm ve arkadaşlarının yapmış olduğu CAPTURE çalışmasında altı aylık ölüm veya ölümlerle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü riskinin, c-TnT düzeyi  $>0.1 \mu\text{g/l}$  olan hasta grubunda %23.9 iken,  $<0.1 \mu\text{g/l}$  olanlarda %7.5 olduğu bildirilmiştir (34).

Troponin seviyesinin yüksek olmasının kötü prognozla ilişkisi iyi bilinmesine rağmen, troponin düzeylerindeki erken dinamik değişikliğin prognozla ilişkisini araştıran çalışmalar genellikle ST yükselmesiz akut koroner sendrom hastalarında



yapılmıştır, bu nedenle literatürdeki veriler sınırlı sayıdadır. Troponin değerlerinin dinamik artış hızının göstergesi olarak delta troponin tanımlaması öncelikli olarak literatürde akut koroner sendromlar ile non-kardiyak göğüs ağrılı hastaların ayrımının yapılmasında kullanılmıştır. Akut koroner sendrom tanısında, geleneksel yaklaşımdaki 6-8 saat aralıklarla troponin takibi yerine güncel yaklaşımlarda daha kısa süre aralıklarla troponin takibi önerilmektedir (35,36,37-40).

Güncel ölçüm yöntemlerinde, normal aralık sınırları içerisinde artan troponin değerleri bile akut koroner sendromların tanısında anlamlı olabilmektedir. Reichlin ve ark. akut miyokard enfarktüsünün tanısız özgüllüğünü geliştirmek amacıyla delta troponin değerini tanımlamışlardır (41). Yine Mueller ve ark. yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTnT) artışıyla birlikte akut koroner sendromu olan ve olmayan hastaları delta troponin değerine bakarak ayırmışlardır (42). AMI tanısında ve dışlanmasında delta troponin değerinin bu denli değerli olması, pozitif delta değeri olan yüksek riskli hastaların daha agresif anti-iskemik tedavi almasına ve negatif delta değeri olan düşük riskli hastalarda ise erken stres testi yapılmasına olanak sağlamaktadır. (35,36,39,40,43). 1042 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 3 saat aralıkla ölçülen delta CK-MB değerlerinin akut miyokard enfarktüs tanısında %93 duyarlılığı ve %94 özgüllüğünün olduğu bulunmuştur (38). Yine acil servise göğüs ağrısı ile başvuran 2074 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada, 2 saat aralıkla ölçülen delta CK-MB ve delta troponin-I değerlerinin akut miyokard enfarktüsü tanısı için %93 sensitivitesi ve %94 özgüllüğünün bulunduğu saptanmıştır (36). Fakat laboratuvar analiz kitlerinin üretici firma tarafından tavsiye edilen delta troponin cut of değerleri olmadığı için, akut miyokard enfarktüs tanısı ve dışlanmasında kullanılan delta değerleri küçük boyutlu çalışmaların sonuçlarıyla elde edilen değerler üzerinden yorumlanarak yapılmaktadır. AMI tanısı dışlamada bir diğer metod ise semptom başlangıcının ilk 6 saatinde alınan erken belirteçlerden olan miyoglobinin seri ölçümleri ile geç belirteçlerden olan troponin ve CK-MB seri ölçümlerinin kombine edilmesidir (44-48). Çalışmalarda bazal ve 90 dakikada çoklu belirteç ölçümlerinin %95 negatif öngördürücü değerinin olduğu gösterilmiştir (46,47).

Hs-cTnT tanısal algoritmada pek çok avantajı olmasına rağmen kardiyak dışı olaylarda da sıklıkla yükselebilmesi ve eşik değerinin düşük olması nedeniyle STEMI hastalarında kullanımı pratik değildir. Bu sebeple biz çalışmamızda STEMI tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesinde yatan, trombolitik veya Primer PKG ile tedavi edilen hastaların erken dönemde seri c-TnI ölçümlerini yaptık ve saatlere göre delta değerlerini hesapladık. Delta değerleri ile simgelenen troponin-I artış hızı ile hastane içi kardiyovasküler mortalite ve advers olaylar arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Literatürde, troponin değerlerindeki erken dönem değişikliğinin trombolitik tedavi veya primer PKG uygulanan STEMI hastalarında, hastane içi kardiyak sonlanımları öngördürebileceğini savunan ve gösteren çalışma bulunmamaktadır. Biz bu nedenle çalışmamızın literatürde bir ilk olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda, her iki tedavi kolunda delta troponin değerleri ile hastane içi sonlanım noktaları arasında istatistiki anlamlı fark bulmadık. Öncelikle bu sonucu öngörülemez delta troponin değerlerinin hesaplanmasına neden olabilecek; STEMI hastalarında diğer akut koroner sendromlara göre daha yüksek troponin artış değerlerinin olması, miyokard enfarktüs lokasyonlarına göre troponin yükseliş değerlerinin değişkenlik göstermesi, çoğu vakada komplikasyon olmamasına rağmen aşikar troponin yükselmesi ve kardiyak troponinlerin perkutan koroner girişimin şeklinden etkilenmesi durumlarına bağlıyoruz.

