

# Acil Servise Göğüs Ağrısı İle Başvuran Hastalarda Olasılık Sınıflaması

## *Likelihood classification of patients presented with chest pain to the emergency department*

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2006;6(1):41-48

Cenker EKEN,<sup>1</sup> İbrahim BAŞARICI,<sup>2</sup> Oktay ERAY,<sup>1</sup> Aytül BELGİ,<sup>2</sup> Oktay HAKBİLİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Antalya Devlet Hastanesi Acil Servisi

### ÖZET

Göğüs ağrılı hastalar acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturur. Göğüs ağrılı hastaların acil servise değerlendirmesinde günümüzde yüksek duyarlılıklı ve seçicilikte belirteçler bulunmasına rağmen akut miyokard infarktüsü hastaların %2-5'i acil servislerden uygunsuz biçimde taburcu edilmektedir. Uygunsuz taburculukları engellemek ve hasta ile doktoru ileride oluşabilecek istenmeyen durumlardan korumak amacı ile göğüs ağrılı hastaların acil servise değerlendirilmesinde kullanılmak üzere olasılık sınıflamaları geliştirilmiştir. Bu derleme makalesinde acil servislerde günümüzde kullanılan olasılık sınıflamaları ele alındı.

**Anahtar sözcükler:** Miyokard infarktüsü/tanı/etyoloji/fizyopatoloji/tedavi; anjina pectoris/komplikasyon/tanı; koroner hastalıklar/tanı; miyokard infarktüsü; göğüs ağrısı/etyoloji; miyokard iskemi/komplikasyon/tanı; hasta kabulü/istatistik ve veriler.

### SUMMARY

*Chest pain patients compose one of the most important parts of emergency visits. Despite the existence of highly sensitive and specific cardiac markers, 2-5% of patients with acute myocardial infarction discharged from emergency departments inadvertently. Some likelihood classifications have been developed not only to avoid the misdischarges of chest pain patients but also to guard both patients and physicians from future adverse events. This review article evaluates the most known likelihood classification about chest pain patients.*

**Key words:** *Myocardial Infarction/diagnosis/etiology/physiopathology/therapy; angina pectoris/complications/diagnosis; coronary disease/diagnosis; myocardial infarction; chest pain/etiology; myocardial ischemia/complications/diagnosis; patient admission/statistics & numerical data.*

### İletişim (Correspondence)

Dr. Cenker EKEN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı, 07059 Antalya, Turkey  
Tel: +90 - 242 - 269 60 00  
Faks (Fax): +90 - 242 - 227 69 92  
e-posta (e-mail): cenkereken@akdeniz.edu.tr

Göğüs ağrısı acil servis başvurularının epigastrik ağrıdan sonraki en sık ikinci nedenidir.<sup>[1]</sup> Bunların üçte biri akut koroner sendromdur (AKS).<sup>[2]</sup> Göğüs ağrılı hastanın acil serviste değerlendirilmesi acil hekimleri için hâlâ ciddi bir sorundur. Hekimin tüm klinik deneyimlerine, elektrokardiyografi (EKG) ve biyokimyasal parametrelere rağmen akut miyokard infarktüsü (AMİ) hastaların %2-5'i acil servislere başvurmuş ve uygun-uz biçimde taburcu edilmiştir.<sup>[3-5]</sup>

Göğüs ağrılı hasta acil servise ilk başvurduğunda; hastanın hikâyesi, göğüs ağrısının karakteri, kardiyovasküler risk faktörleri, EKG ve hekimin klinik kanısı göğüs ağrısının koroner kökenli olup olmadığına karar vermede ilk adımları oluşturur. Ancak tüm bu tanısal araçlara rağmen AKS'li hastaların tümünü acil serviste tanımak mümkün değildir. Örneğin, göğüs ağrısının karakteri acil servisten güvenle taburcu edilebilecek hasta grubunu belirlemede bize çok yardımcı değildir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, akut iskemili hastaların %22'sinde keskin, %13'ünde plöritik ve %7'sinde ise, palpasyonla oluşan ağrı saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Ayrıca akut koroner sendromlu hastalar göğüs ağrısı dışında semptomlarla başvurabilirler. Özellikle yaşlılarda AKS hastalarında başvuru atipik olabilir. Koroner arter hastalığı hikâyesi,<sup>[7]</sup> ileri yaş,<sup>[8,9]</sup> diabetes mellitus<sup>[10]</sup> ve ekstrakardiyak vasküler hastalık olması,<sup>[11]</sup> acil servise AKS düşündürülen şikâyetlerle başvuran hastalarda KAH olasılığını artırır. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalara atipik göğüs ağrısı tanısı koymadan önce bir kez daha düşünmek gerekir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hikâye, fizik muayene ve EKG ile acil serviste atipik göğüs ağrısı tanısı alan 2992 hastanın bir aylık takibinde, 85 hastada istenmeyen kardiyak olay saptanmıştır.<sup>[12]</sup> İstenmeyen kardiyak olay saptanan hastaların yaş ortalaması, saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş; ayrıca, bu hastaları tahmin etmede KAH hikâyesinin ODDS oranı 4,44 iken, diyabetin ODDS oranı 2,18 saptanmıştır. Bu çalışma; yaşlı, diyabeti ve bilinen KAH olan hastalara "kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı" tanısını koyup taburcu etmeden önce daha iyi düşünülmesi gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Geleneksel risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara vb.) acil serviste KAH olasılığını saptamada faydalı değildirler.<sup>[13]</sup> Bu nedenle, geleneksel risk faktörleri olan hastalar ile olmayan hastaların acil servisteki yönetimi arasında fark yoktur. Türkiye'de toplumsal yaşantının önemli bir kısmını henüz oluşturmasa da özellikle 40 yaşın altında acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda kokain kullanımı sorgulanmalıdır. Kokain, KAH'ye zemin hazırlar ve vazokonstriksiyon gibi istenmeyen etkilerinden dolayı AKS olasılığını da artırır.<sup>[14-16]</sup>

