

ÖZET

Bu çalışmada S.S.K Afyon Hastanesinin Acil ve Kardiyoloji Polikliniğine Mart-2002 ile Şubat 2003 tarihleri arasında Göğüs ağrısı şikayeti ile başvurarak Akut Miyokard Infarktüsü (AMI) tanısı konan ve Kardiyoloji servisine yatan 33 hastanın serum Troponin T ile CK-MB aktiviteleri karşılaştırıldı.

Geleneksel olarak AMI'nün teşhisi EKG bulguları ve serum enzim tayinlerine dayanır. AMI'nün erken ve güvenilir teşhisi tedaviye karar vermede önemlidir. Son yıllarda iskeminin başlangıcındaki ilk saatlerde uygulandıklarında Miyokard hasarını azaltmadaki etkinlikleri sebebiyle trombolitik ajanlarının kullanımı artmıştır. Trombolitik tedaviyi pik düzeylerine ulaşmalarının geç olması sebebiyle sadece Kreatinin kinaz (CK) ve izo enzimi olan ck-mb ölçümleri ile karar verilemez. Çünkü trombolitik tedaviden maksimum fayda sağlamak için tedaviye infarktüstten sonraki 4-ile 6 saat içinde başlanması gerekir. Bu nedenle Troponin T ve Troponin I'ın AMI'nün daha erken göstergeleri olduğu ileri sürülmüştür.

Bu amaçla göğüs ağrısı ile başvuran hastaların ilk göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 0, 2, 4, 12 ve 24 saatlerde kan örnekleri alınarak çalışıldı ve 10 sağlıklı kişinin sonuçlarıyla da mukayese edildi. Serum Troponin T düzeylerinin CK- MB aktivitelerinininkine göre daha anlamlı bulundu. Serum Troponin T ile yüksek kardiospesifite ve sensitivite gösteren bulgular elde edildi.

Bu sonuçlar doğrultusunda AMI'nün tanısında serum Troponin T'nin değerlerinin önemli bir yer taşıdığı kanısına varıldı.

SUMMARY

In this study, 33 patients, who came to Afyon SSK hospital with the Complaint of chest pain between March 2002 and February 2003 and showed the sings of AMI have been searched and their serum Troponin T and CK-MB have compared.

Diagnosis of AMI is based on EKG findings Early diagnosis of AMI is important to decide the treatment way. Recently trombolitik factors have increased because of the fact that they are so important to indicate the destruction of miyocard at the inception of ischemia.

Due to the fact that they reach the pic level late, it is not decided just by considering the measurement of Kreatinin kinaz and isoenzym. In order to get the best result, treatment should be started just after 4-6 hours of infarctions. With this purpose, patients blood samples were examined after the first chest pain started 0-2-4-12 and 24 hours.

The results are compared with the ten healthy people. Serum Troponin T and high cardiospesifite and sensivity findings have found by taking into considiretion these results, it is understood that in determination of AMI serum Troponin T is very important finding.

TEŞEKKÜR

Öncelikli olarak ders aşamasından yüksek lisans tezimin tamamlamasına kadar geçen süre içerisinde tavsiyeleriyle beni yönlendiren duyarlı ve anlayışlı yaklaşımı ile hiçbir zaman yardımını esirgemeyen saygı değer hocam ve tez danışmanım

Prof. Dr.Abdulkadir AKÇİN’e

Tez Çalışması Sırasında gerek pratik gerekse teorik bilgilerinden yararlandığım ve sonuçların değerlendirilmesinde katkısı olan Uzm. Kardiyolog Dr. Ahmet Sakallı’ ya,

Tez yazımı esnasında ve istatistiksel yöntemlerin belirlenmesinde tecrübelerinden faydalandığım Tasarım ve İmalat Mühendisliği Bölüm Başkanı Doç.Dr. Fehmi Erzincanlı’ya ve Uzm. Mikrobiyolog Dr. Recep Keşli’ye, eğitimimde emeği geçen tüm değerli Hocalarıma SSK Afyon Hastanehanesi Biyokimya ve Acil Laboratuvarında çalışan mesai arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	Vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	Vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	İx
ÇİZELGELER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
2. KONU İLE İLGİLİYAYINLAR VE ÇALIŞMALAR	3
2.1. Göğüs Ağrısı	3
2.1.1. Efor Ağrısı	4
2.1.2. İstirahat Ağrısı	4
2.1.3. Miyokard İnfarktüsü Ağrısı	4
2.1.4. Kalp Dışı Göğüs ağrısı	5
2.2. Akut Miyokard İnfarktüsü	5
2.2.1. İntima	6
2.2.2. Media	7
2.2.3. Atventisya	7
2.3. AMI Tanısında Rutin Olarak İncelenen Enzimler	13
2.3.1. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	13
2.3.2. Aspartat amino transferaz (AST)	14
2.3.3. Kreatinin Kinaz (CK)	15
2.3.4. Kreatinin Kinaz -MB (CK-MB)	16
2.4. Amı Tanısında Rutin Olarak İncelenen Proteinler	17
2.4.1. Miyogloblin (MYO)	17
2.4.2. Troponin T (TnT)	19
3. MATERYAL VE METOD	24

3.1.	Materyal	24
3.2.	Kullanılan alet ve Malzemeler	26
3.3.	Metod	27
3.3.1.	Troponin T . Tayini	27
3.3.2.	CK-MB. Enzim seviyesinin ölçümü	29
3.3.3.	Biyoistatistik yöntemler	30
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA	31
5.	SONUÇ	42
6.	KAYNAKLAR	43
7.	ÖZGEÇMİŞ	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Normal arter	6
2.2. AMI sonrası Kardiak proteinlerin Serum değerleri	10
2.3. Troponin T Kardiak hücre nekrozu meydana geldiğinde açığa çıkan düzenleyici protein	19
3.1 Troponin T Mekanizması	28
4.1 Kontrol ve hasta grubunun CK-MB enzim düzeyleri	38
4.2 Kontrol ve hasta grubunun Troponin T düzeyleri	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1	CK-MB-Myolobin ve Troponin T nin infaktüs sonrası tespit edilen değerleri ve zaman tablosu	10
3.1	Hastaların yaşları	25
3.2	Kontrol gurubu yaşları	25
3.3	Sonuçların değerlendirilmesi	28
4.1.	Hasta Grubunun CK-MB düzeyleri	33
4.2.	Hasta Grubunun Troponin T değerleri	34
4.3.	Kontrol Grubunun CK-MB ve Troponin T değerleri	35
4.4.	Hasta ve Kontrol Grubunun CK-MB-TnT ortalama standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri	36
4.5.	Kontrol değerleri ile hasta değerlerinin çeşitli saatlerdeki karşılaştırmaları (Mann-Whitney U Tesli).	37
4.6.	Hasta CK-MB değerlerinin Çeşitli Saatlerdeki değişimlerinin karşılaştırılması(Wilcoxon eşlendirilmiş sıra testi.)	37
4.7.	Hasta Troponin T değerlerinin Çeşitli Saatlerdeki değişimlerinin karşılaştırılması(Wilcoxon eşlendirilmiş sıra testi).	38

1. GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir sağlık problemi Kroner kalp hastalığı ve buna bağlı olarak gelişen Angina pectoris (Göğüs ağrısı) ve Akut miyokard infarktüsüdür.

Myokart infarktüsü (MI) ateroskleroz sonucu daralmış bir kroner arterin trombüs tarafından tıkanmasını izleyerek koroner kan akımındaki ani azalma nedeniyle ortaya çıkar (De Wood et al., 1980). Aterosklerotik lezyonun ilerlemesi, vasküler hasar ile ilgili karmaşık bir işlemdir (Ross, 1990). Bu hasar sigara içimi, hipertansiyon, kolesterol ve lipit birikimi gibi faktörler tarafından oluşturulur (Yla-Herttula 1985; Gotto and Farmer, 1988). Ateroskleroz ve yol açtığı hastalıklar gelişmiş ülkelerde en yaygın ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (Rifai, 1986).

Akut Miyokard Infarktüsü (AMI) tanısı günümüzde klinik laboratuvar ve Elektrokardiyografi (EKG) özelliklerine dayanılarak konulmaktadır (Chatterjee, 1986). Göğüs ağrısı başladıktan sonra hastanın kliniği başvurma süresi ne kadar kısa ise ve tanı ne kadar erken konulursa, akut miyokard infarktüsü hasarının daha büyük boyutlara ulaşmaması yönünde, önemli mesafeler alınabilmektedir. Bu nedenle akut miyokard infarktüsünün erken teşhisi günümüzde büyük önem arz etmektedir (Şen, 1992).

Akut miyokard infarktüsü teşhisi, klinik, semptomlar ve EKG değişimleri yanında rutin olarak incelenen serum enzimleri kreatin kinaz (CK) ve kardiyak izoenzimi kreatin kinaz MB (CK-MB), aspartat aminotransferaz (AST) ve Laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitelerinin ölçümü ile kesinlik kazanmakta ve bu hastaların takibi imkanı doğmaktadır. Göğüs ağrısı ortaya çıktıktan sonra CK'nın yükselmeye başlaması 12 saati bulur ve pik oluşturup tanısız değer kazanması 36-48saatte gerçekleşir. Bu arada nekroz gelişmeye başlamış olduğu için günümüzde CK'in değeri azalmıştır (Kwong et al, 1984).

AST ve LDH ‘ın yükselmeye başlaması ve pik yapması çok daha uzun sürede olduğu için AMI’nün erken tanısında bunların önemide azalmıştır (Turi, 1985). CK-MB ise önemini korumaktadır. Çünkü 3-6 saat içinde yükselmeye başlayarak 12-24 saat içinde pik yapmaktadır (Kwong et al., 1984; Puleo et al., 1990). Günümüzde akut miyokard infarktüsü açısından değerli olabilecek başka kriterlerin araştırılmaları sürdürülmektedir. Bu amaçla mevcut kriterlere ek olarak tedaviye hemen başlanabilmesinin önemi nedeniyle son zamanlarda serumda çok daha erken sürede yükselmeye başlayan Troponin T düzeylerinin ölçümleri ve tanıdaki yeri önem kazanmıştır (Drexel et al., 1983; Donnelly et al., 1993). Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve AMI dan kuşkulanan hastalarda AMI tanısını erken koyabilmek ve erken tedaviye başlamak için 33 kişinin Kardiyak Troponin T düzeyi, CK-MB izoenzim aktiviteleri ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır.

2. KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR VE ÇALIŞMALAR

2.1. Göğüs Ağrısı

Bir çok kalp ve kalp dışı hastalığa bağlı olarak göğüs ağrıları oluşabilir. Göğüs ağrısı miyokard iskeminin en önemli bulgusudur ve kronik arter hastalıklı hastalarda miyokard oksijen talebi ile kronik kan sunumu arasındaki dengesizlikten oluşmaktadır (Gök, 1996).

2.1.1. Efor Ağrısı

Genellikle yürümekle (özellikle yokuş yukarı ve yemekten sonra) ağrı, göğüste baskı veya sıkışma hissi olarak ortaya çıkar ve progresyon göstererek hayat aktivitesine engel olur. Başlangıçta genellikle kendilerini iyi hissederler. Ağrı genellikle göğsün üst kısmında hissedilmesine rağmen bazen sternumun orta bazen alt kısmında ve en sık olarakta sol tarafta hissedilir. Sık olarak göğsün sol tarafından sol kola doğru yayılımı vardır. Erkekler özellikle 50 yaşından sonra sol koroner arter hastalığına daha yatkındırlar. Göğüsteki rahatsızlık ezilme, mengene ile sıkıştırma, baskı hissi eforla provoke şeklinde ifade edilebilir. Kararlı ve sabit bir ağrıdır. Anjina pectoris, özellikle eforla provoke olmuşsa dinlenince hemen kaybolur. Genellikle 5-10 dakika sürer, saatler, günler sürdüğünde görülebilmeye rağmen uzun süren kalp ağrısı veya miyokard infarktüsünü işaret eder. Anjinal ağrı göğüs boyunca iki taraflı daha çok sol taraf olmak üzere kollara boyun ve çeneye yayılma eğilimindedir. Nadiren sol skapula omur bölgesine yayılabilir. Üst çeneye bele ve göbek altına yayılmaz ağrı önce bileğin ulnar ve volar üzerine sonrada bunlar parmaklara yayılır. Fakat hiçbir zaman baş parmağı ve ekstansör yüzeye yayılmaz ağrı nadiren sadece koldan başlayıp göğüse yayılır. Yada sadece kolda hissedilir (Gök, 1996).

Efor ağrısı kalp ağrılarının en sık görülen formudur. Ağrı kronik kan akımını ihtiyacını artıran her hangi bir efor ile uyandırılabilir ve genellikle ekzersiz eforun şiddetiyle orantılıdır. Hasta ağrı oluşturacak efor düzeyini bilirse bu düzeyden sakınarak ağrı oluşumuna engel olabilir. Genellikle sıcak, soğuk havada rüzgara doğru yürürken, ağır bir yemekten sonra gerilim ve öfkelenmeden ortaya çıkar. Ağrı bazen

kol egzersizleriyle veya ağır bir yük taşımakla kolayca oluşabilir. Sıcak veya Soğuk duş alma kan basıncını ve kalp hızını artırarak ağrıya sebep olabilir (Gök, 1996).

2.1.2 İstirahat Ağrısı

İstirahatta kolaylıkla uyarılabilen anjina, olarak adlandırılır. Heyecanlanma zihinsel aktivite ve fiziksel gerilim (hatta yumruk sıkma bile) kan basıncı ve kalp hızını artırarak kalbin oksijen tüketimini artırır. İstirahat ağrısı geceleride oluşarak hastayıda uyandırabilir rüyalar esnasında kan basıncı ve kalp debi artışı iskemi oluşturur. Kroner dolaşımı ciddi olarak bozulduğundan küçük dolaşım değişiklikleri ağrı oluşumunu tetikleyebilir. Ağrı böyle durumlarda anemi, ateş veya aritmi varlığında çok daha kolay ortaya çıkabilmektedir (Gök, 1996).

