TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYAK KÖKENLİ ÖLÜM DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA İSKEMİ VE MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE POSTMORTEM BİYOKİMYASAL MARKIRLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayten DOYUK

ADLİ TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürol CANTÜRK

ANKARA
2013

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYAK KÖKENLİ ÖLÜM DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA İSKEMİ VE MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE POSTMORTEM BİYOKİMYASAL MARKIRLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayten DOYUK

ADLİ TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürol CANTÜRK

Bu tez Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Ofisi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 23.01.2012 tarihinde B.30.2.ANK.0.06.02.00 sayı ile desteklenmiştir.

ANKARA
2013

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adli Tıp Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Kardiyak Kökenli Ölüm Düşünülen Olgularda İskemi Ve Miyokard İnfarktüsü İle Postmortem Biyokimyasal Markırlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" başlıklı, Dr.Ayten Doyuk'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24 / 04 / 2013

Prof.Dr.Yaşar BİLGE
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.İ.Hamit HANCI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Gürol CANTÜRK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca her adımda desteğini aldığım tez danışmanım Prof.Dr. Gürol CANTÜRK başta olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkılarından dolayı hocalarım Prof.Dr. Yaşar BİLGE'ye, Prof. Dr. İ. Hamit HANCI'ya, Anabilim Dalımız Öğretim Görevlisi Dr. Ayşin TUĞ'a, birlikte çalışma fırsatını bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın tüm çalışanlarına,

Tezim için gerekli örneklerin toplanmasında desteklerinden ötürü Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'na ve Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nda görev yapan tüm çalışanlara,

Örneklerin saklanması ve biyokimyasal analizlerinde desteğini esirgemeyen Klinik Biyokimya Uzmanı Dr. Ali YALÇINDAĞ'a,

Çalışma için gerekli kitlerin temini konusunda maddi destek aldığımız Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Ofisi'ne,

Hayatımın her evresinde olduğu gibi tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini esirgemeyen ailem ile eşime ve ona yeterince vakit ayıramadığım halde gülümsemesiyle hayatımı güzelleştiren kızıma teşekkür ederim.

Dr. Ayten DOYUK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
GRAFİK DİZİNİ vii
TABLO DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. Ani Ölümler 5
2.2. Ani Ölümlerin Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi 7
2.3. Ani Kardiyak Ölümler 9
2.3.1. Ani Kardiyak Ölüm Nedenleri 10
2.3.2. Ani Kardiyak Ölüm Düşünülen Vakalarda Postmortem Değerlendirme 17
2.4. İskemik Kalp Hastalıkları 19
2.4.1. Akut Miyokard İnfarktüsü 22
2.4.2. AMİ Tanısı 31
2.5. AMİ Tespitinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler 33
2.5.1. Laktik Dehidrogenaz (LDH) 35
2.5.2. Aspartat Aminotransferaz (SGOT) 36
2.5.3. Kreatin Kinaz (CK) VE Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) 36
2.5.4. Miyoglobin (Mb) 43
2.5.5. Kardiyak Troponinler 44
2.5.6. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (h-FABP) 47
2.5.7. Diğer Markırlar 50

3. GEREÇ VE YÖNTEM 51
3.1. Çalışmanın Planlanması 51
3.2. Örneklerin Toplanması 51
3.3. Analiz Yöntemleri 52
3.4. İstatistiksel Değerlendirme 54
4. BULGULAR 55
4.1. Cinsiyet ve Yaş Dağılımları 55
4.2. Ölüm Nedenleri 59
4.3. Postmortem İnterval Dağılımları 61
4.4. Kardiyopulmoner Resusitasyon (CPR) Uygulanma Oranları 62
4.5. Kalp ve Akciğer Ağırlıklarının Karşılaştırılması 63
4.6. Çalışma Grubu Vakalarında Miyokard Dokusu ve Koroner Arter Kesitlerinde İzlenen Makroskopik Bulgular 65
4.7. Koroner Arter Darlık Oranlarına Göre Vakaların Dağılımı 66
4.8. Koroner Arter Hastalığına Bağlı Cerrahi Müdahale Bulguları Saptanan Vaka Sayı ve Oranları 67
4.9. Markır Düzeyleri 68
4.9.1. h-FABP Düzeyleri 68
4.9.2. CK-MB Düzeyleri 68
4.9.3. cTnI Düzeyleri 69
4.9.4. Miyoglobin Düzeyleri 69
4.9.5. cTnI/ CK-MB Oranı 69
4.10. Markır Düzeylerinin Birbirleriyle ve Diğer Parametrelerle İlişkileri 70
4.10.1. Ölçülen Markır Düzeyleri ile Posmortem İnterval Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 71
4.10.2. Histopatolojik Olarak AMİ Saptanan Olgularda Belirlenen İnfarktüs Yaşı ile Markır Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 76

4.10.3. Kardiyopulmoner Resusitasyon Uygulaması ile Markır Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 79
4.10.4. Markır Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi 80
5. TARTIŞMA 82
6. SONUÇLAR 95
ÖZET 98
SUMMARY 100
KAYNAKLAR 102
EKLER 116
Ek 1. Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Bilimsel Kurulu'nun 22.04.2011 tarih ve 137 Sayılı Tez Çalışması İzni 116
Ek 2. Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Ofisi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.01.2012 tarih ve 151 sayılı Proje Kabul Yazısı 117

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKÖ : Ani kardiyak ölüm

AMİ : Akut miyokard infarktüsü

AST : Aspartat aminotransferaz

CK : Kreatin kinaz

CK-BB : Kreatin kinaz BB (CK-1)

CK-MB : Kreatin kinaz MB(CK-2)

CK-MM : Kreatin kinaz MM (CK-3)

CPR : Kardiyopulmoner resusitasyon

cTnI : Kardiyak troponin I

cTnT : Kardiyak troponin T

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

h-FABP : Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (Heart type fatty acid binding protein)

İKH : İskemik kalp hastalığı

LDH : Laktat dehidrogenaz

Mb : Miyoglobin

Mİ : Miyokard infarktüsü

PMİ : Postmortem interval

GRAFİK DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Kontrol grubu cinsiyet dağılım grafiği 55

Grafik 2. Çalışma grubu cinsiyet dağılım grafiği..... 56

Grafik 3. Kontrol grubu ölüm nedenleri..... 59

Grafik 4. Histopatolojik bulgulara göre çalışma grubu ölüm nedenleri..... 60

Grafik 5. Kontrol grubu postmortem interval dağılımı 61

Grafik 6. Çalışma grubu postmortem interval dağılımı 62

Grafik 7. Çalışma ve kontrol gruplarında CPR uygulanma oranları..... 62

Grafik 8. Makroskopik patolojilerin izlendiği vaka sayıları 66

Grafik 9. Çalışma grubu koroner arter darlık oranları 67

Grafik 11. Kontrol grubu h-FABP ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki 72

Grafik 12. Çalışma grubu h-FABP ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki 72

Grafik 13. Kontrol grubu CK-MB ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki 73

Grafik 14. Çalışma grubu CK-MB ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki..... 73

Grafik 16. Çalışma grubu cTnI ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki 74

Grafik 18. Çalışma grubu miyoglobin (MB) ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki 75

Grafik 19. Çalışma grubu h-FABP düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki 76

Grafik 20. Çalışma grubu CK-MB düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki 77

Grafik 21. Çalışma grubu cTnI düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki 77

Grafik 22. Çalışma grubu miyoglobin (MB) düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki 78

Grafik 23. Çalışma grubu cTnI/CK-MB oranları ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki 78

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Kontrol Grubu Cinsiyet ve Yaş Dağılımı 55

Tablo 2. Çalışma Grubu Cinsiyet ve Yaş Dağılımı 56

Tablo 3. Kontrol Grubu Cinsiyet, Yaş, Markır Düzeyleri 57

Tablo 4. Çalışma Grubu Cinsiyet, Yaş, Markır Düzeyleri 58

Tablo 5. Çalışma grubunda AMİ saptanan olgularda belirlenen infarktüs yaşları 60

Tablo 6. Kontrol grubu kalp ve akciğer ağırlıkları 64

Tablo 7. Çalışma grubu kalp ve akciğer ağırlıkları 65

Tablo 8. Çalışma grubunda saptanan geçirilmiş cerrahi müdahale bulguları 68

Tablo 9. Kontrol grubu cTnI/CK-MB oranları 70

Tablo 10. Çalışma grubu cTnI/CK-MB oranları 70

Tablo 11. Kontrol grubu markır düzeyleri ile CPR uygulaması arasındaki ilişkinin istatistiksel değerlendirmesi 79

Tablo 12. Çalışma grubu markır düzeyleri ile CPR uygulaması arasındaki ilişkinin istatistiksel değerlendirmesi 79

Tablo 13. Kontrol grubunda ölçülen belirteç seviyelerinin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi 80

Tablo 14. Çalışma grubunda ölçülen belirteç seviyelerinin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi 81

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adli tıbbın majör uğraşı, orjini ne olursa olsun yaralanmalara bağlı ölüm olgularında yaralanmayı teşhis ederek tüm özellikleriyle tanımlamak, hangi yolla ne şekilde meydana geldiğine dair bulgu ve ipuçlarını değerlendirerek yorumlamak, ağırlığını tespit ederek ölüme yol açıp açmadığını ve eğer yol ölüme yol açtıysa ölüm mekanizmasını belirlemek olmakla birlikte adli olarak değerlendirilen ve otopsiye alınan ölüm olguları arasında doğal hastalıklara bağlı ani ölümler önemli bir yer tutmaktadır (1,2).

Ülkemizde yılda yaklaşık 350.000 ölümün kaydedildiği ve adli otopsiye alınan ölüm olgularının sayısının ise 25-30.000 civarında olduğu belirtilmektedir (3). Ölümlerin medikolegal değerlendirilmesinde doğal nedenli ani, beklenmedik veya şüpheli olarak değerlendirilerek otopsiye alınan olguların sayısı azımsanmayacak miktarda olmakla birlikte bu sayının giderek artması kaçınılmazdır. Toplam nüfusun ve ortalama yaşam süresinin giderek artması, çekirdek aile yapısının hakimiyetine bağlı yalnız yaşayan birey sayısının çoğalması, sigorta sistemlerinin yaygınlaşması, malpraktis iddialarının artışı, otopsiye karar vermede rol alan profesyonellerin verilecek kararın ehemmiyeti konusunda farkındalıklarının artışı gibi çok sayıda faktör bu artışa sebep olabilir.

Doğal nedenlere bağlı ani ölüm olgularının medikolegal değerlendirilmesinde az sayıda da olsa bazı vakalarda potansiyel olarak ölümcül olan doğal hastalık ile ilgili iyi dokümente edilmiş belgelerin varlığı ölüm nedeninin açık bir şekilde tespitini sağlayabilmekte ve ölüm hakkındaki kuşkuları giderebilmektedir (1). Ancak ne yazık ki ükemizde de geçerli olmak üzere adli incelemeye alınan çoğu ölüm vakasında antemortem patolojilere ait belge veya bilgi bulunmamaktadır veya bunlara ölü muayenesi ya da otopsi öncesinde ulaşılamamaktadır.

Ölüm nedenlerinin değerlendirildiği çok sayıda çalışmada gerek doğal kökenli ölümler arasında gerekse ani ölümler arasında yapılan değerlendirmelerde kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölümlerin ilk sırada yer aldığı görülmektedir (1,4-7). Hatta bazı yayınlarda doğal nedenlere bağlı ani ölümlerin %90'ının kalp hastalıklarına bağlı olduğu, bunların da yaklaşık %75 ila 90'ının

aterosklerotik koroner arter hastalığından kaynaklandığı belirtilmektedir (1,2). İnanıcı ve arkadaşları İstanbul'da yapılan medikolegal ölüm araştırmaları ve otopsileri değerlendirdikleri çalışmada koroner arter lezyonlarına bağlı ölümlerin doğal nedenler sonucu meydana gelen ölümler içinde en sık rastlanan neden olduğunu ortaya koymuşlardır (8). Koroner arter hastalığına sahip bireylerin %25-40'ında ilk semptom ne yazık ki ani ölüm olmaktadır (1).

Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı olarak gelişen klinik tablolar içinde akut miyokard infarktüsü tek başına en önemli iskemik kalp hastalığıdır (9). Aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerin yalnızca %25-40'ında akut miyokard infarktüsüne ait bulguların saptanabildiği bildirilmektedir (1). Bunun nedeni olarak iskemik kalp hastalığına bağlı ani ölümlerin yarısından fazlasının semptomların ortaya çıkışından sonraki 1-2 saat içinde gerçekleşmesi gösterilebilir (10). Rutin hematoksilen eozin boyası kullanılarak yapılan histopatolojik inceleme ile miyokardiyal infarktın gösterilebilmesi için iskemik hasarın ardından en azından 6 saat geçmesi gerekmektedir (11). Bu nedenle ölümün iskemik hasarın hemen ardından erken dönemde -ilk 6 saat- meydana geldiği durumlarda miyokardiyal nekrozun postmortem standart makroskopik veya mikroskobik incelemelerle ortaya konulması genellikle mümkün olmamaktadır (11).

Akut miyokard infarktüsüne (AMİ) bağlı ani ölümlerde olduğu gibi otopsi bulguları ve otopsi sırasında alınan doku örnekleri ve vücut sıvılarının rutin yöntemlerle araştırılması neticesinde herhangi bir bulguya ulaşılamayan ve elde edilen verilerin ölümü açıklamaya yetmediği durumlarla karşılaşma oranını azaltabilmek amacıyla rutin olarak uygulamaya dahil edilebilecek ve güvenilir bulgular sağlayacak yeni yöntemlere ve belirteçlere ihtiyaç olduğu düşüncesiyle yapılan çok sayıda araştırma ve yayın bulunmaktadır (12-19). Morfoloji, toksikoloji, mikrobiyoloji, biyokimya ve moleküler genetiği de kapsayan geniş bir spektrumda ölüm nedeni ve ölüm zamanının değerlendirilmesinde kullanılabilecek daha pek çok belirteç üzerinde sistematik ve uygulamalı araştırmalar yapılmasına gereksinim duyulmaktadır. Bunlar arasında postmortem biyokimya ölüm sebebi ve zamanı tespitinde önemli bir yardımcı yöntem haline gelmiştir (20). Özellikle hipotermi, hipertermi, elektrik çarpmaları, asfiksi, suda boğulma, üremi ve ani kardiyak ölüm gibi belirgin patolojik bulguların saptanmadığı ölüm olgularında postmortem

biyokimyasal prosedürlere sıklıkla başvurulduğu bildirilmektedir (20). Postmortem biyokimyasal araştırmalar ayrıca ölüm sürecinin araştırılmasında, morfoloji veya toksikolojiyi desteklemede ve rutinde beklenmedik ölümlerin morfolojik taramasında fayda sağlamaktadır (20). Ölüm nedenini belirlemede fayda sağlayabileceği düşüncesiyle üzerinde çalışılan biyokimyasal parametreler arasında RBC, Hb, MCV gibi hematolojik değişkenlerle birlikte elektrolitler, serum proteinleri, TNF-α ve IL-1β gibi sitokinler, eritropoetin, serotonin, CRP ve kateşolaminlerin yer aldığı görülmektedir (21-23). Postmortem biyokimyasal analizler üzerinde yapılan araştırmaların diğer bir önemli amacı da postmortem interval tahmini olmuştur. Bu konuda yapılan yapılan çalışmalardan biri Kır'ın çalışması olup araştırma neticesinde cTnI'nın postmortem interval tahmininde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (24).

Tanatokimya terimi ilk olarak 1956 yılında Evans tarafından kullanılmış olmakla birlikte bu alana dair yapılan araştırma ve yayınlarda esas olarak son yıllarda gelişme izlendiği belirtilmektedir (25). Literatürde özellikle kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı patolojiler sonucu gelişen mortalite ve morbiditelerde çok sayıda çalışma ile çeşitli biyokimyasal belirteçlerin miyokardiyal hasarı göstermedeki etkinliklerinin araştırıldığı görülmektedir(12-16, 26-31). Postmortem biyokimyasal analizlerin karaciğer ve kalp hastalıklarının yanı sıra sepsis, inflamasyon, enfeksiyon ve anafilaksi gibi birçok durumun tespitinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (19).

Günümüzde kardiyoloji kliniğinde AMİ tanısında rutin olarak kullanılan belirteçler olan kretain kinaz-MB izoformu, kardiyak troponinler, miyoglobin, laktik dehidrogenaz da dahil olmak üzere kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, glikojen fosforilaz BB, miyozin, total kreatin kinaz gibi belirteçlerin kan veya perikardiyal sıvıda yapılan ölçümleriyle bu belirteçlerin miyokardiyal hasar tespitindeki rolü ve kardiyak fonksiyonlarla aralarındaki ilişkinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Temelde akut miyokard infarktüsü tanısı için gereken süreyi azaltmanın amaçlandığı bu çalışmalarda öne çıkan markırlar içinde H-FABP de yer almaktadır. Postmortem süreçte AMİ'ne bağlı olarak ilk saatlerde meydana gelen ölümlerde histopatolojik olarak infarktın saptanamadığı vakalarda bu markırlardan yararlanabileceği düşüncesiyle yaşayanlarda klinik tanıda rutin olarak kullanılan markırların kan ve perikardiyal sıvıda araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur.

Klinik tıpta, fizik muayene bulgularına ilave olarak ulaşılabilen biyokimyasal kan değerleri de dahil olmak üzere pek çok bilgi sayesinde tanı konubilmekte ya da en azından bazı tanılar ekarte edilebilmektedir. Adli tıp uzmanları açısından da postmortem biyokimyasal kan analizinin yapılması halinde elde edilecek verilerin en azından bazı vaka gruplarında patolojik durumu değerlendirmede ve ölüm nedenini belirlemede faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bugüne kadar, postmortem dönemde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler ve sonuçların sağlıklı bireylerden ciddi sapmalar göstermesi nedeniyle adli patologların biyokimyasal markırları kullanma konusunda tereddüt ettikleri belirtilmektedir (32).

Bu çalışmanın amacı; AMİ'ne bağlı ani ölüm düşünülen olgularda postmortem H-FABP, CK-MB, cTnI ve miyoglobin düzeyleri ile miyokardiyal hasar arasındaki ilişkileri değerlendirmektir. Bu amaçla seçilen ve ölümün AMİ'ne bağlı olduğu düşünülen olgulardan oluşan çalışma grubu ile ölümün doğal nedenlere bağlı olmadığı zorlamalı ölümlerden oluşan ve koroner arterler ve miyokard dokusunda makroskopik patoloji saptanmayan kontrol grubundan alınan serumlarda 4 belirteç de analiz edilmiş ve sonuçlar kıyaslanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ani Ölümler

Tarihe bakıldığında ani ölümlerle ilgili ilk çizimlere milattan öncesine ait Mısır tarihi eserlerinde rastlandığı ve Leonardo Da Vinci'nin ise karşılıklı konuşurken aniden ölen birine otopsi yaptığı bildirilmektedir. Ani ölüm insanlık tarihi kadar eski bir konu olmasına rağmen nedenleri ve fizyopatolojisi ile ilgili teoriler ancak geçen asrın sonlarında tartılmaya başlanmış ve ilk olarak bu ölümlerin ventriküler fibrilasyona bağlı olabileceği fikri ortaya atılmıştır (33).

Ani ölüm sağlıklı görünüşteki bir bireyin dışardan anlaşılır ve ölümü açıklayabilecek bir neden olmaksızın bazı semptomları takiben veya semptomsuz olarak ani ve beklenmedik bir şekilde ölmesi olarak tanımlanmaktadır (34,35). Ancak ani tanımının ne kadarlık bir süreyi ifade etmesi gerektiği ile ilgili farklı görüşler mevcutur (34,36,37). Doğal nedenlere bağlı ani veya beklenmedik ölümlerin büyük kısmında ölüme tanıklık eden kimse bulunmaması nedeniyle bu süre üzerinde durmak özellikle hastane dışında gerçekleşen ve adli vaka olarak değerlendirilen ani doğal ölümler açısından düşünüldüğünde anlamsız olmaktadır. Zira ani beklenmedik erişkin ölümlerinin yaklaşık %40'ının tanıksız ve genellikle uykuda gerçekleştiği bildirilmektedir (38).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre semptomların ortaya çıkışından sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan ölümler "Ani veya Beklenmedik" ölümler olarak adlandırılmaktadır. Ancak birçok klinisyen ve patolog bu sürenin fazlaca uzun olduğunu düşünmekte ve hastalığın veya semptomların ortaya çıkışından sonraki ilk 1 saat içindeki ölümleri ani ölüm olarak değerlendirmektedir (36,39,40). Zira retrospektif olarak ölüm sertifikikaları üzerinde yapılan çalışmalarda sürenin 24 saat olarak kabul edilmesi halinde neredeyse tüm doğal ölümlerin ani ölüm kategorisine girdiği görülmektedir (41). Ayrıca semptomların başlamasının ardından sağlık kurumuna kısa süre içinde başvurulmasına rağmen gerçekleşen ölümlerde yapılacak muayene ve tetkikler sonucu ölüme götüren neden ortaya konulabilmektedir (37,39). Rutinde karşılaşılan adli olgulara bakıldığında büyük bir kısmında tanıkların ifadelerine göre ölümün dakikalar içinde veya semptomların

ortaya çıkışından sonraki ilk 1 saat içinde vuku bulduğu bildirilmektedir (39). Bazı otörler ise ani ölüm tanımında semptomların ortaya çıkışı ile ölüm arasındaki sürenin 6 saat olarak kabulünün uygun olduğu görüşündedirler (34).

Ani ölümlerin bütün ölümler içindeki oranına dair %5-42 arasında rakamlar verildiği belirtilmektedir (35). Belirtilen oranlar arasındaki farklılık yapılan çalışmalarda semptomların ortaya çıkışı ile ölüm arasında geçen süre üzerinde görüş birliği olmamasından dolayı farklı değerlerin esas alınmasından kaynaklanıyor olabilir.

Ani ölümler yaşamın iki döneminde pik yapmaktadır. Birinci dönem yaşamın ilk 12 ayını kapsamaktadır (SIDS-Sudden İnfant Death Syndrome-Ani Bebek Ölümü Sendromu). İkinci pik ise 45-75 yaşları arasında olup sonraki yaşlarda ani ölüm sıklığında düşme izlenmektedir (33,41). Ani ölümlerin çoğunluğunun ise 40-49 yaş grubundaki kişilerden oluştuğu bildirilmektedir (35).

Ani ölümler içinde erkek cinsiyet oranının yaşa bağlı olarak azalmakla birlikte %67-80 olduğu bildirilmektedir (35, 39). Çoğunlukla hastane dışında ve günlük yaşamsal aktiviteler esnasında gerçekleştiği bildirilen ani ölümün ortaya çıkışında rol oynayan faktörler; çevresel faktörler, kişisel sebepler, predispozan faktörler ve yalancı sebepler olarak sınıflandırılabilir (34, 35).

Ani veya beklenmedik olarak ölümle sonuçlanan hastalıklar arasında ilk sırada kardiyovasküler sistem hastalıkları yer almaktadır (42-44). Yağmur ve arkadaşlarının 1 yıl içinde yapılan adli ölü muayenesi ve otopsileri yapılan olguları değerlendirdikleri çalışmada doğal nedenlere bağlı ölümlerin %64.2'sinin kalp ve damar hastalıklarına bağlı olduğu tespit edilmiştir (43). Özyılmaz ve arkadaşlarının 1984-1987 yılları arasında gerçekleşen ve adli olgu olarak kabul edilerek otopsi uygulanan 100 doğal ölüm vakasını değerlendirdikleri çalışmada da kardiyovasküler sitem hastalıklarına bağlı ölümler %50 oranı ile ilk sırada yer almaktadır (44). Ani doğal ölüm nedenleri sıralamasında kardiyovasküler sitem hastalıklarının ardından ise merkezi sinir sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve gastrointestinal sistem hastalıkları gelmektedir (33,35).

2.2. Ani Ölümlerin Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi

Adli tıp açısından ani ölüm tanımının 3 temel bileşeni "ani", "beklenmedik" ve "doğal nedenli" oluşudur (38). Ani doğal ölümlerde ölüm dışardan ani veya beklenmedik gibi görünse de hastalığın patolojik süreci dahilindedir. Hastalık semptom vermemiş olabilir. Ya da kişi kronik hastalığından tamamıyla habersiz veya semptomları zararsız addetmiş olabilir. Ayrıca kişinin karakteri, korkuları veya çevresinde paylaşacak birilerinin bulunmayışı onu doktor da dahil olmak üzere herhangi bir kişiye semptomlarını ifade etmekten alıkoymuş olabilir. Bazı adli vakalarda eğer kişinin tedavisini üstlenen doktor kişiyi yakın zamanda görmüş ve ölümün hastada var olduğunu bildiği potansiyel ölümcül bir hastalık nedeniyle meydana geldiğine ikna olmuşsa otopsiye gerek duyulmadan ölüm belgesi düzenlenebilmektedir. Klinisyen ölümü bu şekilde onaylayamadığında vaka medikolegal araştırma yapılmak üzere ilgili makamlara bildirilmektedir. Çoğu ülkede bu tür vakaların otopsiler içindeki oranı %80'i bulmakta, geri kalanı ise intihar, kaza ve cinayetlerden oluşmaktadır (36). Ülkemizde ise yapılan otopsi çalışmalarına ait veriler değerlendirildiğinde tersi bir şekilde doğal ölümlere ait oranın zorlamalı ölümlere göre düşük olduğu görülmektedir (8, 43, 44). Bununla birlikte otopsiye alınan yaşlı ölümlerinin değerlendirildiği bir çalışmada tam tersine doğal nedenlere bağlı ölümlerin hakimiyeti göze çarpmaktadır (7).

Ani ölümlerin büyük bir çoğunluğunda patolojik bir neden başka bir deyişle doğal bir ölüm söz konusudur. Ancak ani, beklenmedik veya açıklanamaz olarak tanımlandıklarından neredeyse tamamında otopsi yapılması gerekmektedir (45). Unutulmaması gereken bir diğer nokta da doğal ölüm gibi görünen bir ölümün doğal olmayan bir nedeni olabileceği ya da travma sonucu olduğu düşünülen bir ölümün de doğal nedenli bir ölüm olabileceğidir (46). Bazı durumlarda örneğin bir trafik kazasında ölen kişinin sürücü olması halinde kişinin ölümünün doğal bir nedene bağlı olduğunun gösterilmesi sigorta işlemleri ve diğer hukuki süreçler açısından önemli olacaktır (39).

Doğal ölüm vakalarında yapılan otopsilerin büyük bir kısmında makroskopik bulgular ölüm nedenini ortaya koyabilmaktedir. Bununla birlikte ölüm nedeninin kuşku bırakmadan ve olası iddialara yanıt verecek şekilde tam olarak

aydınlatılabilmesi için histopatolojik ve toksikolojik analizlerin de rutin olarak tüm vakalarda yapılması gerekmektedir. Bir ölümün ani fizyolojik ölüm olarak değerlendirilebilmesi için yapılması gereken eleme işlemleri arasında biyokimyasal incelemelerin de yer alması gerektiği bildirilmektedir (46).

Doğal nedenlere bağlı ani ölümlerde otopsi bulguları üç ayrı grupta incelenebilir:

1- Patolojik bulgu saptanamayan olgular: Bu tür olgularda yapılan tüm mikroskopik, bakteriyolojik ve toksikolojik incelemeler de dahil olmak üzere yapılan araştırmalarda ölüme neden olabilecek herhangi bir bulguya ulaşılamaz. Tüm araştırmaların yapılmış olmasına rağmen ölüm sebebinin açıklanamadığı bu tip otopsiler "Negatif Otopsi" olarak isimlendirilir ve farklı yayınlarda bu otopsilerin oranının %1-5 arasında olduğu belirtilmektedir.
2- Saptanan patolojik bulguların ölüm nedeni olarak yeterli olmadığı olgular: Bu tür olgularda tespit edilen bulgular tek başlarına ölümü açıklayabilecek nitelikte olmayan olgulardır. Bu grupta sayılabilecek patolojik bulgular arasında; kalp kapak hastalıkları, koroner skleroz, hepatit, siroz sayılabilir.
3- Saptanan patolojik bulguların ölüm nedeni olarak kabul edildiği olgular: Bu grupta yer alan otopsilerde ise saptanan bulgular tek başlarına ölüm nedeni olarak kabul edilen değişikliklerdir. Bu patolojik değişiklikler arasında; koroner arterlerde %70 ve üzerinde lümen daralması, miyokard infartüsüne bağlı duvar rüptürü, beyin içi kanama sayılabilir (35, 47, 48).

Negatif otopsiler olarak adlandırılan ve yapılan ayrıntılı otopsi ve tüm tetkiklere rağmen ölüm nedeninin ortaya konulamadığı durumlarla karşılaşma oranını azaltabilmek, ölüm nedeni konusunda şüpheye düşülen durumlarda yapılarak tanıya katkı sağlayacak yeni yöntemler, yeni markırları belirleyebilmek için çok sayıda araştırma yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalar içinde ani doğal ölüm nedenleri arasında %60-90 oranı ile ilk sırada yer alan kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerinde yapılan araştırmalar önemli bir yer tutmaktadır.

2.3. Ani Kardiyak Ölümler

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), daha önceden bilinen kalp hastalığı olsun veya olmasın; kardiyak nedenlere bağlı olarak semptomsuz olarak beklenmedik şekilde veya semptomların ortaya çıkışından itibaren 1 saat içinde bilincin kaybolduğu doğal ölüm olarak tanımlanmaktadır (9, 41, 49). Bahsi geçen semptomların başında ani başlangıçlı göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı gibi aritmik semptomlar gelmektedir (41). Kişinin 24 saat öncesine kadar sağlıklı olarak bilinmesi halinde birçok adli doğal ölüm olgusunda olduğu gibi ölümün tanıksız bir şekilde gerçekleştiği vakalarda ölümü "ani" olarak nitelendirmek doğru olacaktır (50).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada tüm ölümler içinde kardiyovasküler sistem hastalıkları birinci sıradadır (39, 45). Ani kardiyak ölümlerin ise tüm doğal ölümler içinde %12'lik bir dilime sahip olduğu belirtilmektedir (33). Farklı çalışmalarda kardiyovasküler sistem kaynaklı ani ölümlerin tüm doğal nedenli ani ölümlere oranına dair %50-90 arasında rakamlar verilmektedir (33, 35, 41, 42, 50). Kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı gelişen ani ölümlerin sayısının diğer doğal nedenlere bağlı ani ölümlerin toplam sayısından daha fazla olduğu iddia edilmektedir (47).