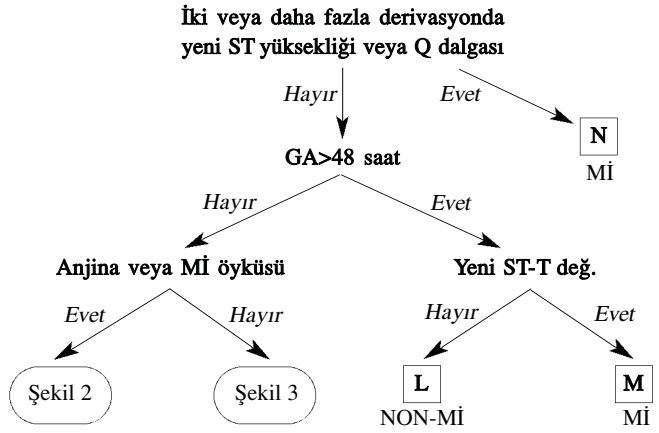
Elektrokardiyografi göğüs ağrılı hastaların değerlendirilmesinde en sık kullandığımız ve tanısal değeri tartışılmayacak

bir yöntem olsa da, tamamen normal bir EKG AKS'yi dışlamaz. Bu hastaların %1-6'sının AMİ ve %4'ünden fazlasının kararsız anjina olduğu gösterilmiştir.<sup>[17-19]</sup> Gibler ve ark.nın<sup>[20]</sup> yaptığı çalışmada AMİ'li hastaların %63,9'nun acil serviste-ki EKG'leri normal saptanmıştır.

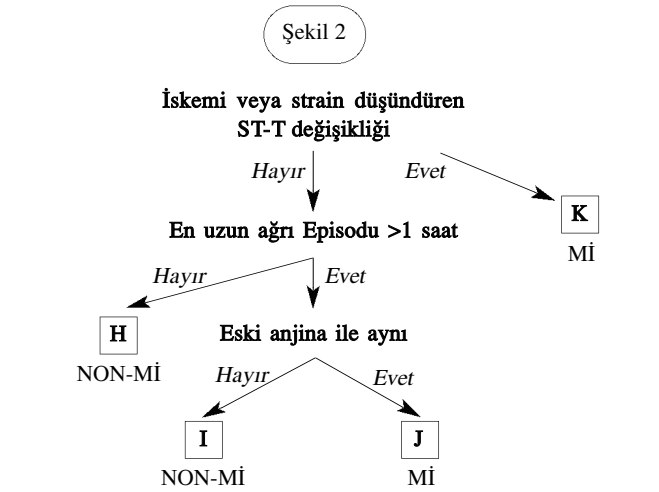
Akut koroner sendrom tanısını koymada kullandığımız biyokimyasal parametrelerden biri olan kardiyak troponinlerinin (cTn), miyokard hasarını saptamadaki etkinliği birçok çalışmayla kanıtlanmıştır.<sup>[21,22]</sup> Ayrıca cTn'nin AMİ'li hastalarda istenmeyen kardiyak olayları tahmin etmede de faydalı olduğu bilinmektedir.<sup>[23-25]</sup> Ancak bu, cTn'si normal olan hastaların prognozunu iyi olacağı anlamına gelmez. cTn'si normal olan AKS'li (kararsız anjina) hastalarda istenmeyen kardiyak olay gelişme insidansı %2-5'dir.<sup>[26]</sup> Son dönemde yayınlanan bir çalışmada, Bucciarelli ve ark.<sup>[27]</sup> yüksek cTn düzeylerinin, bazı hastalara gereksiz yere AKS tanısı koyulmasına neden olacağı öngörüsünde bulunmuştur. Bu çalışmada cTn düzeyi yüksek olan 166 hastanın 65'inde yüksekliğin koroner darlıkla ilişkili olmadığı hatta 13'ünde cTn yüksekliğinin kardiyovasküler sistemle ilgisinin olmadığı saptamışlardır.<sup>[27]</sup> Miyogloblin, AKS'yi özellikle erken dönemde belirlemede etkin olmasına rağmen, CK-MB ile birlikte ikisi de düşük seçiciliklerinden dolayı bekleneni karşılamaktan uzaktır.<sup>[28]</sup> cTn'nin en büyük eksikliği ise, semptomların başlamasından sonraki 4-6 saatte yükselmesidir. Son yıllarda AKS'li hastalarının AS'de daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak bir takım inflamatuvar ve koagülasyon belirteçleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu belirteçlerden en çok bilinen ve kabul görenleri CRP, D-dimer ve IL-6'dır.<sup>[29-37]</sup> Tüm bu çalışmalara rağmen, inflamatuvar ve koagülasyon belirteçlerinin acil servislere kullanımı konusunda henüz görüş birliği oluşmamıştır. Bu belirteçlerin günlük kullanıma girmesi için daha kesin kanıtlara ihtiyaç vardır. Bu belirteçlerin AKS tanısındaki etkinliğinden bu derlemenin sonunda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların AKS olup olmadığını belirlemek kadar önemli diğer bir sorunda, hangi hastaların yatırılması, hangilerinin ise ayaktan takip edilmesi gerektiği hususunda daha net ve objektif kıstaslara ihtiyacımız olduğudur. Uygunsuz hasta taburculukları hastanın hayatını riske attığı gibi, hekimin meslek hayatı açısından da olumsuz sonuçlar doğurur. Ancak göğüs ağrılı her hastayı hastaneye yatırmakta bedel etkin bir yöntem değildir. Bugün ABD'de, göğüs ağrısı nedeniyle yatırılan ve koroner arter hastalığı saptanmayan kişiler için yılda 6 milyar dolar harcanmaktadır.