2.1.3 Miyokard İnfarktüsü Ağrısı

Miyokard infarktüsü ağrısı karakter olarak yerleşim yayılımı açısından anjina pectorise benzer fakat çok daha şiddetli, uzun süreli, ölüm korkusu, şok ve dolaşım kollapsı ile birliktedir. Hasta huzursuz görünümünde ve ağrıyı azaltabileceği bir pozisyon arayışındadır. Ağrı medikal ve girişimsel yöntemlerle yada morfin veya meperidin gibi narkotik analjezikler yapılarına kadar sürer (Gök, 1996).

2.1.4 Kalp Dışı Göğüs Ağrısı

Diğer akut intratorasik hastalıklarda Akut Miyokard İnfarktüsüne (AMI) benzer ağrı oluşturabilir aort diseksiyonu genellikle sırttan başlayıp göğüse yayılım gösteren şiddetli ve yırtıcı karakterde göğüs ağrısına sebep olabilir. Akut akciğer embolisi de AMI' den ayrılması zor özellikleri olan göğüs ağrısı ve şok durumunu oluşturabilir. Perikard hastalıkları ise diğer kalp hastalıklarınıninkine benzer yayılımı gösteren fakat pozisyonla Provake/kaybolma özelliği olan ağrı oluşturabilir. Pleural ağrı gibi perikard ağrısıda, solunum ile artar. Bu tip ağrı, öne eğilme, çömelme, ayağa kalkma ile kayboluyorsa perikard orijini daha büyük ihtimalle düşündürür.

Omurga kemiklerinin ve eklemlerinin hastalıklarına bağlı ağrılar kalp ağrılarıyla karışabilir. Ağrının hareketle, sarsma ile, öksürmekle hapsiyle artması

ve masaj-ısıtma ile kaybolması ağrının kas iskelet sistemi orijinli olduğunu düşündürür (Gök, 1996).

2.2 Akut Miyokard İnfarktüsü

Patolojik açıdan miyokart infarktüsü (MI); vakaların %90'ından fazlasından ateroskleroz sonucu daralmış kroner arterin trombüs tarafından tıkanmasını izleyerek kroner dolaşımdaki ani azalma sonucu ortaya çıkan aterosklerotik lezyonunun ilerlemesi vasküler hasar ile ilgili karmaşık bir olaydır (Ross, 1989). Bu hasar bir çok risk faktörü ile ilişkilidir. Bununla birlikte aterosklerotik sürecin etyolojisi ve patojenezine bakmaksızın sonuçta kroner arterlerin daralmasına neden olan plaklar oluşur ve buda miyokard'ı besleyen kan akımında azalmaya neden olur. Aterom pilağının üzerine trombüsün oturması kroner kan akımının tamamen durmasına neden olabilir. Kan akımının belli bir düzeyin altına düşmesi miyokard hücrelerinin iskemik hasarına yol açar. Uzun süreli, ciddi bir iskemi olduğunda ise MI gibi irreversibl hasar oluşabilir (Chandler, 1974; De Wood, 1980). Akut miyokard hasarının en sık rastlanan nedeni, aşırı derece miyokard iskemisinin gelişmesidir. Zorunlu olmasada miyokard iskemisinin en önemli semptomu Anjina pektoristir. Dolaşımın azalma derecesine bağlı olarak farklı klinik semptomlar ortaya çıkabilir. AMI'nün az rastlanan nedenleri ise vazoparm ve kroner arter trombozudur (Anderson, 1987).

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağında başlayan yetişkinlik çağıının ortasında yada sonunda klinik belirtiler ile ortaya çıkan ve bir çok etken faktörün meydana getirdiği ilerleyici bir hastalıktır. Vasküler hasar ve trombüs oluşumu aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde ve akut kroner sendromların patogenezindeki temel olaylardır (Ross, 1989).

Ateroskleroz lezyonları esas olarak arter duvarının en iç tabakası olan intimada oluşur. Doğumdan sonra insan kroner arterleri ve aortunda en erken fark edilebilir. Değişiklik müküleoelastik intimanın yaygın kalınlaşmasıdır. Bunları yağlı çizgi, fibroz plak ve komplike lezyonlar izler. ilerlemiş aterosklerotik lezyonlar üç biyolojik işlem sonucunda görülmektedir (İbrahim, 1999).

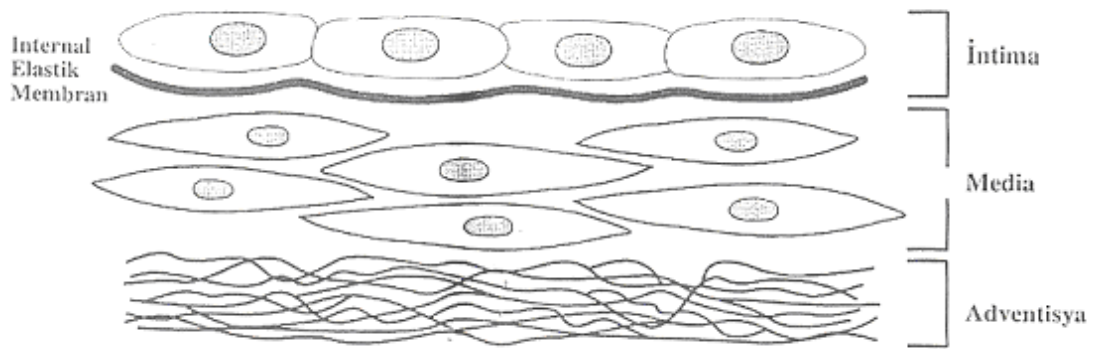
Bunlar:

1-Değişken sayıda toplanan makrofajlar ile birlikte intimal düz kan hücrelerinin poliferasyonu;

2-Polifere olmuş düz kan hücreleri tarafından kollojen, elastik lifler ve proteoglikanlar dahil olmak üzere büyük miktarda bağ dokusu matriksinin oluşumu

3-Etraftaki bağ dokusu ve hücrelerde başlıca kolesterol esterleri ve serbest kolesterol şeklinde lipit birikmesi (Ross and Glomsed, 1976).

Aterosklerosis sözcük olarak yunanca ‘athero’ (yulaf lapası yada sütle pişirilmiş lapa) ve ‘sclerosis’ (sertleşme) sözcüklerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuştur. Normal bir arterin iç yanı luminal yüzeyinde endotel tabakası mevcuttur ve bunun sınırlarını internal elastik lamina çizer iyi gelişmiş elastik ve müsküler arterlerde media tabakasının sınırlarını internal elastik lamina çizer. En dışta da adventisya tabakası bulunur (Ross, 1989; İbrahim, 1999). Şekil 2.1 de normal arter gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Normal arter (İbrahim, 1999)

2.2.1 İntima

Doğumda intima düz kas hücrelerini içeren ince bir bağ dokusu tabakasından oluşur. Doğumda bağ dokusunun çoğu bazal membran tarafından oluşturulur yaş ilerledikçe bazal mebranın kalınlaşmasının ve kollojen fibrilleri ile yeni elastik liflerin meydana gelmesinin sonucu bağ dokunun miktarı artar yaş artışı ile intimal düz kas

hücrelerinin sayısında bir artış olduğu görülmektedir aterosklerotik lezyonları başlatan sürecin başladığı yer intima'dır (Ross, 1989; İbrahim, 1999).

2.2.2 Media

Media internal ve eksternal elastik lamina ile sınırlanmış olan arterin mükülf duvarıdır. Laminalar her iki yönde madde ve hücre geçişi ne imkan verecek şekilde gözenekli elastik fibrillerden oluşmuştur mükülf arterlerde media birbirine bağlı düz kas hücrelerinin spiralleşmiş tabakalarından oluşur. Her hücre kesikli bir bazal membran ve araya saçılmış kollojen fibrilleri ve proteoglikan ile çevrilidir. Elastik arterler düz kan hücrelerinden oluşmuş bir çok lameller tabakalar içerir. Her lamella iç ve dış yüzeyinde ki elastik lamina ile sınırlıdır (Ross, 1989; İbrahim, 1999).

2.2.3 Adventisya

Adventisyayı oluşturan yoğun kollojen yapısı içinde pek çok kollojen lif demetleri elastik lifler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar bulunur. Çok vasküler bir doku olan adventisya tabakası büyük elastik damarların en dış tabakasını oluşturur (Ross, 1989; İbrahim, 1999).

Miyokard hücresinde oksijen yetersizliği ortaya çıktığında oksidatif fosforilasyon birkaç saniyeden daha fazla devam edemez. Çünkü elektronların transferi için ortamda hiçbir reseptör kalmamaktadır. Böylece miyokard hücresi metabolizması aneorobik glikoz yoluna kayar. Aneorobik glikoz ise çok kısa bir süre için, enerji bakımından zengin fosfat gereksinimini karşılayabilir. Bu metabolizma yolundan dolayı, miyositlerdeki laktat konsantrasyonundaki yükselme, hücre içi PH'ın düşmesine, ardından lizozomal proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına ve onların aktivasyonuna sebep olur. Bunların yanında hücre membranının ATP'ye bağımlı transport süreçlerinin enerji azlığından dolayı inhibisyonu, elektrolitlerin yer değiştirmesine, hücre ödemine ve son aşamada da hücre membranının entegrasyonunun kaybolmasına yol açar (Kaplan, 1984; Şen, 1992).

Hücre içi proteinlerin açığa çıkması miyositlerin geriye dönüşümsüz hasarını kesin olarak gösterir. Bu proteinlerin kanda ortaya çıkması aşağıdaki faktörlere bağlıdır.

- 1-Hücre içinde bulundukları yere,
- 2-Molekül ağırlıklarına,
- 3-Lokal kan ve lenf akışına,
- 4-Kandan elimine olma süresine (Avery, 1991; Şen, 1992).

Bu proteinler, enzimler (CK, LDH ve izoformları, AST,ALT) miyoglobin ve kasılma birimi proteinleri (Troponin T, Troponin C, Troponin I) olarak sayılabilmektedir (Johannes et al.,1991; Şen, 1992). Miyoglobin kalp hücresinin ölümünden sonra molekül ağırlığının çok küçük olmasından dolayı hızla açığa çıkabilmekte ve plazmaya karışabilmektedir. Diğer taraftan mitokandrial enzimler, stoplazmik enzimlere göre daha gecikmiş halde kana karışırlar (Kaplan, 1984; Şen, 1992). Nekrozun başlamasından sonraki ilk bir saat boyunca, infarkte bölgedeki dolaşım farklılıkları, serbest hücre proteinlerinin leze bölgeden farklı oranlarda azalmasına neden olmaktadır. Bu Safhada yapısal olarak bağlı proteinlerin açığa çıkmaları dolaşımdaki değişimlere bağlı değildir. Kural olarak Miyokardial proteinlerin sadece çok küçük bir kısmı parçalanmadan serum bölümüne ulaşabilmektedir. CK enzimi örneğinde, infarkte bölgedeki dolaşıma bağlı olarak, enzim aktivitesinin % 70 inden fazlası proteolitik olarak parçalanmaktadır. Bu nedenle Laboratuvar tetkiklerinden yeterli fayda sağlanamamaktadır. Bunun yanında böbrekler yoluyla eliminasyon miyoglobin gibi küçük molekül ağırlığına sahip proteinler için çok hızlıdır. Glomerul filtrata geçiş ve tubular reapsorpsion'dan kurtulma, kardiyak proteinlerin boyutlarının, yüklerinin ve biçimlerinin yanında molekül ağırlıklarıyla yakından ilgilidir (Emil, 1983). Örneğin: 17000 D molekül ağırlığına sahip olan miyoglobinin inuline göre relatif klirensi 0,8 iken bugüne kadar 86 000 de molekül ağırlığındaki CK-MB nin ve 37 000 De molekül ağırlığındaki troponin T nin bir klirensi tespit edilemediği belirtilmiştir (Emil et al., 1983; Katus, 1991).

Diğer taraftan radyoaktif maddeler ile işaretlenmiş enzimler ile üzerinde yapılan çalışmalarla damar içi enzim infiltrasyonu tam olark açıklanamamıştır. Bir çok dokunun plazmaya karışmış hücre içi proteinleri yakalayabildikleri ve proteolitik

olarak parçalayabildikleri tespit edilmiştir. Bu konuda hücre içi proteinlerin plazma yarılanma ömürleri tespit edilmiştir.

Örneğin; CK-MB nin yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat

Miyoglobinin yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat

Troponin T nin yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olarak tespit edilmiştir (Katus et al., 1989; Şen, 1992).

Akut Miyokard İnfarktüsünün teşhisi genellikle aşağıdaki üç bulgunun ikisinin varlığı ile konduğu bildirilmektedir.

1- Klinik hikaye, göğüs ağrısı, vs

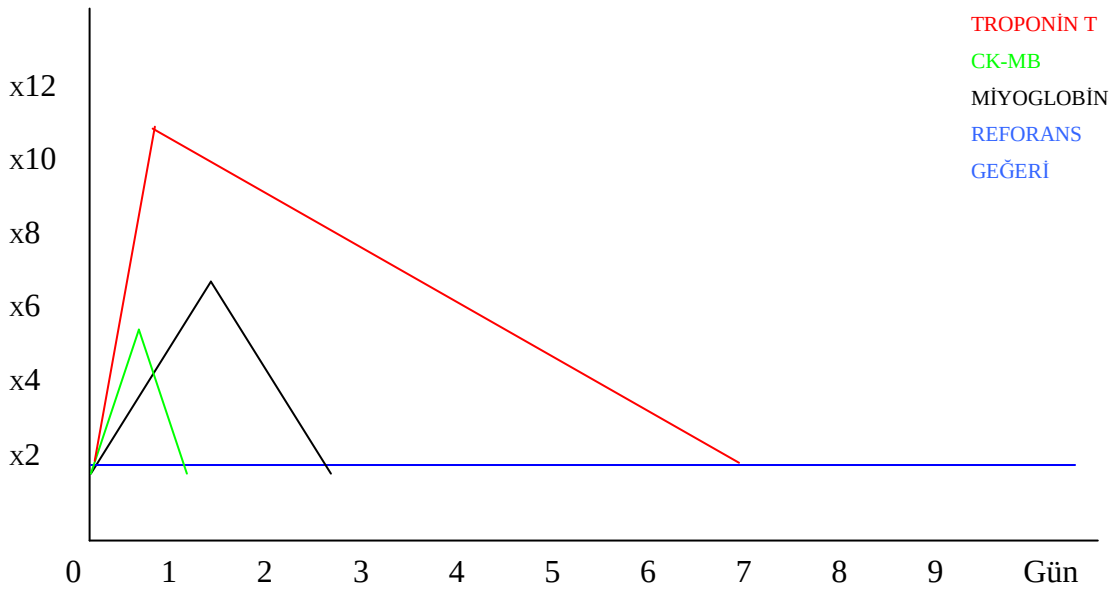
2- Tipik elektro kardiyoğrafik değişiklikler

3- Serumda enzim aktivite ve hücre içi proteinlerinin konsantrasyonlarının değişimleri (WHO, 1983; Şen, 1992).