Amerika Birleşik Devletlerinde ani kalp ölümlerinin yılda ortalama 300-400 bin rakamlarına ulaştığı bildirilmektedir (33, 41, 49, 51). Türkiye'deki duruma dair sağlıklı istatistiklerin bulunmaması nedeniyle bir rakam vermek mümkün olmamakla birlikte dünya genelindeki rakamlara bakarak nüfusa oranlandığında yılda yaklaşık 60.000-70.000 kişinin ani kalp ölümü ile kaybedildiğini söylemek mümkündür (33).

İlerleyen yaşla birlikte şiddetlenen koroner kalp hastalığına bağlı olarak ani ölüm insidansında artış izlenmektedir. Adölesanlar ve 30 yaş altı grupta insidans 100.000'de bir iken, 35 yaş üzerinde 1000'de bire yükselmektedir. Ani kardiyak ölümlerin 1-13 yaş grubunda meydana gelen ani doğal ölümler içinde %19'luk paya sahip olduğu, bununla birlikte bu oranın 14-21 yaş grubunda %30'a yükseldiği belirtilmektedir (41).

Ani kardiyak ölümler cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkek cinsiyetin belirgin hakimiyeti mevcut olup bu durum kadınlarda koroner arter hastalıklarının daha seyrek olarak ve daha ileri yaşlarda görülmesine bağlanmaktadır (33).

Nadir olarak karşılaşılmakla birlikte genetik geçişli bazı kardiyak hastalıklara bağlı olarak ani kardiyak ölüm meydana gelebilmektedir. Bu hastalıklar arasında konjenital uzun QT sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, sağ ventrikül displazisi, Brugada sendromu sayılmaktadır (41).

Ani kardiyak ölümlerin %75'den fazlasının evde veya bir bakım evinde gerçekleştiği bildirilmektedir (50). Ani kardiyak ölümlerde periyodik bir ritm göze çarpmakta olup sabah saatlerinde %70'lere varan bir pik izlenmektedir. Bu durumun açıklaması olarak sempatik sinir sisteminin sabah saatlerinde artmış hakimiyeti ve buna bağlı ritm bozukluğuna işaret edilmektedir. Ayrıca aşırı sıcak veya soğuk gibi iklim koşullarında ve spor yapmak gibi yoğun aktivite içeren eylemler sırasında kardiyak zorlanmaya bağlı olarak ani kardiyak ölüm riskinin yükseldiği bilinmektedir. Özellikle 3. dekad ve sonrasında gerçekleşen ani kardiyak ölümler içinde egzersizle ilişkilendirilmiş olan en önemli ölüm nedeni koroner aterosklerozdur. Daha erken yaşlarda ise yerini hipertrofik kardiyomiyopati ve koroner arter anomalilerine bırakmaktadır (39).

Ani kardiyak ölümlerde ölüme götüren son olayın ritm bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Ani kardiyak ölümlerle ilgili olarak son yıllarda özellikle Batı ülkelerinde acil müdahale ve ambulans sistemlerinin etkinliği ve Holter gibi monitorizasyon sistemlerinin daha yaygın kullanılması sayesinde elde edilen veriler ışığında ölüme yol açan ritm bozuklukları hakkında daha fazla bilgiye ulaşılmıştır (33). Yapılan bir çalışmada kardiyak arrestlerin %75'inin ventriküler fibrilasyon, %20'sinin asistoli ve %5'inin ise nabızsız elektriksel aktivite gösterdiği belirtilmektedir (49). Kardiyak arrest sonrasında dakikalar ilerledikçe ventriküler fibrilasyonun asistoliye dönüştüğü gözlenmektedir. Bu sebeplerle kardiyak arrest saptanmasının hemen ardından dakikalar içinde yapılacak etkili bir kardiyopulmoner resusitasyonun hayat kurtarıcı olabileceği belirtilmektedir (33). Ancak kardiyak ritm bozukluğuna bağlı kardiyak arrest olgularında yeniden canlandırmaya rağmen sağ kalan olguların sayısı çok fazla değildir (39).

2.3.1. Ani Kardiyak Ölüm Nedenleri

Ani kardiyak ölüm nedenlerinin farklı kaynaklarda farklı şekillerde sınıflandırıldığı görülmektedir. Aşağıda bu sınıflandırmalardan biri yer almaktadır.

Ani Kardiyak Ölüm Nedenleri ve Katkıda Bulunan Faktörler

I- Koroner Arter Anormallikleri

A. Koroner ateroskleroz
   1- Geçici sunu-istem dengesizliği ile kronik iskemik kalp hastalığı-tromboz, spazm, fiziksel stress,
   2- Akut miyokard infarktüsü,
   3- Miyokardiyal substrattaki değişiklik ile kronik ateroskleroz.

B. Koroner arterlerin konjenital anormallikleri
   1- Pulmoner arterden kaynaklanan sol koroner arter anomalisi,
   2- Diğer koroner arteriyovenöz fistüller,
   3- Sol koroner dalının sağ veya nonkoroner küspise ait Valsalva sinüsünden kaynaklanması,
   4- Sağ koroner arterin sol Valsalva sinüsünden kaynaklaması,
   5- Hipoplastik ya da aplastik koroner arterler,
   6- Koroner intra-kardiyak şant.

C. Koroner arter embolizmi
   1- Aortik ya da mitral endokardit,
   2- Prostetik aort ya da mitral kapaklar,
   3- Anormal nativ kapaklar ya da sol ventriküler trombüs,
   4- Platelet embolizmi.

D. Koroner arteritis
   1- Poliarteritis nodosa, progresif sistemik skleroz, dev hücre arteriti,
   2- Mukokutanöz lenf nodu sendromu (Kawazaki hastalığı),
   3- Sfilitik koroner ostial stenoz.

E. Koroner arterlerin çeşitli mekanik obstrüksiyonları
   1- Marfan Sendromu'nda koroner arter disseksiyonu,
   2- Hamilelikte koroner arter disseksiyonu,
   3- Miksomatöz aortik kapak poliplerinin koroner ostiuma prolapsı,
   4- Valsalva sinüs rüptürü disseksiyonu.

F. Koroner arterlerin fonksiyonel tıkanıklıkları
   1- Ateroskleroz ile beraber ya da beraber olmaksızın koroner spazm,
   2- Miyokardiyal bridge.

II. Ventriküler miyokard hipertrofisi

A. Koroner kalp hastalığı ile ilişkili sol ventrikül hipertrofisi

B. Belirgin koroner arter hastalığı olmaksızın hipertansif kalp hastalığı

C. Kapak hastalığına ikincil hipertrofik miyokard

D. Hipertrofik kardiyomiyopati

1- Obstrüktif,

2- Obstrüktif olmayan

E. Primer ya da sekonder pulmoner hipertansiyon

1- İlerlemiş kronik sağ ventriküler yüklenme

2- Hamilelikte pulmoner hipertansiyon (En yüksek risk peripartum)

III. Miyokardiyal hastalıklar ve kalp yetersizliği

A. Kronik konjestif kalp yetersizliği

1- İskemik kardiyomiyopati,

2- İdiyopatik dilate kardiyomiyopati

(a) Edinsel

(b) Herediter

3- Alkolik kardiyomiyopati,

4- Hipertansif kardiyomiyopati,

5- Postmiyokarditis kardiyomiyopati,

6- Peripartum kardiyomiyopati

B. Akut kalp yetersizliği

1- Masif akut miyokard infarktüsü,

2- Akut miyokardit,

3- Akut alkolik kardiyak disfonksiyon,

4- Aortik stenoz ya da proteze ball-valve emboli,

5- Kardiyak yapıların mekanik rüptürü

(a) Ventriküler serbest duvar rüptürü

(b) Mitral aparat rüptürü

(1) Papiller kas

(2) Korda tendinea

(3) Kapakçık

(c) İnterventriküler septum rüptürü

6- Nonkompliyant ventriküllerde pulmoner ödem.

IV. İnflamatuar, infiltratif, neoplastik ve dejeneratif süreçler

A. Ventriküler disfonksiyonla beraber ye da olmaksızın viral miyokardit
   1- Akut faz,
   2- Postmiyokardit interstisyel fibroz.

B. Vaskülitlerle ilişkili miyokardit

C. Sarkoidoz

D. Progresif sistemik skleroz

E. Amiloidoz

F. Hemokromatozis

G. İdiyopatik dev hücreli miyokardit

H. Chagas hastalığı

I. Kardiyak ganglionit

J. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi; sağ ventriküler kardiyomiyopati

K. Nöromuskuler hastalıklar (örn. Musküler distrofi, Friedreich ataksisi, miyotonik distrofi)

L. İntramural tümörler
   1- Primer,
   2- Metastatik.

M. Obstrüktif intrakaviter tümörler
   1- Neoplastik,
   2- Trombotik.

V. Kalp kapak hastalıkları

A. Valvüler aort stenozu/yetersizliği

B. Mitral valv disrüpsiyonu

C. Mitral valv prolapsusu

D. Endokardit

E. Prostetik kapak disfonksiyonu

VI. Konjenital kalp hastalıkları

A. Konjenital aortik ya da pulmoner kapak stenozu

B. Eisenmenger fizyolojili sağdan sola şantlar
   1- İlerlemiş hastalık,

2- Travay ya da doğum sırasında

C. Konjenital lezyonların tamirinden sonra geç dönemde (örn. Fallot tetralojisi)

VII. Elektrofizyolojik anormallikler

A. İleti sistemi anormallikleri

1- His-Purkinje sistemi fibrozisi

(a) Primer dejenerasyon (Lenegre hastalığı)

(b) 'Kardiyak iskelet'in fibrozis ya da kalsifikasyonuna sekonder (Lev hastalığı)

(c) Postviral ileti sistemi fibrozisi

(d) Kalıtsal ileti sistemi hastalığı

2- İleti yolları anomalileri (Wolf-Parkinson-White, kısa refrakter periyod bypassı)

B. Repolarizasyon anormallikleri

1- Konjenital uzun QT sendromları

(a) Romano-Ward sendromu (sağırlık olmadan)

(b) Jervell ve Lange-Nielsen sendromu (sağırlıkla birlikte)

2- Edinsel (ya da provoke edilmiş) uzun QT sendromları

(a) İlaç etkisi (genetik yatkınlık ile birlikte ?)

(1) Kardiyak, antiaritmik

(2) Nonkardiyak

(3) İlaç etkileşimleri

(b) Elektrolit anormalliği (cevap genetik yatkınlıkla ilişkili ?)

(c) Toksik maddeler

(d) Hipotermi

(e) Merkezi sinir sistemi hasarı

3- Brugada sendromu-sağ dal bloğu ve iskemi yokluğunda ST elevasyonu

C. Bilinmeyen ya da emin olunamayan nedenli ventriküler fibrilasyon

1- Tanımlanabilir yapısal ya da fonksiyonel nedenlerin yokluğunda

(a) 'İdiyopatik' ventriküler fibrilasyon

(b) Kısa eşleşmeli torsades de pointes, polimorfik ventriküler taşikardi

(c) Daha önceden sağlıklı olan kurbanın nonspesifik fibro-yağlı infiltrasyonu (sağ ventriküler displazinin varyasyonu ?)

2- Güneydoğu Asyalıların uykuda ölümü

(a) Bangungut

(b) Pokkuri

(c) Lai-tai

VIII. Nörohümoral ya da merkezi sinir sistemi etkisiyle oluşan elektriksel instabilite

A. Katekolaminlerle ilişkili ölümcül aritmiler

B. Merkezi sinir sistemi ile ilişkili

1- Psişik stres, duygusal aşırılıklar

2- Sesle ilişkili

3- İlkel kültürlerde 'Voodoo' ölümü

4- Kardiyak sinirlerin hastalıkları

5- Konjenital QT intervali uzaması

IX. Ani infant ölüm sendromu ve çocuklarda ani ölüm

A. Ani infant ölüm sendromu

1- Olgunlaşmamış solunum kontrol fonksiyonları

2- Ölümcül aritmilere yatkınlık (örn. Uzun QT sendromu)

3- Konjenital kalp hastalığı

4- Miyokardit

B. Çocuklarda ani ölüm

1- Eisenmenger Sendromu, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati, pulmoner atrezi

2- Konjenital kalp hastalığı için düzeltici cerrahiden sonra

3- Miyokardit

4- Elektriksel fonksiyonun genetik bozuklukları (örn. Uzun QT sendromu)

5- Tanımlanamamış yapısal ya da fonksiyonel bozukluk

X. Çeşitli

A. Aşırı fiziksel aktivite sırasında ani ölüm (predispozan nedenleri ara)

B. Commotio cordis- künt göğüs travması

C. Venöz dönüş ile mekanik ilişki

1- Akut kardiyak tamponad

2- Masif pulmoner embolizm

3- Akut intrakardiyak tromboz

D. Dissekan aort anevrizması

E. Toksik/metabolik bozukluklar

1- Elektrolit bozuklukları

2- Metabolik bozukluklar

3- Antiaritmik ilaçların proaritmik etkileri

4- Nonkardiyak ilaçların proaritmik etkileri

F. Ani kardiyak ölüm taklitçileri

1- 'Cafe coronary'

2- Akut alkolik durumlar ('Tatil kalbi')

3- Akut astım atakları

4- Hava ya da amniyotik sıvı embolizmi şeklinde gruplandırılmıştır (41).

Görüldüğü gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri çok çeşitlidir. Bu nedenler arasında koroner arter hastalığı %80 oranıyla ilk sırada yer almaktadır (33,39,52). Ardından yüzde 10-15 oranında hipertrofik ve dilate kardiyomiyopatiler görülmekte ve kalan %5-10'luk grupta ise kalp kapak hastalıkları, uzun QT sendromu, miyokardit, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz), aritmojenik sağ ventrikül displazisi, çeşitli ilaçlar, kokain, elektrolit anormallikleri, kardiyak tümörler, koroner arter spazmı, Brugada sendromu, idiyopatik ventriküler fibrilasyon, Wolf-Parkinson-White sendromu gibi hastalıklar bulunmaktadır (33).

Ani kardiyak ölümle sonuçlanan vakalarda etyolojide yer alan hastalıklar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 30 yaş altında en sık rastlanan nedenin hipertrofik kardiyomiyopati, 30 yaş üstünde ise koroner arter hastalığı olduğu gözlenmiştir (33).

2.3.2. Ani Kardiyak Ölüm Düşünülen Vakalarda Postmortem Değerlendirme

Tüm ölümlerde olduğu gibi kardiyovasküler sistemden kaynaklandığı düşünülen ölümlerde de kişinin tıbbi anamnezi mümkün olabildiğince ayrıntılı olarak alınmalı, varsa hastane kayıtları incelenmelidir (46). Ani kardiyak ölüm riskinin yükseldiği durumlar olan hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıklar ile A tipi kişilik, sigara kullanımı ve obesite gibi etkenlerin varlığı araştırılmalıdır. Örneğin sigara içenlerde özellikle 30-60 yaş grubunda ani kardiyak ölüm riskinin aynı yaş grubunda sigara içmeyenlere göre 2-3 kat fazla olduğu belirtilmektedir (33).

Uzun QT sendromları ve hipertrofik kardiyomiyopatiler gibi kalıtsal olarak aktarıldığı bilinen hastalıklara dair soygeçmiş de sorgulanmalıdır (33). Bununla birlikte yalnızca anamneze ve olayın öyküsüne bakılarak karar vermekten kaçınılmalıdır (46).

Kalp hastalığına bağlı olduğu düşünülen olgularda otopsi sırasında dikkatli bir inceleme yapılması gerekmektedir. İlk olarak dikkatli bir inspeksiyon yapılmalı ve ağırlığı ölçülüp kaydedildikten sonra diseksiyon işlemine geçilmelidir. Kalp boşlukları ve kapakların açılmasından sonra gerekli olan kalp kapak çevresi, duvar kalınlıkları ölçümleri alınmalıdır. Kapak darlıklarına özellikle de aort darlığına bağlı ani ölümler görülebildiğinden ölçülen değerler mutlaka kaydedilmeli ve normal değerlerle kıyaslaması yapılmalıdır. Sonrasında koroner damarların incelenmesine geçilmeli ve özellikle aorttan çıkış kısımlarına dikkat edilmelidir (46).

Rutin otopsi uygulamalarında sol ön inen koroner arter kaynağını aldığı aorttan itibaren distale doğru incelenirken sağ kalp yüzeyinde ve atriyoventriküler sınırda yer alan sağ koroner arter ise proksimale doğru incelenir (39). Apeksten itibaren birer santimetre aralıklarla transvers olarak yapılacak kesitler sayesinde ana koroner damar lümenlerinin açıklıkları değerlendirilmelidir (46). Bazı yayınlarda ise koroner arter lümenlerini değerlendirirken kesitlerin 2-3 mm aralıklarla yapılması önerilmektedir (48,51,53). Koroner arterlerin incelenmesinin ardından miyokard kesitleri alınmalı ve kesit sayısı 3'ü septumdan, 2'si sol ventrikül duvarından, 2'si sağ ventrikülden, 1'i sol ön duvardan ve 2'si (SAĞ+/SOL) atriumdan olmak üzere toplamda en az 10 adet olmalıdır (48). Bununla birlikte ölüm nedenini makroskopik

olarak ortaya koyan belirgin bir lezyonun bulunması halinde gereğindan fazla kesit alınmasından da kaçınılmalıdır. Bu kesitlerde yapılacak histopatolojik incelemeler sırasında küçük nekroz alanları gözden kaçırılmamalı, koroner damar lümenlerinde iletim sistemini besleyen damarlar da dahil olmak üzere mikro veya makro tromboembolilerin varlığı titizlikle araştırılmalı, infarktüs veya nekroz izlenmişse histolojik yaşı saptanmalıdır. İletim sisteminin bulunduğu bölgelerdenyapılacak 30 mikron aralıklı seri kesitlerde de mikroinfarkt varlığı araştırılmalıdır (46). Nitro mavisi tetrazoluim veya 2,3,5-trifeniltetrazolium ile boyama yapılarak makroskopik olarak infarkt alanı gösterilebilmektedir (54). Bu yöntemle sonuç alınamayan olgularda sol ventrikülün ön ve arka duvarlarından alınan miyokard dokusunda K+/Na+ oranlarının araştırılması önerilmektedir (46,55).

Ölümün doğal bir nedenle meydana geldiği düşünülmesine karşın otopsi sırasında yapılan makroskopik incelemelerde belirgin ve ölümü açıklayabilecek bir bulgu saptanmamışsa kalbin bir bütün halinde korunarak incelenmesi önerilmektedir. Böylelikle miyokardit, iletim yollarında nekroz ve fibrozis gibi fokal patolojilerin atlanması önlenebilir (46).

Yapılan çalışmalar AMİ tanısında rutin boyama yöntemleri yerine kullanılacak özel yöntemlerle yapılan immunohistokimyasal incelemeler sayesinde erken dönemde oluşan ve rutin boyama ile saptanamayan histopatolojik değişikliklerin tespitinin mümkün olduğuna işaret etmektedir (10, 39, 56). Bu amaçla araştırılan immunohistokimyasal markırlar arasında fibrinojen, C5b-9, C9, fibronektin, desmin, aktin yer almaktadır (10,11,56-58). Bir akut miyokardiyal iskemi şüphesinde en azından azan-Heidenhain trikrom histokimyasal tekniği ile birlikte kompleman komponenti C9 tespitini amaçlayan immunohistokimyasal yöntemlerin uygulanması önerilmektedir (59).

Madea ve Mushoff geniş bir yelpaze şeklinde kanda, serebrospinal sıvı, perikardiyal sıvı, vitröz hümör ve diğer vücut sıvılarında yapılacak postmortem biyokimyasal analizlerin yapılmasının adli tıp pratiğinde karşılaşılan rutin doğal ölümlerin yaklaşık %10'unda sorunları çözmede işe yarayabileceğini belirtmişlerdir (60). Hopster ve arkadaşları da açıklanamayan ani ölümlerde, miyokard infarktüsünden şüphelenilmesine rağmen infarktüse ait patolojik bulguların tespit

edilmediği vakalarda, kardiyak markır analizlerinin kontraksiyon band nekrozu tayini ile kombine edildiğinde değerli bilgiler elde edilebileceğini ifade etmişlerdir (31).

Literatürde özellikle kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı patolojiler sonucu gelişen mortalite ve morbiditelerde çok sayıda çalışma ile çeşitli biyokimyasal belirteçlerin miyokardiyal hasarı göstermedeki etkinliklerinin araştırıldığı görülmektedir (12-16,26-31).

2.4. İskemik Kalp Hastalıkları

Kalbin ihtiyacı olan oksijenin sağlanamaması sonucu ortaya çıkan hastalıklar grubunu tanımlamakta olan iskemik kalp hastalıkları özellikle ABD ve Batı Avrupa ülkelerinde ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almakta ve yine bu ülkelerde tüm ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumlu tutulmaktadır (61). İskemik kalp hastalıkları etyolojisinde en sık karşılaşılan patoloji koroner arterlerin ateroskleroza bağlı olarak daralması olduğundan iskemik kalp hastalıkları "Koroner Arter Hastalığı" veya "Koroner Kalp Hastalığı" olarak da isimlendirilmektedir (61). Ani kardiyak ölümlerin %60'dan fazlasının koroner arter hastalığına bağlı olduğu belirtilmektedir (51).

Koroner ateroskleroza bağlı klinik bulgular hemen her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte erkeklerde 60, kadınlarda ise 70 yaş sonrasında pik yapacak şekilde görülme sıklığında yaşla birlikte bir artış söz konusudur (61).

Koroner ateroskleroz gelişiminde rol alan risk faktörleri arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sedanter yaşam şekli, sigara kullanımı ve genetik faktörler yer almaktadır (1,9,61).

Koroner arter lümenindeki daralmanın oranına ve daralmaya verilen miyokard cevabına bağlı olarak 4 ayrı tablo ortaya çıkmaktadır. Bunlar:

1- Anjina pektorisin çeşitli formları

2- Akut miyokard infarktüsü

3- Ani kardiyak ölüm

4- Konjestif kalp yetmezliği ile birlikte kronik iskemik kalp hastalığı'dır (61).

Stabil olmayan anjina, AMİ ve ani kardiyak ölüm ayrıca "Akut Koroner Sendromlar" olarak tanımlanan grupta yeralmaktadır. Bu üç sendrom da önceden var olan aterosklerotik plak yapısındaki akut değişiklikler sonucu gelişmektedir (61).

PATOGENEZ: Temelde yatan asıl patoloji koroner arter lümeninde daralmadır. Bir veya daha fazla koroner arter lümeninde %75 ve üzerinde daralma meydana gelmesi halinde kompenzatuvar koroner dilatasyonla koroner kan akımı arttırılmaya çalışılsa da miyokardın orta dereceli ihtiyacı karşılanamamakta ve bunun sonucunda anjina pektoris ortaya çıkmaktadır (61). Koroner arter lümeninde %75 ve üzerinde daralma "kritik stenoz" olarak tanımlanmakta ve miyokardiyal iskemi oluşması için yeterli olduğu kabul edilmektedir (61,62).

Klinik olarak iskemik kalp hastalığının ortaya çıkışında koroner arter lümenindeki daralmanın şiddeti yanı sıra koroner aterosklerotik plak yapısındaki dinamik değişiklikler de etkili olmaktadır. Bu değişiklikler; akut plak değişiklikleri, koroner arter trombozu ve koroner arter vazospazmını içermektedir (61).

Aterosklerotik plak yapısında meydana gelebilecek akut değişiklikler arasında yarılma, plak içine kanama, açık plak rüptürü ve distal koronerlerin içine ateromatöz materyalin embolizasyonu yer almaktadır. Bu değişiklikler trombosit agregasyonu ve artan tromboz riskine neden olmaktadır. Plağın yırtılmasıyla birlikte trombojenik lipid ve endotel altında yer alan kollajen açığa çıkar ve trombüs oluşumuyla sonlanan trombosit agregasyonu ve trombin salınımına neden olur. Bu olaylar zinciri akut koroner sendromların patogenezinde kritik aşamayı oluşturur. Yırtılan plak alanında meydana gelen trombüsün damar lümenini tam olarak tıkaması halinde AMİ meydana gelmektedir. Tıkanmanın tam olmaması halinde ise ani kardiyak ölümle sonuçlanan stabil olmayan anjina ve letal aritmiler meydana gelebilmektedir. Özellikle kritik stenoz düzeyinde olmayan orta derecedeki (%50-75) koroner arter tıkanmalarında akut plak değişikliklerine bağlı klinik tablolar daha sık ortaya çıkmaktadır. Akut plak değişiklikleri ardından gelişen tromboz sıklıkla daha önceden semptom vermemiş olan hastalarda myokard infarktüsü ile sonuçlanmaktadır (61).

Lümeni tam olarak tıkamayan mural trombüslerden kopan küçük trombotik materyal parçacıkları distal koroner arter lümenlerine giderek, stabil olmayan anjinası bulunan vakalarda izlenen mikroinfarktüslere neden olmaktadır (61).

Koroner arter vazospazmının ise mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genellikle koroner arter lümeninde önemli derecede daralmaya neden olmayan ateroskleroz bulunan vakalarda plak hasarının bulunduğu alanda trombosit agregatları tarafından salınan tromboksan A2 gibi mediatörlere bağlı olabileceği belirtilmektedir (61). Koroner arter damar endotelindeki fonksiyonel bozukluğa bağlı olarak EDRF salınımında azalma sonucu vazospazmın hızlanabileceği ve adrenerjik stimülasyon artışı ve sigara kullanımının da koroner arter vazospazmına yol açabileceği iddiaları mevcuttur (61).

Koroner arterlerde ateroskleroz veya komplikasyonlarının dışında başka sebeplerle de koroner kan akımı miyokardın ihtiyacını karşılayamaz hale gelebilmektedir. Bu nedenler arasında; aort veya mitral kapaklara ait vejetasyonlardan kopan emboluslar, koroner vaskülitler, ciddi sistemik hipotansiyon, miyokardın oksijen ihtiyacının artması sayılabilir (61).

Ani kalp ölümleri içinde ani ölüme en sık neden olan hastalığın koroner ateroskleroz olduğu belirtilmektedir (33, 39). Koroner arter hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık %50'si ani ölüm ile kaybedilmektedir (41). Hatta koroner arter hastalığına sahip olanların %20-25'inde ilk semptom ani ölüm olabilmektedir (33, 39).

Ani ölümlerin yaklaşık %80'inde koroner arter hastalığı saptandığı belirtilmektedir. Bazı yayınlarda ani kardiyak ölüm sonucu hayatını kaybedenlere yapılan otopsilerde vakaların büyük çoğunluğunda koroner arterlerde yeni trombüs, trombotik oklüzyon veya unstabil plak yapısı izlendiği bildirilmektedir (33). Bununla birlikte bazı kaynaklarda ise otopside koroner trombüs saptanma oranının bir hayli düşük olduğu belirtilmektedir. Buna sebep olarak da ölümden sonra geçen süre ve otopsi kalitesi gösterilmektedir. Akut koroner trombozisin ardından kişinin hemen ölmemesi halinde doğal süreçler sonucu tromboz bulgularının gerilemesi sonucu otopside tromboz saptanamayabilir, Burada belirtilmesi gereken başka bir nokta da postmortem olarak oluşan pıhtıların hatalı olarak trombüs şeklinde yorumlanmasıdır.

Konuyla ilgili Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi'ne yansımış vakalar olduğu bildirilmektedir (39).

Genel kanı koroner arter hastalarında ani kardiyak ölümün akut iskemi sonucu geliştiği yönündedir. Ancak iskemiye ait değişiklikler tam olarak gelişmeden ölümün meydana geldiği fikri kabul görmektedir. Bununla birlikte ani kardiyak ölümün çok sayıda etken sonucu gelişen kompleks bir fenomen olduğunu göz ardı etmemek gerekir. Trombositlerin agregasyonu ile birlikte ortaya çıkan trombüsün letal aritmilere yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur. Tam olarak oklüzyon oluşturmamış trombosit agregasyonunda açığa çıkan serotonin ve tromboksan gibi mediatörler yoluyla hem doğrudan membran eksitabilitesi bozulmakta hem de dolaylı olarak vazospazm yoluyla iskemi meydana gelmektedir. Oluşan iskeminin ardından iskemi sahasında transmembran istirahat potansiyeli ve aksiyon potansiyeli çıkış amplitüdü azalmakta ve aksiyon potansiyeli süresi kısalmakta tüm bunların sonucunda da komşu sağlam dokuya kıyasla elektriksel heterojeniteye sahip unstabil bir bölge oluşmaktadır. Miyokardda hassasiyete neden olan hipertrofi, skar ve anevrizma gibi durumların varlığı halinde oluşan bu fonksiyonel değişiklikler tetikleyici faktörlerin de etkisiyle ventriküler fibrilasyon gelişimine neden olmaktadır. Ventriküler fibrilasyon gelişiminde otonom sinir sisteminin de büyük rol oynadığı saptanmıştır (33).

2.4.1. Akut Miyokard İnfarktüsü

Son yıllarda kaydedilen gelişmeler sayesinde akut miyokard infarktüsü nedeniyle gerçekleşen ölümler %30 oranında azalmış olmakla birlikte halen doğal ölümler içinde önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1,5 milyon kişinin her yıl AMI tanısı aldığı belirtilmektedir (33). Akut miyokard infarktüsüne bağlı ölümler %50-60 oranda ilk 1 saatte gerçekleşmektedir. Vakaların çoğunun başta ventriküler fibrilasyon olmak üzere gelişen aritmiler nedeniyle kaybedildikleri düşünülmektedir (33,49).