Yukarıda belirtilen tüm bu olumsuzlukları gidermek, acil serviste AKS'li hastaları erken dönemde tanımak ve uygunsuz hasta taburculuklarını engellemek için birçok protokol geliştirilmiştir. Bu protokollerden en çok bilinenleri: Goldman



Şekil 1. Goldman Göğüs Ağrısı Protokolü. (a) M ve N harfleri AMİ ihtimali %7'nin üzerinde, L harfi ise AMİ ihtimali %7'nin altında olan hastaları temsil ediyor.

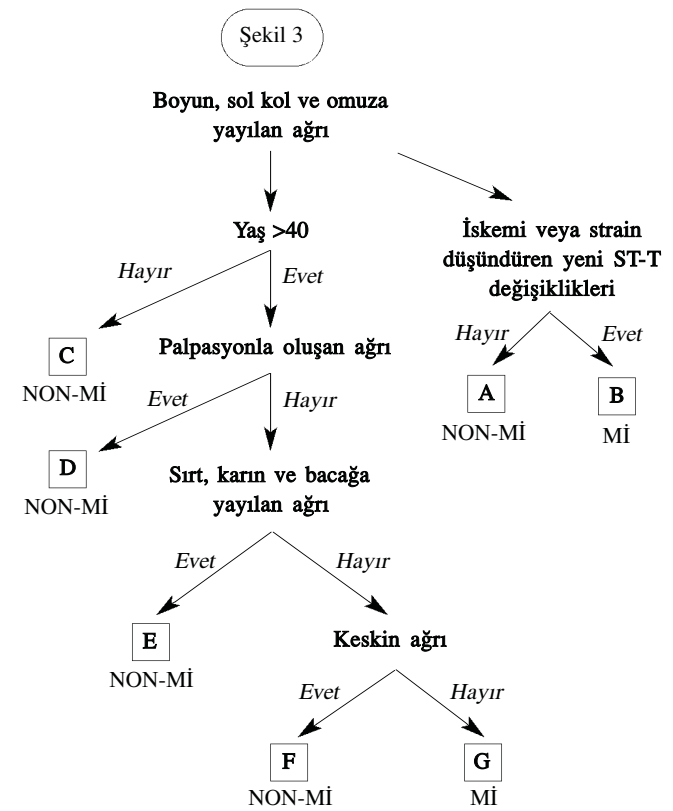


Şekil 1. (b) J ve K harfleri AMİ ihtimali %7'nin üzerinde, I ve H harfleri ise %7'nin altında olan hastaları temsil ediyor.

Göğüs Ağrısı Protokolü,<sup>[38]</sup> ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) kılavuzu,<sup>[39]</sup> 'Acute Cardiac Ischemia Time-Intensive Predictive Instrument' (ACI-TIPI),<sup>[40]</sup> 'Medical College of Virginia' Göğüs Ağrısı Protokolü<sup>[41]</sup> ve 'neural network'tür.<sup>[42,43]</sup>

### ACI-TIPI (Acute Cardiac Ischemia Time-Intensive Predictive Instrument)

ACI-TIPI sınıflandırma sistemi, Harry P. Selker ve ark. tarafından geliştirilen, bilgisayar destekli bir sınıflandırma sistemidir. Aynı zamanda EKG çekme özelliği de olan ve üretici firma tarafından özel geliştirilen bu cihaz; hastaya ait veriler girildikten sonra, hastanın EKG'sine ve demografik verileri-



Şekil 1. (c) B ve G harfleri AMİ ihtimali %7'nin üstünde, A, C-F harfleri ise AMİ ihtimali %7'nin üstünde olan hastaları temsil etmektedir.

ne göre koroner arter hastalığı olasılığını yüzde olarak vermektedir. Bunu da, lojistik regresyon analizi tabanlı hazırlanan bir program aracılığı ile yapmaktadır. ACI-TIPI, toplam 10 hastanede akut kardiyak iske-mi düşündürden şikayetlerle başvuran 10.689 hasta üzerinde sınımlanmıştır.<sup>[40]</sup> Kardiyak iske-mi düşünülmeden veya kararlı anjina düşünülen hastalarda; ACI-TIPI'nın, AS'den taburculuk oranını artırdığı ve hastaneye yatışı azalttığı bulunmuştur. Ancak, kararsız anjina ve AMİ'li hastalarda yatışı değiştirmediği saptanmıştır.