Ne varki bu bulgular her miyokard infarktüsü olgusunda mevcut değildir. Örneğin miyokard iskeminin uzadığı zaman bile göğüs ağrısı daima ortaya çıkmaya bilir.

Framingham çalışması ve multiple risk faktör denemelerin de, her üç miyokard infarktüsünden bir tanesinde göğüs ağrısı ya atipik yada sessiz olduğunun belirlendiği bildirilmiştir. Bu sessiz miyokard infarktüsleri diyabetik hastalarda ve kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Aynı şekilde, Akut miyokard infarktüsülü bir çok hastada elektrokardiyoğrafik bulguların sonuçsuz kaldığına rastlanmaktadır. Genellikle EKG doğruluğun %75 Sınırlarında kaldığı kabul edilmektedir. Günümüzde akut miyokard infarktüsünün teşhisinde intramiyokardial proteinlerin serum seviyelerinin ölçümü diyagnostik metodlar içinde, en güvenilir olduğu bildirilmiştir (Averi, 1991; Şen, 1992). Bugüne kadar Miyokard infarktüsünün klinikokimyasal teşhisi CK-MB.LDH ve AST enzimlerinin aktivitelerinin ölçümlerine dayanmaktadır (Şen, 1992).

Bunların yanında non-kataletik proteinler olan miyoglobin ve Troponin-T düzeylerinin ölçümleride, günümüzde önem kazanmıştır. Bir miyokard infarktüsü sonrasında serumdaki bu değişik proteinlerin aktiviteleri veya konsantrasyonları Şekil 2.2 de olduğu gibi karakteristik özellikler gösterirler (Şen, 1992).



Şekil 2.2 AMI sonrası kardiyak proteinlerin serum değerleri (Şen, 1992)

Bu özellikler aktivitede veya miktar artışı, “tepe noktası ve normale dönme gibi üç grupta ifade edilirler.

Tablo 2.1. CK – MB Miyogloblin ve Troponin T ‘nin İnfarktüs sonrası tespit edilen değerleri ve zaman tablosu (Şen, 1992)

	İnfarktüs sonrası süre	Tepe noktası	normal değere dönme	normalin kaçkatı yükselebileceği
	Tespit edilebilir			
CK-MB	3.5-9.5- Saat	12-18 Saat	2-3 Gün	8-10 Gün
MİYOGLOBİN	0.5-2 Saat	6-12 Saat	0.5-1 Gün	20 Gün
TROPONİN T	3.5-10 Saat	12-100 Saat	7-2 Gün	300 Gün

Şekil 2.2 ve Tablo 2.1 deki değerlerin hastalardaki infarktüsün farklı büyüklük ve farklı kan akımlarına göre değişebileceğini ayrıca belirtmek gerekir. Sitozolda bulunan miyogloblin küçük molekül ağırlığından dolayı, infarktüs sonrası venöz kan akımına direk olarak ilk önce karışmakta daha sonra Troponin T ve CK-MB enzimi

geçmektedir. Troponin T moleküllerinin plazmaya karışmasında iki ayrı faz gözlemlenmektedir. Başlangıçta hızlı bir artış ,daha sonra uzun süre devam eden yüksek serum seviyeleri, sitozal içindeki Troponin T havuzu, infarktüs sonrası kardiyomiyositlerin membranlarının entegrasyonunun bozulmasıyla plazmaya hızla karışabilmektedir.

İlk gün Troponin T konsantrasyonu,vasküler tıkanmanın süresi ile ilişkilidir. Öte yandan Troponin T düzeylerinin infarktüs sonrası yaklaşık on gün kadar, normal değerleri üstünde seyretmesi kasılma birikimindeki bağ Troponin T'nin infarktüs bölgesinden devamlı açığa çıkmasıyla ilgili olduğu gösterilmiştir (Avery, 1991; Katus, 1991; Şen, 1992)

Bir çok infarktüs vakasında rahatsızlık on dakikada sonlanır. Bazı hastalar ise infarktüs geçirdiklerini hissetmezler yani farkında olmadan infarktüs geçirirler. Rahatsızlığın sürmesi miyokard infarktüsünün ilerlediğini gösterir. Miyokard infarktüsü vakalarının %12-30 kadarı tipik semptomların olmaması nedeniyle tanınamaktadır. Bu grubun %5 ten azı gerçek sessiz iskemidir. Miyokard infarktüsünün göğüs ağrısından başka semptomlarda olduğundan böyle durumlarda solunum güçlükleri en yaygın olarak görülen semptomdur (İbrahim, 1999). Fakat bunun yanında aşırı yorgunluk abdominal ağrı, bulantı kusma veya senkop ta görülebilir. Tanı konulmayan infarktüs vakaları genellikle diyabetiklerde, hipertansiyon hastalarında ve yaşlılarda görülür.

Miyokard infarktüsü iki ana gruba ayrılabilir (Ross et al., 1990)

a-Transmural

b-nontransmural infarktüsler

Transmural infarktüslerde miyokard nekrozu ventriküler duvarın tüm kalınlığını kapsar infarktüs transmural olduğunda akut kronik trombozun çok daha yaygın olduğu görülür. Transmural infarktüsler genellikle tek bir kronik arterin dağılım bölgesinde olur. Nontransmural infarktüslerde ise nekroz subendo kardiyum, intramural miyokardı veya epikardı kapsar.

Nontransmural infarktüsler ciddi bir şekilde daralmış fakat halen açık kroner arterlerde olur.bu durum genellikle pulmoner emboli, hipertansiyon, hipotansiyon anemi, aort stenoza ameliyatlar veya serebro vasküler hasarlarda görülür. Miyokard infarktüsü gelenlikle sol ventrikülü ve intervenküler septum bölgesini tutar. Bununla birlikte kullanılan kritere bağlı olarak inferior infarktüsü olan hastaların takriben üçte biri ile üçte ikisinde sağ ventrikülünde bir miktar tutulumu vardır.

Artrial infarktüs ise otopsi ile tespit edilmiş MI vakalarında %7-17 sinde görülür. Artrial infarktüs genellikle sol ventriküller infarktüs ile birlikte görülür ve atrial duvarın rüptürüne neden olabilir. Bu tip infarktüs sola göre sağ tarafta daha yaygındır. MI'nün başlamasından sonra altı saate kadar miyokard da büyük değişiklik görülmez (Ross et al., 1990).

AMI tanısı günümüzde klinik laboratuvar ve elektrokardiyografi (EKG) sonuçlarına dayanılarak konulmaktadır (İbrahim, 1999). AMI kliniğinin esasını retrosternal başlangıçlı göğüs ağrısı oluşturur. Göğüs ağrısı başladıktan sonra hastanın kliniğe başvurmasındaki zaman ne kadar kısa olursa ve teşhis ne kadar erken konulursa tedaviye başlanması ve nekroz oluşmadan trombüsün çözülmesi ihtimali o kadar fazladır (Lee et al., 1987; İbrahim, 1999). EKG akut miyokard infarktüsünün tanısında mevcut faydalı bir testtir. Akut miyokard infarktüsünün tanısında takriben 50 yıldır biyokimyasal değişiklikler üzerinde ciddiyet le durulmuştur. Miyokard hücrelerinin irrewersibl olarak hasara uğraması bir çok enzimin artışına sebep olur. Bu nedenle AMI geçiren hastaların serum veya plazmaların da bir çok enzimin aktivitesi artmaktadır. Geçen 10 yıllık süre zarfında, serum proteinleri özellikle enzimler AMI'nın teyit edilmesinde veya ekarte edilmesinde önemli göstergeler olmuştur (Lee and Goldman, 1986).

AMI'den sonra serumda farklı enzimler farklı zamanlarda pik düzeylerine ulaşırlar. Hasarlı hücrelerde enzimlerin açığa çıkmasındaki bu farklılıklar bunların hücre içi lokalizasyonlarına, molekül ağırlıklarına ,infarktüs bölgesinin kan ve lenfatik dolaşımına ve kandan elimine edilme hızlarındaki farklılıklara bağlıdır (Apple, 1992). AMI'nün tanısında günümüzde rutin olarak incelenen enzimler CK ve bunun kardiak izoenzimi olan Kreatin kinaz MB (CK-MB), aspartat amino transferaz (AST) ve laktat dehidrojenazdır (LDH) (İbrahim, 1999).

2.3 AMI Tanısında Rutin Olarak İncelenen Enzimler

2.3.1 Laktat Dehidrojenaz

Total LDH Düzeyleri AMI olan hastaların %92-95'inde bir miktar yükselir. LDH aktivitesi AMI'nün başlangıcından sonra 24-48 saate kadar normal değeri aşan ağrının başlangıcından 48-72 sonra pik değerine ulaşır ve 5-10 gün içerisinde de yavaş yavaş normal düzeylere döner. Total LDH AMI'nda AST ye göre biraz daha hassastır ve AST yüksekliği göstermeyen küçük infarktüslerde bile yükseldiği bildirilmiştir. Total LDH AST gibi spesifik değildir. Hatalı pozitif yükseklikler hemolizli hastalarda, megaloblastik anemi, Karaciğer hastalığı lösemi, renal hastalık, bir çok neoplazma pulmoner emboli, miyokardit, iskelet kası hastalığı ve şokta görülür LDH birçok organ ve dokuda bulunur. ASTye benzer olarak total LDH'ın başlıca sakıncası AMI'ün dışındaki diğer durumlarda da yüksekliğinin görülmesidir (İbrahim, 1999).

LDH elektroforetik alanda anoda doğru göç hızlarına göre sıralanan 5 izo enzime sahiptir. LDH 1 izoenzimi en hızlı hareket edeni iken LDH 5 en yavaş göç eden fraksiyonudur. serum LDH'inin 5 izoenzime ayrılması diyagnostik doğruluğu artırır çünkü kalp özellikle LDH'i içerir.

Buna karşılık karaciğer ve iskelet kası özellikle LDH ve LDH5'i içerir. Böylece LDH5 genellikle konjenktif hepatomegalisi olan hastalarda yükselir. Karaciğer veya iskelet kası hastalığı yada hasarı gibi serum total LDH aktivesinin yükselmesine neden olan bir çok durum LDH izoenzimlerinin analizi ile AMI dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Serum LDH1 aktivitesinin artışı total LDH aktivitesinin artışından önce görülür ve genellikle infarktüstten sonraki 8-24 saat içinde olur. Total LDH yüksekliği ve LDH 1'in total LDH'a oranındaki yükseklikler AMI 'lü hastaların %95 'inden fazlasında görülür (İbrahim, 1999). İzoenzim ayrımında çeşitli metotlar mevcuttur. Ancak bunlardan en yaygın olarak kullanılan 2 metot ısı inaktivasyonu yöntemi ve elektroforetik yöntemidir. LDH'i tayin edebilen immünolojik metotlarda mevcuttur. LDH izoenzimlerinin relatif spetisifitesi standart kalp enzimi testlerini etkileyenler birçok hastalık sebebiyle çok faydalıdır (İbrahim, 1999).

LDH izoenzimlerinin ayrımı total LDH artışına katkıda bulunan karaciğer hasarından şüphelenildiğinde, MI'ü teşhis etmek için önemlidir. MI'ü olmaksızın karaciğer hasarında fraksiyon 1 (LDH1) genellikle normaldir ve artışın çoğu fraksiyon 5 nedeniyledir. AMI'de tipik patern LDH'ye nazaran daha yüksek olan LDH1 düzeylerinin bulunmasıdır (Rowel, 1995).

Serumun hamolizli olması LDH1 aktivesini yükselttiğinden kan örnekleri alınırken dikkatli olunması gerekir. LDH1/LDH 2 oranının birden büyük olması MI tanısı için gerekli ve çok kıymetli olan değeri olarak kullanılır. Bununla beraber 0,76'dan büyük bir oranın bile AMI'nün teşhisi için %90 dan fazla olasılıkla hassas ve spesifik olduğu bildirilmiştir. AMI'nün teşhisi için LDH ve LDH izoenzim analizi CK'nın normale döndüğü vakalar için yani subakut infarktüslerde (2-4 gün) daha çok önem arzeder (İbrahim,1999).

2.3.2. Aspartat Aminofransferaz

Aspartat aminino transferaz (AST) AMI 'lü hastaların %90-95'inde yükselir. Serum AST aktivitesi genellikle göğüs ağrısı ortaya çıktıktan 8-12 saat sonra yükselir. 24-48 saatte pik derine ulaşır. 3-4gün içinde de normale döner Miyokard hasarı yanında AST düzeyi karaciğer parankim hasarı, iskelet kası hastalığı, intramüsküler enjeksiyonları takiben, pulmoner emboli gibi durumlarda da yükselir. Ek olarak akut pankreatitte de oldukça sık olarak yükselir. Karaciğer hücre hasarından ileri gelen yükseklik özellikle karaciğer tutulumu aktif siroz ve akut veya kronik hepatitte yaygındır. AST'nin yükselmiş düzeyleri perikardid ve epikardiyal tutulumda olduğu belirtilmektedir (İbrahim,1999).

Kronik hipopotosemi hem AST hemde CK düzeylerini yükseltebilir.morfin ve dameral AST düzeylerini geçici olarak yükseltebilir. Sodyum Coumadin antikuagulan tedavisi gören ve yüksek doz salisilat kullanan bazı hastalardada AST'nin yüksekliği bildirilmiştir (Rowel, 1995).