Sonuç olarak STEMI tanısıyla primer PKG veya trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, hastane içi sonlanım noktalarını öngörmede delta troponin değerleri ile yapılan analiz anlamlı olmamaktadır. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı ve randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

**ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI:** Çalışmamız tek merkezli olarak yapıldığından elde edilen sonuçlar ülkemiz için genellenemez, bu konuda yapılacak prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hasta sayısının kısıtlı olması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Bu sebeple retrospektif çalışmanın tüm dezavantajlarını içermektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Callow AD. Cardiovascular disease 2005-the global Picture. *Vascul Pharmacol* 2006; 45:302-7.
2. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Textbook*. third ed. Mayo Clinic Scientific Pres. 2007;843
3. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
5. Lee TH, Goldman L. Evaluation of The Patient With Acute Chest Pain. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1187-1195.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362: 314-488.
7. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997;96:4095–4103.
8. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430–436.

9. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90
10. Melnick JL, Adam E, Debakey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993;14:30.8.
11. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;335:624.30.
12. Klinik Kardiyoloji. Editör Prof.Dr. Çetin Erol. 2004 MN Medikal & Nobel.
13. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BJH* 1993;69:377-381.
14. Monacob C, Mathurc A, Martina JF. What causes acute coronary syndromes? Applying Koch's postulates. *Atherosclerosis* 2005; 179: 1–15.
15. Shah PK. Plaque Disruption and Coronary Thrombosis: New Insight into Pathogenesis and Prevention. *Clinical Cardiology* 1997; 20: 38-44.
16. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035
17. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size(myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633-644
18. Jaffe AS and Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. Crawford MH, Di Marco JP. *Cardiology*. Mosby International Limited 2001. 12.1- 12.19

19. Hollander JE, The Future of Cardiac Biomarkers. Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group 2005; 4: 1-6
20. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A 4848 consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. European Heart Journal 2000;21: 1502–1513.
21. Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. American Academy of Family Physicians 2005; 72: 119-26.
22. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. Canadian Medical Association Journal 2005; 173:1191-1202.
23. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002;40:1366-74
24. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:1598-660.
25. Celebi OO, Diker E, Aydogdu S. Clinical importance of cardiac troponins. Turk Kardiyol Dern Ars. 2008 Jun;36(4):269-77.

26. Lee TH, Goldman L. Evaluation of The Patient With Acute Chest Pain. New England Journal of Medicine 2000; 342: 1187-1195.
27. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k01.htm> (Eriřim tarihi 04.01.2013)
28. Yasar AS, Biçer A, Turhan H, şaşmaz H. Çalışmalar Kılavuzluğunda Üçüncü Kuşak Trombolitik Ajanlar. Türk Kardiyol Dern Ars 2004; 32:564-570.
29. Syed MA, Bozrak S, Asfour A, Gunda M, Obeidat O, Murphy SA et al. Single lead ST segmentrecovery: a simple, reliable measure of succesful fibrinolysis after acute myocardial infarction. Am Heart J. 2004; 147:275-80.
30. Keeley EC, Boura JA, Grives CL.Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction:a quantitative review of 23 randomized trials. Lancet 2003;361:13-20.
31. Aylward P. GUSTO II trial. Aust N Z J Med. 1993; 23: 766-768.
32. S Hajsadeghi, S Gholami, G Gohardehi, Ns Moghadam, As Sabet, Srj Kerman, M Moradi, R Mollahoseini. Association Between Troponin T And Icu Mortality, A Changing Trend, Cardiovascular Journal Of Africa • Vol 23, No 4, May 2012
33. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. Am J Med 2003;115:178-84.
34. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med 1999;340:1623-9.

35. Fesmire FM. Delta CK-MB outperforms delta troponin I at 2 hours during the ED rule out of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2000;18:1– 8.
36. Fesmire FM, Hughes AD, Fody EP, et al. The Erlanger chest pain evaluation protocol: a one-year experience with serial 12-lead ECG monitoring, two-hour delta serum marker measurements, and selective nuclear stress testing to identify and exclude acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2002;40:584–94.
37. Marin MM, Teichman SL. Use of rapid serial sampling of creatine kinase MB for very early detection of myocardial infarction in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 1992;123:354–61.
38. Young GP, Gibler WB, Hedges JR, et al. Serial creatine kinase-MB results are a sensitive indicator of acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic electrocardiograms: the second Emergency Medicine Cardiac Research Group Study. *Acad Emerg Med* 1997;4:869–77.
39. Apple FS, Christenson RH, Valdes RJ, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45:199–205.
40. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Serial creatinine kinase (CK) MB testing during the emergency department evaluation of chest pain: utility of a 2-hour deltaCK-MB of  $\geq 1.6$ ng/ml. *Am Heart J* 1998;136:237– 44.
41. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136–45.
42. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58:209–18

43. Fesmire FM, Peterson ED, Roe MT, Wojcik JF. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the ED treatment of non-STsegment elevation acute coronary syndromes: a local quality improvement initiative. *Am J Emerg Med* 2003;21:302–8.
44. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Early diagnosis and exclusion of acute myocardial infarction using biochemical monitoring. The BIOMACS Study Group. *Biochemicals Markers of Acute Coronary Syndromes. Coron Artery Dis* 1995;6:321–8.
45. Stork TV, Wu AH, Muller-Bardorff M, et al. Diagnostic and prognostic role of myoglobin in patients with suspected acute coronary syndrome. North-Wurttemberg Infarction Study (NOWIS) Group. *Am J Cardiol* 2000;86:1371–4.
46. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001;104:1483–8.
47. Ng SM, Krishnaswamy P, Morissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation. *Am J Cardiol* 2001;88:611–7.
48. Sallach SM, Nowak R, Hudson MP, et al. A change in serum myoglobin to detect acute myocardial infarction in patients with normal troponin I levels. *Am J Cardiol* 2004;94:864–7.