### Goldman Göğüs Ağrısı Protokolü (GGAP)

GGAP, ACI-TIPI gibi bilgisayar destekli bir sınıflama sistemidir. Başlangıç olarak iki hastanede toplam 1.379 hastanın verileri kullanılarak bir bilgisayar protokolü oluşturulmuş, daha sonra da bu protokol 4.770 hasta üzerinde sınımlanmıştır. Protokolde kullanılan veriler; hikâye, fizik muayene ve EKG bulgularına göre derlenmiştir. Bu protokolde hastalar, yüksek risk grubu (risk >%7) olarak adlandırılan altı alt gruba ve düşük risk grubu (risk <%7) olarak adlandırılan sekiz alt gruba ayrılmışlardır (Şekil 1a-c). Doktorların kararlarıyla karşılaştırıldı-

ğında, Mİ olmayan hastaların koroner yoğun bakıma yatışını %11,5 oranında azalttığı saptanmıştır. Bu protokolün Mİ olmayan hastaları saptamada seçiciliği doktorlardan daha yüksekken (%74 vs. %71), Mİ'yi saptamada duyarlılıklar benzer bulunmuştur (%88 vs. %87,8). Bu çalışmada, göreceli olarak yüksek risk altında olan ve doktor tarafından tanınmasına rağmen protokol tarafından tanınmayan hastalar vardır. Dünyadaki diğer araştırmacılar tarafından eleştirilen en önemli kısıtlaması ise, hastalarda Mİ ve yoğun bakım gerektiren acil komplikasyonları hedef noktası olarak seçmesidir. Yani hastaları Mİ veya değil olarak sınıflamaktadır. Bu eksiklik GGAP'nün çok bilinen bir sınıflama olmasına rağmen en önemli eksikliğidir. Qamar ve ark. yaptıkları çalışmada, AMİ şüphesi olan 200 hastadan 137 hastaya nihai tanı olarak Mİ tanısı koyulmuş ve GGAP, bu 200 hastanın 167'sine AMİ demesine rağmen, 137 Mİ hastasının hepsini de doğru tahmin etmiştir (%83,5). Ayrıca, nonkardiyak denilip sonradan 27'si AMİ çıkan 762 hastanın 23'ünü (%85) doğru tahmin etmiştir.<sup>[44]</sup>

### Medical College of Virginia Göğüs Ağrısı Protokolü

Bu protokol Tatum ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Hastaları AKS olasılığına göre beş sınıfa ayırıp, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) yapıldıktan sonra hastaların taburcu edilmesini öngören bir protokoldür (Şekil 2). Öncelikli şikâyeti göğüs ağrısı olan 1.187 hasta acil serviste değerlendirilip; EKG, ağrının karakteri ve hikâyeye göre beş sınıfa ayrılmıştır:

Evre 1: ST segment yüksekliği olan AMİ,

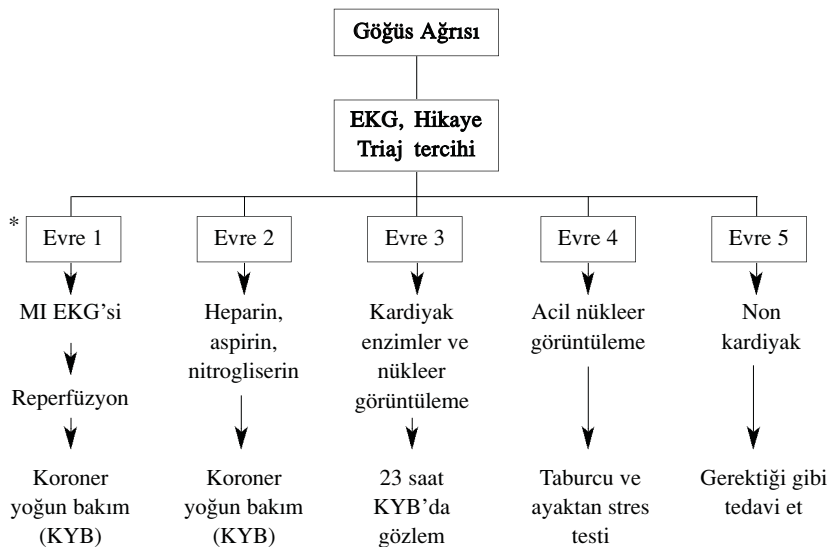
Evre 2: Yüksek olasılıklı kararsız anjina veya non-Q MI (ST segment depresyonu, T negatifliği veya bilinen KAH),

Evre 3: Yüksek olasılıklı kararsız anjina veya düşük olasılıklı Mİ (30 dakikadan daha fazla süren tipik semptomlar, EKG değişikliği olmaması bilinen KAH olmaması),

Evre 4: Düşük olasılıklı Mİ veya düşük/orta olasılıklı kararsız anjina (kısa süreli tipik semptomlar, uzamış atipik semptomlar, bilinen KAH olmaması ve normal EKG),

Evre 5: Non-kardiyak göğüs ağrısı.

Evre 3 ve 4'e giren hastalara teknezyum-99m sestamibi enjeksiyonu yapıldıktan 90 dk sonra SPECT ile kardiyak durumları incelenmiştir. Evre 3 ve 4'e giren toplam 442 hastanın 438'ine SPECT başarıyla uygulanmıştır. 438 hastanın 338'inde SPECT normal saptanmıştır. Bu 338 hastanın 7'sine, sonraki 30 gün içinde KAH tanısı koyulmuş ve revaskülarizasyon uygulanmıştır. Anormal perfüzyonu olan 100 hastanın 7'sine Mİ tanısı konulmuş, 30'una da sonraki 30 gün içinde revaskülarizasyon uygulanmıştır. SPECT'in anormal olduğu hastalarda Mİ veya revaskülarizasyon riski, normal olan gruba göre anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır. Mİ'yi tahmin etmede anormal perfüzyonun duyarlılığı %100 iken, seçiciliği ise, %78 bulunmuştur. Sonraki 12 ayda, anormal bulguları olan hasta grubunun %42'sinde istenmeyen olay görülmüştür, %11'i Mİ ve %8'i kardiyak ölümdür. Normal grupta ise sadece 3 hastada (%0,9) istenmeyen olay görülmüş, ancak ölüm ya da Mİ görülmemiş üç hasta da revaskülarize edilmiştir. Bu sonuçlara göre çalışmayı yapan araştırmacılar, göğüs ağrılı hastaların triajında bu stratejinin güvenilir ve etkili bir yöntem olduğunu, düşük risk grubuna giren hastaların sınıflamasında perfüzyon görüntüleme yönteminin anahtar rol oynadığını öngörmüşlerdir.