2.3.3 Kreatinin Kinaz

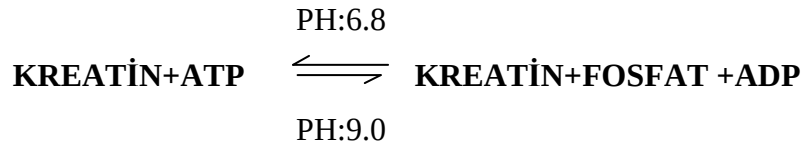
CK Kalp kası, iskelet kası ve beyinde bulunur. CK AMI'lü hastaların yaklaşık % 90-93'ünde bir zaman içinde yükselir. AMI'ünde CK AST ye benzer bir şekilde davranır. Miyokard İnfaktüsünde ise AMI'nün başlangıcından takiben 4-8 saat içinde serum CK aktivitesinde normal değerini aşan göğüs ağrısının başlangıcından sonraki 3-4 gün içinde de normal düzeye geri döner. Serum CK aktivitesinin pik yüksekliği ağrının başlangıcından sonra 8 saat gibi bir zamanda görülebildiği gibi 58 saat sonrada görülebilir. Yani oldukça değişkendir. Serum CK düzeyi yüksekliği AMI'nın rutin olarak kullanılan emzimatik göstergesidir. Bununla birlikte kan hastalığında alkol intoksikasyonunda, diyabette, iskelet kası travmasında ciddi eksersizlerde ve pulmoner embolide, serumda CK ve izoenzimlerinin ölçümü AMI'de ve diğer kas bozukluklarında tanısal amaçla kullanılır.

AMI'lü hastaları yaklaşık %15'inde total CK normal kalırken CK-MB yükselir. Bunun nedeni belli değildir. Fakat özellikle nisbeten düşük kan kitlesi olan kişilerde yaygındır. Total CK'nin normal bulunduğu CK-MB'nin minimal yükseldiği hastalar CK-MB yüksekliği göstermeyen ve MI'ü kuşkusu olan hastalara göre genellikle daha kötü prognoza sahiptirler. Bu sebeble total CK yeterince hassas bir gözleme testi değildir yine bu nedenle LEE ve Goldman AMI'nın teşhisi için seri serum enzim tayinlerini kullanılmasını önermişlerdir. Ayrıca CK-MB leri ölçümleri nekropside tespit edilmiş olan infarktüs boyutunu önceden tahminini sağlar. CK-1 (BB) izomeri genellikle, beyin, prostat midede, akciğer, idrar kesesi, uterus, plasenta ve troid gibi dokularda yaygın olarak bulunur. CK-2(MB), izomeri, ise kalp kası, iskelet kası, uterus, gastrointestinal sistem kası gibi dokularda lokalizedir. CK-3(MM) izomeri ise iskelet ve kalp kasında yoğun olarak bulunur. Bütün bu izoenzimler, stoplazmada veya miyofibriller yapılarla birleşmiş olarak bulunurlar. Bu izomerlerin dışında immünolojik ve elektroforetik mobilite bakımından farklı dördüncü bir form vardır. Bu form CK-MT, mitokondrinin dış ve iç membranlarında lokalizedir. Kreatinin kinaz enzim aktivitesi, cinsiyet, kas, yapısı, yaş ve etnik orijin bakımından farklılıklar gösterebilir. Total hayatta BB izomeri, yetişkinde ise mm izomeri serum Kreatin kinaz aktivitesinin temel komponentidir. Bu güne kadar yapılan çalışmalar yanında CK-MB izoenziminin kalp dokusuna spesifik olmaması nedeniyle AMI'nün teşhisinde, serum CK-MB aktivitesi yerine CK-MB /Tofal CK oranının daha anlamlı

olduğu gözlenmiştir %15 hatalı pozitif sonuç bulunabilir.fakat serum aktivitesi kalp yetersizliği olan hastalarda ve karaciğer hastalıklarında normaldir. Kadınlardaki CK düzeyleri erkeklerdeki CK düzeylerinin normalde yaklaşık üçte ikisidir Serumda CK ve izoenzimlerinin ölçümü AMI’de ve diğer kas bozukluklarında tanısal amaçla kullanılır (İbrahim, 1999)

2.3.4 Kreatin Kinaz MB

Kreatin kinaz MB (CK-MB) insan dokusunda bulunan bir enzimdir beyin, iskelet kası, kalp kası, gastrointestinal sistem düz kası, uterus gibi molekül ağırlığı 86.000 D dur. Aşağıdaki geriye dönüşümlü reaksiyonu katalize eder.



Kas kasılması için gerekli olan eneiyyi yani ATP’yi fosfokreatinin fosfat grubunun ADP’ye tansfer ile elde eden.Bütün kinaz reaksiyonlarından olduğu gibi magnezyum iyonu (2+) bu reaksiyonun inkivatörüdür. Magnezyum iyonu için optimal konsantrasyon sınırı oldukça dardır ve ayrı magnezyum için inhibitör etki gösterir. Bir çok metal iyonu Mangan, Kalsiyum Çinko, Bakır ve iyodo asetat, sülfidril grupları bağlayan. Diğer ajanlar enzim akfivitesini inhibe ederler. Ayrıca aşırı ADP, urat ve sistinde enzim aktivitesini inhibe edilmektedir. Kreatinin fosfokinaz her biri yaklaşık 40.000 D. Ağırlığında iki subiniteden oluşan bir dimmerdir. Bu subuniteler M (MUSLE) ve B (berain) diye adlandırılan monomerik alt birimlerdir. Bu her bir subunite farklı yapısal gen tarafından sentezlenmektedir. Bu subuniteler üç farklı biçiminde bir araya gelerek BB (CK1), MB (CK2), MM (CK3) olmak üzere kreatin kinazın izomerlerini teşkil ederler. Elektoroforez, ion-exchange kromotoğrafi, immunoinhibisyon ve radio immunassay gibi metotlar ile kreatin kinaz izomerleri ayrılabilir ve kantitatif ölçümü yapılabilir. Miyokard hasarında bu oran %6 dan daha az olduğu tespit edilmiştir (İbrahim, 1999; Şen, 1992).

2.4. AMI Tanısında Rutin Olarak İncelenen Proteinler

2.4.1 Miyogloblin

Miyogloblin (MYO), 153 aminoasitten oluşan tek polipeptit zincire sahip ve ortalama olarak 17800 D .Molekül ağırlığında moleküler yapıda bir proteindir. Kasta bulunan miyogloblin oksijeni depolaması görevi yanında hücre içinde oksijenin hareketlerini de kolaylaştırmaktadır.

Miyogloblinin bazı önemli özellikleri şunlardır,

a-Miyogloblin molekülü son derece sıkı yapılıdır. Boyutları 45x35x25 Å dur. Molekülün içinde çok küçük bir boşluk bulunur.

b- Yaklaşık olarak a.asit zincirinin %75'i α - heliks yapısı göstermektedir.

c-Zincirin bükülme ve dirsek bölümlerinde prolin a. Asiti yer almıştır.

d-Miyogloblin molekülünün iç ve dış kısmı gayet iyi tanımlanmıştır.

İç kısmı: Valin, leucin, methionin ve fenil alanin gibi tamamen nonpolar A.asitlerden meydana gelmiştir glutamik ve aspartik asit, glutamin, asparagin, lizin arginin molekülün iç kısmında yer almazlar threonin, trozin, triptofan gibi polar ve non polar gruplara sahip asitlerin ise non-polar bölümleri molekülün iç kısmına gelecek şekilde bulunmaktadır miyogloblin içinde tek bir polar grup oksijeni bağlayan iki histidin amino asitidir.

e-Proteinin dış kısmında hem polar hemde non-polar gruplar birlikte bulunmaktadır.Miyogloblinin oksijeni bağlama yeteneği bir non-polipeptid biriminin varlığına yani hem grubuna bağlıdır.Hem grubu aynı miyoglobine özel rengini vermektedir.

Hem bir organik kısım ve bir demir atomundan meydana gelmiştir. Organik bölüm, dört pirol halkası içermektedir. Bu dört pirol grubu bir tetra pirol halkası kurmak üzere methen köprüleri ile birbirine bağlanmışlardır.

Tetrapireol halkasının yan zincirlerini iki propionat, iki vinil ve dört methyl grupları oluştururlar. İlk defa Kagen ve arkadaşları tarafından bakılmış olan miyokard infarktüsünden sonra serumda miyogloblin miktarının tayini günümüzde radio immünoassay yöntemi ile çok daha büyük hassasiyet ile yapılmaktadır.

Sağlıklı kişilerin serumda miyogloblin düşük konsantrasyonlarda 6-85 (Mg/L) mevcuttur. Miyogloblin serum konsantrasyonu MI'ünden bir saat sonra erken bir şekilde normal değerin üzerine çıkar. 4-12 saatte ise pik değeri ulaşır ve nekrozun diğer göstergelerinden önce başlangıç düzeylerine döner (İbrahim, 1999).

Miyogloblinin AMI'nü belirlemesi için göğüs ağrısının başlangıcından sonraki ilk 18 saat içinde tayini yapılmalıdır miyogloblinin serumdaki yükselme değeri infarktüsü boyutu ile de korelasyon gösterir.

1956 yılında Kiss ve Reinhard tarafından serum miyogloblin düzeyinin hızlı artışının, Akut miyokard nekrozunun bir belirtisi olduğu gösterilmiştir sitazol içinde bulunan ve küçük molekül yapısına sahip olan miyogloblinin polipeptid zincirleri, iskemi sonrası miyosit mebranının entegrasyonunun bozulmasıyla kolayca ve hızla doğrudan kronik kan akımına karışabilmektedir. Bu durum miyogloblin düzeylerinin, serumda AMI 'sü sonrası erken ve hızlı yükselişini açıklamaktadır. Buna karşılık iskelet kası yapısında da, miyogloblinin fazla miktarda bulunması Akut miyokard hasarı teşhisinde, ölçülen düzeylerin, miyokardiuma özgüllüğünü azaltmaktadır.

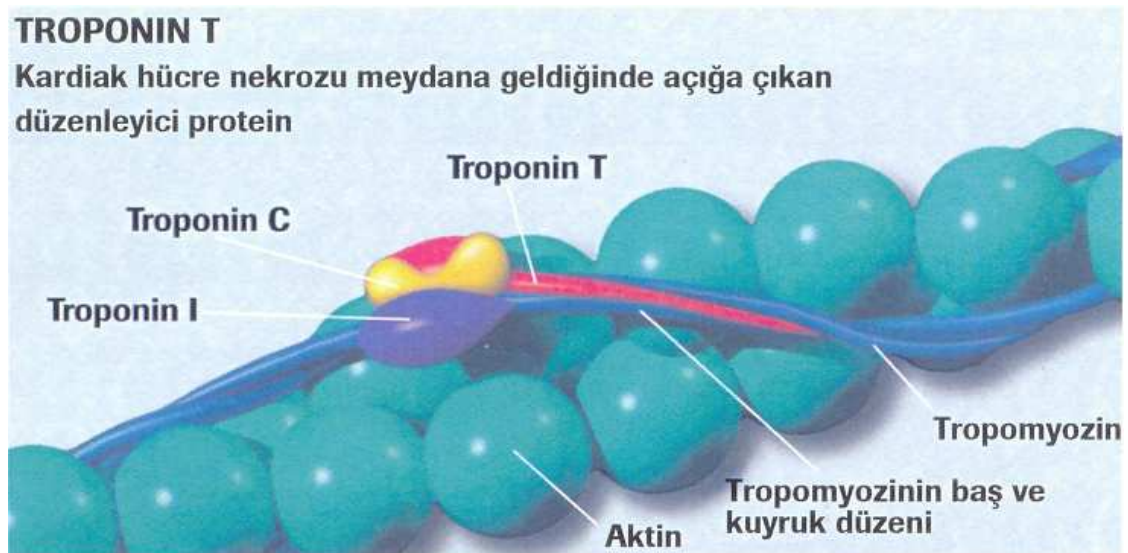
Miyogloblin renal glomerüler filtrasyonla idrarla atılır.infarktüs semptomlarının başlangıcından sonra 3 saat kadar erken bir sürede miyogloblinüri görülebilir (İbrahim, 1999).

Birkaç hastada idrar değerlerinin 30 saatte normal sınırlarına geri döndüğü fakat çoğu vakada ise daha uzun süre yüksek kaldığı görülmüştür. Diğer bir çalışmada ise hastaneye kabulden 24-ile 48 saat sonra %90 hassasiyet bildirilmiştir. Bu hassasiyet 72 saatte %76'ya düşmektedir (İbrahim, 1999).

2.4.2 Troponin T

Troponin T (TnT) iskelet ve kalp kası liflerinde bulunan düzenleyici proteinlerden bir tanesidir. Troponin T kas kasılma sisteminin ince filamentinde bulunan troponin düzenleyici kompleksin tropomyosin bağlayıcı proteindir. Kasılma biriminin temel taşları olan proteinler iki tip mioflament belirlenebilmektedir. Bunlardan bir tanesi miyosin içeren kalın filament ölçümü ise Aktin Tropomyozin ve Troponin kompleksi proteinlerini içeren ince filamenttir.

Troponin (Tn) molekül ağırlığı 76.000 D. Olan,değişik fonksiyonları ve yapıları olan Subünit I ve C'yi içine alan "Tropomiyozin bağlama 'T , I ' engelleyici" ve C "kalsiyum" bağlama) üç sübüniteden oluşmuş bir protein kompleksidir. Troponin T'nin molekül ağırlığı 37 000 D. dur ve Troponin kompleksini Tropomiyozine bağlar. Troponin I Aktomiyozin ATPAZ'ı inhibe ederek Aktin ile miyozin arasındaki etkileşmeyi önler ve molekül ağırlığı 24.000 D'dir. Troponin C ise kalsiyum iyonunu bağlayan bir proteindir. Melekül ağırlığı 18.000 D'dir. Her bir Troponin C polipeptidi dört kalsiyum iyonunu bağlaya bilir. Bu üç subünite non kovalent bağla diğerine bağlıdır. Şekil 2.3. Troponin T kardiyak hücre nekrozu meydana geldiğinde açığa çıkan düzenleyeci proteini göstermektedir.