Etyopatolojik olarak AMİ vakaları koroner arterlerde ateroskleroz bulunan vakalar ve nonaterosklerotik vakalar olmak üzere 2 temel gruba ayrılmaktadır.

A- Koroner Arterlerde Ateroskleroz: Akut miyokard infarktüsü zemininde, hemen her zaman koroner arter lümenini daraltan veya daraltmayan yaygın ateroskleroz bulunmaktadır (39). Lümenin daralmasına bağlı olarak artan sürtünme etkisi (shear stres) trombositlerin aktivasyonuna yol açmaktadır (33). Vakaların %90'ında neden aterom plağında rüptür, çatlak veya ülserasyon nedeniyle koroner arter lümeninde oklüziv vasıfta akut trombüs oluşumudur. Trombüs dışı nedenler arasında koroner arter spazmı (%5), geçici trombosit agregasyonu, plak içine kanama ve aterosklerotik plağın progresyonu yer almaktadır (33). Ateroskleroza bağlı koroner arterde anlamlı bir daralma vardır diyebilmek için bu daralmanın en az %75 olması gerekmektedir. Koroner arterin proksimal kısmında toğlu iğne başı büyüklüğünde bir lümen izlenmesi halinde darlığın kabaca %75'in üzerinde olduğunun kabul edilebileceği söylenmektedir (33). Genellikle ileri yaşlarda saptanan bir başka durum da koroner arterlerde belirgin bir darlık olmamasına rağmen koroner arter duvarının ileri derecede sertleşmesi sonucu kan akımının azaldığı "kurşun boru" olarak da adlandırılan oldukça sert yapıda koroner arter varlığıdır. Sertleşmeye kalsiyum depozitlerinin neden olduğu belirtilmektedir (39).

B- Nonaterosklerotik Nedenler: Aterosklerotik lezyonlar haricinde başka patolojik süreçler sonucu gelişen lezyonlar da AMİ nedeni olabilmektedir. Ayrıca çok sayıda hastalık ve ilaç ya da madde kullanımı nadir olmakla birlikte AMI ile sonuçlanabilmektedir. İnfektif endokarditli bir olguda vejetasyondan, ventrikül içinde veya yapay kapaktaki trombüsten kaynaklanacak bir emboli AMI'ne yol açabilir. Cerrahi bir işlem sırasında yanlışlıkla kaçan hava sonucu gelişen hava embolisi de oklüzyona neden olabilir. Embolinin en sık saptandığı yer sol ön inen koroner arterdir. Daha az sıklıkla da distal epikardiyal ve intramural dallarda görülür. Koroner arterde saptanan trombüsün nedeni göğüse uygulanmış bir travma olabilir. Oral kontraseptif kullanımı yarattığı tromboembolik eğilim nedeniyle AMI'ne neden olabilmektedir (33).

Koroner arter daralmasının sebebi inflamatuvar süreçler de olabilir. Viral enfeksiyonların AMI'ne yol açtığını bildiren bazı veriler olduğu bildirilmektedir. Sifilize bağlı aort tutulumu olan vakalarda koroner arter ostiumlarında daralma veya

tıkanıklık sonucu AMI ortaya çıkabilir. Koronerlerde daralmaya neden olabilecek diğer inflamatuvar patolojiler arasında Takayasu arteriti, nekrotizan arteritis, poliarteritis nodosa, Kawasaki hastalığı (mukokutanöz lenf nodu sendromu), sistemik lupus eritematozus, dev hücreli arterit gibi hastalıklar sayılabilir. Amiloidozis, Hurler sendromu, psödoksantoma elastikum, romatoid artrit, ankiozan spondilit ve homosistinüri vakalarında da koroner arter patolojileri ve buna bağlı infarktüsler görülebilmektedir (33).

Radyasyonun tedavi dozunda koroner arter duvarında kalınlaşma ve hiyalinizasyon neticesinde AMI'ne neden olabildiği bildirilmektedir (33).

AMI'ne neden olan durumlardan biri de kokain kullanımıdır. Koroner arter lümeninde herhangi bir okluzif değişiklik olmamasına rağmen damar duvarında spazm oluşturarak AMI'ne sebep olabilmektedir. Kokainin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri şunlardır:

- Kalp hızı ve kan basıncında yükselmeye neden olarak miyokardın oksijene ihtiyacını arttırır.
- Koroner arter spazmı ve/veya trombüs oluşumu yoluyla koroner kan akımını azaltır.
- Hipersensivite veya toksik etkiler sonucu miyokardite sebep olur (33).

AMI tanısı almış ancak yapılan tetkiklerde koroner arterlerde ateroskleroza rastlanmamış olgularda aşağıda saylan nedenlerin varlığının araştırılması önerilmektedir:

1- Endotel disfonksiyonuyla birlikte vazospazm veya trombüs oluşumu,

2- Emboliler,

3- Küçük damar hastalıkları,

4- Hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi, dissemine intravasküler koagülasyon, trombositopenik purpura, trombositozis),

5- Tirotoksikoz, amfetamin veya kokain kullanımı,

6- Sepsis, kan kaybı, hipovolemi ve ilaçlara bağlı hipotansiyon,

7- Koroner arter anomalileri,

8- Arteriovenöz fistüller,

9- Miyokardiyal bridge,

10- Kokain kullanımı (33).

AMI vakalarının yaklaşık %6'sında yapılan koroner anjiyografide veya otopside koroner arterlerde ateroskleroza rastlanmamıştır. Bu %6'lık dilimin yaklaşık yarısında damar lümenleri tamamen normal olup diğer yarısında ise hafif olsa da bazı lezyonlar tespit edilmiştir (33).

AMI geçiren ancak koroner arterlerinde patoloji saptanmayanlar genellikle genç yaştaki vakalar olup bu grupta sigara öyküsü ile sıklıkla karşılaşıldığı; buna karşılık angina öyküsüne pek rastlanmadığı bildirilmektedir (33).

"Uzamış miyokard iskemisine bağlı kardiyak miyosit kaybı" şeklinde tanımlanan AMI tablosunda iskeminin nedeni çoğunlukla koroner arter lümeninde var olan aterosklerotik plakta rüptür ve bu bölgede oluşan trombüs sonucu lümenin oklüzyonudur. Aterosklerotik plakta lipid içeriği yüksek olan alanlarda oluşan çatlaklarla kanın teması ile başlayan olaylar zinciri trombüs oluşumu ile sonuçlanır. Oluşan trombüs koroner kan akımını durdurarak miyokardın oksijen ihtiyacının karşılanmasına engel olur ve iskemi miyokard hücresinin tolere edebileceğinden uzun sürerse nekrozla sonuçlanır. Yapılan bazı hayvan deneylerinde hücre ölümünün başlaması için gereken iskemik süre 15 dakika olarak saptanmışsa da genel olarak nekroz bulgularının ortaya çıkış süresinin 4-6 saat olduğu belirtilmektedir (33). Makroskopik ve mikroskopik olarak saptanabilecek histopatolojik değişiklikleri belirleyen temel etken infarktüs ile ölüm arasında geçen süredir. Bu değişiklikler elektron mikroskobik olarak saptanabilen organel bazında değişikliklerden makroskopik olarak izlenen skar dokusu oluşumuna kadar aşama aşama gerçekleşir (39).

Ani kardiyak ölümlerin patolojik değerlendirilmesinde vakaların yaklaşık 1/3'ünde makroskopik olarak izlenebilen geçirilmiş infarktüse ait skar dokusu izlendiği, bu olguların ise çok küçük bir bölümünde makroskopik olarak izlenebilen akut infarktüs bulgusu tespit edildiği belirtilmektedir (39). İnfarktüs sonrası 6-12 saat geçmedikçe patolojik olarak AMİ tanısı koyduracak belirgin makroskopik veya mikroskopik bulgu elde edilememektedir. Oysa AMİ'ne bağlı ölümlerin büyük

çoğunluğu erken dönemde ve ilk saatlerde meydana gelmektedir (39). Nekrozun ortaya çıkması için gereken süre kollaterallerin varlığı, koroner arterdeki oklüzyonun geçici veya devamlı oluşu ve miyokardiyal hücrelerin iskemiye duyarlılığı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin uzun bir süreçte yavaş olarak oluşan bir aterosklerotik plak bu süreçte zengin bir kollateral ağ oluşuma da sebep olacağından oluşturduğu tam oklüzyon dahi tolere edilerek infarktüsle sonlanmayabilir (33).

Miyokardiyal infarktüsde esas olarak 2 tip hücre ölümü ortaya çıkar. Bunlar "koagülasyon veya kontraksiyon band nekrozu" ile "Apoptozis"dir (33).

Aterosklerotik Plak Yapısı: AMI vakalarında saptanan aterosklerotik plaklarında mikroskobik olarak primer fibröz doku, hücresel elemanlar ve trombüsle beraber kalsiyum ve lipid içeriği yüksek köpük hücreleri ve ekstrasellüler lipid parçacıkları saptanmıştır. Plaklarda hem patolojik hem de anjiyografik incelemelerde sıkça çatlaklar olduğu gözlenmiştir. Fibrokalsifik yapıdaki plaklarda kompleks bir yapı söz konusu olup lipid, kalsiyum, fibrozis, nekrozis, çeşitli kan elemanları ile birlikte bir de kapsül yapısı mevcuttur. Bu plaklar üzerinde bol miktarda trombosit içeren ve genellikle 1 cm uzunluğunda trombüsler izlenmiştir. Trombüslerde içerik farklı seviyelerde değişiklik göstermekle birlikte trombosit, fibrin, eritrosit ve lökosit içerir. Trombüs rengine göre değerlendirildiğinde beyaz trombüslerde fibrin ve trombosit ağırlıklı iken kırmızı olanlarda trombosit, fibrin ve lökositle birlikte bol miktarda eritrosit bulunur (33).

Aterosklerotik plak oluşumunda endotel fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak açığa çıkan büyüme faktörleri de önemli bir rol oynamaktadır (33).

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda herpes ailesine mensup virüsler ve Klamidya pnömonia başta olmak üzere mikroorganzimaların ateroskleroz patogenezinde rol oynadığına dair veriler elde edilmiştir (40).

Aterom plaklarında çatlak oluşumu ve rüptüründe çok sayıda etken söz konusudur. Aterosklerotik plak içinde yer alan T-lenfositler aracılığıyla salınan interferon-1 düz kas hücrelerinin kollajen sentezini azaltır ve sonuçta azalan kollajen plağın fibröz yapıdaki kapsülünün direncini azaltır. Bununla birlikte aktive makrofaj ve mast hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin

gibi proteinazlar etkisiyle de plaktaki interstisyel matriks zayıflar. Bu teoriyi destekleyen bir bulgu olarak anstabil anginası ve AMI vakalarından alınan aterosklerotik yapılarda makrofajların arttığı saptanmıştır. Taşikardi, besleyici damarların zarar görmesi, koroner tonus ve lümen içi basınç artışı da plak rüptüründe etkili faktörler arasında sayılmaktadır. Plak rüptürü genellikle plak kapsülünün normal arter duvarı ile birleşim yerinde olmaktadır (33).

Akut koroner tıkanma süresi 15-20 dakikayı aştığında irreversibl hücre hasarı başlamaktadır. Hasar endokarttan başlayarak epikarda doğru ilerler bu ilerleme 4-6 saat sürer (33). Bu nedenle 4-6 saatlik bu sürede yapılacak müdahale ile koroner kan akımı normale döndürülebilirse infarktüsü sınırlamak mümkün olabilmektedir. Reperfüzyon ne kadar kısa sürede sağlanırsa infarktüs alanı da o denli sınırlı olur (33).

AMI klinik ve morfolojik özelliklerine göre genel olarak "transmural" ve "nontransmural" olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkar. Transmural infarktüste miyokard hasarı tam kata yakın olup nontransmural infarktüste miyokardın ½ ila 1/3'ü hasara uğramıştır. Nontransmural infarktüsler subendokardiyal infarktüsler olarak da isimlendirilmektedir (33).

İnfarktüs lokalizasyonu oklüze olan koroner artere bağlı olarak değişecektir. Sol ön inen (LAD) koroner arterin tıkanması halinde sol ventrikülün apikal ve anterior bölgeleri, interventriküler septumun 2/3'ü, anterolateral duvardaki papiller kaslarda infarktüs izlenecektir. Sirkumfleks (Cx) arter oklüzyonunda ise sol ventrikülün lateral ve posteroinferior kısmında nekroz görülecektir. Sağ koroner arter (RCA) oklüzyonunda sol ventrikülün posteroinferior duvarı, interventriküler septumun posterior 1/3 kısmı, posteromedialde yer alan papiller kaslarla birlikte sağ ventrikül serbest duvarında infarktüs saptanır (9).

Ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedilen vakaların büyük çoğunluğunda en az iki arterde tıkanıklık saptandığı ifade edilmektedir (39).

Koroner arter tıkanmasına en sık olarak sol ön inen koroner arterin ilk 2 cm.lik bölümünde rastlanmaktadır. Sol ana koroner arter tıkanmalarından daha sıktır. İkinci sıklıkta tıkanma sağ koroner arterin orta bölgelerinde karşımıza çıkmaktadır.

Sağ koroner arter için stratejik kısım arka inen dal ayrıldıktan sonraki kısımdır. Cirkumfleks arter tıkanması diğerlerine kıyasla oldukça seyrek izlenmektedir (39).

Tıkanma arterin proksimalinde olduğunda oluşan infarkt alanı daha büyük olur ve tam katı tutar. Kronik tıkanmalara bağlı iskemi kollateral gelişimine neden olur ve kollateral dolaşım varlığında infarkt sahası da daha küçük olmaktadır (39).

İnfarktüs sonrasında hücre hasarına uğrayan alanlarda aradan geçen süreye bağlı olarak birtakım makroskopik ve/veya mikroskopik değişiklikler tespit edilmektedir. İnfarktüse bağlı morfolojik değişikliklerin makroskopik olarak izlenebilmesi için asgari 6-12 saat geçmesi gerekmektedir. Bu sürenin ardından izlenecek ilk değişiklik nekroz alanında hafif bir solukluktur. İnfarktüsten 18-36 saat sonra hasara uğrayan alanda izlenen solukluk ya iyiden iyiye belirginleşir ve yahut eritrosit toplanmasına bağlı olarak kırmızı-mavi bir renk alır. Ardından 1-7. günler arasında infarktüse uğrayan doku alanı yumuşayarak sarı renkte izlenir. Bir hafta sonunda infarktüs alanı çevre dokudan nemli, hiperemik, damarsal yapıca zengin reaktif ince bir doku hattı ile ayrılarak sınırları net bir görünüm kazanır. Yaklaşık 3-6 haftalar arasında infarktüse uğrayan doku yerini vasküler skar dokusuna bırakır (33).

Transmural infarktüslerde 2-3. günlerde perikardit ortaya çıkabilir. Fibrinöz veya fibrinohemorajik karakterde olabilen bu perikardit infarktüs alanı ile sınırlı olabileceği gibi tüm perikard yaygın tutulum da gösterebilir. İnfarktüsün izlediği iyileşme sürecinde perikardit de geriler (33).

Endokardın ventriküler tutulumunda mural trombüs oluşumu ile sıklıkla karşılaşılmaktadır (33).

Miyokard dokusunda infartüs sonrasında izlenen histopatolojik değişiklikler ışık veya elektron mikroskobuyla değerlendirildiğinde farklı zamanlarda farklı bulgular izlendiği tespit edilmiştir. Rutin boyama yöntemleri kullanılarak yapılan ışık mikroskopisi incelemelerinde; infarktüs alanında ilk 4-8 saat içinde koagülasyon nekrozu saptanamaz. Ancak bazı kesitlerde miyokard lifleri arasında ödem ve buna bağlı ayrılma dikkati çeker. İnfarktüsü sınırlayan hücrelerde ışık miroskopik olarak ilk saatlerde izlenebilecek değişiklikler şunlardır:

1- Miyokard liflerinde uzama va dalgalanma (sağlam miyokardiyal liflerin infarktüse uğramış lifleri sistolde germesinin bir sonucudur),

2- Sağlam hücrelerde küçük yağ damlacıkları,

3- Sağlam hücrelerde vakuoler dejenerasyon (İnfarktüs alanını sınırlayan hücrelerde su glikojen ve lipidlerle dolu büyük keseler izlenir. Hücre çekirdeği bu keselerce hücre zarına itilerek sıkışır) (33).

Işık mikroskopu ile yapılan değerlendirmede infarktüs sahasında infarktüs sonrası 8-12 saat içinde kanama odakları, ödem ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize koagülasyon nekrozunun ilk bulguları tespit edilebilir. 18-24 saat içinde ise çekirdekte nekroza bağlı piknoz ve eozinofilik sitoplazmada küçülme izlenir. Hücreler küçülür ve bantlar halinde nekroz alanları (bant nekrozu) görülebilir. İnfarktüs sonrası 24-72. saatler arasında hücre çekirdekleri ve strialarının tamamen ortadan kalktığı ve yoğun bir şekilde interstisyel nötrofil infiltrasyonunun bulunduğu saptanır. 3-7. günler arasında ise hücreler dağılmaya başlar ve bu durum disintegrasyon olarak tanımlanır. Aynı dönemde infarktüs sahasında akümüle olan makrofajlar da rezorpsiyonda aktif rol alır. İnfarktüs sınırında fibrovasküler reaksiyona ait bulgular da bu dönemde izlenebilir. 10. günden sonra nekroz tüm bulgularıyla ışık mikroskopik olarak izlenen tabloya hakimdir ve fibrovasküler reaksiyonun belirginleşmesi ile infarktüs sınırları daha da netleşmiştir (33).

Elektron mikroskopik olarak infarktüs sonrası bulgular daha ilk saatlerden itibaren gözlenebilir. İlk yarım saat içinde miyokondrial şişme ve yapısında bozulma, matriks yoğunluğunda değişikliklerle birlikte myofibrillerde gevşeme izlenmektedir. Bu değişiklikler reversibl olup eğer bu dönemde reperfüzyon sağlanırsa geriye dönüş mümkündür. Aksi halde 1-2 saat sonra hücre zarı bütünlüğü bozulur ve mitokondrilerde parçalanma gerçekleşir. 4-12. saatler arasında hücre çekirdeği kromatinize olarak çekirdek zarına yaklaşır. Elektron mikroskopik olarak bu erken değişikliklerin gözlenmesi AMI sonrası ölümün nekrozun patolojik bulguları ışık mikroskobu ile saptanabilecek düzeye gelmeden önce gerçekleştiği vakalarda otopsi ile ölüm nedeninin aydınlatılmasına yardımcı olabilmektedir (33).

Miyokard infarktüsü(Mİ) sonrası izlenen değişiklikleri patolojik olarak 3 dönem şeklinde ayırmak mümkündür:

1. dönem: 6. saat ile 7. günler arasında kalan dönemdir. Bu dönemde mikroskopik olarak polimorf nüveli lökositler hakimdir. İnfarktüs ile

hücre ölümü arasındaki süre 6 saatten az ise PMNL infiltrasyonu ya hiç yoktur veya çok azdır.

2. dönem: 7-28. günler arasındaki dönem olup PMNL hakimiyeti yerini mononükleer hücreler ile fibroblastlara bırakmıştır.

3. dönem: 29. günden sonraki dönemdir. Sahada hücre infiltrasyonu ortadan kalkmış ve skar dokusu oluşmuştur. Bu dönem en az 5-6 hafta sürer (33).

Bu dönemlere göre yapılacak ışık mikroskopik değerlendirme ile infarktüsün ardından geçen zamanı dolayısıyla infarktüs yaşını belirlemek mümkün olmakla birlikte bu süreçlerde herhangi bir dönemde reperfüzyonun spontan olarak veya tedavi ile sağlanması halinde ayrım yapmak zorlaşmaktadır. Ayrıca fibrinolitik tedavi ile sağlanan reperfüzyonda infarktüs alanında eritrositlerin de bol miktarda ekstravaze olması nedeni ile izlenen değişikliklerin yorumlanması daha da güçleşmektedir (33).

İnfarktüsler çapları bakımından ise 4 grupta değerlendirilirler:

1- Mikroskopik infarkt: Fokal nekroz alanlarından ibarettir.

2- Küçük infarkt: Ventrikülün %10'unu aşmaz.

3- Orta çaplı infarkt: Hasar ventrikülün %10 ile 30'unu içermektedir.

4- Geniş çaplı infarkt: Hasara uğrayan alan ventrikülün %30'undan fazladır (33).

Akut miyokard infarktüsü 4 temel patofizyolojik değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişiklikler:

1- Sol ventrikül disfonksiyonu

2- Dolaşım regülasyonunda bozukluk

3- Ventrikülün yeniden şekillenmesi

4- Elektrofizyolojik değişiklikler ve buna bağlı aritmiler olarak sıralanabilir (33).

Yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü sonucu ölümlerin %60'ının ventriküler fibrilasyona bağlı olarak ilk 1 saatte meydana geldiği bildirilmiştir. Fatal

aritmilerin %80'inden koroner arter hastalığı ve sonucunda ortaya çıkan akut iskemi veya önceki infarkta bağlı aritmojenik skar sorumlu tutulmaktadır. Skar dokusu içinde yer alan canlı miyokard odacıkları aritmiyi başlatarak sürdürme eğilimindedir. Fatal aritmi ile sonuçlanan diğer patolojiler arasında fizyolojik, metabolik, nörokimyasal, toksik veya farmakolojik olumsuz stres faktörleri de sayılmaktadır (49).

Mİ sonrasında ortaya çıkan sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalmaktadır. Düşük EF ise infarktüs sonrası ani kardiyak ölüm gelişiminde güçlü bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (49).

2.4.2. AMİ Tanısı

Klinik olarak göğüs ağrısı olan olgularda spesifik EKG bulguları ve miyokardiyal hasar belirteçlerinde tipik yükselme ve düşüşlerin saptanması AMİ tanısının temelini oluşturmaktadır.

EKG **y**aşayan hastalarda AMİ tanısında anahtar rol oynamaktadır. Elektrokardiyografi AMİ tanısında kullanılan diğer tüm teşhis yöntemleri ile kıyaslandığında hala en faydalı ve maliyet etkin ilk tanı aracıdır (63). ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri miyokardiyal iskeminin güvenilir göstergeleridir. Özellikle semptomların var olduğu anda çekilen EKG bulguları tanısal önem taşımaktadır. ST segmenti depresyonu saptanan vakalarda ST depresyonunun derecesi ve depresyonun izlendiği derivasyonların sayısı ne kadar fazla ise ölüm ve re-infarktüs riski de o kadar fazladır. Bununla birlikte klinik çalışmalar göstermektedir ki EKG'de patolojik değişiklik saptanmaması tanıyı dışlamak için yeterli değildir (49).

Ekokardiyografi EKG bulgularının teşhis için yeterli bulguları sağlayamadığı transmural AMİ vakalarında başta olmak üzere taşınabilir cihazlar olmaları nedeniyle sıkça başvurulan bir yöntemdir. Transmural infarktüslerde duvar hareketleri EKO ile değerlendirilerek lokal bozukluk tespit edilebilmektedir. Transözofagial EKO ile daha iyi görüntüler elde etmek mümkündür. AMİ'ne bağlı mekanik komplikasyonların tespitinde değerli bulgular verebilecek bir yöntem olduğu ifade edilmektedir (33).

Radyonüklid anjiyografi ve perfüzyon sintigrafisi gibi nükleer görüntüleme yöntemlerinden AMİ tanısında faydalanılması teorik olarak mümkün olmakla birlikte mobil cihazlar olmamaları nedeniyle rutinde pek başvurulan yöntemlerden değildirler (33).

Kardiyak hasarın erken teşhisinde kullanılabilirliği artık tartışılmayan biyokimyasal markırlar AMİ tanısında vazgeçilmez hale gelmiştir. Avrupa ve Amerika Kardiyologlar Birliklerinin (ESC-European Society of Cardiology ve ACC-American College of Cardiology) 2000 yılında vardıkları konsensusda da belirtildiği üzere kardiyak markırların tipik yükseliş ve düşüşleri akut miyokard infarktüsü teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (64).

2000-ESC/ACC Kriterlerine Göre Miyokard İnfarktüsü Teşhisi

A- AKUT GELİŞMEKTE OLAN VEYA YENİ OLMUŞ Mİ: Aşağıdakilerden bir tanesinin gösterilmesi yeterlidir:

1- Kardiyak Biyomarkerlerin Tipik Seyri;

   a- Troponin konsantrasyonunun yavaşça artışı ve düşüşü.

   b- CK-MB'nin ise daha hızlı yükselip düşmesi.

2- Miyonekrozun Biyomarkerleri ile birlikte aşağıdakilerden birisinin bulunması;

   a- İskemik semptomlar,

   b- EKG'de patolojik yeni Q dalgasının gelişmesi,

   c- İskemiyi gösteren EKG değişiklikleri (ST segment elevasyonu, depresyonu),

   d- Perkutan koroner girişim (PKG) geçirmiş olmak.

3- AMİ'nün patoloji bulguları.

B- YERLEŞMİŞ Mİ: Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisinin bulunması yeterlidir:

1- Seri EKG'de yeni patolojik Q dalgası oluşması.

Hasta önceki semptomlarını hatırlar veya hatırlayamaz. Miyokard nekrozunun biyomarkerleri geçen zamana bağlı olarak normalleşmiş olabilir.

2- İyileşmiş veya iyileşmekte olan infarktın patolojik bulguları (64).

2.5. AMİ Tespitinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler

Avrupa ve Amerika Kardiyologlar Birliklerinin (ESC-European Society of Cardiology ve ACC-American College of Cardiology) 2000 yılında vardıkları konsensusta da belirtildiği üzere kardiyak markırların tipik yükseliş ve düşüşleri akut miyokard infarktüsü teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (64).

İlk olarak 1954 yılında AMİ geçiren bir hastanın serumunda SGOT (serum glutamat okzal asetat transaminaz) (AST: Aspartat aminotransferaz) saptanmış olup o günden bugüne sırasıyla LDH (Laktat dehidrogenaz) ve izoenzimleri ile CK (Kreatin kinaz) AMİ tanısında kullanılmıştır. Sonrasında ise kardiyak özgüllüğü oldukça yüksek olan CK-MB izoenzimi keşfedilmiştir. Bu gelişmelerin ardından Dünya Sağlık Örgütü de tipik enzim yükselmesini AMİ teşhisi için önerdiği 3 kriterden biri olarak açıklamıştır (64).

AMİ'ne bağlı oluşan nekroz ile birlikte miyosit olarak da adlandırılan kalp kası hücrelerinde membran bütünlüğü bozulur. Bu sayede miyosit içeriğinde bulunan makromoleküller hücre dışına salınır. Salınan moleküller önce kardiyak interstisyuma ve buradan da infarktüs sahasındaki mikrovasküler yapı ve lenfatikler yoluyla dolaşıma geçerler (33, 49). Bu süreç kardiyak belirteçlerin miyokard infarktüsü teşhisinde kulanılmasının temelini oluşturur. Genel olarak doku hasarının şiddeti arttıkça dolaşıma geçen hücre içi komponent miktarının da arttığı kabul edildiğinden kardiyak belirteçler AMİ teşhisi yanı sıra reperfüzyon ve prognozun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (33, 65). Kardiyak hasar göstergesi bu markırların hepsi protein yapısında olmakla birlikte; hücre içinde yerleşimleri, hasar sonrası tespit edilen değerlerindeki seyir, normal düzeylerine gerileme süreleri gibi özellikleri itibariyle birbirlerinden oldukça farklı patternler göstermektedirler (66).

Klinik olarak tipik göğüs ağrısı ile EKG değişiklikleri bulunmayan AMI vakaları ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu tip vakalarda tanı aşamasında miyokardiyal nekroza bağlı olarak serumda yükselmesi beklenen serum

markerlarından faydalanılması yoluna gidilmektedir (33). Birçok otör tarafından EKG değişikliği bulunmayan veya minimal olarak izlenen ancak tipik klinik bulguları olan vakalarda CK-MB'nin tipik yükseliş ve düşüş seyrinin AMİ tanısı için yeterli olduğu vurgulanmaktadır. Akut reperfüzyon tedavilerinin etkinliğinin artması ile birlikte AMİ'nün erken teşhisi daha da önem kazanmıştır. Bununla birlikte trombolitik tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve re-infarktların erken tespiti gerekliliği de uygulamada kardiyak belirteçlerin önemini artırmıştır (64).

AMİ teşhisinde kullanılacak olan ideal bir belirteçin sahip olması beklenen özellikler vardır. İdeal bir belirtecin:

1- Miyokard konsantrasyonu yüksek olmalı,

2- Miyokard dışı doku ve sıvılarda normal koşullarda tespit edilmemeli veya eser miktarlarda bulunmalı,

3- İnfarktüs sonrası kana çabuk ve kolayca geçebilmeli,

4- Plazmada saptanan miktarı ile miyokard hasarı arasında orantı/ilişki bulunmalı,

5- Sensitivite ve spesifitesi yüksek olmalı,

6- Serumda ölçülebildiği süre güvenilir bir tanısal zaman aralığı sunmalı, bununla birlikte rekürren infarkt tespitini mümkün kılmalı,

7- Analizi kolay, hızlı ve ucuz olmalı'dır (33, 64, 67).

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda araştırılan ve rutinde kullanılan hiçbir markırda tüm bu özellikler birarada bulunmamakla birlikte konuyla ilgili çalışmalar devam etmekte ve her çalışmayla yeni veriler elde edilmektedir (33).

Belirteçlerin moleküler büyüklükleri, hücre içindeki lokalizasyonları, çözünürlükleri, serbest kalma hızları, klirensleri farklılıklar gösterdiğinden bu belirteçlerin kanda tepe değerine ulaşma ve normal değerlerine dönme süreleri de birbirinden farklıdır. Miyoglobin düşük molekül ağırlığına sahip olması nedeniyle dolaşıma çok daha hızlı geçerken LDH ve CK gibi daha büyük moleküllerin kanda yükselişi daha geç olmaktadır. Buna karşılık düşük moleküler ağırlıklı markırların

salınımları kadar metabolizmaları da hızlıdır, dolayısıyla yarılanma ömürleri de daha kısadır (64).