Şekil 2. Medical College of Virginia Göğüs Ağrısı Protokolü.

\*Evreler metin içinde tanımlanmıştır.

**Tablo 1.** ACC/AHA göğüs ağrısı sınıflaması.

ACC/AHA kılavuzuna göre USAP düşündüren hastalarda KAH olasılığı			
Özellik	Yüksek olasılık	Orta olasılık	Düşük olasılık
Hikaye	Eski anjinaları andıran göğüs veya sol kol ağrısı	Göğüs veya sol kol ağrısı, DM Erkek, yaş >70	Diğer risk faktörlerinin olmadığı durumlarda olası iskemik semptom, Kokain kullanımı
FM	Geçici hipotansiyon, Pulmoner ödem, Terleme, ral	Ekstra kardiyak vasküler hastalık	Palpasyonla ağrı
EKG olan (-)	Semptomlarla olan yeni ST deviasyonu (≥0,05mv) ve T negatifliği (≥0,2mv)	Fiks Q dalgaları, eski ST-T değ.	Normal EKG, R dominantlığı
Kardiyak	Artmış Tr I, Tr T,	Normal	Normal

### ACC/AHA Göğüs Ağrısı Protokolü

Braunwald ve ekibi tarafından öngörülen ve 2000 yılında ACC/AHA kılavuzunda yer alan risk sınıflamasında, göğüs ağrısı ile AS'ye başvuran hastalarda KAH olma olasılığı düşük, orta ve yüksek olmak üçe ayrılmıştır.<sup>[39]</sup> Aynı kılavuzda Braunwald, düşük olasılık grubuna giren veya AKS olduğunu düşündüğümüz hastaların, AS'de 4-8 saat izlendikten sonra enzim ve EKG takipleri normal ise ve tekrarlayan göğüs ağrısı olmadysa, bu hastaların ayaktan takip edilip, 48-72 saat içinde efor testi yapılabileceğini öngörmüştür. Bu sınıflama yönteminin olumlu yanı, troponinin altıncı saatteki yüksek duyarlılık ve seçiciliğinden yararlanmasıdır (Tablo 1).

### Neural Network

'Neural network', nonlinear bir regresyon analizidir. Lojistik regresyon analizine göre avantajlı tarafı kayıp verileri de (missing value) değerlendirmeye almasıdır. Göğüs ağrısı ile başvuran hastaların verileri programa kaydedildikten sonra *neural network* hastanın KAH olasılığı hakkında tahmin yapmaktadır. Hastanın demografik bilgileri, fizik muayene, EKG ve ilk kardiyak enzimlerini içeren yaklaşık kırk farklı değişken bilgisayara girilir ve bilgisayar hekime hastanın KAH olasılığını hesaplar. Baxt ve ark.nın 2.204 hasta ile yaptığı birinci çalışmada *neural network*'ün AMİ'yi saptamadaki duyarlılığı %94,5, seçiciliği ise %95,9 saptanmıştır. Yapılan ROC analizinde lojistik regresyon analizi için *area under the curve* 0.870, *neural network* için ise 0.982 bulunmuştur.<sup>[42]</sup> Baxt ve ark.nın bir sonraki çalışmasında *neural network*,

GGAP, ACI-TIPI ve lojistik regresyon modellerini karşılaştırmışlar; duyarlılıklarını sırasıyla, %88,1, %67,3, %54,9 ve %72,1; seçiciliklerini ise %86,2, %71,3, %75,5 ve %77,4 saptamışlardır. *Neural network*'ün kardiyak iskemiye saptamada duyarlılığı %88,1, seçiciliği ise, %86,2 bulunmuştur.<sup>[43]</sup> Son dönemde yapılan bir çalışmada da, *neural network*'ün hastaneye ve yoğun bakıma yatışı azaltmadığı saptanmıştır.<sup>[45]</sup>

Literatürde çok değişkenli ileri istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak oluşturulmaya çalışılmış bir olasılık sınıflaması vardır. Kennedy ve ark. 3.462 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların demografik özellikleri, EKG bulguları ve risk faktörleri vs. gibi toplam 43 farklı değişkenin *likelihood ratio*'larını (LR) belirlemişler ve LR'lere göre belirledikleri 8, 14, 25 ve 43 değişkenli dört farklı modelin AKS'leri tahmin etmedeki duyarlılık ve seçiciliklerine bakmışlardır. Dört farklı modelin sırasıyla duyarlılıkları; %92, %92, %93 ve %94 iken, seçicilikleri ise; %91, %95, %93 ve %94 olarak saptamışlardır. Bu çalışmanın gösterdiği önemli noktalardan birisi, AKS'leri tahmin etmek için oluşturulan modellerdeki parametre sayısının artmasının teşhisteki değeri beklenildiği kadar artırmadığını göstermesidir.<sup>[46]</sup> Harrison ve ark. diğer *neural network* uygulamalarından farklı olarak 8,13, 20 ve 40 parametreden oluşan farklı modellerin lojistik regresyon ve *neural network* uygulamalarını karşılaştırmıştır. Bir önceki çalışmada da olduğu gibi 8, 13, 20 ve 40 parametrelili *neural network* modelleri arasında AKS tanısını koymada duyarlılık ve seçicilik açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Ayrıca *neural network* modelinin lojistik regresyon modeli üzerine herhangi bir üstünlüğü bulunamamıştır.<sup>[47]</sup> Tıbbi literatürde göğüs ağrılı hastalar için yapılmış daha birçok olasılık sınıflaması olup,<sup>[48,49]</sup> çok uzun yer tutacağı için bu yazıda tamamına değinilmeyecektir.