Şekil 2.3. Troponin T kardiyak hücre nekrozu meydana geldiğinde açığa çıkan düzenleyeci protein (Roche, 2002)

Troponin kompleksleri ince filamentlerdeki tropomiyozin 385 Å aralıklarla yerleşmişlerdir. Troponin T, Bilinen sırada 259 aminoasit kalıntısı içerir ve bunların yarısı ya pozitif yada negatif yüklüdür. Negatif yüklü olanlar, molekülün amino ucunda, pozitif yüklü olanlar ise karboksil ucunda yer alırlar (Şen, 1992).

Troponin T nin küçük bir kısmı yaklaşık %5'i sitozol içinde yer almayan Troponin T subünitenin sentezi için ön havuz oluşmaktadır. Geriye kalan %95'lik kısım ise miyofibriller birimde yer alır. Troponin kompleksleri, kasılma işlevi esnasında kalsiyum iyonunun aktivasyonunda aracılık eden ve çizgili kasın kasılma fonksiyonunu düzenler bu sebeple, Troponin kompleksleri ve Tropomiyozin “Düzenleyici proteinler”olarak da adlandırılır (William, 1989).

Farklı kas tipleri (hızlı ve yavaş iskelet kası, kalp kası, çizgisiz kası) farklı kontraksiyon özellikleri göstermektedir. Bu durum kontraktıl ve düzenleyici proteinlerinin genetik yapısal farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Troponin T üç izotip şeklinde bulunur. Bunlardan bir tanesi kalp kasında diğer ikisi hızlı ve yavaş iskelet kasında kasa özgü bu Troponin T izoformları farklı genler tarafından sentez edilmektedir. Troponin T'nin iskelet kasındaki yavaş ve hızlı izoformları ile kalp kasındaki izoformun; 6-11 amino asit kalıntısı ile birbirinden ayrılabilirler (Katus, 1991; Şen, 1992).

İnsan miyokard dokusunun immunolojik incelenmesinde, Anderson ve arkadaşlarının kardiyak Troponin T 'nin birçok izoformunu bildirmelerine karşı H.katus ve Çalışma grubu aynı teknikleri kullanarak sağlam ve hasta miyokard dokusunda tek bir izoform tespit etmişlerdir.

Sağlıklı kişilerin %99'da serum TnT konsantrasyonları 0.05 ng/ml nin altındadır. Akut miyokard infarktüsünün başlangıcından sonra Troponin T düzeyi yaklaşık dört ile altı saatte artmaya başlar, ortalama on birinci saatte (10-24 saat arası) pik yapar ve 10 gün veya daha fazla bu sürede referans değerine döner. Troponin T bu yönden CK-MB'ye benzer, fakat çok daha uzun süre yüksek kalır.

Akut miyokard infarktüsünü takiben Troponin konsantrasyonundaki erken ve geç yükselmelerin mukayese edilmesi, infarktüsün boyutu, reperfüzyon ve Trombolitik tedaviye cevap hakkında değerli bir bulgu sağlayabilir. Buna göre erken reperfüzyonu olan hastalar semptomların başlangıcının 24 saati içinde Troponin T konsantrasyonlarında bariz bir yükselme gösterirler; 1. ve 4. günlerdeki pik değerlerinin oranı genellikle 1.0 ng/ml den daha büyüktür. Buna karşılık gecikmiş veya non-reperfüze miyokard infarktüslü hastalarda bu oran daha azdır.

1 Haziran 1994 ile Mart 1996 arasında Alman Hamburg Üniversite Hastanesinde tüm yaşlardaki çalışmaya uygun hastaların akut anterior prekardiyal, veya sol taraflı 12 saat veya daha az süreli belirgin travma veya göğüs filimlerinde anormalliği bulunmayan açıklanmamış göğüs ağrısına sahip hastalarda yapılan çalışmalarda. Analitik tekniklerle serum kardiyak Troponin T ölçümü yapılarak sonuçlar enzim immuno assay ile (es 300 boehringer mennheim) tayinin alt limiti her mililitre 0,02 ng ve ayırt edici değer olarak her mililitre için 0,1 ng kullanıldığı belirtilmektedir. Varyasyonun aralık ölçüm kat sayısı 0,35 ng'de her mililitre için %9,7 ve 5,55 ng de her mililitre için %7,4 olarak bulunduğu bildirilmiştir (Tucker et al 1994).

Yine tüm örneklerde kreatinin kinaz MB Konsantrasyonu her bir mililitrede sınır tayini 0,4 ng ve eşik değeri her mililitre için 4,7 ng stratus II.otoanalizörü ile tayin edildiği belirtilmektedir. Varyasyonun aralık ölçümü kat sayısı her bir mililitrede 6.ng.da % 12.5 ve 35ng.da mililitrede % 6.3 olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Toplam kreatinin kinaz aktivitesi acil servis laboratuvarı odasında Hitachi 717 colorimeter cihazı ile erkeklerde mililitrede 80 ünite ve kadınlarda 70 ünite eşik değerleriyle rutin olarak ölçüldüğü bildirilmiştir. Akut göğüs ağrısıyla acil servise sunulan hastaların acil servise başvurusunu takip eden 24 saat içerisinde kreatinin kinaz ölçümlerine dayalı 47 hastalı (%6) Final teşhis akut miyokard infarktüsü olduğu belirtilmiştir.

Akut miyokart infaktüsü olan 47 hasta arasında 24 hastada hasteneye ilk varışta Troponin T (%51) pozitif ve 4 saat sonra 44 hastada (%94)Pozitif olduğu belirtilmiştir.

Bu hastaların 25'inde (%53)ilk varışta ve 4 saat sonra 43 hasatada (%91) Kreatinin kinaz MB pozitif olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Kardiyak Troponin T 'nin etkinliği konusunda yapılan diğer çalışmalardan biride Johannes ve arkadaşlarının (1991) akut miyokard infarktüsü teşhisi konmuş 72 hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada, Serum Kardiyak Troponin T düzeylerinin sensitivitesine %100 ve spesifitesini % 96 olarak bulundukları bildirilmiştir.

Adı geçen çalışmada incelendikleri 100 sağlıklı kişide kardiyak Troponin T düzeylerinin interkuartil aralığını 0,16 ile 0,3 mikrogr /lt medyan değeri 0,2 mikrog/lt olarak tesbit ettikleri belirtilmiştir. AMI geçiren hastalarda ise interkuartil aralığı 9.6-22.7 mikrogramn/lt ve medyanı ise 15.3 mikrogr/lt olarak bulduklarını belirtmişler ve sensitiviteyi %100, spesifiteyi %96 olarak tesbit ettiklerini bildirmişlerdir.

Katus ve arkadaşlarının (1991) (yaptıkları diğer bir araştırma da 87 AMI hastasının serum Kardiyak Troponin T Düzeyleri CK-MB aktiviteleri ile karşılaştırılmış ve her iki testin diyagnostik değeri şu şekilde buldukları belirtilmiştir.

Kardiyak Troponin T' nin	Spesifitesii = % 98
	Sensitivitesi = % 100
CK-MB İzomerinin	Spesifitesii =% 98
	Sensitivitesi =% 84

Hamm ve arkadaşlarının1997 yılındaki yaptıkları çalışmasında; acil serviste yatak başı bakılan kardiyak Troponin T'nin kordiyak olanlarının güçlü bağımsız gösterisi olduğu ve akut kroner sendromlarda miyokard hasarını belirlemede hayli hassas olduğunun görüldüğünü belirtmişlerdir.

Apple ve arkadaşları 1997 yılındaki araştırmalarında ise miyokardial iskemik hasarı olan hastalarda diğer subgrup C Troponin I in %100, CK-MB %81.8 sensitiveye sahip olduğunu tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Böylece kardiak Troponin I in CK'nın hafif arttığı hastalarda miyokard hasarın tespit edilmesinde CK-MB den daha duyarlı olduğunu gösterdikleri bildirilmiştir.

Lüscher et al. (1997) çalışmasında stabil olmayan anjina pektorisli hastalardaki risk değerlendirilmesinde Troponin C, Troponin T ve Troponin I parametrelerinin her ikisinin aynı olduğunu ortaya çıkardı. Ancak 97 verici içerisinde kardiyak hasar bulunmayan iki hastada Troponin T sonucu pozitif bulundu. Bu nedenle Troponin T testini spesifitesinin yüksek olduğunu düşündüler.

Hamm et al.'ın 1998 de yaptığı çalışmasında CK-MB nin sınır çizgizi değerlerinde olan hastalarda hastanın değerlendirilmesinde kardiyak Troponin T nin belirliğinin yararlı olacağı belirtilmektedir. Başlangıçtaki cTnT'nin tespiti teşhis kalan tedaviye hızlandırdığı belirtilmektedir. Bu bilgiler ışığında anormal cTnT değeri olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak tanımlandığı ve bu hastalara yoğun medikal terapiler ve Coronary interventionlar yarar sağladığı bildirilmiştir (Hamm et al.,1998).

Zarich ve arkadaşları 2001-2002 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda klinik tarihi ECG tek başına miyokardial infarktüsün teşhisi için yeterli olmadığı miyokardial şüpesi olan hastaların sadece %57 sinde başlangıçta göğüs ağrısının olduğu belirtilmektedir.

Dengesiz göğüs ağrısı ve MI teşhisi konan hastaların yarısından daha azında teşhissel ECG değişimlerinin görüldüğü, aksine miyokardial iskemia olmaksızın bunların sadece %37 sinde başlangıçta normal ECG gördükleri belirtilmektedir. Ama başlangıçta CK-MB ile karşılaştırıldığında belirti, süresinde analiz edilen tek bir kardiyak Troponin T'nin daha üstün duyarlılık ve belirlilik teşhisel verimlilik gösterdiği belirtilmektedir. Küçük çalışma örneklerinde sonuçları yüksek veya alçak oranda göğüs ağrısı olanlarda kardiyak belirleyicileri olarak tutarlı olduğu bildirilmektedir (Antman et al, 1996).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Çalışma grubu olarak Mart 2002 ile Şubat 2003 tarihleri arasında SSK Afyon Hastanesi Acil ve Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayetiyle başvurarak Akut Miyokard Infarktüsü (AMI) tanısı konan ve Kardiyoloji servisine yatan 28 erkek ve 5 kadın olmak üzere 33 hasta alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm vakaalarda klinik olarak AMI bulgularının bulunması EKG bulgularının AMI modelini göstermesi ve CK-MB enziminin yükselmesi AMI'nün teşhisi için kriter olarak alınmıştır. Günümüzde AMI'nün erken tanısında bu enzimlerden daha çabuk yükselme gösteren Troponin T düzeyleri incelenmiştir.

Çalışma grubu olarak seçilen kişilerin 3'ü günde 2 paket, 18'i günde 1 paket, 4'ü haftada 1 paket, 5'i haftada 100 cc. alkol ve 3'de haftada 150 cc. Alkol kullanma alışkanlığına sahip idi. Bu grubdaki hastaların 14'ü ailesinde kardiovasküler hastalık bulunduğu tespit edilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 52 olarak bulundu. Hastaların ön kol venalarından rutin laboratuvar tetkiklerine uygun olarak başvuru anında, 2, 4, 12 ve 24. saatlerde 5 cc. lik vakutainer tüplere 2,5 cc. kan örnekleri alınarak serumları ayrıldıktan hemen sonra CK-MB enzim düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca alınan bu kandan bir kısmı da (2,5 cc.si) heparinli tüplere konarak Total kandan Troponin T düzeyleri incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 3.1 de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Hastaların yaşları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Cinsi	E	E	E	E	K	E	E	E	E	E	E	E	E	K	E	E	E	E	K
Yaş	47	40	38	53	61	41	48	55	64	46	57	52	63	58	43	49	63	55	58
Y.ort	52																		

No	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
Cinsi	E	E	E	E	E	E	K	E	E	K	E	E	E	E
Yaş	52	48	56	59	54	63	53	39	61	48	37	40	58	49
Y.ort	52													

Kontrol gurubu olarak seçilenlerin 6'sı erkek, 4'ü kadın. Kontrol gurubunda yer alan 5 kişi günde 1, paket, 3 kişi haftada 2 paket sigara ve iki kişiden haftada 100 cc. alkol kullanma alışkanlığına sahip idi. Bu grupta yer alan 3 kişi de ailevi kardiovasküler hastalık bulunduğu tespit edilmiştir. Bunların yaşları Tablo 3.2 de belirtilmiştir.

Tablo 3.2 Kontrol gurubu yaşları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cinsi.	E	K	E	E	K	E	K	E	K	E
Yaş	43	52	38	41	54	46	57	40	59	50
Y.Ort	48									

Bu gurubun yaş ortalaması 48 idi. Kontrol gurubundaki tüm incelemeler 12-24 saat açlıktan sonra çalışmamıza dahil edilen kişilerin ön kol venalarından rutin laboratuvar tetkiklerine uygun olarak 5 cc lik vakutainer tüplere (2.5 cc.) kan örnekleri alınarak serumlara ayrıldıktan hemen sonra CK-MB enzim düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca alınan bu kandan bir kısımda (2.5 cc.si) heparinli tüplere konularak Troponin T düzeyleri incelenmiştir.

3.2 Kullanılan Alet ve Malzemeler

Bu çalışmada kardiyak Troponin T düzeyinin belirlenmesi için Alman Roche firmasının kardiyak reader isimli okuyucu cihazı kullanılmıştır. Cihazın çalışma prensibi cihazın ışık kaynağı 24 green (yeşil) LED (light emitting diodes) ve ışık 555 nm.dalga boyunda ölçüm yapabilir. Cihaz CCD (Charge Coupled devise) Kameraya sahiptir. Kameradan aldığı görüntüyü değerlendiren mikrocomputer (Çip)'e iletir. Burada değerlendirilen ilgi bir LDD görüntü bölümünde okunur (Roche Diagnostik, 1999).

Bu çalışmada Kardiyak Troponin T düzeyinin belirlenmesi için kadiyak reader aletiyle birlikte yine Boehringer Mannheim GmbH ve Heilderberg üniversitesinden Katus ve arkadaşlarının (1991) iş birliği ile geliştirilen ve bir kutu içerisinde 20 testlik ve her biri bir adet folyo içinde nem tutucu ile beraber kardiyak test kasetleri kullanılmıştır.

Ayrıca pıhtılaşmayı engelleyici olarak heparin içeren ve serum toplamak için düzenlenmiş 5 cc.lik vakutainer tüpler ile otomatik mikropipetler ve bunlar için gerekli olan disposable pipet uçları kullanılmıştır.