Hücre içinde sitozolik yerleşimli moleküller hücre zarı hasarını takiben hızla hücre dışına salınmaktadır. Çözünürlükleri az olan kardiyak troponinlerin kana geçişi daha yavaş ve geç olarak meydana gelir. CK ve LDH ise çözünürlükleri fazla olduğundan troponinlere kıyasla kanda daha hızlı yükselir. Salınan markırların kanda ölçülen seviyeleri klirenslerinden de etkilenir. Örneğin salınımından sonra lokal olarak yıkıma uğrayan CK gibi makromoleküllerin dolaşıma katılan miktarları önemli ölçüde azalabilmektedir (64).

Sitozolik yerleşimli proteinlerin kanda yüksek seviyelerde saptanması sarkolemma harabiyeti ile irreversibl hücre hasarını gösterirken; kardiyak troponinler gibi yapısal proteinlerin kanda sürekli ve uzun bir süre tespit edilmesi irreversibl miyokard hasarının spesifik bulgusudur (64).

Yakın tarihe kadar miyokard infarktüsü teşhisinde kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST) ve hidroksibütirat dehidrogenaz olarak da bilinen laktat dehidrogenazın (LDH) bir izoenzimi olan LDH1 gibi bazı markırlar yaygın olarak kullanılmıştır. Bu enzimler göreceli olarak geç yükseldiklerinden akut şartlarda kullanımları sınırlıdır (68). Günümüzde AMİ tanısında aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz enzim ölçümlerine başvurulmamaktadır (64).

AMİ tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılan markırlar ve özellikleri daha ayrıntılı olarak aşağıda anlatılmaktadır.

2.5.1. Laktik Dehidrogenaz (LDH)

AMI sonrası dönemde 24-48 saatte yükselmeye başlar. Zirve değerine ulaşması için 3-6 gün geçmesi gerekir. Normal değerine dönmesi için gereken süre ise 8-14 gündür. Total LDH seviyesi AMİ açısından sensitif bir ölçüm olmasına rağmen spesifik değildir. Zira hemoliz, megaloblastik anemi, lösemi, karaciğer hastalığı, hepatik konjesyon, böbrek hastalığı, neoplazm gibi hücre yıkımının arttığı birçok hastalıkta total LDH seviyesi artmaktadır (33). Toplam 5 izoenzimi bulunmakta olup bunlardan LDH1 kalbe spesifik olan formudur. AMİ tanısı açısından değerli olan LDH1/LDH2 oranı olup bu oranın 1'in üzerinde olması

kardiyak hasar açısından anlamlıdır. Daha ziyade AMİ'nün geç dönem tanısında kullanılmakla beraber kardiyak troponinlerin yaygın olarak kullanılması sonucu popülaritesini yitirmiştir (33).

2.5.2. Aspartat Aminotransferaz (SGOT)

Diğer markırlara üstün kılan özelliği olmadığı gibi çokça yanlış pozitif değerlendirmelere de neden olması sebebiyle artık terkedilmiş bir belirteçtir (33).

2.5.3. Kreatin Kinaz (CK) VE Kreatin Kinaz-MB (CK-MB)

Kreatin kinaz (CK) miyositlerin sitozollerinde sentezlenen ve ATP'den yüksek enerjili fosfatı kreatine transfer ederek kreatin fosfat oluşumunu sağlayan enzimdir. Kreatin fosfat yüksek enerji deposu olarak görev alarak hücrenin ani enerji ihtiyacını karşılar (64).

Kreatin kinaz yüksek enerjili fosfatları kreatin fosfattan ADP veya ATP'ye reversibl olarak transfer eden dimerik bir moleküldür. Elektroforez yöntemi ile kreatin kinazın M ve B alt ünitelerinden oluşan 3 izoenzimi tanımlanmış olup bunlar CK-MM, CK-BB ve CK-MB'dir (33). Her bir alt ünitenin molekül ağırlığı 41.000 μmol'dür (64). Farklı dokularda izoenzim içerik ve oranları değişmektedir (33). İskelet kası yoğun olarak CK-MM izoenzimini içermekte iken, beyinde CK-BB izoenzimi, kalp kasında ise CK-MB izoenzimi konsantrasyonu daha fazladır (64).

Kreatin kinaz AMİ ardından 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve zirve değerine 24 saatte ulaşır. Normal seviyelerine gerilemesi 3-4 günü bulur. Reperfüzyonun erken saatlerde sağlanması halinde zirve değerine 10-12. saatte ulaşır. Kalp kasına spesifik olmamasına rağmen sensitivitesi yüksek bir belirteç olması sebebiyle günümüzde halen AMİ tanısında kullanılmaktadır. Normal koşullarda da düşük miktarda kanda bulunmaktadır. Ayrıca kas hastalıkları, alkol intoksikasyonu, diabetes mellitus, ağır egzersiz, intramuskuler enjeksiyon ve travma gibi durumlarda da kanda yüksek seviyelerde tespit edilebilmektedir (49, 68). Kreatin kinaz'ın %85'i proteolize edilerek lokal lenfatikler yoluyla ortamdan uzaklaştırılmaktadır. İdrarla atılımı olmadığı gibi klirensi renal veya hepatik kan akımı değişikliklerinden de etkilenmemektedir. Bununla birlikte hipotiroidi ve

retiküloendotelyal sistem blokajı halinde klirensi azalırken tiroid hormonu replasmanı alanlarda klirensinin arttığı gözlemlenmiştir (64).

Total kretain kinaz yüksekliği saptanan AMİ harici nedenler:

- Kas hastalıkları (Musküler distrofiler, viral miyozit, polimiyozit vs..)
- Cerrahi
- Travma,
- Yanık,
- Ağır egzersiz,
- Arı sokması,
- Alkol intoksikasyonu,
- Akut serebrovasküler hastalıklar,
- Serebral iskeminin bulunduğu nörocerrahi girişimleri,
- Grand-mal epilepsi konvülziyonları,
- Reye sendromu,
- Pulmoner emboli,
- Hipotiroidizm,
- İntramuskuler enjeksiyon,
- Kollajen hastalıklar,
- Malign hipertermi şeklinde sıralanabilir (64, 66).

Miyokardda 1 gr.lık dokuya karşılık ölçülen CK aktivitesi 1600 IU olup, bunun %15-30'unu CK-MB geri kalanını ise CK-MM oluşturmaktadır (64). Yapılan hassas kitle ölçümleri sonucunda görülmüştür ki iskelet kası %1-5 oranında CK-MB aktivitesi içermektedir(64, 69). İskelet kası hasarı halinde de CK-MB sentezinin artması beklenmesine rağmen elektroforetik yöntemle kanda saptanabilir düzeylere ulaşamamaktadır. Total CK aktivitesini ölçmek üzere alınan kan örneğinin dilüe edilmesi gerekeceğinden zaten düşük olan iskelet kası CK-MB aktivitesi daha da düşer ve bu nedenle elektroforetik olarak miktarı saptanamayabilir. Bununla birlikte

maraton koşucularında iskelet kasındaki CK-MB konsantrasyonu 24 saat süreyle yüksek kalmakta ancak akut kas yaralanmalarındaki konsantrasyon artışı geçici olmaktadır. Ayrıca aynı yayında iskelet kası hasarında da CK-MB seviyesinin yükseldiği ve miyokardiyal kaynaklı olan yükselmeden ayırd etmenin zor olduğu belirtilmektedir. İskelet kası hasarındaki CK-MB seviyesindeki yükselişinin oldukça yavaş olması ve uzun sürmesi ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (64).

Yapılan hayvan deneylerinde koroner oklüzyonun hemen sonrasında miyokard hücrelerinde CK-MB sentezinin arttığı ve bu artışın infarkt alanının büyüklüğünden ziyade morfolojisi ile belirgin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Miyokard hasarı olmaksızın hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner arter hastalığına bağlı olarak da miyosit içi CK-MB konsantrasyonununda yükselme saptandığı belirtilmektedir (64).

İnfarktüs sonrası 4-6 saatte plazma düzeyi yükselmeye başlamakta ve 12-24 saat sonra zirve değerine ulaşmaktadır. Trombolitik tedavi uygulanması halinde CK'ın hasarlı hücreden çıkışı 2 kat hızlı olmakta dolayısıyla da zirve değerine daha kısa sürede ulaşmaktadır. Normal değerlerine dönmesi için ise 36-72 saat gereklidir. AMİ teşhisi için 12 saat aralıkla bakılan analizlerde yükseliş ve düşüşlerin saptanmasının yeterli olduğu vurgulanmaktadır. "ACC/AHA 2000 Miyokard Nekrozu Biyomarkerları" kriterlerine göre AMİ tanısı için CK-MB değerlerinin yükselip düşmesi gerektiği ve sebat eden yüksekliklerin Mİ lehine yorumlanmaması gerektiği bildirilmektedir. CK ile karşılaştırıldığında CK-MB'nin yükseliş ve düşüşü daha kısa sürede olmaktadır (64).

1999 yılında "Circulation" dergisinde de yayınlanmış ve 955 hasta üzerinde yapılmış olan; CK-MB, miyoglobin ve kardiak troponinlerin AMİ'nün erken ve geç dönem tanısındaki sensitivite ve spesifitelerinin değerlendirildiği çalışmada CK-MB Mass 7 ng/ml, CK-MB kütle indeksi (CK-MB Mass/CK) ise %2,5 üzerinde olduğunda Mİ tanısı konulduğu bildirilmektedir. Total CK-MB aktivitesinin üst sınırı 9 IU/L, protein mass analizi ile 7 ng/ml olarak belirlenmiştir. Hastaların kliniğe başvurusundan itibaren belli aralıklarla kan örnekleri alınarak analiz edildiği ve toplamda 119 hastada MI tanısının CK-MB Mass kriteri ile doğrulandığı belirtilmektedir (64). Bununla birlikte akut veya kronik iskelet kası hasarı gibi total

CK'nın arttığı durumlarda ya da artmış CK-MB seviyesine rağmen total CK miktarının referans aralıkta olması halinde sadece CK-MB kütle indeksine bakılarak AMİ tanısı koymanın veya bu tanıyı dışlamanın hatalı olacağı ifade edilmektedir (41). Sözü edilen çalışmada CK-MB izoformları ile 260, CK-MB aktivitesi ile 170, kardiyak troponinler ile 397, miyoglobin ile 276 hastada Mİ tanısı konulmuş olup 512 hastada ise kardiyak markırların hiç birinde yükseklik saptanmamıştır. Bu grupta infarktüs bulgusu da tespit edilmemiş olup büyük bir kısmına anstabil angina tanısı konmuştur. Bu çalışma sonucunda semptomların başlamasından 6 saat sonra yapılacak analizlerde Mİ tanısında sensitivitesi en yüksek belirteçlerin CK-MB izoformları ile birlikte miyoglobin olduğu ortaya çıkmış olup bu markırların en güvenilir erken tanı markırları (ilk 10 saat) oldukları ifade edilmiştir. Aynı çalışma sonucunda geç dönem Mİ tanısında en kesin belirtecin ise CK-MB aktivitesi olduğu bildirilmiştir (64).

CK-MB ölçümü AMİ teşhisinde uzun zamandır yer almaktadır. Ölçülen CK-MB zirve değerinin referans değerini aşması ve total CK aktivitesi içindeki oranının %5'i geçmesi halinde CK-MB yüksekliğinin miyokardiyal hasara bağlı olduğu kabul edilmektedir (64). Ancak iskelet kası hasarına bağlı olarak total CK'ın yükseldiği durumlarda ve kronik kas hastalığı varlığında kardiyak spesifite azalmaktadır. AMİ tanısında spesifiteyi arttıran asıl değerin kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) miktarından ziyade CK-MB/CK oranı olduğu ve bu değerin %1.5 olması halinde ölçülen kretain kinazın kardiyak kökenli olduğunun söylenebileceği iddia edilmektedir (33).

Aktivite ölçümü yerine kütle ölçümünün sensitiviteyi arttırdığı belirtilmektedir (68).

CK aktivite ve/veya kitle tayininde serum veya plazmanın aktivitesini yitirmemesi için β-Merkaptoetanol ile indirgenmesi gerekmektedir. Bu sayede aktif sülfidril grupları oksidasyondan korunmuş olur. Ticari kitler ise eritrositlerden açığa çıkan CK aktivitesinde yalancı pozitifliğe sebep olan "Adenil Siklaz"ı inhibe eden ajanlar içermektedir (64). Analiz sırasındaki ortam ısısı da kaydedilmelidir zira ısı CK aktivitesini etkilemekte ve artan ısıya bağlı olarak aktivite yükselmektedir (64, 66).

Aktivite ve kitle ölçümünde kullanılan metodlar arasında hata payı en yüksek olan elektroforetik yöntemdir. Bu metodda 300 IU/L CK jel üzerine uygulanarak elektroforeze tabi tutulur. Negatif uç tarafında CK-MM, pozitif uç tarafında CK-BB, iki uç arasında kalan kısımda ise CK-MB toplanmaktadır. Oluşan bu bantlar da kalitatif ve semikantitaif olarak hesaplanmaktadır. Bazı ilaçlar (benzodiyazepinler, antidepresanlar, piridoksin, yüksek doz aspirin), bilirübinler ve böbrek yetmezliği ekstra bir bant oluşturarak hatalı sonuçlara yol açabilmektedir (64).

Son dönemlerde monoklonal antikorlar kullanılarak CK-MB kitle tayini yoluna gidilmektedir. Oldukça hızlı bir şekilde 5-7 dakikada sonuç alınabilen bu yöntemin sensitivite ve spesifitesi de oldukça yüksektir. Bununla birlikte alkalen fosfataz yüksekliği halinde yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşılabilmektedir (64).

CK-MB kitlesi ile aktivitesi genellikle paralel olsalar da tromboliz sonrasında olduğu gibi CK-MB'nin çok arttığı durumlarda hafif bir diskordans izlenebilmektedir (64).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla MM ve MB izoenzimlerinin izoformları tanımlanmıştır (33). CK-MM'in 3, CK-MB'nin ise 2 izoformu olduğu saptanmıştır. İzoformların Karboksipeptidaz –N enziminin M alt ünitesinin karboksil ucundan pozitif yüklü lizin aminoasitini ayırması sonucu oluştukları ortaya konulmuştur. Pozitif yüklü bu aminoasitin ayrılması ile oluşan MM2 ve MM1 izoformları MM3 izoformuna göre daha negatif yüklü hale geldiklerinden elektroforetik olarak saptanmaları mümkün olmaktadır (64).

Normal koşullarda bu izoformlar denge halindedir (64). CK-MM1, MM2, MM3, MB1 ve MB 2 izoformlarının infarktüsten çok daha kısa bir süre sonra plazmada yükseldikleri belirtilmişse de henüz rutin uygulamalarda bu izoformlar kullanılmamaktadır. Bununla birlikte CK-MB2 seviyesinin 1 U/L'nin üzerinde olması ve CK-MB2/CK-MB1 oranının 1.5 değerini aşması halinde infarktüs lehine değerlendirilebileceği ve oldukça sensitif olduğu aktarılmıştır (33). Bir başka kaynakta ise üst sınırların CK-MB2 için 2,6 IU/L, MB2/MB1 oranı içinse 1,7 olduğu kaydedilmiştir. İzoformların tekrar normal seviyelerine dönerek dengelenmeleri 18-30 saat sonra gerçekleşmektedir (64).

Miyokardiyal hasarın ardından infarkt alanından birçok protein dolaşıma geçmektedir. Bunlardan biri de kardiyak troponinlerdir. Kardiyak troponinler hem spesifite hem de sensitivite bakımından CK-MB'den daha üstün olmaları nedeniyle AMİ tespitinde öncelikli olarak tavsiye edilen belirteçlerdir. CK-MB kardiyak troponinler herhangi bir nedenle analiz edilemediğinde en iyi alternatiftir. Ayrıca erken dönemde sağlık kurumuna başvuran hastalarda, troponin seviyeleri yüksek bulunan vakalarda infarkt zamanını belirlemede ve uzun süre yatan hastalarda re-infarktın tespitinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca CK-MB ölçümlerinden reperfüzyon göstergesi olarak da faydalanılmaktadır (64). Bazı laboratuvarlar ise yalnızca miyoglobin saptandığında CK-MB ölçümü yoluna gitmektedir (68).

Miyokardiyal hücre ölümüne neden olan her durumda (göğüs travması, elektrik çarpmaları, miyokardit, perikardit) kan CK-MB düzeyinde yükselme ve düşme yaşanır (64).

Akılda tutulması gereken önemli bir nokta da CK-MB izoenziminin ayrıca dil, ince barsak, diyafram, uterus ve prostatta da bulunduğudur (33, 70). Ayrıca klirensinin azalması halinde plazma CK-MB seviyesi yükseleceğinden ayırıcı tanıda klirensinin azalmasına neden olan hipotiroidi gibi hastalıkların varlığı da göz ardı edilmemelidir (33). Hipotiroidi, kronik miyopatiler ve kronik böbrek yetmezliğinde sürekli CK-MB yüksekliği ile karşılaşılabileceğinden ayırıcı tanıda bu hastalıklar akılda tutulmalıdır. Bazı vakalarda ise nedeni açıklanamayan sürekli CK-MB yükseklikleri izlendiği belirtilmektedir (64).

Aşağıda sayılan durumlarda da CK-MB yüksekliği saptanabileceğinden özellikle izole CK-MB yüksekliği ile karşılaşıldığında ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır (33, 41, 64, 66, 70).

Kardiyak nedenli CK-MB yüksekliği sebepleri:

- AMİ
- Kardiyoversiyon
- Kardiyopulmoner resussitasyon
- Kardiyak kateterizasyon
- Kardiyak cerrahi

- Anestezi ve kardiyak olmayan cerrahiler
- Göğüs travmasına bağlı kardiyak kontüzyon
- Miyokardit
- Perikardit
- Polimiyozit vb nedenli kardiyomiyopati
- Nadiren hızlı taşikardi sonrası

Non-kardiyak nedenli CK-MB yüksekliği sebepleri:

- Hipotiroidi
- Yaygın iskelet kası travması
- Ağır egzersiz (maraton koşucuları)
- Alkol kullanımı
- Akut kokain kullanımı
- Rabdomiyoliz
- Muskuler distrofiler
- Nöromusküler hastalıklar
- Elektrik çarpmaları
- Kronik böbrek yetmezliği (üremik miyopati)
- Malignensiler
- İnflamatuar miyopatiler (Polimiyozit, dermatomiyozit)
- Kollajen vasküler hastalıklar (SLE, skleroderma)
- Prostat veya uterus cerrahisi
- İnce barsak, dil, diyafram travması'dır.

Bunlara ek olarak astım hastalığının tedavisinde kullanılan albuterolün yüksek dozda alınması halinde adrenerjik stimülasyona bağlı olarak CK-MB seviyelerinde geçici yükselmeler olduğu belirtilmektedir (70).

Pulmoner embolide sağ ventrikülde aşırı yüklenmeye bağlı gelişen dilatasyon sonucu sağ koroner arter akımı bozulmakta ve oluşan iskeminin neticesinde troponinler de dahil olmak üzere kardiyak enzimlerin yükseldiği ifade edilmektedir (70).

Total CK konsantrasyonunun normal hatta normalin altında olmasına karşılık CK-MB konsantrasyonunun yükseldiği nadir durumlarla karşılaşılabildiği bildirilmektedir. Bu durumun nekroz alanının küçük olduğuna işaret ettiği ve sıklıkla da yaşlılarda görüldüğü ifade edilmektedir (64).

2.5.4. Miyoglobin (Mb)

Hemoglobinin aksine tek bir O2 molekülünün bağlanabileceği tek bir bağlanma noktasına sahip olan miyoglobin; globuler yapıda bir polipeptid zinciri olup 83'ü sabit 153 aminoasitten oluşmaktadır (65,71). Kalp ve iskelet kasında hemoglobinden ayrılan oksijen molekülü miyoglobinin hem grubuna bağlanarak uzun süreli kasılmalarda artan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere depo edilebilmektedir (71,72).

Hem grubu bulunan ve miyokard infarktüsünü takiben erken dönemde yükselen proteinlerden biridir (68). Kanda hızla yükselmesinin nedeni olarak düşük molekül ağırlığı (18 kdA) gösterilmektedir (30, 64). AMİ'nü takiben 1-4 saat içinde plazma seviyesi yükselir ve zirveye ulaşması için 6-7 saat geçmesi gereklidir (33). Miyoglobin üst sınırının 85 ng/ml olduğu belirtilmektedir (64). İnfarktüs sonrası 6. saatte diagnostik sensitivitesinin %95'e ulaştığı ifade edilmektedir (68). Normal seviyelerinde dönmesi 9-24 saatte gerçekleşir (33, 64). Ancak kalp kasına spesifik olmayıp iskelet kası hasarı gibi başka birçok durumda da sıklıkla yükseldiği bilinmektedir (68). Crush sendromu ve ilaca bağlı rabdomiyoliz vakalarında olduğu gibi iskelet kası hasarının saptanmasında da faydalı bir markır olduğu vurgulanmaktadır (73). Minimal iskelet kası hasarlarında dahi yüksek seviyelerin tespit edildiği belirtilmektedir (64). Ayrıca böbrek yetmezliği vakalarında azalan

klirense bağlı olarak miyoglobin seviyelerinde yalancı yükseklikler kaydedildiği bildirilmiştir (74,75). İskelet kası hasarı ile miyokardiyal hasar ayrımında miyoglobin ile birlikte karbonik anhidraz III enzim düzeyi ölçümünün faydalı olabileceği bildirilmektedir. Bu enzim iskelet kasına spesifik olup kalp kasında eser miktarlarda bulunmaktadır (75,76).

Radyoimmun ölçüm yöntemi ile analizi için birkaç saate ihtiyaç duyulurken günümüzde yaygın olarak kullanılan radyoimmuno-inhibisyon metodu ile 20 dakika gibi kısa bir sürede ölçümü mümkün hale gelmiştir (64).

Saptanmaması infarktüs tanısını hızla ekarte etmede daha yararlıdır, ayrıca yukarıda belirtildiği gibi CK-MB analizi öncesi bir tarama testi olarak kullanılabilir (68). Diyagnostik değeri düşük olduğundan spesifik EKG değişiklikleri bulunmayan olgularda yüksek bulunması tek başına anlamlı değildir, diğer markırlarda da yükseklik saptanması gereklidir. Düşük molekül ağırlığı nedeniyle böbrekler yoluyla hızla dolaşımdan uzaklaştırıldığından trombolitik tedavinin ardından saptanan miyoglobin yüksekliğinin reperfüzyonun değerlendirilmesinde faydalı olduğu belirtilmektedir (33,77). Kardiyak spesifitesi tartışmalı olmakla birlikte yüksek sensitivitesi ve negatif prediktif değeri nedeniyle AMİ'nün erken dönem tanısında önemini korumaktadır (74,8).

2.5.5. Kardiyak Troponinler

Aktin ve miyozin arasındaki etkileşmeyi düzenleyerek kas kontraksiyonunu regüle eden proteinlerdir (68). Üç adet subünitesi bulunmaktadır. Bunlar Troponin C (TnC), Troponin T (TnT) ve Troponin I (TnI)'dır (33). Yapısal ve fonksiyonel olarak kalsiyum bağlayıcı bir molekül olan kalmoduline çok benzeyen TnC; 4 molekül kalsiyum iyonu ile bağ oluşturabilen ve 17 kDa'luk molekül kütlesine sahip bir polipeptiddir (72).

TnT ve TnI kadiyak tanı açısından önemlidir. Her iki troponin de kalp kası ile birlikte iskelet kasında da bulunmasına rağmen iskelet kasında bulunanlarla kalp kasında bulunan troponinleri kodlayan genler farklıdır. Bu sayede farklı troponin tiplerine özgü farklı antikorlar oluşturulabilmiş ve kalbe spesifik TnT (cTnT) ve kalbe spesifik TnI (cTnI) seviyelerinin ölçülmesi mümkün kılınmıştır (33). Hem

cTnI hem de cTnT miyokard infarktüsü tanısında CK ve CK-MB'den daha özgün oldukları kabul edilmektedir (41).

Sağlıklı bir kişide periferik kanda düşük miktarlarda bulunan kardiyak troponinler miyosit hasarını takiben yükselmeye başlamaktadır. Erken dönemde dolaşıma katılan troponinler sitozolik havuzdan kaynaklanmakta iken geç dönemde salınım kontraktil apparattan olmaktadır (79).

AMİ sonrası 2-4 saat içinde plazma değerleri yükselmeye başlamaktadır (33, 79). Zirve değerine ulaşma süresi cTnT için 12-48 saat, cTnI için ise 24 saattir (33). Üst sınır cTnT için 0,1 ng/ml iken cTnI için ise 1,5 ng/ml'dir (64). Kardiyak troponin T için ikinci bir tepe noktası olduğu ve bu noktaya 72-100. saatlerde ulaşıldığı belirtilmektedir (66). Seviyelerin CK-MB'den farklı şekilde uzun süre yüksek kalmasının nedeni olarak miyokardiyal hasar sonrası geç dönemde salınımın kontraktil apparattan olması gösterilmektedir (79).

Normal değerlerine dönmeleri için gereken süre cTnI için 7-10 gün iken cTnT için ise 10-14 gündür (33). Başka bir yayında ise bu sürelerin cTnT için 8-21, cTnI için ise 7-14 gün olduğu belirtilmektedir (64). Değerlerin gerilemesi için gereken sürenin diğer kardiyak belirteçlere göre daha uzun olması AMİ tablosunun geç dönemlerde de tanınabilmesini mümkün kılmaktadır (33).

Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran bir hastada CK-MB ölçüm sonucu negatif iken kardiyak troponinlerde yükseklik kaydedilmesi halinde bu durumun mikroinfarkta işaret ettiği veya reversibl iskeminin bir göstergesi olduğunu savunanlar olduğu bildirilmektedir. Ancak unutulmaması gereken nokta her halukarda troponin yüksekliğinin prognozda kötüye gidişin habercisi olduğudur (33).

Kardiyak troponinler MI'dan 12 saat ve sonrasında %100 sensitiviteye sahiptir. Eğer örnek göğüs ağrısının ortaya çıkışından 12 saat veya daha sonra alınmışsa ve alınan örnekte troponin negatif çıkarsa MI ekarte edilebilir. Bununla birlikte "mükemmel" belirteçler olarak görülmemelidirler (68). Zira yükselmiş troponin seviyelerinin hospitalize vakalarda sık karşılaşılan bir bulgu olduğu ve akut koroner sendrom bulunmayan vakalarda da izlenebildiği belirtilmektedir (79, 80). Akut koroner sendrom haricinde troponin seviyelerinde yükseklik izlenen durumlar arasında akut veya kronik kalp yetersizliği, hipertrofik kardiyomiyopati,

kardiyoversiyon, kardiyak resusitasyon, kardiyak kontüzyon, hipertansif kriz, taşiaritmi ve bradiaritmiler, hipotiroidizm, diabetes mellitus, akut/kronik böbrek yetersizliği, eklampsi, ilaç toksisitesi, rabdomiyoliz, vücudun %30'undan fazlasını kapsayan yanık, akut nörolojik hastalıklar ile sepsis veya solunum yetersizliği gibi ciddi genel durum bozukluğu yer almaktadır. Sayılan patolojilerde troponin yükselmesinin iskemi, inflamasyon, infeksiyon, infiltrasyon, toksinler ve artmış duvar gerilimi gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak miyokard dokusunda oluşan geçici veya kalıcı hasara bağlı olduğu düşünülmektedir (74, 79, 81, 82). Antemortem kardiyak enzim seviyeleri ile postmortem histopatolojik bulgular arasındaki korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada renal fonksiyon bozukluğu olan vakalarda saptanan cTnI ve cTnT düzeylerinin böbrek fonksiyonları normal olan gruba göre daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (83).

Miyokard infarktüsünü takip eden erken saatlerde miyoglobin daha sensitiftir. Üstelik iki hafta geçmedikçe şüpheli re-infarktlar troponin ölçümü ile güvenilir şekilde saptanamaz. Çünkü miyokard infarktüsünün ardından troponinlerin normal seviyelerine dönmesi başka bir deyişle negatifleşmesi yaklaşık iki haftayı bulmaktadır (68).

Troponin ölçümüne başvurulan durumlar arasında AMI tanısı, akut koroner sendromların prognozu, peri-operatif MI (eşlik eden iskelet kası hasarı olduğunda) tanısı, trombolitik tedavi monitorizasyonu ve düşük molekül ağırıklı heparin, trombosit glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri, anjiyoplasti gibi müdahale yöntemlerine hangi hastaların cevap vereceğinin tayini yer almaktadır (68). Ayrıca kommosyo kordis ve kontüzyo kordis tanısında da yararlı olduğu düşünülmektedir (84). Birçok çalışma kan troponin pozitifliğinin AMİ sonrası prognozu değerlendirmede faydalı olduğunu göstermekte ve tedaviye yanıt ile kan troponin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğuna işaret etmektedir (49).

Kardiyak troponinlerin postmortem olarak yapılan analizlerinin de miyokardiyal hasarı göstermede faydalı olacağına işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (54, 85). Bu çalışmalardan biri olan ve Ellingsen ile arkadaşları tarafından yürütülen çalışma sonucunda postmortem serum cTnT ölçümünün morfolojik bulguların bulunmadığı veya yetersiz olduğu olgularda kardiyak kökenli

ölüm tanısını destekleyici bir yöntem olabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Bu çalışmada küçük bir kadavra grubunda seri troponin ölçümleri yapıldığı ve postmortem 3 gün boyunca cTnT düeylerinin göreceli olarak stabil kaldığı bildirilmektedir (54).

	Troponin T	**Troponin I**
Moleküler ağırlık:	37 kDa	22.5 kDa
Protein niteliği:	Yapısal	Katalitik
Salınım kinetiği:	Bifazik	Yalnızca tek bir pik
Yüksek kalış süresi:	14 güne kadar	5-7 gün
Ontojeni:	Uterusta iskelet kasında gösterilebilir.	Şimdiye kadar yalnızca miyokardiyumda gösterildi (68).