### Yeni kardiyak belirteçlerin göğüs ağrılı hastalarda klinik kullanımı

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda en önemli nokta Mİ'yi saptamak ve infarktüs geçirmeyen fakat ağrısının kardiyak kökenli olduğu düşünülen hastaların (olası AKS'ler, özellikle kararsız anjina pektoris) ayaktan takip ve tetkik edilebilecek olan düşük riskli hastaları taburcu ederek, yatması gereken hastaları da belirlemektir. Bu konuda yukarıda sözü edilen olasılık belirleme yöntemleri ve algoritmaların yanı sıra bazı biyokimyasal belirteçlerin klinik tanı sürecinde yer alma gerekliliği doğmaktadır. Çünkü yenilenen Mİ tanımına göre<sup>[50]</sup> miyokard nekrozu ile ilişkilendirilen infarktüs ancak ya patolojik olarak (ölüm sonrası) ya da kardiyak belirteçlerin hasta serumunda yükselmelerinin gösterilmesiyle konulabilmektedir. Bu amaçla da cTn'lerin veya kreatinin fosfokinazın kardiyak izoenziminin (CK-MB) (tercihan CK-

MB kütle ölçümü yapılarak) kullanılması tavsiye edilmektedir. Ne var ki bu belirteçler nekrozu gösterdiklerinden yüksekliklerinin saptanması için belirti başlangıcından itibaren belli süreler geçmesi gerekmektedir ve kesin AKS tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında başlangıç cTn değerleri negatif bulunmaktadır. Oysa zamanın miyokard hücrelerine eşdeğer olduğu AKS olgularında güncel tıbbın amacı, aterotrombotik olay süreci daha “iskemi, hatta hassas plak düzeyinde iken” nekroz gelişmeden hastalığın tanısının konulması ve nekrozun gelişmesinin, hiç değilse ilerlemesinin önlenmesidir. Bu yüzden AMİ tanısında kardiyak dokuya özgü olmalarına karşın cTn veya CK-MB'nin miyoglobine (Mb) gibi daha erken evrede yükselen (kardiyak özgüllüğü nispeten düşük) belirteçlerle birlikte kullanımı günlük uygulamaya girmiştir. Bununla birlikte bu uygulama dahi, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran olguların %2-5'inin atlanması önlenmemektedir. O halde daha duyarlı, özgül ve erken yükselen belirteçlere veya dışlama testlerine gereksinim vardır.

İdeal bir kardiyak belirteç arayışında şu özellikler aranmaktadır: belirtecin kardiyak dokuya özgü olması, erken yüksekliğini saptayabilecek kadar uygun doku-serum gradiyentinin olması, reinfarkt tanısı açısından hızlı bir dönüşüm süreci olması, yüksekliği ile hasar düzeyi arasında pozitif korelasyon olması, ölçümlerin hızlı ve standardize edilebilir olması, yaygın kullanılabilir ve makul maliyette olması, belirtecin bilinen risk faktörlerinden bağımsız olması, kardiyovasküler (KV) hastalık tahmininde bu risk faktörlerinden öte bir yararı olması ve gözlemsel ya da klinik çalışmalarla bu ilişkinin doğrulanmış olması, sonuçları yorumlayabilmek için toplum normallerinin belli olması ve sonuçların değişik hasta gruplarına genellenebilir olmasıdır.<sup>[51]</sup> Aterotrombotik olayın patogenetik süreciyle ilişkili yeni bilgiler birçok yeni biyokimyasal belirteçlerin gündeme gelmesini sağlamakla beraber, bu belirteçler henüz ideal olmaktan uzaktır. Aterosklerozun düşük yoğunluklu kronik ve sistemik bir inflamatuvar süreç olması nedeniyle koroner arter hastalığı tanı ve prognoz tayini için C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6, IL-18, miyeloperoksidaz (MPO), CD40 ligand, makrofaj kemoattractan protein (MCP) 1, kolin, gebelik ilişkili plazma proteini (PAPP)-A gibi inflamasyon ve hassas plakla ilişkili belirteçlerin kullanılabilirliği araştırılmıştır.<sup>[52,53]</sup> Bunların çoğunun klinik değeri sınırlıdır<sup>[54,55]</sup> ve klinik uygulama için sadece CRP onay almıştır. CRP'nin göğüs ağrısı olan hastalarda kullanıma dair öneriler<sup>[49]</sup> (sınıf IIb, kanıt düzeyi B) ise kararlı anjina pectoris veya akut koroner sendromda prognoz tayini kapsamaktadır. Çünkü IL-6'ya yanıt olarak karaciğerde sentezlenen CRP'nin AKS'de troponin ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek riskli bir alt grubu belirlediği saptanmıştır.<sup>[53,56,57]</sup> Diğer yandan yeni iskemi ve nekroz belirteçleri olarak iskemi modifiye albümin (İMA) ve kalp tipi