Ayrıca CK-MB enzim seviyesinin tayini içinde Finlandiya Kone Firmasının Delta Kone 4.3 modeli rutin testler için disposable küvet kullanan, Kolorimetrik ,turbidimetrik, ölçüm prensipleri olan, kinetik, two-point-end-point ölçüm moduna sahip, Linear, non-linear ve biasis kalibrasyon tipleri bulunan. 340 ila 700 nm aralıklarında ve 37 c de(+0.2 c) ölçüm yapabilen filtrelelere sahip ve bir ışık üretici halojen lambası olan, 98 cm uzunluğunda, 65 cm boyunda 55 cm genişliğinde 128 kg ağırlığında, 3.5 mikro disk sürücülü, günlük çalışmayı kaydeden hafızalı ve saatte 240 test kapasiteli otoanalizör cihazı ile Alman Biocon firmasının ürünü olan bir kutu içinde her biri 5x20 ml.

İmidazole, PH 6.7	100 mmol/l
Glucose	20 mmol/l
Mg-Acetate	10 mmol/l R1 solusyonu ile
ADP	5 mmol/l

AMP	5 mmol/l
Diadenosine P-5-p	10 mol/l
NADP	2 mmol/l
Creatinin phasphate	30 mmol/l
Hexokinase (hk)	2500 mmol/l
G-6-PDH	1500 mmol /l
N- Acetyleasteine	20 mmol/l

Antibody to CK-M. inhibisyon 2000 u/l kadar CK-M. R2 splüsyonu kinetik CK-MB test kiti kullanılmıştır. (Sitein, 36/572 1985; Wulrburg et .al., 1976; Szasz et al., 1976).

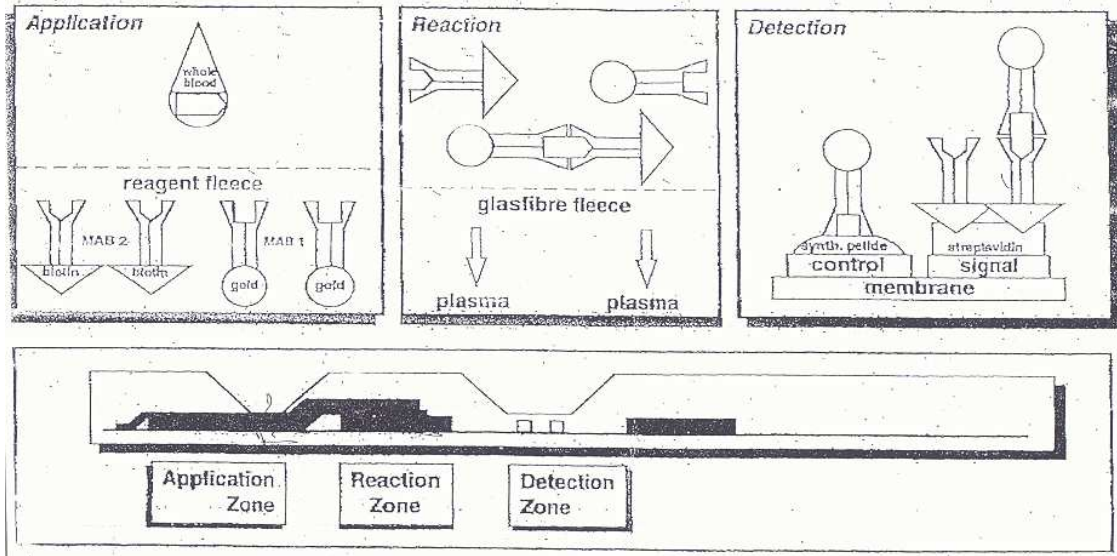
3.3 Metod

3.1 Troponin T Tayini

Bu çalışmada Troponin T, Sandiviç prensibine dayanan Roche immuno assay mekanizmasına göre kardiak reader cihazında tayin edildi. Testin prensibi sandiviç prensibine dayanır. Bu yöntemde iki inkubasyon basamağı vardır.

Birinci inkubasyon basamağında 150 µl serum biotinlenmiş monoklonal Troponin T'ye spesifik antikor ve rutenyum kompleksi ile belirlenmiş monoklonal Troponin T'ye spesifik bir antikor ile sandiviç kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer. İkinci inkubasyon basamağında ise Streptavidin ile kaplı mikropartikullerin ilavesinden sonra, kompleks biotin ve streptavidinin etkileşmesi vasıtasıyla solit faza bağlanır. Reaksiyon karışımı mikropartikullerin manyetik olarak elektrot yüzeyine tutunduğu ölçüm hücresine emilir. Daha sonra bağlanmayan maddeler pro hücre ile çıkarılır. Elektroda voltaj uygulanması neticesinde de bir fotomultiplier kamera ile ölçülen kemülenesans emisyonu oluşur. Sonuç bir kalbrasyon eğrisi ile tespit edilir (İbrahim 1999).

Oniki dakika sonra sonuçlar ekranda okunup sonuçlar Tablo 3.3 deki gibi değerlendirilir (Roche Diagnosis, 1999). Troponin T Mekanizması Şekil 3.1 gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Troponin T Mekanizması (Roche Diagnostik, 2002)

Tablo 3.3 Sonuçların değerlendirilmesi

Troponin seviyesi	T	Test sonucu	Klinik yorumu
0,05 ng/mg		Negatif	Semptomların başlangıcından sonra 10-12 saat içinde taze kan örneği ile Test tekrarlanmalı
0,05 – 0,1 ng/ml		Düşük seviye	Kardiyak Troponin T konsantrasyonundaki değişiklik devam edebilir testi bir saat Sonra taze kan örneği ile tekrarlanmalı
0,1 – 2 ng /ml		Pozitif	Miyokardial hasarın varlığını gösterir.
2 ng / ml		Pozitif	Yaygın miyokard hasarını gösterir.

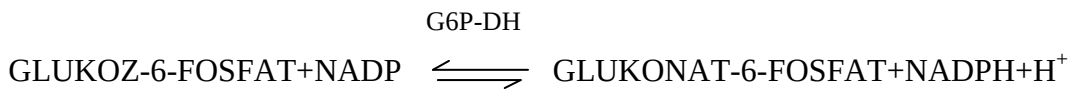
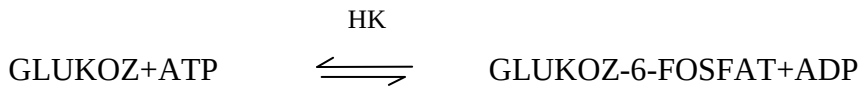
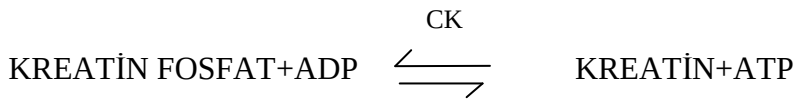
Ayrıca otomatik okuyucu cihazının olmadığı manuel çalışma sisteminde de sonuç elde edilebilir. Şöyleki Folyo içerisindeki kardiyak test kaseti açılıp bir yüzeye yerleştirilir. Otomatik pipet kullanılarak 150 ml heparinli kan kasetin numune boşluğuna konulur ve test sonucu 12 dakika beklenerek test bölgesinde bir veya daha fazla bandın varlığı ile birlikte kontrol (CON) bölgesinde pembe mor renklenme olması pozitif bir sonucu gösterir. Sonuçlar kontrol bandının görünümünde sonra ortaya çıkabilir ve daha zayıf pozitif örneklerde daha solgun (belirsiz) olabilir ancak

çok güçlü pozitif olan örneklerdeki kontrol bantlarından daha erken ve daha koyu renkte göründükleri için çok güçlü pozitif test sonuçları 5 dakika içinde göründüklerinden pozitif olarak değerlendirilir (Ham et al., 1997).

3.3.2 Ck-Mb Seviyesinin Ölçümü

Hasta ve kontrol ve kontrol grubundaki çalışmamıza katılan kişilerin ön kol venalarından rutin laboratuvar tetkiklerine uygun olarak alınan kan 5 cc. lik vakutainer tüplere konarak serum elde edildi. CK-MB enzim seviyesinin tayini Biocon firması tarafından hazırlanan çalışma kiti içerisindeki R1 solüsyonundan 5 cc. alındı. R2 solüsyonundan üzerine 1 cc. alınıp karışım elde edilerek Delta Kone 4.3 otoanalizör'ün otomasyon sisteminde yapıldı.

Burada,CK-MM ve CK-MB izoenzimlerinin M subünitesi, bir anti M antikoruna tarafından inhibe edilmektedir. Geriye kalan B subünitesinin aktivitesi ki bu CK-MB izoenzimlerinin total aktivitesinin yarısıdır. Kreatin Kinaz NAC aktive (N-acetyl cysteine) metodu ile tayin edilmektedir. Buradaki reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir:



NADPH'a bağlı absorban artışı 340 nm'de serumda bulunan Kreatin Kinaz izoenzimlerinin B subünitesinin aktivitesini göstermektedir. Bu değerin iki katı CK-MB izoenzimlerinin serum aktivitesi olarak kabul edilmektedir. 37 C'lik çalışma şartlarında, serum CK-MB aktivitesinin, sağlıklı insanlarda 25 U/L' nin altında olduğu öngörülmektedir. (İbrahim 1999; Biocon, 1985; Szasz, et al., 1976; Wurburg et al., 1976).

3.3.3 Biyoistatistik Yöntemler

Kontrol grubu enzim değerleri ile Troponin T değerleri ve Hasta grubu başlangıç, 2.,4., 12. ve 24. saat enzim değerleri ile Troponin T değerlerine ait medyan değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Bu testin formülü (Gönen, 1985):

$$U = \sum Rank(xi) - \frac{n1(n1+1)}{2} = 1 + 2 + 3 + 5 - \frac{4(5)}{2}$$

n1: Kontrol grubu denek sayısı

xi: Sıra sayısı

Hasta grubu başlangıç, 2., 4., 12. ve 24. saat enzim ve Troponin T değerlerinin karşılaştırılması için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır.

Bu testin formülü (Gönen, 1985):

$$Z = \frac{k - \frac{n}{2}}{\sqrt{\left[n \frac{1}{2} \frac{1}{2} \right]}}$$

k: (+) işaretlerin sayısı

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada SSK. Asyton Hastanesi Acil ve Kardiyoloji Polikliniğine Göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve akut miyokart infarktüsü (AMI) tanısı konan 33 hastanın CK- MB izoenziminin serum ile Troponin T değerleri düzeyleri Tablo 4.1 ve 4.2 de gösterilmiştir. Aynı parametreler kontrol gurubu olarak ele alınan 10 sağlıklı kişinin oniki saatlik açlıktan sonra alınan kan örneklerinde de ölçüldü ve değerler Tablo 4.3 gösterilmektedir.

Hasta gurubunda CK- MB düzeyleri u/l cinsinden olmak üzere başlangıç 77.030 ± 74.837 (medyan 53) 2. saatte 113.060 ± 101.216 (medyan 77) 4. saatte $173,120 \pm 126,685$ (medyan 141) 12. saatte, $221,450 \pm 117,319$ (medyan 194) ve 24. saatte $133,1450 \pm 109,392$ (medyan 113) bulundu.

Hasta gurubunda troponin T düzeylerini incelediğimizde ng/ml cinsinden olmak üzere başlangıçta $0,377 \pm 0,456$ (medyan 0.201) 2. saatte 0.637 ± 0.617 (medyan 0,404) 4. saatte 1.282 ± 0.953 (medyan 0.909) 12. saatte $2,215 \pm 1.184$ (medyan 2,186) 24. saatte $2,116 \pm 0,932$ (medyan 2.120) bulundu.

Kontrol gurubunda ki enzim düzeyleri ise yine u/l cinsinden olmak üzere CK- MB 14.080 ± 6.125 (medyan 14) olarak bulundu kontrol gurubundaki Troponin T düzeyleri $0,070 \pm 0,044$ (medyan 0,645) olarak bulundu.

Tanıyı doğrulamak bakımından CK- MB ve Troponin T Medyan değerleri kontrol gurubunun medyan değerleri ile Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Tablo 4.4) CK-MB nin ve Troponin T' nin başlangıç 2. saat, 4. saat,12 saat ve 24 saat değerleri kontrol gurubuna göre tanıyı doğrulamak bakımından istatistiki olarak anlamlı sonuçlar vermiştir.

Hasta gurubunda CK-MB ve Troponin T değerleri başlangıç 2. saat, 4. saat, 12. saat ve 24 saat medyan değerlerindeki değişim oranları birbirlerine Wilcoxon eşlendirilmiş sıra testi uygulanarak karşılaştırılmıştır.

CK- MB başlangıç- 2. saat arasındaki değişim oranı istatistiki olarak anlamlıdır ($P= 0,002$) fakat D değeri başlangıç- 4 saat ve başlangıç- 12 saatlerdeki değerlerin değişim oranlarından düşüktür (her iki yönlü $P= 0,000$).

Başlangıç-24 arasındaki değişim yine istatistiki olarak anlamlıdır ($P= 0,002$) 2.-4 saat ve 2-12 saatler arasındaki değerlerin değişim oranlarından düşüktür. Her iki yönlü $P= 0,000$ 2.-24 saat arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır. (iki yönlü $P= 0.128$). 4-12 saat arasındaki fark anlamlı (iki yönlü $P= 0,002$) iken 4-24 saat arasındaki ilişki anlamsızdır. (iki yönlü $P= 0,038$) 12-24 saat arasındaki değişim istatistiki olarak anlamlıdır. 2 yönlü $P= 0,000$) (Tablo 4.5).

Troponin T nin başlangıç- 2.saat başlangıç- 4. saat başlangıç- 24. saat başlangıç- 4. saat, 2-4 saat 2-12 saat 2-24 saat 4-12 saatlerdeki değişimleri istatistiki olarak kuvvetle anlamlıdır. (hepsinde iki yönlü $P= 0,000$) 4-24 saat, ve 12-24 saatler arasındaki değişimi ise istatistiksel olarak anlamlıdır (iki yönlü $P= 0.002, 0.574$) (Tablo 4.6).