2.5.6. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (h-FABP)

Kardiyak miyokardiyal hücrelerin sitoplazmasında bol miktarda bulunan, 14-15 kDa ağırlığında olan ve 132 aminoasitten oluşan H-FABP yağ asitlerinin metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır (86, 87). Kardiyomiyositlerde uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içine alınmasında ve oksijenasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Tanımlanmış en az 7 üyesi bulunan "Fatty acid binding protein (FABP)" ailesinin mensubu olduğu bildirilen H-FABP molekülü sentezi insanda 1. kromozom tarafından kodlanmaktadır (86).

Kalp tipi FABP, kalp dokusu dışında iskelet kasında da bulunmakla birlikte; iskelet kasındaki H-FABP içeriği kalp H-FABP içeriğinin %10-30'u gibi düşük bir oranda olduğundan kardiyak spesifite açısından miyoglobine üstün olduğu vurgulanmaktadır (30). Bununla birlikte başka bir çalışmada iskelet kası hasarına bağlı olarak h-FABP seviyelerinde artış kaydedildiği belirtilmektedir (88). Kalp kası hasarı ile iskelet kası hasarının ayırt edilmesinde miyoglobin/h-FABP oranından faydalanılabileceği iddia edilmektedir (89-91). Kalp kası ile birlikte iskelet kasında da değişen oranlarda bulundukları bilinen h-FABP ve miyoglobin yükseklikerinde miyokardiyal hasar ile iskelet kası hasarının ayrımında miyoglobin/h-FABP

oranından faydalanılabileceği belirtilmektedir (90). Miyoglobin/h-FABP oranının miyokardiyal hasarlarda 2-10 arasında kaldığı, buna karşılık iskelet kası hasarında 20-70'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (89).

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarla küçük miktarda da olsa mitokondriyal matriksle birlikte nükleus iç yüzeyinde de varlığı gösterilen bu proteinin yağ asidi ve açil koenzim A'ları bağlayarak mitokondriye taşınmalarında görev aldığı bildirilmektedir (86, 87).

Kardiyomiyositler dışında kalp kapiller endotel hücreleri, kardiyak fibroblastlar, sığır aort dokusundan üretilen endotel hücre kültürlerinde ve damar düz kas hücrelerinde de küçük miktarlarda olmakla birlikte varlığının saptandığı ve ayrıca kırmızı kas hücreleri, renal korteks, testisler, beyin gibi kalp dışı dokularda da bulunduğu belirtilmektedir (86).

Sitoplazmada serbest olarak bulunan bu düşük ağırlıklı molekül miyokard hücresinde yüksek konsantrasyona sahip olup miyokardiyal iskeminin ardından dakikalar içinde dolaşıma salınmaktadır (92). Miyokardiyal hücre membranının iskemi nedeniyle hasara uğramasının ardından H-FABP küçük boyutu ve suda çözünebilir oluşu nedeniyle hızla ve kolayca önce ekstrasellüler aralığa, buradan da kan dolaşımına geçmektedir (30). AMİ'nden 1-2 saat sonra dolaşımda gözlenmekte ve 6-8 saat içinde zirve değerine ulaşmaktadır. Bazal seviyelere dönmesi için ise 24-30 saat geçmesi gerektiği belirtilmektedir (93-97).

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar göstermiştir ki infarktüs sonrasında 30 dakikalık süre zarfında infarkta uğrayan alanda H-FABP miktarı azalmaktadır (30). Tüm bu nedenlerle erken dönem infarktüslerin tanınmasında kıymetli bir belirteç olabileceği düşünülmüş ve çok sayıda araştırmacının dikkatini çekmiştir (30, 93, 98).

Elde edilen verilere dayanılarak H-FABP'in kardiyak nekrozun diğer göstergelerinden daha önce yükseldiği ve AMİ'nde iskeminin duyarlı bir indikatörü olduğu belirtilmektedir (94). Mevcut veriler; AMİ tespitinde özellikle semptomların ortaya çıkışından sonraki ilk 1-2 saat içinde ve 3. saatte, serum H-FABP seviyesinin miyoglobine benzer şekilde cTnI ve CK-MB'ye göre diyagnostik sensitivite ve spesifitesinin belirgin yüksek olduğuna işaret etmektedir (94). Miyoglobin ile

kıyaslandığında kalp kasında iskelet kasına oranla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunuşu ve bazal seviyelerinin daha düşük oluşu AMİ'nün erken tanısında h-FABP molekülünü üstün kılmaktadır (97,99).

Bilindiği üzere iskemiye bağlı olarak kardiyomiyosit membranında oluşan değişiklikler sonucu sarkolemmal permeabilite artmakta ve hücre içi moleküller kana ve/veya intersitisyel boşluğa geçmektedirler. Bu nedenler düşük molekül ağırlığının bir sonucu olarak infarktüsle sonlanmayan iskemi hallerinde de serum h-FABP seviyelerinde artış olabileceği belirtilmektedir (100).

Distal tubulus hücrelerinde de exprese edildiği belirlenen h-FABP'nin böbreklerde iskemik hasarın ve özellikle ağır metallerin neden olduğu renal toksisitenin tespitinde faydalı olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca h-FABP ailenin diğer üyesi B-FABP ile birlikte beyin dokusu hasarının göstergeleri arasında yer almaktadır (89).

Hızlı bir şekilde elimine edilmesi sayesinde rekürren infarktları tanımaya yardımcı olabilmektedir (93). H-FABP değişime uğramadan böbrekler yoluyla idrarla atıldığından kronik böbrek yetmezliği gibi böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda plazma seviyesinde yükselme izlenebileceği bildirilmektedir (30).

Sağlıklı bireylerde yapılan ölçümler sonucu yaş, cinsiyet ve sirkadien ritmin h-FABP seviyeleri üzerinde etkili olduğu görülmüştür (101). Yaşla birlikte azalan böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak h-FABP'nin dolaşımdan uzaklaştırılma hızının azalacağı belirtilmektedir. Bu nedenle yaşa bağlı olarak özellikle 50 yaştan sonra serum h-FABP seviyelerinde yükselme izlenebileceği ifade edilmiştir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda kas kitlesi oranı yüksekliğine bağlı olarak erkek cinsiyette kadınlara kıyasla konsantrasyonların daha yüksek olduğu bildirilmektedir (89).

Serum H-FABP tayininde kullanılan ELİSA yöntemi birkaç saat gibi uzun bir sürede sonuç verdiğinden acil teşhis ve müdahale gerektiren AMİ tablosunda rutin olarak kullanılamazken son yıllarda geliştirilen tek aşamalı bir immünotest ile 15 dakika gibi kısa bir sürede kan h-FABP düzeyi tespit edilebilir hale gelmiştir (93, 102).

Deney hayvanlarında cerrahi olarak miyokard infarktüsü oluşturularak yapılan bir çalışmada ölçülen plazma H-FABP düzeyi ile histopatolojik olarak tespit edilen infarkt alanı arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır (103). Başka bir çalışmada ise plazma H-FABP seviyesinin ratlarda postmortem AMİ teşhisinde yardımcı olabildiği gösterilmiştir (30).

Postmortem yapılan ölçümlerde serum H-FABP seviyesi üzerinde otolizin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada postmortem interval uzadıkça H-FABP seviyesinin giderek azaldığı, bununla birlikte postmortem 48 saat boyunca çalışma grubunda ölçülen seviyelerin kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. H-FABP düzeyinin postmortem intervale bağlı olarak azalmasının molekülün degradasyonuna bağlı olabileceği bildirilmektedir. Ratlarda deneysel olarak koroner oklüzyon oluşturulan bu çalışmada LAD oklüzyonunun ardından 15. dakikada yapılan ölçümlerde plazma H-FABP miktarının oklüzyon öncesi ölçülen değerlerin 4 katına çıktığı gözlenmiştir (30).

Tambara ve arkadaşları serumda ve perikardiyal sıvıda ölçülen h-FABP seviyeleri ile miyokardiyal iskemi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada; h-FABP seviyelerinde yükselmenin miyokardiyal iskeminin bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (100).

2.5.7. Diğer Markırlar

AMI tanısında kullanılabileceği düşünülerek üzerinde çalışılan diğer markırlar arasında; miyozin ağır zincir (MHC), Glikojen fosforilaz izoenzim BB (GİEBB), matriks metalloproteinaz-9, CRP, miyeloperoksidaz, pentraxin 3gibi moleküller yer almaktadır (33,104-107).

Miyozin molekülünün hücre içi lokalizasyonu ve postmortem otolize dirençli oluşu sebebiyle miyokard infarktüsünün postmortem tanısında faydalı olacağı düşünülmektedir (108). MHC ve MLC (Miyozin hafif zincir)'in uzun dönem tanıda faydalı olduğu ve glikojen fosforilaz izoenzim BB'nin AMİ'nün erken tanısında kullanılabileceği bildirilmekte ise de bu markırların rutin uygulamalarda kullanılabilmesi için yapılacak çalışmalarla hali hazırda kullanılan belirteçlerden farklı avantajlarının bulunduğunun gösterilmesi gerekmektedir (33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Planlanması

Çalışma ile ilgili olarak literatür taraması ve hipotezin oluşturulmasının ardından tez çalışması fikri akademik kurulda görüşülerek kabul edilmiştir. Çalışma için izin ve desteklerin alınabilmesi amacıyla gerekli yazışmalar yapılmış ve biyokimyasal analizlerin yapılabilmesi için Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniğinde görevli Uzm. Dr. Ali Yalçındağ ile görüşülerek işbirliği sağlanmıştır.

Numunelerin toplanabilmesi için gerekli izinin alınabilmesi amacıyla Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu'na yaptığımız yazılı başvurunun Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu'nun 21.04.2011 tarihli toplantısında görüşülerek kabul edildiği 22.04.2011 tarihli yazı ile tarafımıza bildirilmiştir. Eylül 2011'de Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Ofisi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne tez çalışması sırasında kullanılacak kitlerin temini konusunda maddi destek sağlayabilmek için yaptığımız başvuru 18.01.2012 tarihinde kabul edilmiştir.

3.2. Örneklerin Toplanması

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu'ndan gerekli iznin alınmasının ardından 01.05.2011 tarihinden itibaren numuneler toplanmaya başlanmıştır. 01.05.2011 tarihinden itibaren Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas dairesinde otopsisi yapılan ve kriterlere uyan olgulardan örnek alınmıştır. Çalışma grubu olarak kardiyak kökenli olduğu düşünülen ölüm olguları seçilmiş olup kontrol grubu olarak ise; göğüs bölgesine travma almadığı belirlenen ateşli silah, kesici-delici alet yaralanması veya künt kafa travmasına bağlı ölüm vakaları seçilmiştir. Çürümenin başladığına işaret eden bulgular mevcut olmasa da ölümden sonra geçen sürenin 72 saati aştığı düşünülen vakalardan kan örneği alınmamıştır.

Tez çalışması için gerekli kan örnekleri Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığında Mayıs 2011- Mayıs 2012 arasında otopsileri yapılan olgular arasından çalışma ve kontrol grubu kriterlerine uygun olarak seçilen vakalardan alınmıştır. Alınan kan örnekleri kısa zaman içinde 3500 devirde 10 dakika santrijüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar ependorf tüplerine konularak numaralandırıldıktan sonra Klinik Biyokimya Laboratuvarına ulaştırıldı. Burada dondurularak saklandı.

3.3. Analiz Yöntemleri

Kitlerin temininin ardından (-80) santigrat derecede dondurulmus örnekler oda ısısında çözüldü ve serum CK-MB, cTnI, miyoglobin ve H-FABP düzeyleri kantitatif olarak belirlendi.

Serum CK-MB düzeyleri ADVIA Centaur CP kardiyak cihazında CK-MB testi kiti ile (Siemens Healthcare Diagnostics, USA) ile kantitatif olarak değerlendirildi. Advia Centaur CP CK-MB testi; sabit miktarlarda iki antikorun kullanıldığı bir direkt kemilüminometrik yöntemle gerçekleştirilen iki bölgeli bir sandviç immün testidir. Lite reaktif içinde monoklonal fare anti CK-MB antikoru akridinyum esterleri ile işaretlenmiş olarak bulunur. Katı faz içinde ise paramanyetik partiküllere bağlı olarak monoklonal fare anti-CK-BB antikoru yer almaktadır. Örnek içinde yer alan CK-MB ile sistem tarafından saptanan rölatif ışık birimleri arasında direkt ilişki vardır. Advia Centaur CP CK-MB testi CK-MB izoenziminin immünolojik aktivitesini ölçmektedir. Serum CK-MB konsantrasyonu yaygın olarak kullanılan birim olan “ng/ml” cinsinden belirlenmiştir. Klinik biyokimyada CK-MB kütle tayininde kabul edilen üst sınır 5.0 ng/ml’dir.

Serum miyoglobin düzeyleri ADVIA Centaur CP kardiyak cihazında Miyoglobin testi kiti ile (Siemens Healthcare Diagnostics, USA) ile kantitatif olarak belirlenmiştir. Test direkt kemilüminometrik yönteme dayalı sabit miktarlarda iki antikorun kullanıldığı sandviç immün testi olup; kullanılan antikorlardan biri lite reaktif içinde yer alan akridinyum esteri ile işaretlenmiş poliklonal keçi anti-miyoglobin antikoru, diğeri ise katı faz içinde bulunan paramanyetik moleküllere

kovalent bağlı monoklonal fare anti-miyoglobin antikorudur. Numune içinde yer alan miyoglobin ile sistem tarafından belirlenen ışık birimi (RLU) arasındaki direkt ilişkiden yola çıkılarak miyoglobin miktarı saptanmıştır. Ölçülen serum miyoglobin değerleri nanogram/mililitre cinsinden belirlenmiştir. 110 ng/ml üzerindeki değerler pozitif olarak nitelendirilmektedir.

Serum kardiyak troponin I (cTnI) değerleri ADVIA Centaur CP kardiyak cihazında TnI-Ultra testi kiti (Siemens Healthcare Diagnostics, USA) ile analiz edilmiştir. Direkt kemilüminometrik yönteme dayanan bu test üç bölgeli bir sandviç immün testidir. Nonspesifik bağlanmayı azaltmak için yardımcı bir reaktifin de dahil edildiği bu testte, ikili lite reaktif içinde reaktif akridinyum esteri ile işaretlenmiş poliklonal keçi anti-troponin I antikoru ile 2 biotinlenmiş fare monoklonal anti-troponin I antikoru kullanılmaktadır. Katı faz reaktifi içinde ise streptavidinle konjuge edilmiş manyetik lateks partiküller yer almaktadır. Analiz edilen numune içinde bulunan troponin I miktarı ile yöntem tarafından saptanan rölatif ışık birimi (RLU) arasında mevcut direkt ilişki sayesinde örneklerdeki cTnI miktarı nanogram/mililitre cinsinden belirlenmiştir. Klinik referans değerleri 0.02 - 0.06 ng/ml arasında olup 0.06 ng/ml üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir.

Serum H-FABP düzeyi ELISA kiti ile (Cusabio Biotech, China) ile analiz edilmiştir. Test kantitatif sandviç enzim immünoanalizi esasına dayanmaktadır. Kit içinde yer alan mikroplaklar önceden H-FABP spesifik antikorlar ile kaplanmıştır. Standartlarla birlikte numuneler kuyucuklara pipetlendikten sonra var olan H-FABP mevcut immobilize antikorlara bağlanır. Bağlanmamış maddelerin uzaklaştırılmasının ardından H-FABP molekülüne spesifik olan biotinle konjuge edilmiş antikor kuyucuklara eklenmiştir. Yıkamanın ardından avidinle konjuge horseradish peroksidaz (HRP) eklenmiştir. İkinci bir yıkama ile avidinle konjuge enzime bağlı olmayan reaktifler ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra bir substrat solusyonu kuyucuklara eklenmiştir. İlk basamakta bağlanan H-FABP miktarı ile orantılı olarak ortaya çıkan renk değişiminin tamamlanması için 23 dakika süreyle inkübe edilmiş ve durdurma solüsyonu tatbikinin ardından her bir kuyucuğun optik dansitesi 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek örneklerdeki H-FABP miktarı nanogram/mililitre cinsinden belirlenmiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.00 istatistik paket programı kullanılmıştır. Belirleyici (descriptive) istatistiklerin yanında, gruplu karşılaştırmalarda ki-kare (chi-quare), iki gruplu ortalama karşılaştırmalarında bağımsız t testi (independent t-test), çoklu gruplu ortalama karşılaştırmalarında F Anova testleri kullanılmıştır. Ayrıca çalışma ve kontrol grubu karşılaştırmalarında ise tek örnek t testi (one-sample t test) kullanılmıştır. "p" değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

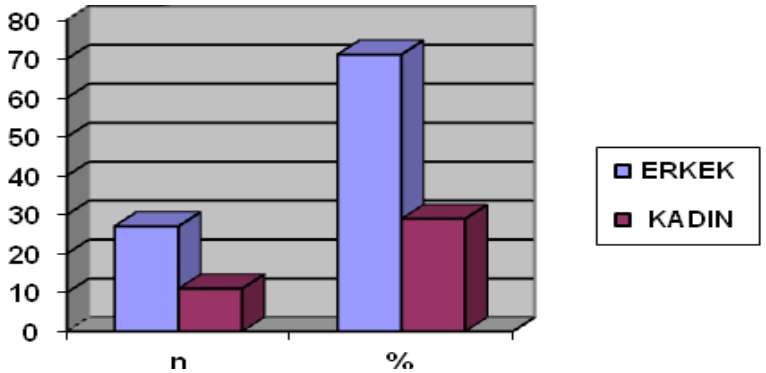
42 tanesi çalışma grubunda, 38 tanesi ise kontrol grubunda olmak üzere toplam 80 olgudan alınan kan örneklerinde; h-FABP, CK-MB, cTnI ve miyoglobin düzeyleri belirlendi.

4.1. Cinsiyet ve Yaş Dağılımları

Kontrol grubu olarak belirlenen 38 olgunun 11'i (%28,9) kadın, 27'si (%71,1) erkek idi. Kontrol grubunda bulunan olguların yaş ortalaması 29,84±14,09 olup, kontrol grubu içindeki kadın olguların yaş ortalaması 27,27±15,92; erkek olgularınki ise 30,89±13,46 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Kontrol Grubu Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

YAŞ	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	n	%	N	%	n	%
0-10	1	3,70	0	0	1	2,63
11-20	6	22,22	4	36,36	10	26,32
21-30	7	25,93	5	45,46	12	31,58
31-40	7	25,93	1	9,09	8	21,05
41-50	4	14,82	0	0	4	10,53
51-60	1	3,70	0	0	1	2,63
61-70	1	3,70	0	0	1	2,63
71-80	0	0	1	9,09	1	2,63
TOPLAM	27	100,00	11	100,00	38	100,00

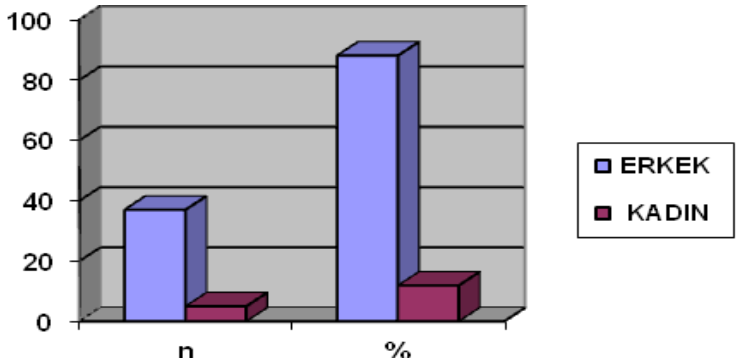


Grafik 1. Kontrol grubu cinsiyet dağılım grafiği

Çalışma grubu olarak belirlenen 42 olgunun 5'i (%11,9) kadın, 37'si (%88,1) erkek olarak belirlendi. Çalışma grubu yaş ortalaması 56,79±15,20 olarak hesaplandı. Çalışma grubuna dahil edilen kadın olguların yaş ortalaması 61±20,04; erkek olguların ise 56,22±14,69 olarak bulundu.

Tablo 2. Çalışma Grubu Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

YAŞ	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	n	%	N	%	n	%
31-40	7	18,92	1	20	8	19,05
41-50	8	21,62	1	20	9	21,42
51-60	9	24,32	1	20	10	23,81
61-70	6	16,22	0	0	6	14,29
71-80	5	13,51	1	20	6	14,29
81-90	2	5,41	1	20	3	7,14
TOPLAM	37	100,00	5	100	42	100,00



Grafik 2. Çalışma grubu cinsiyet dağılım grafiği

Çalışma ve kontrol grubu yaş ortalamalarını istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu kontrol grubu yaş ortalamasının çalışma grubu yaş ortalamasına kıyasla düşük olduğu belirlenmiştir. Vakaların sıra numaraları, yaş ve cinsiyet bilgileri ile birlikte ölçülen serum marker düzeyleri çalışma ve kontrol grubu şeklinde ayrı ayrı Tablo.1 ve Tablo.2'de sunulmuştur.

Tablo 3. Kontrol Grubu Cinsiyet, Yaş, Markır Düzeyleri

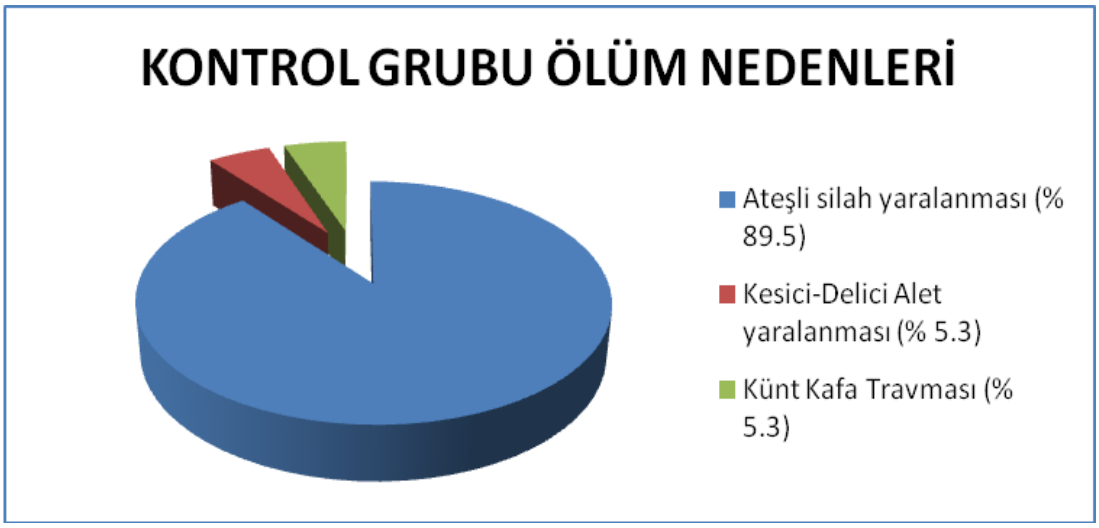
SIRA NO	İSİM	CİNSİYET	YAŞ	h-FABP (ng/ml)	CK-MB (ng/ml)	cTnI (ng/ml)	Miyoglobin (ng/ml)
1	E.K.	KADIN	22	0,608	426,15	1097,26	183,09
2	B.A.	ERKEK	39	4,484	456,16	485,05	198,15
3	A.Ü.	ERKEK	48	3,861	373,13	890,17	247,79
4	M.A.	ERKEK	20	1,845	336,87	1254,06	297,16
5	İ.K.	ERKEK	26	5,207	466,25	1316,84	307,98
6	M.N.	ERKEK	26	9,400	325,20	996,36	221,72
7	M.K.	ERKEK	23	0,855	414,19	1077,34	185,03
8	D.Ö.	ERKEK	55	3,035	500,44	745,17	245,50
9	G.U.	KADIN	17	5,120	459,46	706,74	246,64
10	Ü.D.	ERKEK	25	0,669	403,26	560,90	209,87
11	B.A.	KADIN	15	2,273	396,79	873,45	152,26
12	R.İ.	ERKEK	17	1,925	522,98	507,17	197,45
13	A.Ç.	ERKEK	27	1,223	503,18	1285,52	267,04
14	Ş.G.	KADIN	26	1,143	462,15	1074,85	186,73
15	H.K.	ERKEK	41	1,020	306,41	912,33	238,77
16	Ş.A.	KADIN	35	2,409	463,86	530,21	224,74
17	M.A.	ERKEK	13	3,344	286,28	829,74	74,88
18	M.Ç.	ERKEK	42	2,140	456,51	686,72	230,35
19	Ş.A.	KADIN	20	0,172	266,52	1024,44	223,26
20	F.A.	KADIN	26	2,477	374,06	1071,76	169,95
21	S.K.	ERKEK	32	2,518	229,01	1232,14	227,42
22	H.K.	ERKEK	40	0,020	339,12	1233,98	186,48
23	M.A.	ERKEK	7	2,556	298,54	1306,11	195,16
24	K.K.	KADIN	16	0,045	373,16	1228,45	105,77
25	S.A.	ERKEK	17	2,624	385,20	809,80	202,91
26	R.B.	ERKEK	63	2,813	446,93	676,04	236,44
27	A.D.	ERKEK	37	0,463	471,75	508,95	227,74
28	G.T.	ERKEK	21	1,688	328,66	531,22	226,66
29	Y.D.	ERKEK	33	2,336	346,15	1203,52	46,83
30	K.D.	KADIN	25	0,331	287,63	1063,73	64,04
31	S.Y.	KADIN	26	2,236	486,13	764,37	177,19
32	H.Ü.	ERKEK	26	4,350	374,72	742,22	235,03
33	B.S.	ERKEK	20	5,398	236,15	1024,71	180,40
34	N.B.	KADIN	72	1,447	453,15	491,92	205,40
35	U.K.A.	ERKEK	15	3,156	274,75	1244,75	223,65
36	T.G.	ERKEK	39	5,502	228,64	904,87	220,95
37	K.A.	ERKEK	35	5,226	436,12	865,34	217,05
38	İ.E.	ERKEK	47	4,250	419,19	717,44	66,26

Tablo 4. Çalışma Grubu Cinsiyet, Yaş, Markır Düzeyleri

SIRA NO	İSİM	CİNSİYET	YAŞ	h-FABP (ng/ml)	CK-MB(ng/ml)	cTnI (ng/ml)	Miyoglobin (ng/ml)
1	C.K.	ERKEK	39	0,209	398,170	824,83	219,17
2	M.B.	ERKEK	77	1,374	392,510	882,07	239,69
3	N.Y.	ERKEK	47	2,044	213,120	985,78	234,45
4	W.R.	ERKEK	85	5,551	442,610	666,78	98,98
5	K.D.	ERKEK	39	1,160	372,680	851,88	238,98
6	H.A.	ERKEK	55	1,158	468,130	1055,27	178,61
7	E.K.	ERKEK	68	3,595	391,750	486,52	206,67
8	N.K.	KADIN	38	0,977	435,150	514,37	106,36
9	B.B.	ERKEK	60	3,161	313,510	949,75	187,45
10	C.Ü.	ERKEK	58	1,955	298,620	1111,85	186,29
11	N.K.	ERKEK	63	1,875	224,300	986,87	225,02
12	T.K.	ERKEK	83	4,308	445,900	763,51	237,00
13	M.K.	ERKEK	44	1,003	485,600	959,08	226,90
14	N.Ç.	KADIN	75	0,912	306,150	998,08	181,19
15	A.K.	ERKEK	55	2,163	497,160	1205,54	258,68
16	İ.A.	ERKEK	78	1,215	476,280	886,62	166,92
17	A.S.	ERKEK	74	1,792	352,210	542,00	227,44
18	A.Y.	ERKEK	40	1,179	218,360	1024,72	213,91
19	R.Ö.	ERKEK	71	1,060	453,260	1279,22	133,86
20	N.G.	KADIN	58	3,397	422,230	1215,33	169,28
21	Y.A.	ERKEK	70	1,564	401,250	963,08	259,69
22	F.Y.	ERKEK	59	1,764	325,900	1150,15	215,06
23	D.T.	KADIN	47	1,344	275,650	1043,26	276,66
24	N.G.	KADIN	87	1,282	354,370	967,14	247,14
25	K.Ş.	ERKEK	45	1,773	439,570	865,70	223,87
26	S.B.	ERKEK	35	3,089	443,530	538,10	223,66
27	A.T.	ERKEK	67	2,811	471,340	689,43	235,94
28	R.A.	ERKEK	68	0,673	342,360	993,46	186,24
29	E.Ö.	ERKEK	56	3,300	263,450	832,80	234,03
30	E.T.	ERKEK	45	2,164	416,270	669,15	249,35
31	F.A.	ERKEK	46	2,227	489,560	1333,61	235,02
32	M.S.	ERKEK	70	3,764	468,780	772,79	219,07
33	N.S.	ERKEK	37	2,351	336,120	1278,73	178,97
34	M.A.	ERKEK	55	1,220	457,766	564,35	224,93
35	A.D.	ERKEK	35	0,385	473,970	842,05	192,55
36	S.Ö.	ERKEK	51	1,805	256,230	957,02	60,67
37	O.T.	ERKEK	45	0,731	445,760	679,70	221,37
38	A.U.	ERKEK	45	4,339	439,150	646,15	211,13
39	Ü.T.	ERKEK	33	0,203	455,250	723,56	238,18
40	R.O.	ERKEK	60	1,907	218,860	1051,07	240,55
41	İ.K.	ERKEK	48	1,022	462,500	684,86	234,48
42	T.B.	ERKEK	74	1,018	251,420	1105,12	229,59

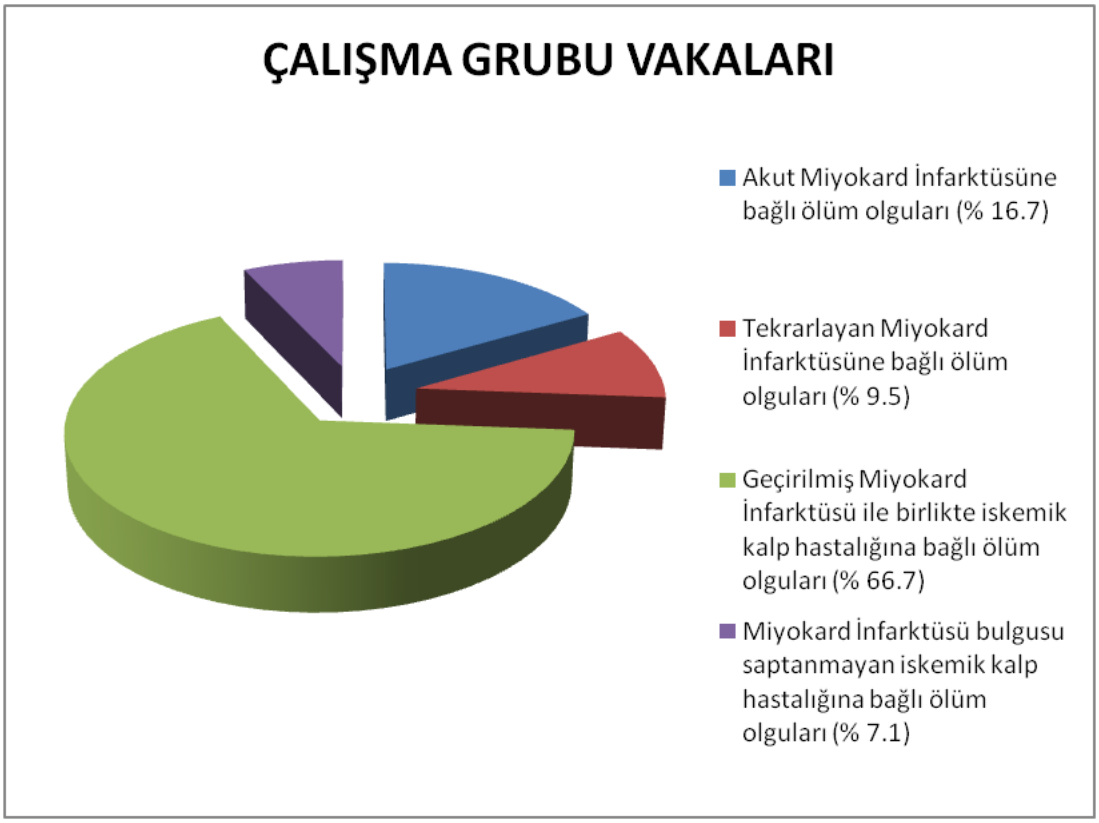
4.2. Ölüm Nedenleri

Kontrol grubu vakalarının ölüm nedenlerine bakıldığında birinci sırada 34 vaka ile ateşli silah yaralanmasına bağlı organ ve damar yaralanması sonucu meydana gelen ölümlerin yer aldığı görülmektedir. Geriye kalan 4 vakanın iki tanesinde ölümün kesici delici alet yaralanması, diğer ikisinde ise künt kafa travmasına bağlı organ ve damar yaralanması sonucu meydana geldiği belirlenmiştir.