yağ asidi bağlayıcı protein'in (H-FABP) klinik kullanımı araştırılmıştır. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasını sağlayan H-FABP iskemik hasarla birlikte dolaşıma geçer ve idrarda saptanabilir. Miyokard hücre nekrozunu gösterir ve infarktüs sahası ile pozitif korelasyon gösterir. Miyoglobine benzer bir kinetik gösterdiği halde (3 saatte maksimum değere ulaşır, en geç 24 saatte normale döner) tanısal değeri daha yüksektir.<sup>[58]</sup> Bir çalışmada infarktüs şüphesi olan göğüs ağrısıyla başvurmuş hastalarda acil servise kabulde bakılan H-FABP'nin infarktüs tanısını koymada duyarlılığının %72, negatif prediktif değerinin %67 olduğu ve bu iki değer de 1. saat örneklemeinde %100 olduğu ve tanısal keskinliğinin CK ve cTn den daha iyi olduğu saptanmıştır.<sup>[59]</sup> Bu veri erken Mİ tanısı için umut vaat etmekte ve büyük çaplı çalışmalarla doğrulanmayı beklemektedir. Albüminin normalde vücutta antioksidan işlevi de vardır ve molekülün N-terminaline kobalt gibi katyonik metalleri bağlama özelliğine sahiptir. Fakat iskemi sırasında ortaya çıkan oksidatif stres sonucu albüminin bu özelliği kaybolur ve bu hali İMA olarak adlandırılır. Normal albümin ile İMA arasındaki farktan yararlanarak serum albümin kobalt bağlama testi (ACBT) geliştirilmiştir (FDA onaylı tek yeni iskemi belirleme testidir). Test basitçe hasta serumuna kobalt eklendikten sonra spektrofotometrik olarak serumdaki serbest kobalt miktarının ölçülmesine dayanmaktadır. Bu düzey ne kadar yüksekse hasta serumunda o kadar fazla İMA var demektir ve iskemiye işaret etmektedir. İMA iskemi ile birlikte dakikalar içinde yükselir, 6-12 saatte pik yapar ve 24 saatte normale döner. Negatif prediktif değeri %90 civarındadır. Kardiyak panele ek olarak kullanıldığında duyarlılık %57'den %97'ye çıkar.<sup>[60]</sup> Buna göre İMA'nın normal yani düşük saptanması, AKS tanısında özellikle nondiagnostik EKG veya cTp negatifliği varlığında tanıyı güvenle dışlamada yararlıdır.<sup>[61-63]</sup> Fakat İMA iskemiye yol açabilecek diğer organik hastalık hallerinde de yükselmektedir, yani kardiyak iskemiye özgü değildir ve “sadece iskemiye” göstermektedir. Dolayısıyla iske-mi-infarkt ayrımında kullanılamaz. B tipi natriüretik peptid son yıllarda en çok araştırılan belirteç olup kardiyak miyositlerden duvar gerilimine yanıt olarak salgılanan bir kardiyak hormondur. Asıl olarak kalp yetmezliği tanısında kullanılsa da iske-minin nekroz ve kasılma kusuru yaratmadan önceki ilk etkisinin diyastolik fonksiyon bozukluğu ve diyastolik katılığın artması olduğu düşünülerek AKS'de tanısal ve prognostik değeri araştırılmıştır.<sup>[64]</sup> İnfarktüs tanısını koymada BNP'nin duyarlılığı %70,8, seçiciliği %68,9, pozitif prediktif değeri %22,7 ve negatif prediktif değeri %94,8 olarak saptanmıştır.<sup>[65]</sup> Bu değerler tanı koymak için yeterli görülmesi de; kardiyak panelle birlikte BNP'in düşüklüğü infarktüs olasılığının da düşüklüğü, panel normalken BNP'nin yüksek olması ise göğüs ağrısının kökeninde kardiyak bir neden oldu-

ğu şeklinde yorumlanarak klinik pratikte BNP ölçümünün yararlı olabileceği belirtilmektedir.

Yeni biyokimyasal belirteçler AKS tanısına yardımcı olsalar da, klinik uygulamadaki yerleri “henüz” oturmuş değildir ve hastanın klinik öyküsünün, muayene, EKG ve diğer laboratuvar verilerinin yerini tutamayacakları ve ancak onları desteklemek üzere kullanılacaklardır.

## Sonuç

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların uygunsuz taburculuklarını engellemek ve hastaneye gereksiz yatışlarını azaltmak için, akut koroner sendromlu hastalara erken dönemde güvenilir biçimde tanı koymamızı sağlayan kardiyak belirteçlere ihtiyaç vardır. Ayrıca bu hastaların acil servisteki yönetimi için mutlaka iyi sınıflama sistemlerine ve göğüs ağrısı protokollerine gereksinim vardır. Görüldüğü gibi hangi yöntem uygulanırsa uygulansın aslında önemli olan hekimin çok iyi öykü alması ve EKG değerlendirmesidir. Tüm sınıflama sistemlerinin temelinde bu veriler vardır.

## Kaynaklar

1. McCaig LF, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2002 emergency department summary. *Adv Data* 2004;(340):1-34.
2. Solinas L, Raucci R, Terrazzino S, Moscariello F, Pertoldi F, Vajto S, et al. Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in north-eastern Italy. *Ital Heart J* 2003;4:318-24.
3. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
4. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993;22:579-82.
5. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987;60:219-24.
6. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985;145:65-9.
7. Brieger DB, Mak KH, White HD, Kleiman NS, Miller DP, Vahanian A, et al. Benefit of early sustained reperfusion in patients with prior myocardial infarction (the GUSTO-I trial). Global Utilization of Streptokinase and TPA for occluded arteries. *Am J Cardiol* 1998;81:282-7.
8. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:412-9.
9. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. *Circulation* 1996;94:1826-33.
10. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
11. Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol* 1997;80:1429-33.
12. Miller CD, Lindsell CJ, Khandelwal S, Chandra A, Pollack CV, Tiffany BR, et al. Is the initial diagnostic impression of “noncardiac chest pain” adequate to exclude

cardiac disease? *Ann Emerg Med* 2004;44:565-74.