CK-MB ve Troponin T pik değerlerine ulaştığı zaman medyan değerlerine göre grafik halinde gösterilmiştir (Şekil 4,1).

CK-MB pik değerlerine 12. saatte ulaşmıştır. Troponin T 12. saatte en yüksek seviyededir ve tüm çalışma örneklerinde seviye gittikçe artmıştır. Başlangıçtaki duruma göre 2,4 ve 12. saatler arasındaki yükselmeler istatistiki olarak anlamlıdır. (Hepsinde iki yönlü $P= 0,000$ iken 12 . ve 24 saatler arasındaki artış istatistiki olarak anlamsızdır $P= 0,574$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.1 Hasta Grubunun CK-MB Düzeyleri

HASTA	CK-MB 0.saat U/L	CK-MB 2. saat U/L	CK-MB 4. saat U/L	CK-MB 12. saat U/L	CK-MB 24. saat U/L
1.	28	43	138	221	99
2.	33	58	107	173	26
3.	203	452	581	226	97
4.	170	333	434	364	584
5.	46	94	152	179	119
6.	26	17	189	161	70
7.	53	197	329	379	281
8.	62	85	150	298	231
9.	183	181	200	180	139
10.	57	198	323	366	291
11.	64	62	53	37	26
12.	58	98	169	124	113
13.	31	26	48	194	16
14.	397	316	333	274	118
15.	95	136	229	305	121
16.	49	97	141	132	80
17.	25	19	149	349	202
18.	66	123	169	197	86
19.	50	47	66	167	147
20.	43	52	37	39	29
21.	57	45	101	169	121
22.	44	69	113	536	213
23.	57	43	96	171	131
24.	221	242	416	487	246
25.	28	30	44	119	102
26.	91	77	122	191	133
27.	40	76	126	223	109
28.	25	18	34	160	202
29.	53	151	197	311	108
30.	44	77	101	63	30
31.	120	156	186	202	73
32.	35	68	94	79	30
33.	88	45	86	232	131

Tablo 4.2 Hasta Grubunun Troponin T Değerleri

HASTA	TnT 0. saat ng/ml	TnT 2. saat ng/ml	TnT 4. saat ng/ml	TnT 12. saat ng/ml	TnT 24. saat ng/ml
1.	0,031	0160	1,590	3,390	2,760
2.	0,021	0,126	0,207	0,836	2,120
3.	0,426	0,960	2,470	3,130	2,920
4.	1,120	1,972	2,540	1,610	1,100
5.	0,172	0,175	0,250	0,546	1,389
6.	0,267	0,558	1,386	2,186	2,218
7.	0,019	0,039	0,969	2,167	2,860
8.	0,201	1,296	2,066	3,220	4,131
9.	1,280	1,900	2,910	3,410	2,036
10.	0,056	0,051	0,230	0,039	1,490
11.	0,066	0,110	1,176	3,130	3,740
12.	0,361	1,121	1,410	0,907	0,727
13.	0,113	0,172	0,669	1,680	2,080
14.	0,546	1,580	2,520	1,486	0,961
15.	0,068	0,481	0,562	0,870	0,526
16.	1,028	1,498	2,826	3,420	2,280
17.	0,035	0,154	1,055	3,260	2,390
18.	1,231	1,658	0,203	3,755	2,410
19.	0,096	0,301	0,304	0,412	0,393
20.	0,028	0,176	0,821	2,486	2,087
21.	0,086	0,136	0,506	1,561	2,158
22.	0,019	0,067	0,990	3,240	2,198
23.	1,782	1,134	1,998	1,362	0,820
24.	0,296	0,404	0,858	2,158	3,378
25.	0,073	0,186	0,357	0,842	2,480
26.	0,346	0,336	0,510	3,790	3,998
27.	0,370	1,150	1,310	1,212	1,550
28.	0,022	0,432	0,867	3,410	2,976
29.	0,563	0,603	3,740	3,997	2,366
30.	0,116	0,064	0,641	2,220	2,090
31.	0,077	0,099	0,178	0,696	1,310
32.	0,283	0,444	1,923	3,220	1,996
33.	1,046	1,498	2,270	3,846	2,016

Tablo 4.3 Kontrol Grubunun CK-MB ve Troponin T Değerleri

Kontrol no	CK-MB U/L	TnT ng/ml
1	12	0,086
2	22	0,134
3	17	0,048
4	24	0,146
5	13	0,086
6	8	0,035
7	10	0,081
8	21	0,046
9	6	0,013
10	15	0,028

Tablo 4.4 Hasta ve Kontrol Grubunu CK-MB, TnT Ortalama Standart Sapma Medyan, minimum ve maksimum değerleri

		Ortalama $\pm$ ss	medyan	minimum	maksimum
CK-MB	Kontrol	14.080 $\pm$ 6.125	14	6	24
	0.Saat	77.030 $\pm$ 74.837	53	25	397
	2.Saat	113.060 $\pm$ 101.216	77	17	452
	4.Saat	173.120 $\pm$ 126.685	141	34	581
	12.Saat	221.450 $\pm$ 117.319	194	37	536
	24.Saat	113.450 $\pm$ 109.392	113	16	584
TnT	Kontrol	0.070 $\pm$ 0.044	0.645	0,013	0,146
	0.Saat	0.377 $\pm$ 0.456	0.201	0,019	1,782
	2.Saat	0.637 $\pm$ 0.617	0.404	0,039	1,972
	4.Saat	1.282 $\pm$ 0.953	0.990	0,178	3,740
	12.Saat	2.215 $\pm$ 1.184	2.186	0,039	3,997
	24.Saat	2.116 $\pm$ 0.932	2.120	0,393	4,131
SS=Standart sapma Kontrol Grubu n=10, Hasta Grubu n=33					

Tablo 4.5 Kontrol değerleri ile hata değerlerinin tanıyı doğrulamak bakımından çeşitli saatlerdeki karşılaştırmaları (Mann-Whitney-U testi)

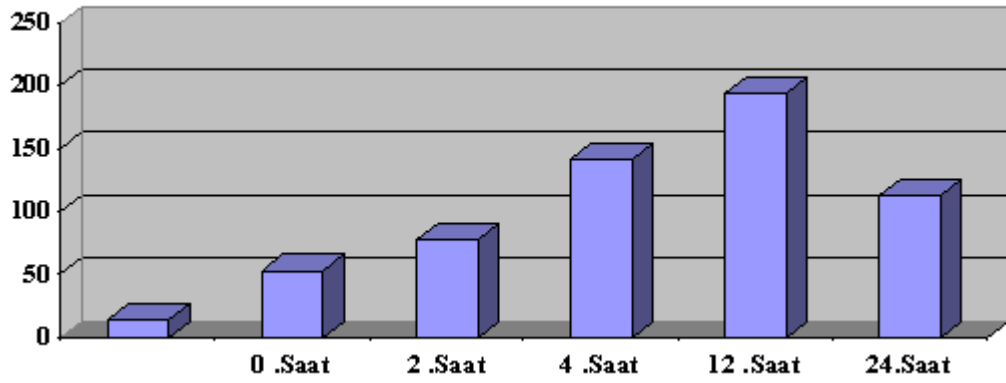
		U	Z	P (iki yönlü)
CK-MB	0.Saat –K	0.000	-4.745	P=0,000
	2.Saat-K	9.500	-4.471	P=0,000
	4.Saat-K	0.000	-4.744	P=0,000
	12.Saat-K	0.000	-4.743	P=0,000
	24.Saat-K	4.000	-4.629	P=0,000
TnT	0.Saat	89.000	-2.185	P=0,028
	2.Saat	29.000	-3.910	P=0,000
	4.Saat	0.000	-4.744	P=0,000
	12.Saat	7.000	-4.543	P=0,000
	24.Saat	0.000	-4.744	P=0,000
	K=Kontrol			

Tablo 4.6 Hasta CK-Mb değerlerinin çeşitli saatlerde değişimlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon eşlendirilmiş sıra testi)

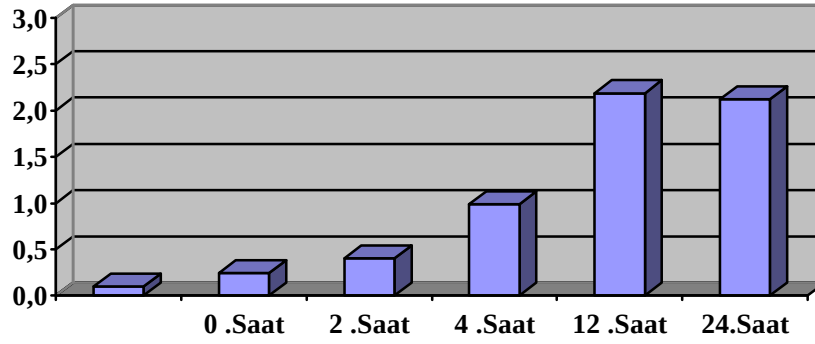
	SAATLER	Z	P (iki yönlü)
CK-MB	0-2 Saat	-3,	P=0,002
	0-4 Saat	-4,101	P=0,000
	0-12 Saat	-4,655	P=0,000
	0-24 Saat	-3,154	P=0,002
	2-4 Saat	-4,941	P=0,000
	2-12 Saat	-4,083	P=0,000
	2-24 Saat	-1,524	P=0,128
	4-12 Saat	-3,47	P=0,002
	4-24 Saat	-2,73	P=0,038
	12-24 Saat	-4,315	P=0,000

Tablo 4.7 Hasta Troponin T değerlerinin çeşitli saatlerde değişimlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon eşlendirilmiş sıra testi)

	SAATLER	Z	P (iki yönlü)
Troponin T	0-2 Saat	-4,029	P=0,000
	0-4 Saat	-4,655	P=0,000
	0-12 Saat	-4,923	P=0,000
	0-24 Saat	-4,869	P=0,000
	2-4 Saat	-4,476	P=0,000
	2-12 Saat	-4,726	P=0,000
	2-24 Saat	-4,512	P=0,000
	4-12 Saat	-3,940	P=0,000
	4-24 Saat	-3,082	P=0,002
	12-24 Saat	-0,562	P=0,574



Şekil 4.1 Kontrol ve hasta grubunun CK-MB enzim düzeyleri



Şekil 4.2 Kontrol ve hasta grubunun Troponin T düzeyleri

Donelli ve arkadaşları (1993) tanı koyma açısından çabukluk elde edilmesi bakımından en güvenilir parametre olarak sunulan Troponin T'nin, yatan hastada ölçülebilen kalitatif olarak ölçüldüğü zaman, kalitatif Troponin T'nin duyarlılığı ve spesifitesine güvenilebileceği vurgulanmaktadır. Yapılan bu çalışmada TnT ölçülürken kantitatif yöntem kullanılmıştır. Kantitatif olarak ölçüldüğü zaman duyarlılığı ve spesifikliği çok yüksektir. İlk dört örnekte kaydedilen yükselme istatistikli olarak anlamlı iken 12. saatten 24 saate kadar olan yükselme istatistikli olarak anlamlı değildir (Ravel, 1995; Remppis, 1989).

TnT pik değerine ulaştıktan sonra plato çizen ve 10 gün içerisinde referans değerine döndüğü bildirilmiştir (Remppis, 1989). Bu çalışmada TnT'nin çizgisi literatürle uyumludur.

Hastalar hastaneye başvurduktan sonra alınan tüm kan örneklerinde CK-MB kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ardışık ölçümlerde CK-MB pik değerine 12. saatte ulaşmış ve 24. saate kadar anlamlı derecede düştüğü belirtilmiştir (Lee, 1986; Adams, 1993).

Bu çalışmada tüm kan örneklerinde CK-MB kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ardışık ölçümlerde CK-MB pik değerine 12. saatte ulaşmış ve 24. saate kadar anlamlı derecede düştüğü görülmüştür.

Remppis (1989) ve Ravel (1995) çalışmalarında CK-MB normal sınırlarını ilk 3-6 saat içinde geçtiği bildirilmiştir (ortalama 4 saat). Bu çalışmada ise CK-MB düzeyleri hastalar hastahaneye başvurduğu andan itibaren kontrol değerlerine göre tanıyı desteklemek bakımından anlamlı derecede yüksektir (Bütün örneklerde $p=0.000$, Tablo 4.5).

İbrahim (1999) çalışmasında CK-Mb düzeyleri hastalar hastahaneye başvurduğu andan itibaren kontrol değerlerine göre tanıyı desteklemek bakımından anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya uyumlu olarak CK-MB düzeyleri 12. saatte pik seviyesine ulaşmış ve 12. saatten sonra düşmeye başlamıştır (Şekil 4.1). 12. saatten 24. saate kadar CK-MB düzeylerinin düşme oranı istatistiki olarak anlamlıdır (Tablo 4.6).

Dhoot (1979); Schreien (1990); Mac Geoch (1991) 'nin yaptıkları çalışmalarında Troponin T miyokarda özgüdür. Bu özelliği ona çok yüksek bir spesifite kazandırdığını belirtmişlerdir. Troponin T miyokard hasarından sonra referans değerini 3 saat içinde aşmaya başladığı, bu yüksekliği 7-10 gün boyunca böylelikle infarktüsün subakut dönemlerinde de tanı konulabilmesine katkı sağladığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise ilk alınan kan örneğinden itibaren tüm örneklerde troponin T düzeyinin yüksekliği kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı bulunmuştur. 12. ve 24. saatler arasındaki sürelerin dışındaki dönemlerde bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı iken (iki yönlü $p= 0.000$) (Tablo 4.7) ve (Şekil 4.2). Bu dönemdeki yükselme istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.574$) (Tablo 4.7).

Günümüzde akut miyokard infarktüsün erken teşhisinin yanında kronik kalp hastalıklarının daha az hasarla atlatılmasında önemli mesafeler alınabilmektedir. Litaratürde tanı koymak açısından günümüzde en güvenilir parametre olarak sunulan Troponin T çalışmamızda da tüm kan örneklerindeki kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Alınan kan örneklerinde Troponin T sürekli olarak yükselme eğilimi göstermiştir. Yine çalışmamızda hastalar hastaneye başvurduktan sonra, alınan tüm kan örneklerinde de CK-MB kontrol değerlerine göre ileri derecede, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ardışık ölçümlerde CK-MB Pik değerine 12. saatte ulaşmış ve 24.saate kadar, anlamlı derecede düşmüştür.