Grafik 3. Kontrol grubu ölüm nedenleri

Çalışma grubuna dahil edilen olguların ölüm nedenleri yapılan histopatolojik incelemelerde saptanan bulgulara göre 4 alt gruba ayrılmıştır. Yalnızca akut miyokard infarktüsüne ait histopatolojik değişikliklerin izlendiği birinci grupta 7 vaka yer alırken, geçirilmiş infarktüse ait lezyonlarla birlikte akut miyokard infarktüsü bulgularının tespit edildiği ikinci grup 4 olgudan oluşmaktadır. En yüksek oranla 28 olgunun yer aldığı üçüncü alt grupta akut miyokard infarktüsüne ait histopatolojik değişiklikler izlenmemekle birlikte daha önceden geçirilmiş miyokard infarktüsüne işaret eden bulgular saptanmıştır. Son olarak dördüncü alt grupta ise histopatolojik olarak akut veya geçirilmiş infarktüs bulguları izlenmemiş olan ancak ölümün aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı iskemik kalp hastalığı sonucu geliştiği kanaatine varılan 3 olgu bulunmaktadır.



Grafik 4. Histopatolojik bulgulara göre çalışma grubu ölüm nedenleri

Çalışma grubunda bulunan olgulardan 11 tanesinde yapılan histopatolojik tetkikler sonucu akut miyokard infarktüsü saptandığı ve saptanan mikroskopik bulgulara göre değerlendirilerek infarktüs yaşlarının kaydedildiği görülmüştür. Bu olguların infarktüs yaşlarına ait tablo aşağıda sunulmuştur.

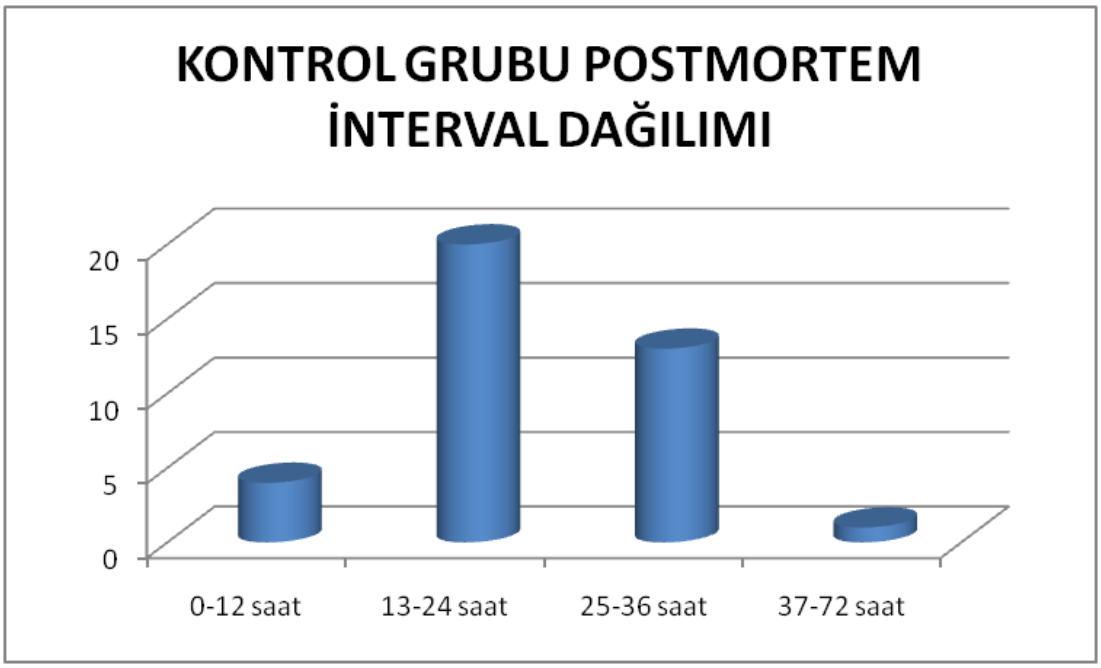
Tablo 5. Çalışma grubunda AMİ saptanan olgularda belirlenen infarktüs yaşları

İNFARKTÜS YAŞI	**n**	**%**
24-72 saat	1	9,1
3-7 gün	4	36,4
7-10 gün	1	9,1
2-8 hafta	5	45,5
TOPLAM	11	100,0

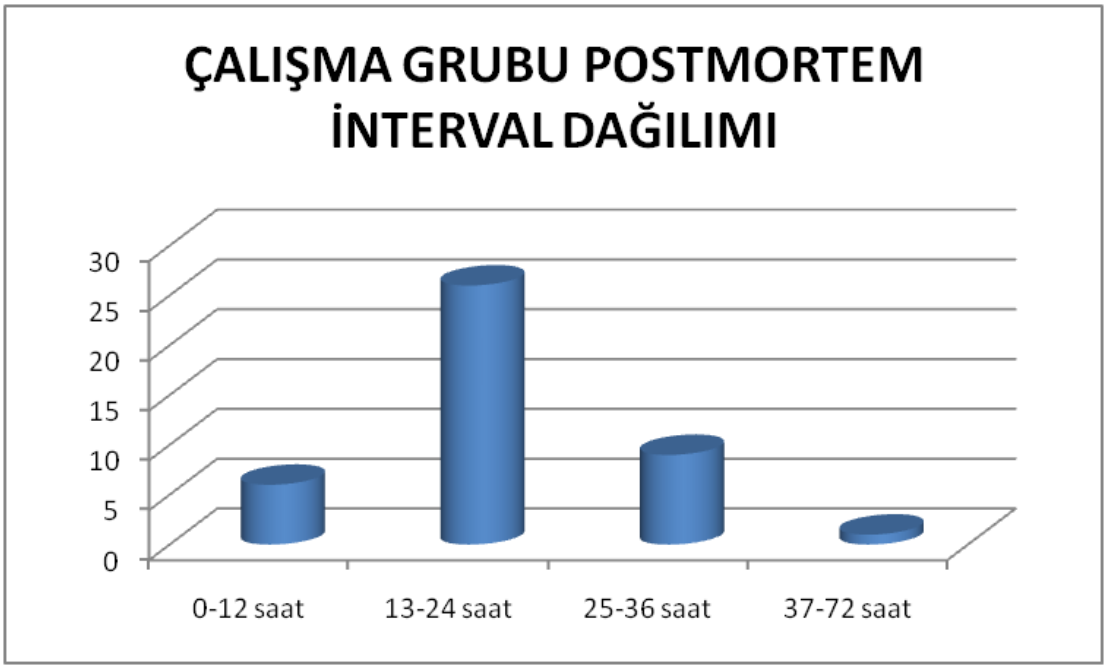
4.3. Postmortem İnterval Dağılımları

Postmortem interval sürelerinin tahmininde otopside saptanan ölü lekeleri, ölü sertliği ve çürüme gibi postmortem muayene bulgularıyla birlikte ölü muayene tutanağındaki bilgiler esas alınmıştır.

Kontrol grubunda yer alan olgularda postmortem intervalin 3-48 saat arasında değiştiği tespit edilmiştir. Çalışma grubu vakalarında ise bu sürenin 6-48 saat arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Çalışma ve kontrol grubu vakalarının tahmini postmortem intervallerine ilişkin tablo ve grafikler aşağıda sunulmuştur.



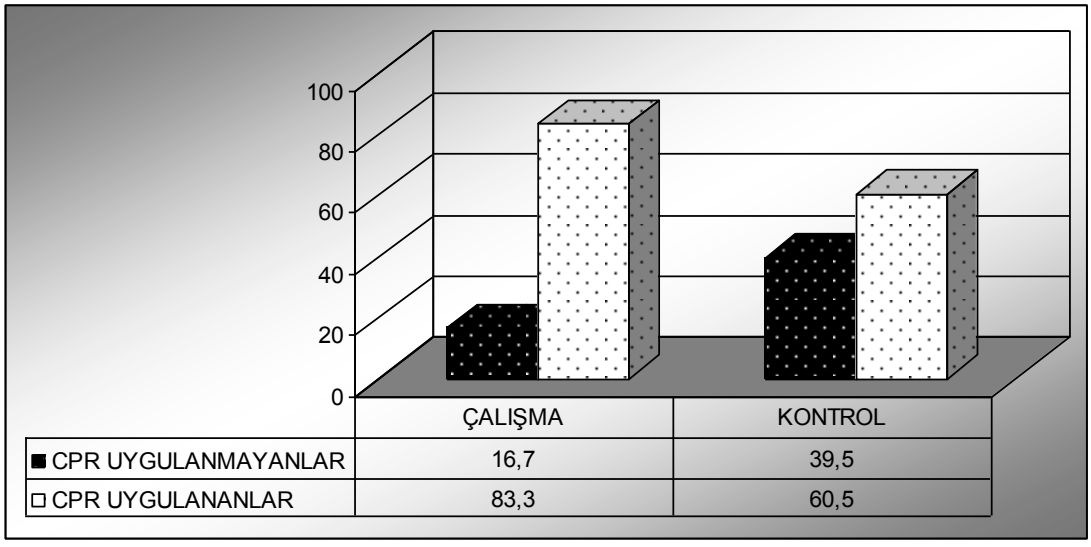
Grafik 5. Kontrol grubu postmortem interval dağılımı



Grafik 6. Çalışma grubu postmortem interval dağılımı

4.4. Kardiyopulmoner Resusitasyon (CPR) Uygulanma Oranları

Kardiyopulmoner resusitasyon uygulanma oranlarının değerlendirilmesi sonucunda kontrol grubunda %60,5 (n:23), çalışma grubunda ise %83,3 (n:35) oranında kardiyopulmoner resusitasyon uygulandığı belirlenmiştir.



Grafik 7. Çalışma ve kontrol gruplarında CPR uygulanma oranları

4.5. Kalp ve Akciğer Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Kontrol grubunda yer alan 18 yaş altı vakalar hariç tutulduğunda kalp ağırlıklarının 217-458 gr arasında değiştiği, ortalama kalp ağırlığının ise 306.90±62.75 gr olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan vakaların kalp ağırlıklarına bakıldığında ağırlıkların 319-785 gr arasında değiştiği, ortalama kalp ağırlığının 480.29±99.33 gr olduğu görülmüştür.

Çalışma ve kontrol grubu kalp ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında **t=12,755** ve **p=0,000** olmak üzere gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ve çalışma grubu kalp ağırlığının kontrol grubuna göre **anlamlı** derecede yüksek olduğu hesaplanmıştır (p=0,000).

Akciğer ağırlıkları sağ ve sol akciğerlerin toplamını ifade etmekte olup çalışma grubunda sağ ve sol akciğer ağırlıkları toplanarak kaydedilen toplam akciğer ağırlıkları çalışma grubunda 662 gr ile 1796 gr arasında değişmekte olup ortalama ağırlık 1210.55±278.77 gr olarak bulunmuştur.

Kontrol grubu akciğer ağırlıkları ise erişkin olmayan vakalar dışlanarak değerlendirildiğinde akciğer ağırlıklarının 321-1376 gr arasında değiştiği görülmüş ve ortalama ağırlık 805.33±265.70 gr olarak hesaplanmıştır.

Çalışma ve kontrol grubu akciğer ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında **t=8,517** ve **p=0,000** olmak üzere gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ve çalışma grubu akciğer ağırlıklarının kontrol grubuna göre **anlamlı** derecede yüksek olduğu hesaplanmıştır.

Çalışma ve kontrol grubu vakalarına ait kalp ve akciğer ağırlıklarının bulunduğu tablo aşağıda sunulmuştur.

Tablo 6. Kontrol grubu kalp ve akciğer ağırlıkları

VAKA NO	KALP AĞIRLIĞI	TOPLAM AKCİĞER AĞIRLIĞI	VAKA NO	KALP AĞIRLIĞI	TOPLAM AKCİĞER AĞIRLIĞI
1	245	848	20	230	321
2	326	671	21	270	483
3	362	767	22	337	1283
4	238	598	23	102	368
5	282	987	24	211	641
6	260	566	25	380	1030
7	272	657	26	345	1284
8	400	837	27	312	859
9	188	410	28	285	615
10	324	917	29	458	1263
11	195	530	30	275	416
12	198	466	31	217	716
13	272	801	32	336	690
14	246	594	33	390	780
15	343	854	34	344	783
16	226	1055	35	225	645
17	116	383	36	392	1376
18	418	737	37	280	1170
19	242	628	38	280	619

Tablo 7. Çalışma grubu kalp ve akciğer ağırlıkları

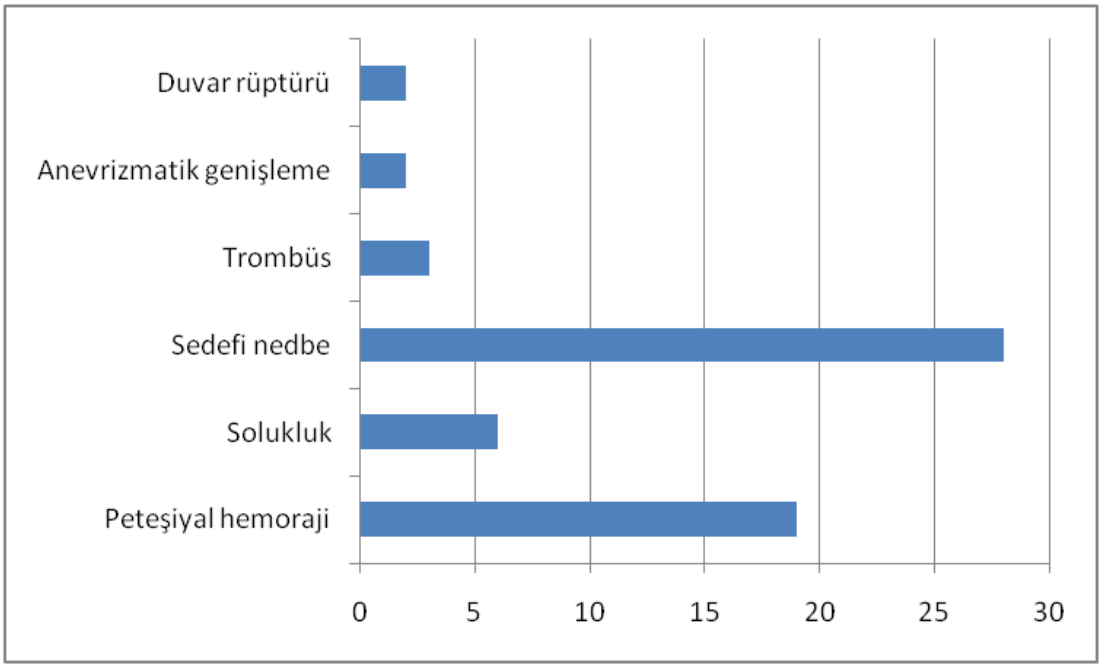
VAKA NO	KALP AĞIRLIĞI	TOPLAM AKCİĞER AĞIRLIĞI	VAKA NO	KALP AĞIRLIĞI	TOPLAM AKCİĞER AĞIRLIĞI
1	364	1064	22	385	1191
2	388	906	23	677	1389
3	617	1457	24	488	1132
4	515	1037	25	506	1541
5	370	1372	26	475	1378
6	497	1665	27	559	1221
7	462	720	28	699	1608
8	440	1289	29	511	718
9	435	1319	30	391	1697
10	440	1194	31	420	1135
11	485	920	32	550	1005
12	490	1083	33	565	1268
13	319	1650	34	421	952
14	450	1052	35	410	1397
15	785	1796	36	640	662
16	360	1412	37	495	1517
17	590	1077	38	421	1319
18	475	1454	39	362	1143
19	461	922	40	460	1199
20	346	953	41	480	932
21	470	1212	42	498	885

4.6. Çalışma Grubu Vakalarında Miyokard Dokusu ve Koroner Arter Kesitlerinde İzlenen Makroskopik Bulgular

Otopsi sırasında kalbin makroskopik incelemesinde tespit edilen bulgular arasında peteşiyal hemorajiler, solukluk, geçirilmiş infarktüse ait sedefi renkte

nedbeler, anevrizmatik genişlemeler, duvar rüptürleri ve trombüs yer almaktadır. Bu bulgulardan sedefi renkte nedbe varlığı %66.7'lik oranla (n:28) en sık gözlenen makroskopik bulgu olmuştur. İkinci en sık izlenen bulgu ise peteşiyal hemorajilerdir. Vakaların üçünde ise konjesyon dışında herhangi bir makroskopik bulguya rastlanılmadığı kayıtlıdır. Çalışma grubu vakalarında izlenen kardiyak makroskopik patolojilerin izlenme oranlarını gösteren grafik aşağıda sunulmuştur.

Ayrıca 3 vakada (%7.1) koroner arter lümeninde makroskopik olarak trombüs izlendiği belirtilmiştir.



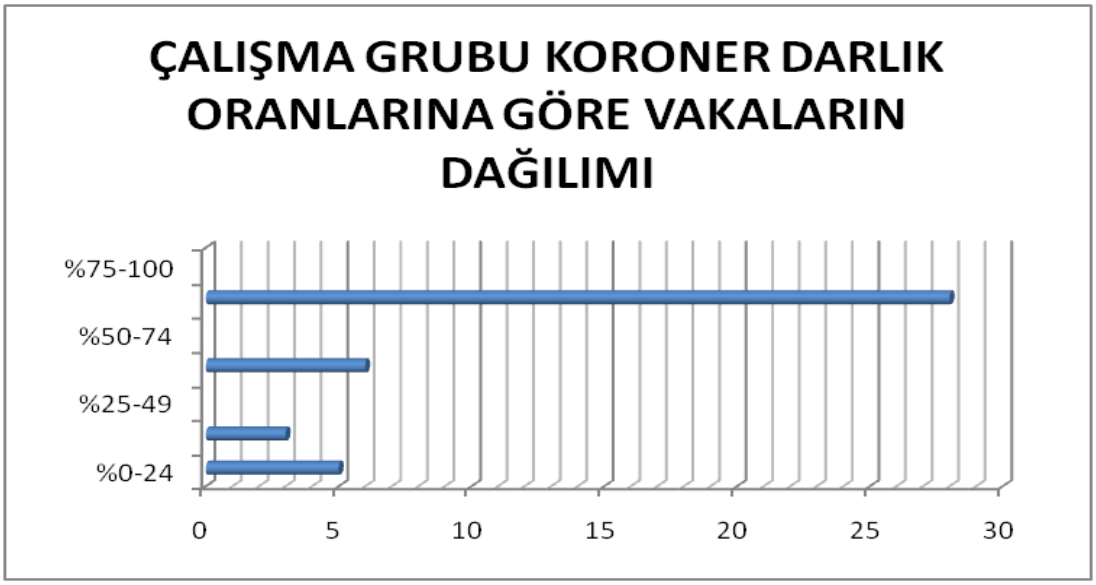
Grafik 8. Makroskopik patolojilerin izlendiği vaka sayıları

4.7. Koroner Arter Darlık Oranlarına Göre Vakaların Dağılımı

Kontrol grubuna dahil edilen vakalarda, otopsi sırasında izlenen koroner arterlere ait bulgular değerlendirildiğinde; 36 vakada koroner arterlerin açık bulunduğu, iki vakada tıkanıklık izlendiği belirlenmiştir. Kontrol grubu vakalarından yalnızca 3 tanesinde histopatolojik tetkik yapıldığı görülmüştür. Bu vakaların ikisi ateşli silah yaralanması, biri ise künt kafa travmasına bağlı ölüm olgusudur. Histopatolojik incelemeler sonucunda 3 vakada da kalpte konjesyon izlendiği kayıtlıdır. Künt kafa travmasına bağlı öldüğü kaydedilen 26 sıra numaralı vakada

histopatolojik tetkik sonucunda kardiyak konjesyona ilave olarak koroner arter lümenini en çok %75 oranında daraltan kalsifik aterom plağı saptandığı belirtilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan vakaların histopatolojik tetkik raporlarında belirtilen koroner arter darlık oranlarına göre değerlendirilmesinde vakaların %66.7'sinde (n:28) koroner darlık oranının %75 ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu vakalardan ikisinde koroner aterom plaklarının lümeni tam olarak tıkadığı belirtilmiştir. Koroner arterlerde izlenen darlık oranı 6 vakada %50-74 arasında, 3 vakada %25-49 arasında bulunmuştur. Geri kalan 5 vakanın ikisinde koroner arter lümenlerinde minimal intimal kalınlaşma izlendiği, üçünde ise lümeni en çok %5-10 arasında tıkayan aterom plakları bulunduğu kaydedilmiştir. Tespit edilen koroner arter darlık oranlarına göre çalışma grubu vakalarının dağılımı aşağıda grafikte belirtilmiştir.



Grafik 9. Çalışma grubu koroner arter darlık oranları

4.8. Koroner Arter Hastalığına Bağlı Cerrahi Müdahale Bulguları Saptanan Vaka Sayı ve Oranları

Çalışma grubunda yer alan vakalarda otopsi sırasında saptanan ve kardiyak patolojiye bağlı ölüm olasılığını destekleyen bulgular arasında kalp hastalığı öyküsünü doğrulayan geçirilmiş cerrahi müdahalelere ait bulgular da kaydedilmiştir.

Olgulardan 1 tanesinin bypass operasyonu geçirmiş olduğu, 5 tanesinde ise koroner arterde stent bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 8. Çalışma grubunda saptanan geçirilmiş cerrahi müdahale bulguları

	SAYISI	**YÜZDESİ**
BYPASS	1	%2.4
STENT	5	%11.9

4.9. Markır Düzeyleri

4.9.1. h-FABP Düzeyleri

Kontrol grubunda h-FABP değerlerinin 0.020 ng/ml ile 9.400 ng/ml değerleri arasında olduğu ve standart sapmanın 1,97502 olduğu belirlendi. Kontrol grubu ortalama h-FABP seviyesi ise 2,6360 ng/ml olarak bulundu.

Çalışma grubunda ölçülen h-FABP değerlerinin en düşük 0.209 ng/ml ile en yüksek 5.551 ng/ml arasında değiştiği görüldü. Standart sapması 1.20352 olarak hesaplanan çalışma grubu ortalama h-FABP seviyesi 1,9244 ng/ml olarak hesaplandı.

One-sample test kullanılarak yapılan istatistiksel analizde **t= - 3,832** ve **p=0,000** olmak üzere, çalışma grubu ve kontrol grubu h-FABP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup kontrol grubu h-FABP ortalaması çalışma grubu ortalamasından **anlamlı** derecede yüksek bulunmuştur.

4.9.2. CK-MB Düzeyleri

Kontrol grubunda ölçülen CK-MB düzeylerinin 228,64 ng/ml ile 522,98 ng/ml değerleri arasında değiştiği ve standart sapmanın 83,35017 olduğu tespit edildi. Kontrol grubu ortalama CK-MB seviyesi 384,6013 ng/ml olarak hesaplandı.

Çalışma grubunda ölçülen CK-MB değerlerinin ise en düşük 213,12 ng/ml ile en yüksek 497,16 ng/ml arasında değiştiği görüldü. Çalışma grubu ortalama CK-MB seviyesi 383,2561 ng/ml olup standart sapma 88,07667 olarak hesaplandı.

One-sample test kullanılarak yapılan istatistiksel analizde t=-0,099 ve p=0,922 olmak üzere, hasta-kontrol grubu CK-MB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.9.3. cTnI Düzeyleri

Kontrol grubunda ölçülen cTnI düzeylerinin 485,05 ng/ml ile 1316,84 ng/ml değerleri arasında değiştiği ve standart sapmanın 266,68461 olduğu tespit edildi. Kontrol grubu ortalama cTnI değeri 907,2537 olarak bulundu.

Çalışma grubunda ölçülen cTnI seviyelerinin ise en düşük 486,52 ng/ml ile en yüksek 1333,61 ng/ml arasında değiştiği görüldü. Çalışma grubu ortalama cTnI seviyesi 893,8417 ng/ml olup standart sapma 222,85134 olarak hesaplandı.

One-sample test kullanılarak yapılan istatistiksel analizde t=-0,390 ve p=0,699 olmak üzere, çalışma ve kontrol grubu cTnl ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

4.9.4. Miyoglobin Düzeyleri

Kontrol grubunda miyoglobin değerlerinin 46,83 ng/ml ile 307,98 ng/ml değerleri arasında değiştiği ve standart sapmanın 59,65737 olduğu belirlendi. Kontrol grubu ortalama miyoglobin seviyesi ise 198,7826 ng/ml olarak bulundu.

Çalışma grubunda ölçülen miyoglobin değerlerinin ise en düşük 60,67 ng/ml ile en yüksek 276,66 ng/ml arasında değiştiği görüldü. Standart sapması 44,43641 olarak hesaplanan çalışma grubu ortalama miyoglobin seviyesi 208,9286 ng/ml olarak hesaplandı.