13. Jayes RL Jr, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Do patients' coronary risk factor reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. *J Clin Epidemiol* 1992;45:621-6.
14. Roldan CA, Aliabadi D, Crawford MH. Prevalence of heart disease in asymptomatic chronic cocaine users. *Cardiology* 2001;95:25-30.
15. Weber JE, Hollander JE, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Quantitative comparison of coronary artery flow and myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction in the presence and absence of recent cocaine use. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:239-45.
16. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-62.
17. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.
18. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.
19. Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, Harrell FE Jr, Pryor DB, Califf RM. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1987;60:766-70.
20. Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, et al. Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. The Emergency Medicine Cardiac Research Group. *Ann Emerg Med* 1992;21:504-12.
21. Gerhardt W, Ljungdahl L, Herbert AK. Troponin-T and CK MB (mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. The Helsingborg Study, 1992. *Clin Biochem* 1993;26:231-40.
22. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12.
23. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8-14.
24. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
25. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
26. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
27. Bucciarelli-Ducci C, Rasile C, Proietti P, Mancone M, Volponi C, Vestri A, et al. Troponin I as a specific marker of myocardial injury: from theory to clinical practice in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2004;15:499-504.
28. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
29. Bayes-Genis A, Mateo J, Santalo M, Oliver A, Guindo J, Badimon L, et al. D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J* 2000;140:379-84.
30. Gurfinkel E, Bozovich G, Cerda M, Mejail I, Oxilia A, Mautner B. Time significance of acute thrombotic reactant markers in patients with and without silent myocardial ischemia and overt unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;76:121-4.
31. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A, et al. C-Reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51.
32. Fiotti N, Di Chiara A, Altamura N, Miccio M, Fioretti P, Guarnieri G, et al. Coagulation indicators in chronic stable effort angina and unstable angina: relationship with acute phase reactants and clinical outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:247-55.
33. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, Unger PF, Bouillie M, Urban P, et al. C-reactive pro-

- tein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1997;18:1897-902.
34. Li JJ, Jiang H, Huang CX, Fang CH, Tang QZ, Xia H, et al. Elevated level of plasma C-reactive protein in patients with unstable angina: its relations with coronary stenosis and lipid profile. *Angiology* 2002;53:265-72.
  35. Menown IB, Mathew TP, Gracey HM, Nesbitt GS, Murray P, Young IS, et al; Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I Study. Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I (PREDICT) Study. *Am Heart J* 2003;145:986-92.
  36. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9.
  37. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126:1299-304.
  38. Goldman L, Cook EF, Brand DA, Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. *N Engl J Med* 1988;318:797-803.
  39. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. 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* 2000;36:970-1062.
  40. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, Aufderheide TP, Ballin DS, Bernard SA, et al. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia. A multicenter, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:845-55.
  41. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, Nicholson CS, Schmidt KL, Roberts CS, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997;29:116-25.
  42. Baxt WG, Shofer FS, Sites FD, Hollander JE. A neural computational aid to the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2002;39:366-73.
  43. Baxt WG, Shofer FS, Sites FD, Hollander JE. A neural network aid for the early diagnosis of cardiac ischemia in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Ann Emerg Med* 2002;40:575-83.
  44. Qamar A, McPherson C, Babb J, Bernstein L, Werdmann M, Yasick D, et al. The Goldman algorithm revisited: prospective evaluation of a computer-derived algorithm versus unaided physician judgment in suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138(4 Pt 1):705-9.
  45. Hollander JE, Sease KL, Sparano DM, Sites FD, Shofer FS, Baxt WG. Effects of neural network feedback to physicians on admit/discharge decision for emergency department patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 2004;44:199-205.
  46. Kennedy RL, Harrison RF. Identification of patients with evolving coronary syndromes by using statistical models with data from the time of presentation. *Heart* 2006;92:183-9.
  47. Harrison RF, Kennedy RL. Artificial neural network models for prediction of acute coronary syndromes using clinical data from the time of presentation. *Ann Emerg Med* 2005;46:431-9.
  48. Do D, West JA, Morise A, Atwood E, Froelicher V. A consensus approach to diagnosing coronary artery disease based on clinical and exercise test data. *Chest* 1997;111:1742-9.
  49. Kline JA, Johnson CL, Pollack CV Jr, Diercks DB, Hollander JE, Newgard CD, et al. Pretest probability assessment derived from attribute matching. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005;5:26.
  50. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
  51. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
  52. Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004;93:63-73.
  53. Mauro Panteghini. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart Journal* 2004;25:1187-96.
  54. Hillis GS, Terregino CA, Taggart P, Killian AJ, Mangione A. Inflammatory cytokines provide limited early prognostic information in emergency department patients with suspected myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 2003;42:337-42.
  55. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *Can J Emerg Med* 2006;8:27-31.
  56. Mockel M, Heller G Jr, Muller C, Klefisch FR, Riehle M, Searle J, et al. C-reactive protein as an independent marker of prognosis in acute coronary syndrome: comparison with troponin T. [Article in German] *Z Kardiol* 2000;89:658-66.
  57. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, Patsourakos NG, Tsirimpis VG, Katsaros K, et al. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:533-7.
  58. Ishii J, Wang JH, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43(8 Pt 1):1372-8.
  59. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol* 2004;93:388-97.
  60. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004;97:297-301.
  61. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
  62. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005;123:140-5.
  63. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29-34.
  64. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996;132(1 Pt 1):101-7.
  65. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005;26:234-40.