Çok erken vakaları atlamamak için CK-MB ölçümlerinin ardışık olarak yapılmasının önemi vurgulanmaktadır. CK-MB 48 saat içinde normale döneceği için subakut infarktüslerde değerlendirmeye alınmaması gerekir. CK-MB oranları uygun vakalarda miyokarda özgü kabul edilir. AMI'li vakalarda CK-MB normal sınırlarını ilk 3-6 saat içinde geçer

Çizgili kasın kontraksiyon sürecini kalsiyum aracılığı ile düzenleyen troponin kompleksi üç tane alt ünite içerir . Bunlar Troponin C, Troponin I ve Troponin T dir. Bunlar iskelet kasında vardır . fakat bunları kodlayan genler farklı olduğu için amino asit dizileri farklı olmaktadır .

Sonuç olarak troponin T Miyokarda özgüdür bu özelliği ona çok yüksek bir spesifite kazandırmaktadır. Troponin T miyokart hasarından son referans değerini üç saat içinde aşmaya başlayan ve bu süreklilik 7-10 gün sürer. Böylece infarktüsünün subakut dönemlerinde de tanı koyabilmemize katkı sağlar

5. SONUÇ

Çalışmamızda ele alınan parametreler AMI tanısını istatistiksel veriler olarak teyit etmektedir. CK-MB iskelet kasındada bulunduğu Troponin T sonuçları kadar güvenilir değildir. TroponinT sadece kalp kasında bulunduğu için güvenilirliği enyüksek parametredir. Bu amaçla yakın geçmişte geliştirilen troponin T hem bu çalışmadan önce yapılan çalışmalarda hemde kazanılan deneyim Troponin T nin daha önceki daha çok zaman kaybettiren teşhis yöntemlerinden daha doğru teşhis sonuçları vermesi ve akut göğüs ağrılı hastalarda daha güvenli ve hızlı teşhis kararına izin vermesidir. Negatif test sonucu olan bir hastada yüksek riskli akut kroner sendromu oluşumu muhtemeldir. Bu nedenle tek bir test sonucu pozitif olan hastalar hastaneye kabul edilmeli ve bir çok vakada kroner anjiyografi dahil daha ileri araştırmalara tabi tutulmalıdır. Hastanın hastaneye varışında tek bir pozitif test klinik teşhis oluşumunda yeterli değildir. Bu konuda bundan sonra yapılacak araştırmaların amacı daha fazla, örnek alarak bulguların güvenilirliğini arttırmak, infaktüsün başlangıcından itibaren belirli saatlerde numune alarak serum kardiak Troponin T'nin yükseliş ve tepe oluşumuyla normalizasyon grafiklerini çizmek kas sistemi hastalıklarında kapsayan guruplar oluşturarak testin özgüllüğünü araştırmak olmalıdır.

Troponin testleri akut göğüs ağrılı hastaların klinik değerlendirilmesinin yerini alamaz. Yaşamı tehdit eden kardiak köken dışı hastalıkların dışlanmasına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte yeni teşhis cihazları kendi üstün erken tahmin değerleri ile acil servislerde ve göğüs ağrı ünitelerinde hazır bulundurulmalıdır .

6. KAYNAKLAR

1. ADAMS III JE., ABENDSCHEIN, DR., Biochemical markers of Myocardial Injury is MB- Creatinin Kinase the Choice for the 1990. Circ. 1993 88/ 2: 750-763
2. ANDERSON W, A.D. Synopsis of Patology 1987, 329-388
3. ANDERSON, P. A.W., NADIA N. MALOUT A, OAKELEY E and EDWARD D.P., Troponin T Isoform Expression in Humans Circ.Res.1991,-5:1226-33
4. ANNESLY, TM., STRANGWATER SL and SAHITZER TJ., MM Subisoenzymes of Creatine Kinase as an Index of Disease Activity in Polymyosites Clin Chem 1985;31: 1162-1169.
5. ANTMAN, EM., Tanasijevic MJ, Thompson B, et al., Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality inpatients with acute coronary syndromes. New Eng J.Med.335:1342 (1996)
6. APPLE FS. ROGERS MA, SHERMAN WM. and IVY, JL., Comparison of serum creatine Kinase and Creatine Kinase MB Activities Post Marathon Race Versus Post-Myocardial Infarction Clin Chim Acta 1984 , 138:111-118
7. AVERY K.E., Serum Protein Measurements and the Diagnosis of an Acute Myocardial Infarction, Circulation 1991 ,83-3:1117-9.
8. BODOR GS, SURVANTS LEM, SMITH S, PORTERFIELD, D, and APPLE, FS., Cardiac Troponin T Comparison in Normal and Regenerating Human Skeletal Muscle clin chem 1997. 43/3: 476-484.

9. CHARTTERJEE, K. Thromobilysis in acute myocardial infarction. Hosp Pract 1986;21:117-124
10. CHRISTER, S.J., KALLNER, A., and LARSEN, F., Release characteristics of Enzymes used in the Diggnosis of miyokardial İnfarction, upsala J.Met.Scci,1987, 92:293-300
11. COLLİNSON P.O. ROSALKİ S.B., FLATHER, M, Early Diagnosis at myokardial infarction by timed Seguvential Enzyme Measurements, Ann-Clin.Biochem 1988-25: 376-382.
12. De WOOD MA, SPORES J, and NOFSKE., Prevalence of Total Coranary Acclusion During the Early Hour of Transmural Mycardial infarction. N-Engl 3.Med.1980, 303:897-902.
13. DONNELLY R, STEWART, HW., Mycardial Injury Cardiac Troponin T.the Lanset 1993;341:40-411
14. DREXEL, H, DWORZAK, E, KİRCHMAİR, W., Myoglobinemia in the early phase of acute myocardial infarction .Am Heart J 1983;105:642-650
15. EMİL, LS., ROBERT, L.H., Principles of Biochemistry Mammalian Biochemistry 1983,273-290
16. GOTTO AM, FARMER J.A., Risk factors for caronary arter disease “Heart Disease, Third Ed., Ed: E. Braunwald,Pp:1153-1189,W.B Saunders Company, Philadelphia 1988”
17. GÖK, H., Klinik Kardioloji S(6,8,9,10) 1996 İstanbul.
18. GÖNEN, S. TATLIDİL, H., Parametrik olmayan istatiksel yöntemler (Basılmamış ders notları) 1985 Ankara.

19. HAMM et al . Value of troponins in predicting therapeutic efficacy of abciximab in patients With unstable angina J. AM coll cardiol 1998 a ; 2; Supplement A: abstract 837-6 and EHJ vol 19, Supplement N , Nov 1998.
20. HAMM, C.W.,et al., Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. New Eng.J.Med .337:1648 (1997)
21. HEARSE DJ : Myocardial enzyme leakage J Mal Med 1977; 2: 1185
22. HERLITZ J :Time lapse from estimated onset of acute myocardial infarction speak serum enzyme activity Clin Cardiol 1984;7:433
23. İBRAHİM, F. H., Akut Miyokard İnfarktüsünün erken tanısında Kreatinin Kınaz CK-MB ,Troponin T ve miyoglobin diagnostik değeri (yüksek Lisans Tezi) İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul – 1999
24. KALLNER A., SYLVEN, C. and BRODİN, U., Early Diagnosis of Myocardial Infarction. Scand.J. clin .lab. Invest 5.1989 49:633-639.
25. KAPLAN L.A. and PESCE. A.J., Clinical Chemistry Theory 1984-490-500
26. KATUS H.A, LOOSER S. KLAUS H. and REMPPIS A., Development and In vitro Characterization of a New Immunoassay of Cardiac Troponin T- clin.Chem.1992 38-3:386-393.
27. KATUS H.A, REMPPIS, A. LAASER, S, HALLERMEIER, K. and MATERN G. Cardiac Troponin T Release in acute Myocardial infarction, Circ.Abs,1989, 80:347
28. KATUS HA, REMPPIS A, DIERICH KW, SCHEFFOLD T. and KUBLER, W., Serum concentration changes of cardiac troponin T in Patients with acute myocardial infarction J mol.cell Cardiol 1989;21:1349-1353

29. KATUS H.A., REMPPIS A. and FRANZ N., Diagnostic Efficiency of Troponin T Measurements in AMI Circulation 1991 83-3 : 902-912.
30. KATUS, H.A, MICHAEL, S. TANZEEM, A. and HANI B., Non-invasive Assesment of Perioperative Myacardial Cell Damage by Circulating Cardiac Troponin T Br Heart J.1991 65. 259-264
31. KOCH C.D, . CK-MB and myocardial infarction, intpra 1979,19:211-212.
32. KWONG, TC, FITZPATRICK, PG, ROTHBARD, RL., Activities of some enzymes in serum after therapy with intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. Clin Chem 1984;30:731-734
33. LEE TH. GOLDMAN L, Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Ann intern Med 1986;105:221-233
34. LEE, TH., ROVAN, GW., WEISBERG, MC., The Chest Pain Study Group Sensitivity of Routine Clinical Criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization .An Intern Med.1987;106:181-186.
35. LOFT, JA and STANG, JM, Serum Enzymes And Isoenzymes In The Diagnosis And Differential Diagnosis Of Myocardial Ischemia And Necrosis Clin Chem. 1980; 26: 1241-1250
36. LÜSCHER et al., Applicability of cardiac troponin, T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease circulation 1997; 96: 2578-2585 .
37. Mac GEOCH C, BARTON PJ, VALLINS WJ, BHAVSAR P, SPURR NK., The human cardiac troponin I locus: assignment chromosome 19p13.2-19p13.2. Hum genet 1991;88:101-104.

38. MAİRJ A., DWOZAK E, LECHLEİTNER P., SMIDT J., WAGNER I, DİENSTL F. and PUSCHEDDERF, B: Cardiac Troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction Clin Chem . 1991;37. 845-852
39. MURRAY R.K, GRAMMER D.K, MAYERS P.A and RADWELL, XW. Harpers Biochemistry, 1988, 618-635
40. NEUMEIR D et. al, Investigations into activity of CK-MB isoenzyme in serum After Myocardial infarction Klin Wschr, 1978, 56:449-455
41. POFISTERER M. et al, Predictive values of the myocardium-specific isoenzyme Creatine-kinase(CK-MB) Schweiz med Wschr 1978, 108:24-27
42. PULEO PR, GUADONGO PA ROBERTS R., Early diagnosis of myocardial infarction based on assay for sub forms of Creatine kinase – MB Circulation. 1990;82: 759-764
43. RAVEL R, Cardiac Diseases ‘Clinical Laboratory Medicine sixth Ed, Ed: S.Manning, pp: 331-341 Masby St.Louis Missouri 1995 kitabından
44. RİFAİ, N., Lipoproteins and apolipoproteins. Arch.Pathol Lab. Med.1986;110:694-701
45. Roche Diagnosing GmbH., 2002, sayfa 3.
46. ROSS, R., Atherosclerotic Coronary heart disease ‘The Heart’. Sixth Ed, Ed: J.W .Hurst,PP: 887-892 McGraw-Hill Company, New York 1990 kitabından.
47. ROSS, R., The pathogenesis of atherosclerosis.”Heart Disease.Third Ed., Ed:E. Braunwald, pp:1135-1152,W:B:Saunders Company, Philadelphia 1989”
48. SLYVEN, C., Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry –strip Creatin–Kinase, Myoglobin and

- Troponin T Amer Heart J.135(4) : 677. 1988. (The first multinational middle Eastern Conference on Emergency Medicine).
49. STEIN, W., Med Welt 36.572 1985.
 50. STRYER L, Biochemistry, 1988-921-949.
 51. SZASZ G, Gruber W, Clin Chem 22.650 1976.
 52. ŞEN H. B., Akut Miyokard İnfarktüsünde serum Troponin T değerlerinin CK-MB ve Miyogloblin değerleri ile karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Hastanesi İstanbul – 1992
 53. TUCKER J.I, et al. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction ann.Emerg.Med. 24:704 (1994)
 54. TURİ, ZG., and Cooperating investigators from the MILIS study group Electrocardiographic, enzymatic and scintigraphic criteria of acute myocardial infarction as determined from study of 726 patients. Aminocardiol 1985 ;55:1463-1465
 55. URETSKY, BF., FARGUHAR, DS., BEREZİN, AF., Symptomatic Myocardial infarction Without Chest pain :Prevalence and clinical course. A.M.J Cardiol 1977; 40:498-503
 56. VASUDEVAN, G, MERCER, DW. VARAT, MA., Lactic dehydrogenase isoenzyme determination in the diagnosis of acute myocardial infarction circulation 1978; 57: 055-1057
 57. WADE, R., KEDES, L., Developmental regulation of contractile protein genes Annu Rev Physiol 1989;51:179-188

58. WEIDNER, N., Laboratory diagnosis of acute myocardial infarct Wefulnen of determination of lattare dehydro genase (LDH) –1 level and the ratio of LDH – 1 to total LDH Arch Pathol Lab Med 1982: 106 : 1375 – 380 .
59. WHITE, RD., GRANDE, P., CALITÉ, L., PALMERY, ST., Califf RM Wagner SG Diagnostic and Prognostic Significance of minimally elevated creatine kinase –MB in suspected acute myocardial infarction AMJ Cardiol 1985;55 1478-1484.
60. WILLIAM F.G, Review of Medical Physiology . 1989: 50-67
61. World Health Organization ,WHO Criteria for the Diagnosis of acute myocardial infarction Geneva .1981.
62. WURBURG W. et al, Clin Chem 54.357, 1976.
63. YLA HERTTUALA S, Development of atherosclerotic plaques. Acta Med Scand: 1985;701: 7-14.

ÖZGEÇMİŞ

1963 yılında Afyon'un Sincanlı ilçesinde doğdu. İlk ve Orta öğrenimini Sincanlı İlçesi Düzağaç Kasabasında, Lise öğrenimini Manisa'nın Salihli ilçesinde tamamladı. 1986 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. Askerlik görevini 197. dönem olarak yerine getirdi. 1990 yılında SSK Afyon Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında göreve başladı. Hala aynı göreve devam etmektedir. Evli ve iki çocuk babasıdır.