One-sample test kullanılarak yapılan istatistiksel analizde t= 1,480 ve p=0,147 olmak üzere, çalışma grubu ve kontrol grubu miyoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

4.9.5. cTnI/ CK-MB Oranı

Kontrol grubunda cTnI/CK-MB oranının 0,97 ile 5,38 arasında değerler aldığı, grup ortama değerinin 2,5595 olduğu, standart sapmanın ise 1,14327 olduğu saptanmıştır. Çalışma grubu vakalarında ise bu oranın 1,18 ile 4,80 arasında

değişmekte olduğu, grup ortalamasının 2,5395, standart sapmanın ise 1,08721 olduğu bulunmuştur. One sample test kullanılarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda t= -0,119 ve p=0,906 olmak üzere çalışma veya kontrol grubu cTnl/CK-MB oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Bu oranın 1,5 ve üzerinde olduğu vaka sayısı çalışma grubunda 35 (%83,3), kontrol grubunda ise 30 (%78,9) olarak belirlenmiştir. cTnI/CK-MB oranı 1,5'in üzerinde olarak saptanan vaka oranları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 9. Kontrol grubu cTnI/CK-MB oranları

cTnI/CK-MB ORANI	VAKA SAYISI	VAKA YÜZDESİ
< 1,5	8	21,1
≥ 1,5	30	78,9
TOPLAM	38	100,0

Tablo 10. Çalışma grubu cTnI/CK-MB oranları

cTnI/CK-MB ORANI	VAKA SAYISI	VAKA YÜZDESİ
< 1,5	7	16,7
≥ 1,5	35	83,3
TOPLAM	42	100,0

4.10. Markır Düzeylerinin Birbirleriyle ve Diğer Parametrelerle İlişkileri

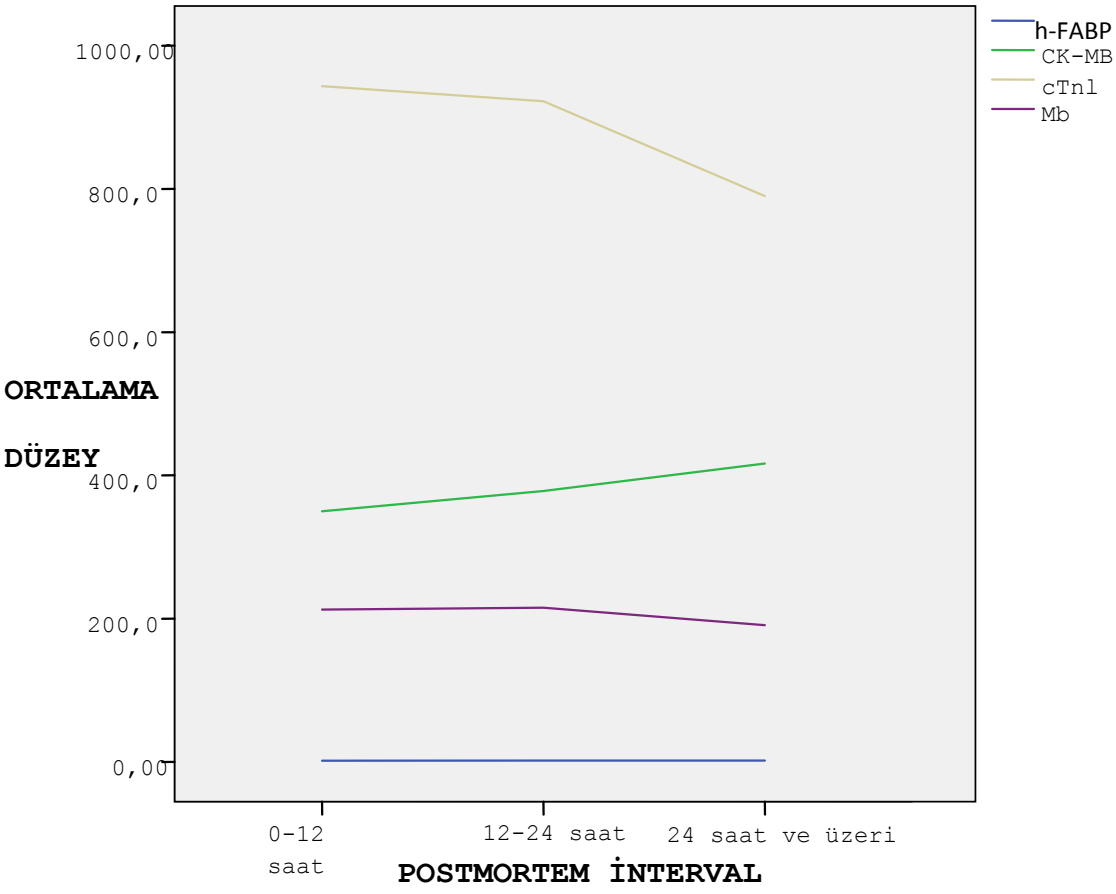
Tespit edilen patolojik bulgulara göre 4 alt gruba ayrılan çalışma grubu vakalarında; h-FABP, CK-MB, cTnI, miyoglobin düzeyleri, cTnI/CK-MB oranı, yaş, kalp ve akciğer ağırlıklarının alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında; alt gruplar arasında hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Kontrol grubu vakaları; ölüm nedenlerine göre ateşli silah yaralanması, kesici-delici alet yaralanması ve künt kafa travması olmak üzere 3 alt gruba ayrılmış olup,

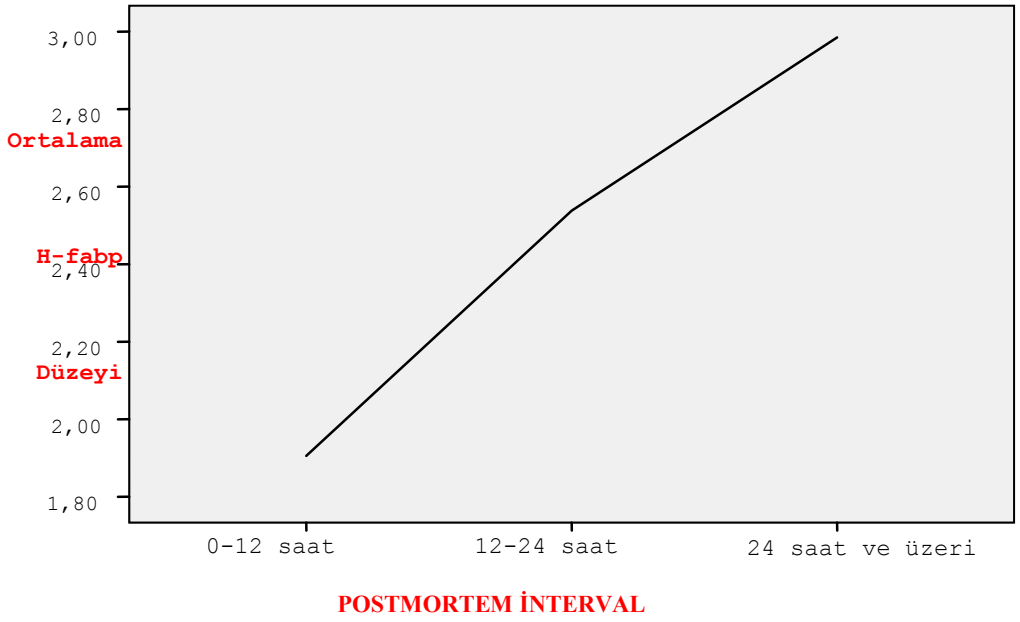
bu alt gruplarda ölçülen h-FABP, CK-MB, cTnI, miyoglobin düzeyleri, cTnI/CK-MB oranı, yaş, kalp ve akciğer ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırılmasında yaş haricinde hiçbir değişkende gruplar arası anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak yaş ortalamasının ateşli silah yaralanmasına bağlı ölümlerde diğer gruplara göre düşük olduğu göze çarpmaktadır.

4.10.1. Ölçülen Markır Düzeyleri ile Posmortem İnterval Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

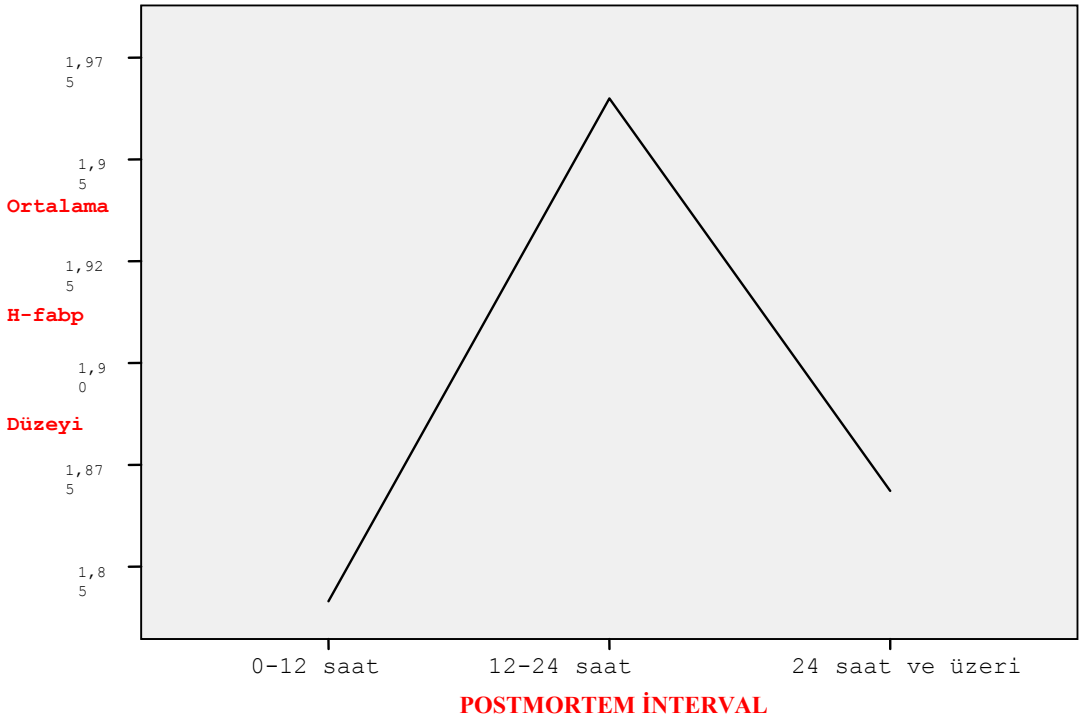
Yapılan istatistiksel değerlendirmede ölçülen h-FABP, CK-MB, cTnI, miyoglobin düzeyleri ve cTnI/CK-MB oranları ile ölümden sonra geçen zaman arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan analizler sonucunda hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubu vakalarında ölçülen değerlerin postmortem interval ile ilişkisini gösteren grafikler aşağıda sunulmaktadır.



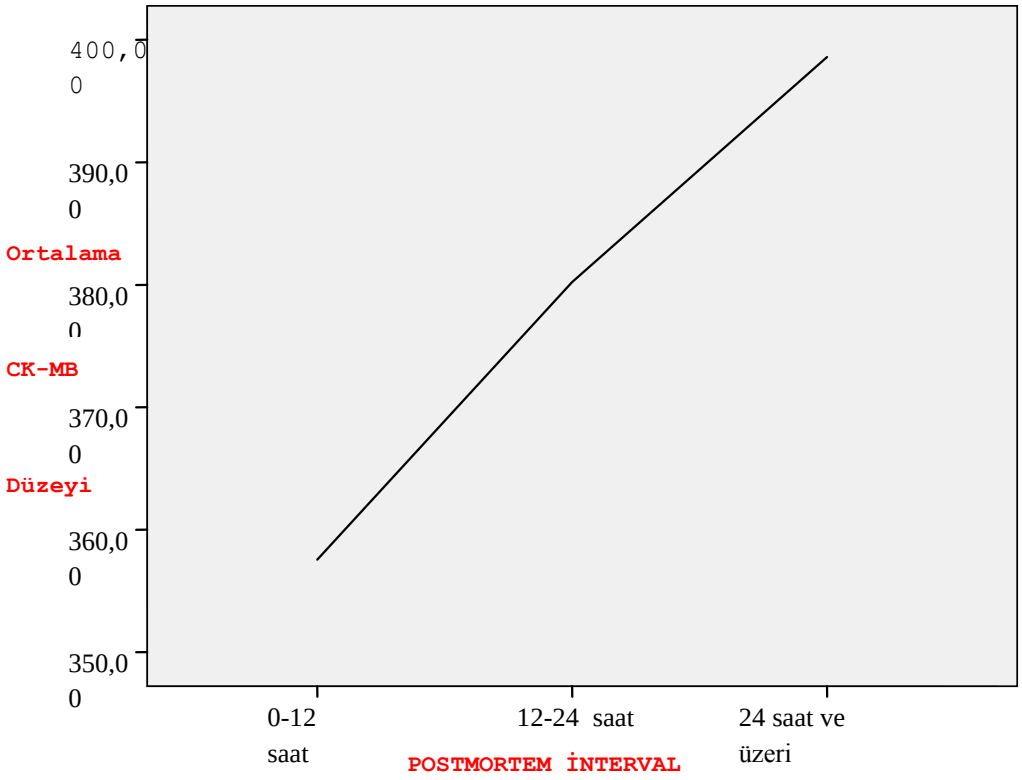
Grafik 10. Ölçülen markır düzeylerinin postmortem geçen süre ile ilişkileri



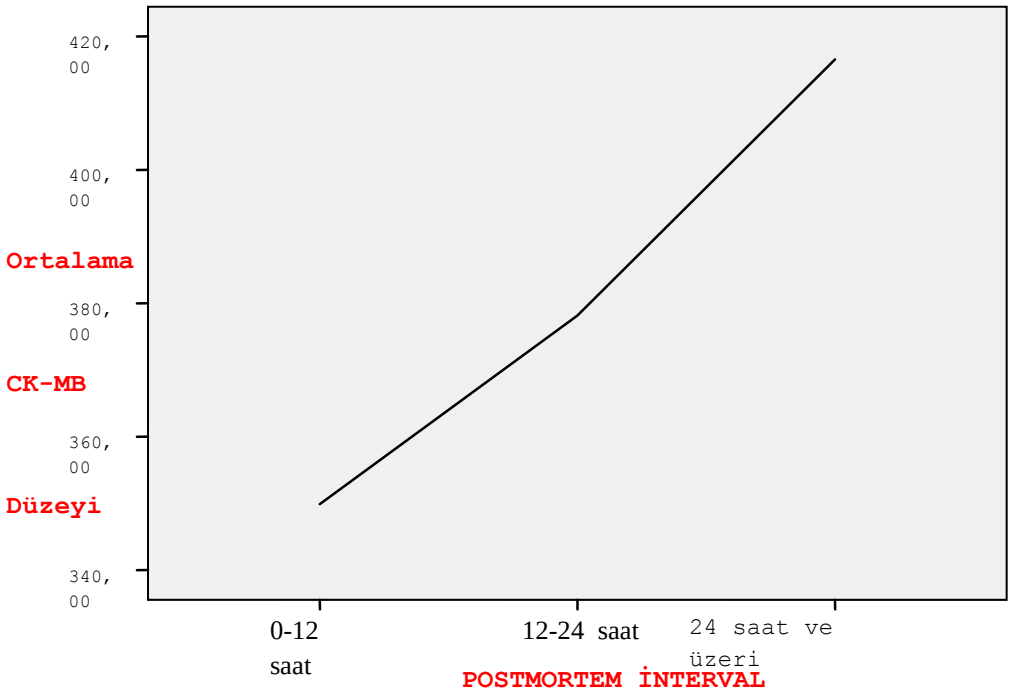
Grafik 11. Kontrol grubu h-FABP ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki



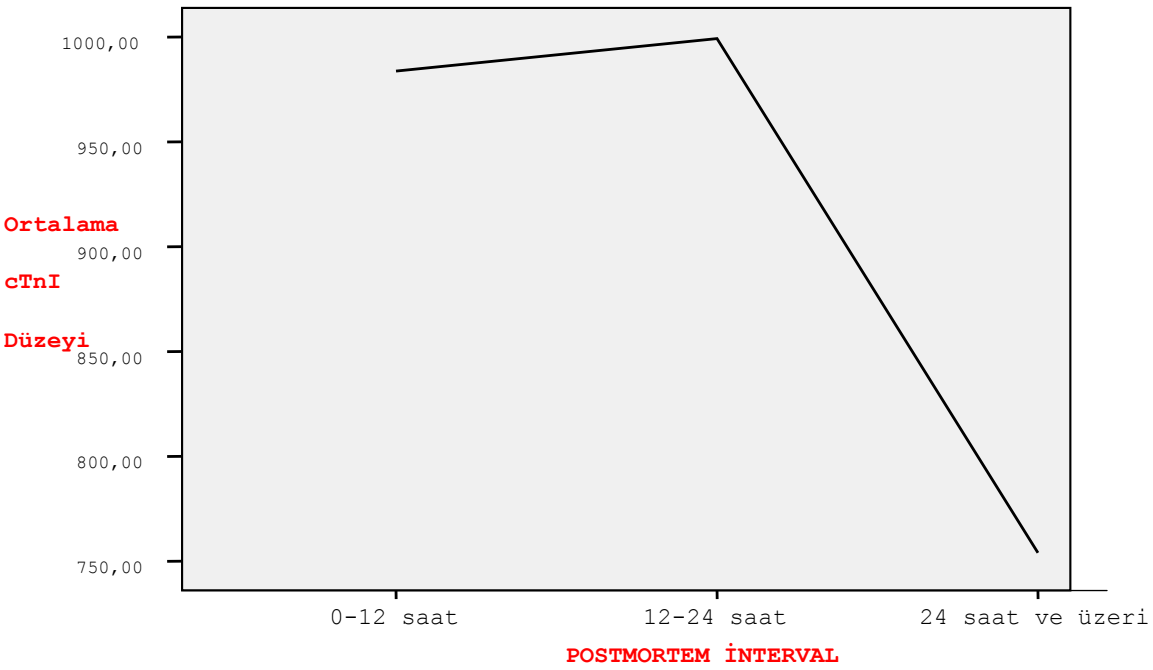
Grafik 12. Çalışma grubu h-FABP ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki



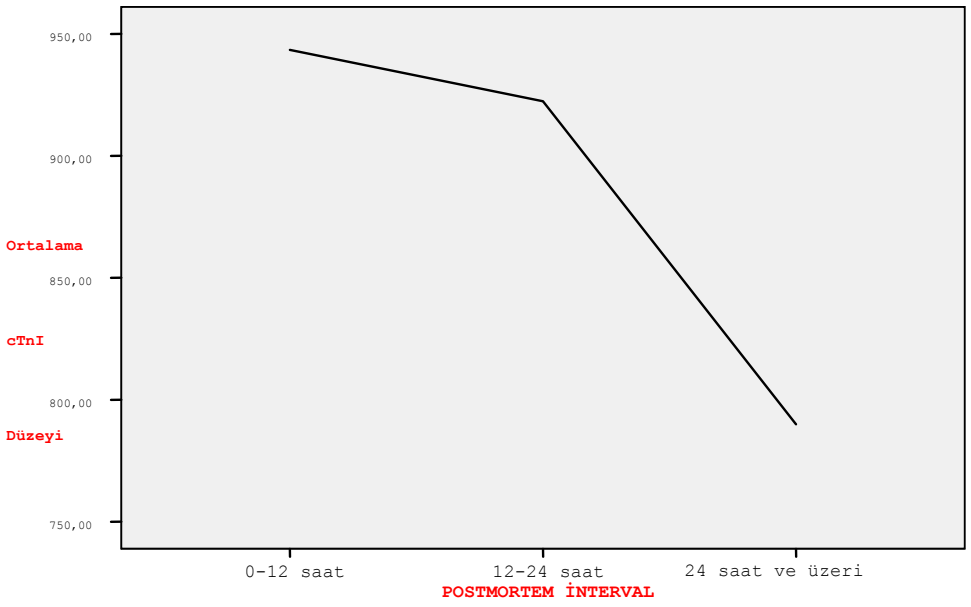
Grafik 13. Kontrol grubu CK-MB ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki



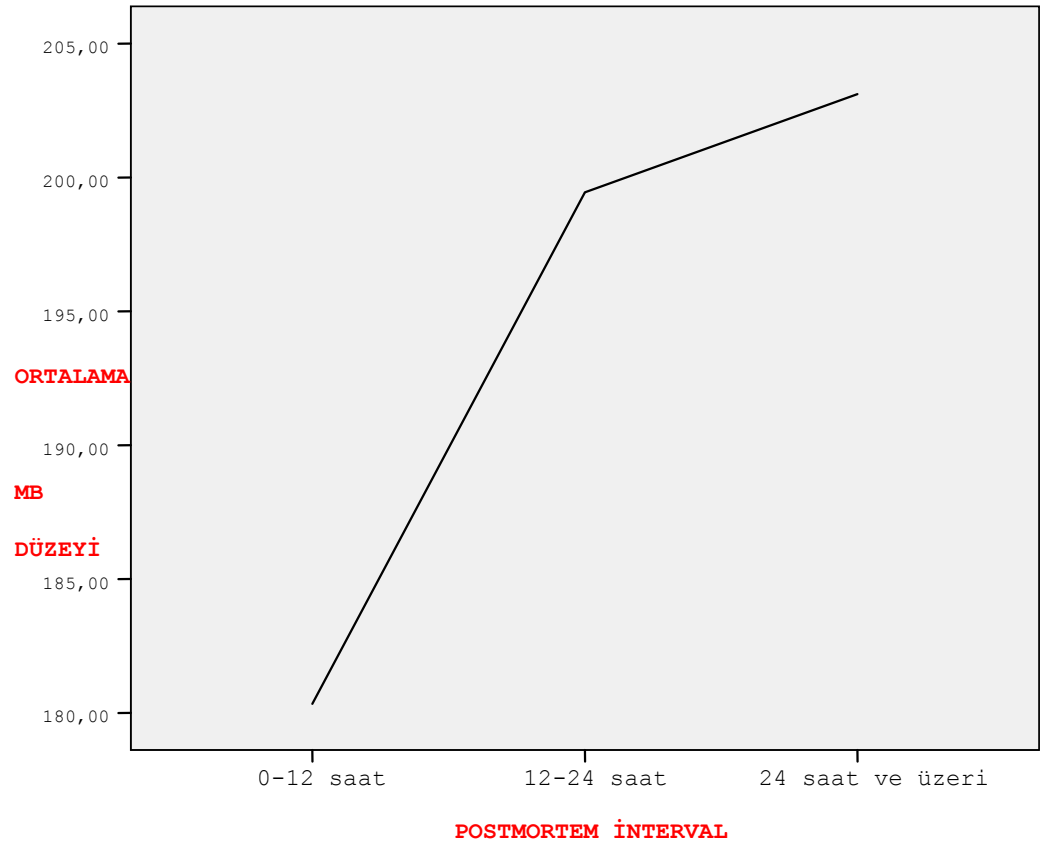
Grafik 14. Çalışma grubu CK-MB ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki



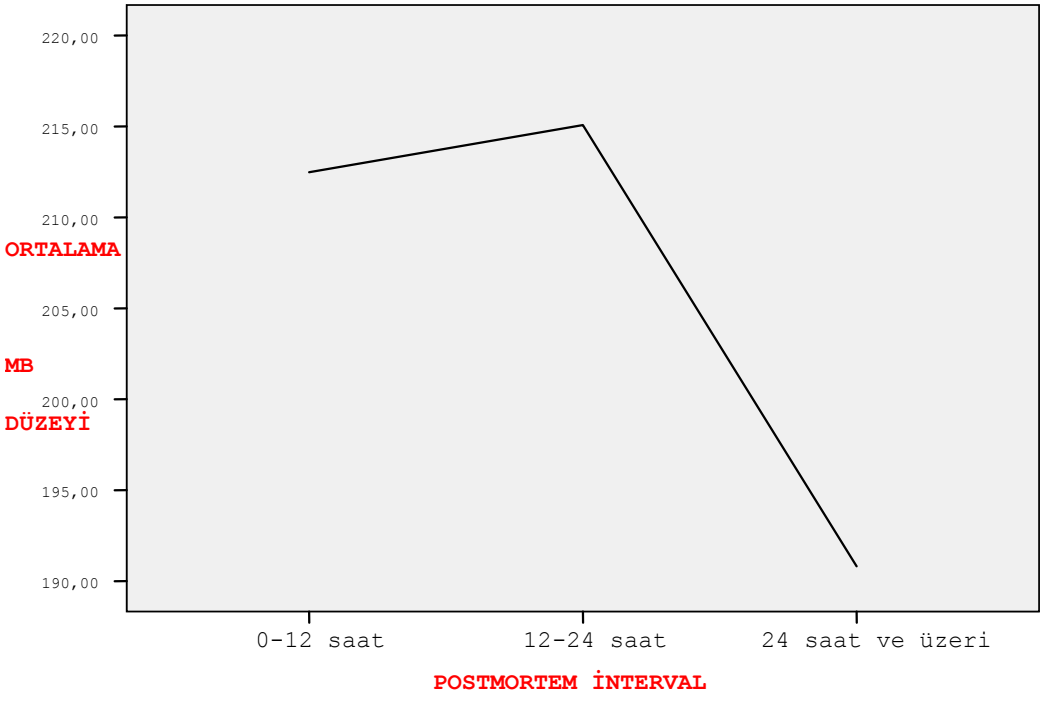
Grafik 15. Kontrol grubu cTnI ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki



Grafik 16. Çalışma grubu cTnI ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki



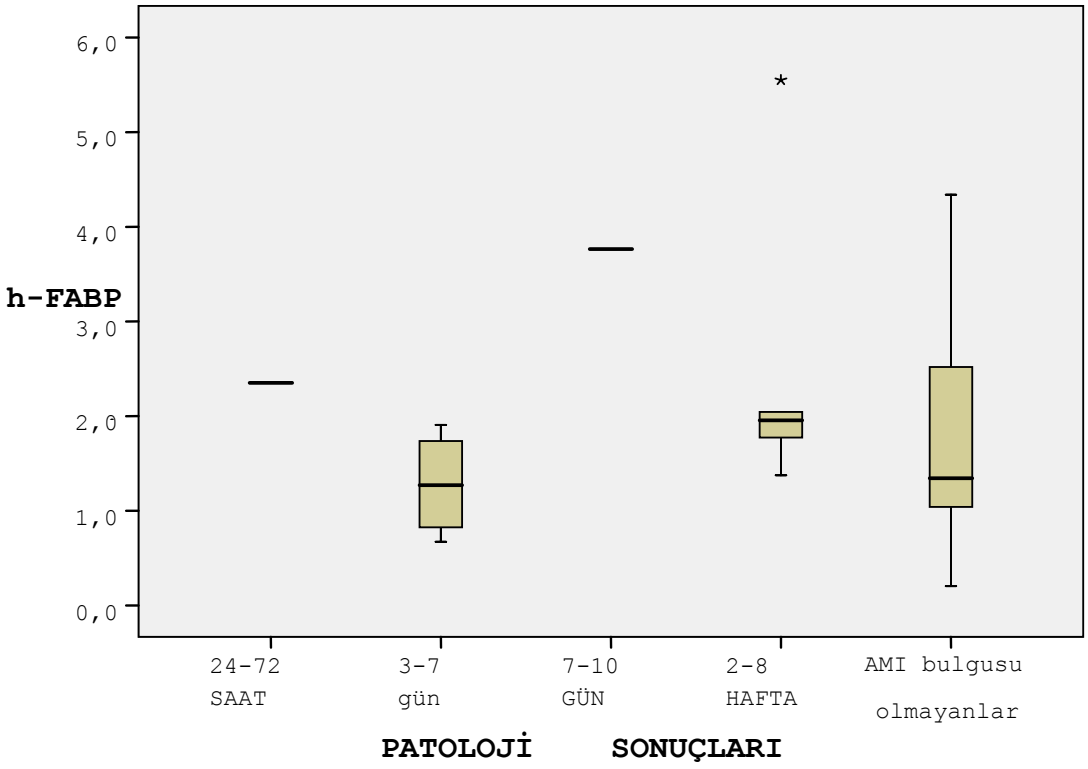
Grafik 17. Kontrol grubu miyoglobin (MB) ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki



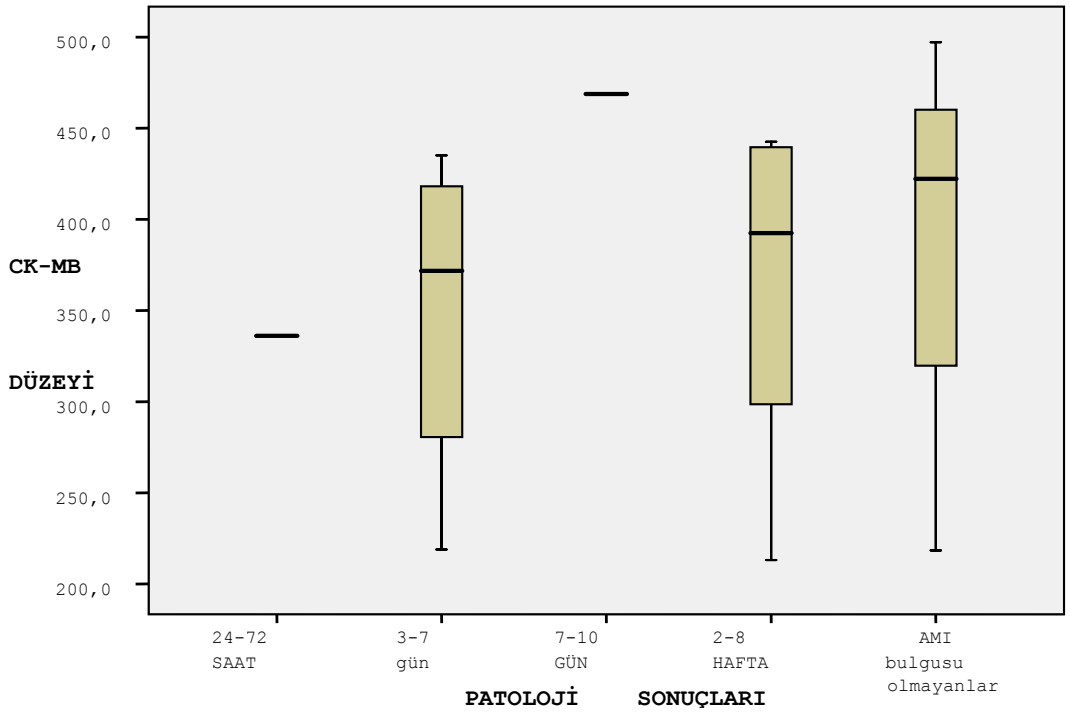
Grafik 18. Çalışma grubu miyoglobin (MB) ortalaması ile PMİ arasındaki ilişki

4.10.2. Histopatolojik Olarak AMİ Saptanan Olgularda Belirlenen İnfarktüs Yaşı ile Markır Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

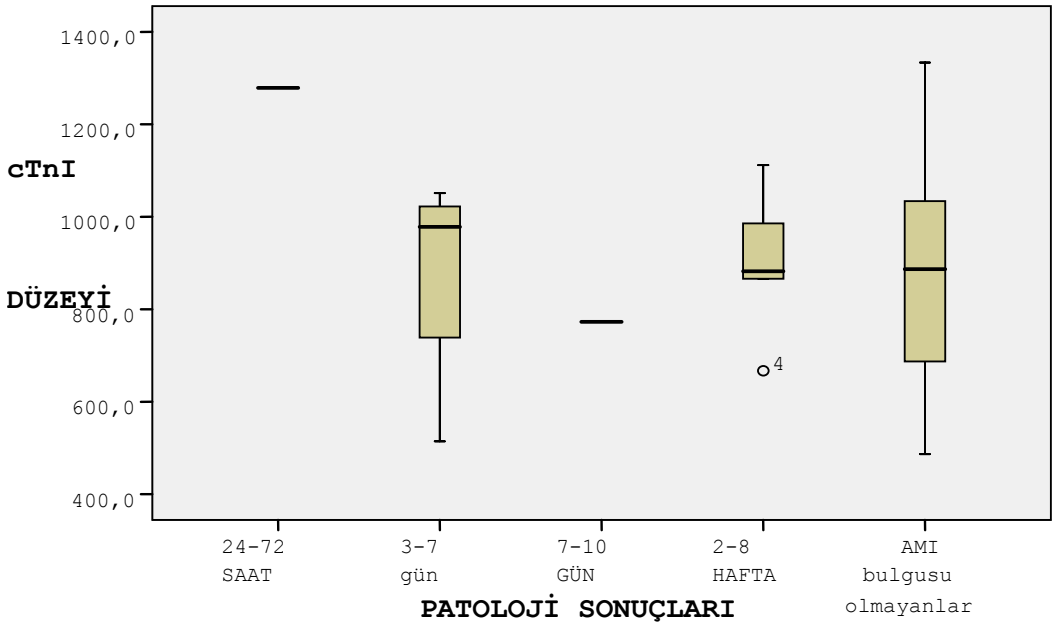
Çalışma grubu vakalarında yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda 42 vaka içinde 11 tanesinde AMİ saptanmış olup bu 11 olguda histopatolojik bulgulara göre infarktüs yaşının belirlendiği saptanmıştır. Bu olgularda ölçülen markır düzeyleri ile infarktüs yaşı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Markır düzeyleri ile histopatolojik bulguların ilişkisini gösteren grafikler aşağıda sunulmaktadır.



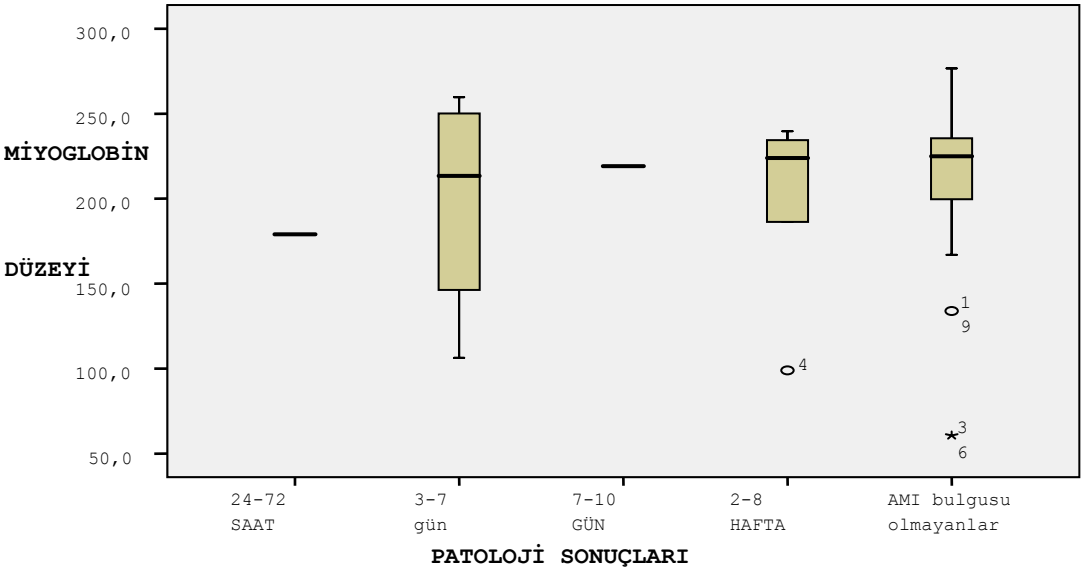
Grafik 19. Çalışma grubu h-FABP düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki



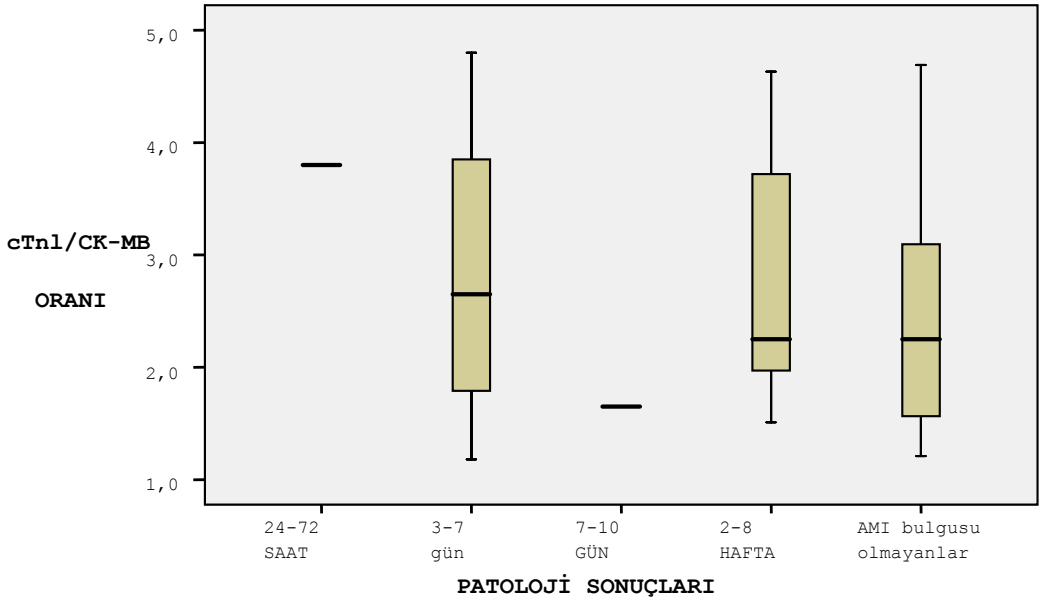
Grafik 20. Çalışma grubu CK-MB düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki



Grafik 21. Çalışma grubu cTnI düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki



Grafik 22. Çalışma grubu miyoglobin (MB) düzeyleri ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki



Grafik 23. Çalışma grubu cTnI/CK-MB oranları ile histopatolojik tetkik sonuçları arasındaki ilişki

4.10.3. Kardiyopulmoner Resusitasyon Uygulaması ile Markır Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunda vakaların 35'ine, kontrol grubunda ise 23'üne CPR uygulandığı belirlenmiştir. Her bir markır için ayrı ayrı yapılan değerlendirme sonucunda kardiyopulmoner resusitasyon uygulanma durumu ile markır düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11. Kontrol grubu markır düzeyleri ile CPR uygulaması arasındaki ilişkinin istatistiksel değerlendirmesi

	CPR	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
h-FABP	0	15	2,5475	1,34723	0,34785
	1	23	2,6937	2,32302	0,48438
CK-MB	0	15	397,106	71,03885	18,34215
	1	23	376,4461	91,08483	18,9925
cTnI	0	15	827,5627	282,90377	73,04544
	1	23	959,2261	248,04652	51,72128
Mb	0	15	194,4167	70,27013	18,14367
	1	23	201,63	53,12088	11,07647

Tablo 12. Çalışma grubu markır düzeyleri ile CPR uygulaması arasındaki ilişkinin istatistiksel değerlendirmesi

	CPR	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
h-FABP	0	7	1,4661	0,80681	0,30495
	1	35	2,016	1,25695	0,21246
CK-MB	0	7	395,3414	87,44779	33,05216
	1	35	380,839	89,26957	15,08931
cTnI	0	7	868,6729	268,76317	101,5829
	1	35	898,8754	216,75742	36,63869
Mb	0	7	183,1071	50,31581	19,01759
	1	35	214,0929	42,06705	7,11063

4.10.4. Markır Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Hem çalışma hem de kontrol grubu vakalarında ölçülen belirteç seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

Tablo 13. Kontrol grubunda ölçülen belirteç seviyelerinin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi

		h-FABP	CK-MB	cTnI	Mb
h-FABP	Pearson Correlation	1	-0,106	-0,069	0,175
	Sig. (2-tailed)		0,525	0,682	0,292
	N	38	38	38	38
CK-MB	Pearson Correlation	-0,106	1	-,438(**)	0,207
	Sig. (2-tailed)	0,525		0,006	0,212
	N	38	38	38	38
cTnI	Pearson Correlation	-0,069	-,438(**)	1	-0,046
	Sig. (2-tailed)	0,682	0,006		0,782
	N	38	38	38	38
Mb	Pearson Correlation	0,175	0,207	-0,046	1
	Sig. (2-tailed)	0,292	0,212	0,782	
	N	38	38	38	38

Kontrol grubunda CK-MB ve cTnI seviyeleri arasında ters yönde %43,8'lik bir ilişki olduğu biri arttıkça diğerinin azaldığı belirlenmiş ve "p" değerinin 0.05'ten küçük olması sebebiyle bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.(p=0,006).

Tablo 14. Çalışma grubunda ölçülen belirteç seviyelerinin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi

		h-FABP	CK-MB	cTnI	Mb
h-FABP	Pearson Correlation	1	0,071	-0,188	-0,124
	Sig. (2-tailed)		0,657	0,233	0,433
	N	42	42	42	42
CK-MB	Pearson Correlation	0,071	1	-0,283	-0,014
	Sig. (2-tailed)	0,657		0,069	0,929
	N	42	42	42	42
cTnI	Pearson Correlation	-0,188	-0,283	1	-0,018
	Sig. (2-tailed)	0,233	0,069		0,912
	N	42	42	42	42
Mb	Pearson Correlation	-0,124	-0,014	-0,018	1
	Sig. (2-tailed)	0,433	0,929	0,912	
	N	42	42	42	42

Çalışma grubunda CK-MB ve cTnI seviyeleri arasında ters yönde %28,3'lük bir ilişki olduğu biri arttıkça diğerinin azaldığı görülmektedir (p=0,069).

5. TARTIŞMA

Doğal nedenlere bağlı ölümler içinde kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölümler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ilk sırada yer almaktadır (4-6, 27,29,50). Adli tıp pratiğinde otopsiye alınan vakalar içinde doğal nedenlere bağlı ölümler arasında kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölümler önemli bir yer tutmaktadır (4,7,44).

Kardiyovasküler sistem hastalıklıkları içinde ise iskemik kalp hastalıkları ölüm nedeni olarak en çok kayda geçen hastalık grubudur. Rakamlarla ifade etmek gerekirse doğal nedenlere bağlı ani ölümlerin %90'ının kalp hastalıklarına bağlı olduğu ve bunların da %75-90'ının aterosklerotik koroner arter hastalığı sonucu meydana geldiği ifade edilmektedir (1,2). Bununla birlikte aterosklerotik kalp hastalığına bağlı ölümlerin sadece %25-40 kadarında akut miyokard infarktüsüne dair bulguların saptanabildiği belirtilmektedir (42). Zira infarktüse ait bulguların ortaya çıkabilmesi ve ışık mikroskopik olarak rutin hematoksilen-eozin boyaması ile infarkt alanının tespit edilebilmesi için infarktüs sonrası kişinin 12 saat süreyle hayatta kalması gerektiği belirtilmektedir (39).

Ölümün iskemik hasarın hemen sonrasında erken dönemde-ilk 6 saat- meydana geldiği durumlarda miyokardiyal nekrozun postmortem standart makroskopik veya mikroskobik incelemelerle ortaya konulması genellikle mümkün olmamaktadır (11). Bu sorunu ortadan kaldırabilmek adına postmortem miyokard infarktüsü tanısında kullanılmak üzere farklı yöntemlere duyulan ihtiyaçla birçok araştırma yapılmıştır.

Avrupa ve Amerika Kardiyologlar Birliklerinin (ESC-European Society of Cardiology ve ACC-American College of Cardiology) 2000 yılında vardıkları konsensusta da belirtildiği üzere kardiyak markırların tipik yükseliş ve düşüşleri akut miyokard infarktüsü teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (64). Yaşayan hastalar ve deney hayvanları üzerinde yapılan pek çok çalışma ile miyokardiyal iskemi ve nekrozu göstermede kardiyak belirteçlerin spesifite ve sensitivitelerinin değerlendirildiği, birbirleri ile yapılan kıyaslamalar ile üstünlüklerinin araştırıldığı gözlenmiştir. Üzerinde çalışılan belirteçler arasında kliniklerde ve acil servislerde

AMİ teşhisinde rutin olarak kullanılan kreatin kinaz ve kardiyak spesifitesi yüksek olan CK-MB izoformu ile kardiyak troponinlerin yanı sıra AST (aspartat transaminaz), LDH (laktat dehidrogenaz), enolaz, miyoglobin, miyozin fragmanları (MHC ve MLC), h-FABP, glikojen fosforilaz izoenzim BB (GPBB) gibi temelde hasara uğrayan miyokard dokusundan salınarak dolaşıma katılan ve serum seviyelerinde izlenen artışların infarktüs ile korele olduğu iddia edilen belirteçler yer almaktadır.

Kardiyak hasar göstergeleri arasında günümüzde rutinde miyokard infarktüsü teşhisinde kullanılan troponinler altın standart olarak literatüre geçmiş durumdadır. Kardiyak troponin ölçümünün mümkün olmadığı hallerde iskemik semptomlar veya tipik EKG değişikliklerinden birinin varlığında CK-MB düzeylerinde tipik yükseliş ve düşüş grafiğinin tespiti de AMİ tanısı için yeterli görülmektedir. Miyoglobin kalp dokusuna spesifik olmamakla birlikte rutinde kullanılan belirteçler arasında miyokardiyal nekrozun en erken (< 1 saat) göstergesi olarak kabul görmektedir (107). Miyokard infarktüsünün süperakut fazında serum seviyelerinde yükselme ile birlikte yapılan çalışmalarda miyokard hücresinden deplesyonunun da gösterildiği h-FABP ise erken dönem belirteci olarak miyoglobine oranla kardiyak spesifitesinin de daha yüksek olduğu iddia olunan ve üzerinde çok sayıda çalışma yapılan bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (91, 92, 96, 103).

Klinik tıpta, klinisyen fizik muayene bulgularına ilave olarak ulaşılabilen biyokimyasal kan değerleri de dahil olmak üzere pek çok bilgi sayesinde tanıyı koyabilmekte ya da en azından bazı tanıları ekarte edebilmektedir. Adli tıp uzmanları açısından da postmortem biyokimyasal analizlerin yapılması halinde elde edilecek verilerin en azından bazı vaka gruplarında patolojik durumu değerlendirmede ve ölüm nedenini belirlemede faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bugüne kadar, postmortem dönemde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler ve sonuçların sağlıklı bireylerden ciddi sapmalar göstermesi nedeniyle adli patologların biyokimyasal markırları kullanma konusunda tereddüt ettikleri belirtilmektedir (32). Bununla birlikte bazı yazarlar tarafından postmortem biyokimyasal analiz sonuçlarının fayda sağlayabileceği ve en azından tanıyı destekleyebileceği iddia edilmektedir (60, 73, 109).

Madea ve Mushoff da geniş bir yelpaze şeklinde kanda, serebrospinal sıvı, perikardiyal sıvı, vitröz hümör ve diğer vücut sıvılarında yapılacak postmortem biyokimyasal analizlerin adli tıp pratiğinde karşılaşılan rutin doğal ölümlerin yaklaşık %10'unda sorunları çözmede işe yarayabileceğini belirtmişlerdir (60). Hopster ve arkadaşları da açıklanamayan ani ölümlerde, miyokard infarktüsünden şüphelenilmesine rağmen infarktüse ait patolojik bulguların tespit edilmediği vakalarda, kardiyak markır analizlerinin kontraksiyon band nekrozu tayini ile kombine edildiğinde değerli bilgiler elde edilebileceğini ifade etmişlerdir (31).

Palmiere ve arkadaşları öncelikle postmortem biyokimyaya bakış açımızı güncellememiz gerektiğini ifade etmektedir. Postmortem biyokimyanın yalnızca diğer metodlarla (otopsi, histoloji, immünohistokimya, nöropatoloji, postmortem BT ve anjiyografi gibi) açıklanamayan ölümlerin nedenlerini belirlemeye yönelik bir araştırma yolu olarak görülmekten vazgeçilmesi gerektiği ve ölümle sonuçlanan hastalık sürecini ve eşlik eden koşulları aydınlatmada fayda sağlayabileceği belirtilmektedir (109). Postmortem biyokimyanın otopside elde edilen verileri tamamlayıcı bir disiplin olarak faydalı olacağı düşüncesini paylaşan De La Grandmaison'un ani beklenmedik yetişkin ölümlerinde uygulanmasını önerdiği otopsi protokolünde biyokimyasal analizler de yer almakta ve bunların başında troponinler gelmektedir (38).

Çalışmamızda postmortem biyokimyasal olarak serum kardiyak markır düzeylerinin miyokardiyal infarktüs ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. AMİ sonucu öldüğü düşünülen 42 olgu ile birlikte zorlamalı ölümlerden oluşan ancak göğüs bölgesinde yaralanması bulunmayan ve otopsi sırasında kalp diseksiyonunda koroner arterler de dahil olmak üzere makroskopik patoloji saptanmayan 38 olgunun sol ventriküllerinden alınan kanın santrifüjü ile elde edilen serum örneklerinde CK-MB, cTnI, h-FABP ve miyoglobin düzeyleri analiz edilmiştir. Literatürde bu 4 belirtecin de birlikte çalışıldığı bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Çalışma grubunda yer alan ve ölümün AMİ'ne bağlı olarak meydana geldiği düşünülen grupta yer alan 37'si erkek, 5'i kadın olmak üzere 42 vakanın yaşlarının 33 ile 87 arasında değiştiği gözlenmiştir. İskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümlerle

ilgili literatüre uygun olarak çalışmamızda da erkek cinsiyet hakimiyeti belirgindir (42, 44, 110). Çalışma grubu yaş ortalaması 56,79±15,20 olarak hesaplanmış olup yaş gruplarına bakıldığında en çok vakanın (n:10) 50-60 yaş grubunda yer aldığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 27'si erkek olmak üzere yaşları 7-72 arasında değişen 38 olgu bulunmaktadır. Kontrol grubu yaş ortalaması çalışma grubu yaş ortalamasına kıyasla düşük olduğu gözlenmiştir. Durusu ve arkadaşlarının (112) Diyarbakır Adli Tıp Kurumu'nda travma nedeniyle ölü muayenesi ve otopsi yapılmış olgularda önlenebilir ölüm nedenlerini araştırdıkları çalışmada bulunan yaş ortalamasına çok yakın olduğu görülmektedir. Zorlamalı ölümlerden oluşan kontrol grubunda belirlenen cinsiyet oranlarının da literatür bilgisi ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (112-114).

Yapılan analizler sonucunda her iki grupta da tüm vakalarda ölçülen CK-MB ve cTnI düzeylerinin klinik referans değerlerinin üzerinde olduğu görüldü. Miyoglobin seviyelerine bakıldığında ise çalışma grubunda 2, kontrol grubunda ise 4 vakada ölçülen seviyelerin 110 ng/ml olan üst sınırın altında kaldığı saptandı. Klinik biyokimya rutininde yer almayan h-FABP seviyeleri için bir referans aralık belirlenmemiş olmakla birlikte literatürde farklı çalışmalarda cut-off değerlerinin 5.0 ile 16.8 ng/ml arasında değerler aldığı belirtilmektedir (92). Çalışmamızda ölçülen h-FABP değerlerinin ise çalışma grubunda 0.209- 5.551 ng/ml; kontrol grubunda 0.020 - 9.400 ng/ml değerleri arasında değiştiği görüldü. Çalışma grubunda 1 vakada, kontrol grubunda ise 6 vakada h-FABP düzeyinin 5.0 ng/ml'nin üzerinde olduğu saptandı. Ölüm nedenlerinden bağımsız olarak markır düzeylerinin hemen tüm vakalarda yüksek bulunması bu markır düzeylerinde postmortem yükselme olduğu iddiasını destekler niteliktedir(12, 59).

Çalışmamızda patoloji sonuçlarından ve ölüm nedenlerinden habersiz olarak gerçekleştirilen analizler sonucu çalışma ve kontrol grubu vakalarında belirlenen serum markır seviyeleri karşılaştırıldığında CK-MB, cTnI ve miyoglobin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Pérez-Cárceles ve arkadaşlarının 188 otopsi vakasında serum ve perikardiyal sıvıda CK-MB, cTnI ve miyoglobin ölçümünün postmortem iskemik kalp hastalığı tanısındaki etkinliğini araştırdıkları çalışma sonuçları da bu yönde olup diagnostik gruplar ile serum markır seviyeleri arasında korelasyon saptanmadığı belirtilmiştir

(28). Bununla birlikte Batalis ve arkadaşları miyokard infarktüsü saptanan 5 vaka ile zorlamalı nedenlere bağlı 5 ölüm olgusunda periferik ve santral kan örnekleri ile perikardiyal sıvıda analiz ettikleri CK, CK-MB ve cTnI düzeylerini karşılaştırmışlar ve MI saptanan grupta özellikle femoral kan cTnI düzeyi ile sağ ventrikül ve perikardiyal sıvı CK-MB düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir(12).

Pérez-Cárceles ve arkadaşlarının akut miyokardiyal iskemiyi biyokimyasal olarak değerlendirdikleri bir başka çalışmanın sonucunda ise serum miyoglobin düzeylerinin ölüm nedenleri farklı gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği belirtilmektedir (115).

Balcı ve arkadaşlarının travmatik ve travmatik olmayan ölüm olgularında postmortem biyokimyasal farklılıkları araştırdıkları çalışmada analiz edilen CK-MB düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı belirtilmektedir (116).

Çalışmamızda CK-MB ve miyoglobin seviyeleri açısından elde edilen sonuçların anılan çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bu iki belirteç de miyokard infarktüsü tanısında veya ekarte edilmesinde klinikte faydalı belirteçler olsalar da postmortem vakalarda otoliz ve agoni safhasındaki iskemi nedeniyle ölüm nedeninden bağımsız olarak yükseldikleri düşünülmüştür. Ayrıca kontrol grubu vakalarında izlenen yükselmiş CK-MB ve miyoglobin seviyelerinin bu grupta yer alan vakalarda mevcut iskelet kası hasarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Diaz ve arkadaşlarının postmortem miyokardiyal hasar tespitindeki etkinliklerini araştırmak üzere serum ve perikardiyal sıvıda cTnI, CK-MB ve miyoglobin seviyelerini analiz ettikleri çalışmada da sonuçlar çalışmamıza benzer olup, serum kardiyak seviyeleri açısından ölüm nedenleri farklı gruplar (Mİ, asfiksi, multipl travma) arasında anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir(16).

Zhu ve arkadaşlarının (26) 234 otopsi vakasında postmortem kan ve perikardiyal sıvıda cTnI ve CK-MB seviyelerinin birbirleriyle ve ölüm nedenleri ile arasındaki ilişkileri değerlendirdikleri araştırma sonuçları çalışmamız sonuçları ile karşılaştırıldığında benzerlikler ve farklılıklar bulunduğu görülmüştür. Anılan çalışmada farklı ölüm nedenlerine sahip vakalarda kanda ve perikardiyal sıvıda

yükselmiş olarak bulunan cTnI ve CK-MB düzeylerinin iskemik, hipoksik ve/veya sitotoksik miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu ve ölüm anındaki miyokardiyal hasara bağlı olarak düzeylerin postmortem olarak yükselmeye devam ettiği bildirilmektedir (26). Çalışmamızda ölçülen cTnI ve CK-MB düzeyleri ile ölüm nedenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte özellikle CK-MB seviyelerinde postmortem yükselme eğilimi dikkati çekmiştir. Her iki grupta yükselmiş olarak bulunan CK-MB seviyelerinin agoni safhasında sistemik hipoksi sonucu oluşan diffüz miyokardiyal hücre membranı hasarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Maeda ve arkadaşlarının 257 otopsi vakasında serebrospinal sıvı kardiyak troponin ve CK-MB seviyeleri ile ölüm nedenleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada da ölüm nedeninden bağımsız olarak akut veya subakut ölümlerde CK-MB seviyelerinde yükseklikler izlendiği belirtilmektedir. Anılan çalışmada bu durumun ölüm sürecinde meydana gelen öznel olmayan hipoksik miyokardiyal hasara bağlı olabileceği ifade edilmektedir (14).

Zhu ve arkadaşlarının ölüm nedenleri farklı 210 otopsi olgusunda postmortem idrar miyoglobin seviyelerinin ölüm nedenleri ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada serum miyoglobin seviyelerinin ortalama değerini 208.60 ng/ml olarak bulduklarını belirtmişlerdir (117). Çalışmamızda bulunan ortalama miyoglobin değerlerinin bu çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir. Anılan çalışmada postmortem miyoliz nedeni ile yükseldiği düşünülen miyoglobin seviyelerinin ölüm nedenleri ve postmortem idrar miyoglobin seviyelerinden bağımsız olduğu sonucuna ulaşıldığı belirtilmektedir.

Meng ve arkadaşları fareler üzerinde AMİ oluşturarak plazma h-FABP düzeylerini ve kardiyomiyositlerden h-FABP deplesyonunu değerlendirdikleri çalışmada postmortem interval uzadıkça plazma h-FABP konsantrasyonunda azalma olduğunu, bununla birlikte AMİ oluşturulan grupta postmortem 48 saat sonra ölçülen seviyelerin dahi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (30). Çalışmamızda ise kontrol grubu h-FABP ortalamasının çalışma grubu ortalamasından anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun kontrol grubunu oluşturan vakalarımızın tamamında kas hasarının bulunuşuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Zira h-FABP kalp konsantrasyonunun %10-30'si oranında iskelet kasında da bulunmaktadır (30, 89). Bu nedenle kontrol grubu vakalarımızda

da olduğu gibi kas hasarının bulunduğu ölüm olgularında serum h-FABP düzeyinin yüksek çıkması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Açıkalın ve arkadaşları da çalışmalarında serum kreatinin kinaz seviyelerinde yükselme ile birlikte yanlış pozitif olarak değerlendirilen h-FABP yüksekliğinin de söz konusu olabildiğini göstermişler ve bu yüksekliğin kas hasarının bir göstergesi olduğu görüşünü ifade etmişlerdir (88). Pelsers ve arkadaşları (101) sağlıklı bireylerde yaşa ve cinsiyete bağlı olarak h-FABP seviyelerinde farklılıklar saptadıklarını belirtmekte iseler de çalışmamızda seviyelerin yaşa ve cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Zhu ve arkadaşlarının (26) daha önce de anılan çalışmalarında kalp kanı ve perikardiyal sıvıda ölçülen cTnI/CK-MB oranının ölümden sonra geçen zamandan bağımsız olarak kardiyak miyofibril hasarının tespitinde faydalı olabileceğini belirtmekte iseler de çalışmamızda ölüm nedenleri farklı gruplar arasında bu oran açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu oranın 1,5 ve üzerinde olduğu vaka sayısı çalışma grubunda 35 (%83,3), kontrol grubunda ise 30 (%78,9) olarak belirlenmiş olup oranın 1,5'in üzerinde olduğu saptanan vaka oranları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

İskelet kası hasarına bağlı markır yükseklikleri ayırt etmede faydalı olabileceği öne sürülen miyoglobin/h-FABP oranı bakımından yapılan değerlendirmede çalışma grubunda ortalama miyoglobin/h-FABP oranı 187 olarak hesaplanmış olup kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda bu oranın ortalama değeri 447.1579 olarak hesaplanmıştır. Bu oranın miyokardiyal hasarlarda 2-10 arasında olduğu, iskelet kası hasarlarında ise 20-70 arasında değerler aldığı belirtilmektedir (89). Çalışmamızda ise çalışma grubunda bu oranın tüm vakalarda 10'un üzerinde olduğu ve 17-1173 arasında değerler aldığı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranın 15-9324 arasında olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu oranın her iki grupta da beklenen değerlerin üzerinde bulunmasında, postmortem otolize bağlı miyoglobin düzeylerinde artışa karşılık h-FABP seviyelerinde aynı oranda yükselme olmaması veya h-FABP'nin ölüm sonrası geçen zamana bağlı denatürasyonunun etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışma grubunda postmortem geçen sürelere göre vakalar 0-12 saat, 13-24 saat ve 24 saat sonrası olmak üzere 3 gruba ayrılmış olup ölçülen belirteç düzeylerinin postmortem interval ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde literatürle (28) uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla birlikte vakaların tahmin edilen postmortem intervalleri ile o grupta ölçülen markır ortalamalarının yansıtıldığı grafikler(Grafik 10-18) değerlendirildiğinde; hem çalışma hem de kontrol grubunda vakalar postmortem intervallerine göre gruplandırıldığında bu gruplarda ölçülen markır ortalamalarının özellikle CK-MB ve cTnI açısından farklılıklar gösterdiği izlenmiştir. CK-MB seviyeleri açısından karşılaştırıldığında postmortem interval uzadıkça ortalama değerlerin yükseldiği gözlenmiştir. Bu saptama Zhu ve arkadaşlarının (26) 234 otopsi vakasında kan ve perikardiyal sıvıda cTnI, cTnT ve CK-MB düzeylerini değerlendirdikleri çalışma sonuçları ile uyumludur. Bununla birlikte anılan çalışmanın aksine çalışmamızda hem çalışma hem de kontrol grubunda özellikle postmortem intervalin 24 saati aştığı vakalarda ölçülen cTnI ortalama değerlerinin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir.

Miyoglobin seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede ise postmortem interval ile değişim grafiklerinin çalışma ve kontrol grubunda farklılıklar gösterdiği izlenmiştir(Grafik 10-18). Miyoglobin değerlerinin çalışma grubunda postmortem intervalin 12-24 saat arasında olduğu grupta 0-12 saatlik gruba göre hafif yüksek olduğu, bununla birlikte 24 saat sonrası intervale sahip grupta ise ölçülen değerlerin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Kontrol grubunda ise postmortem interval uzadıkça hesaplanan ortalama değerlerin yükseldiği gözlenmiştir. Çalışmamızda serum h-FABP seviyelerinde postmortem interval uzadıkça izlenen değişikliklere baktığımızda hem çalışma hem de kontrol grubunda miyoglobinle benzer değişiklikler gösterdiği göze çarpmaktadır.

Gruplar içi markır seviyelerinin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirildiği Pearson korelasyon testinde CK-MB ile cTnI seviyeleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda bu iki markır düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç postmortem kardiyak markır düzeylerinin birbirleriyle korelasyonunun değerlendirildiği çalışma sonuçlarına (26, 73) ters düşmektedir. Zira bu çalışmalarda cTnI, CK-MB ve

miyoglobin seviyeleri arasında değişen oranlarda olmakla birlikte pozitif korelasyonlar tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda postmortem intervallerine göre yapılan gruplandırmada postmortem interval arttıkça CK-MB düzeylerinde bir artış eğilimi söz konusu iken cTnI düzeylerinde ise her iki grupta ölümden sonra geçen sürenin 24 saati aştığı vakalarda cTnI düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumun bir sonucu olarak da çalışmamızda CK-MB ve cTnI düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu negatif korelasyonun aydınlatılması için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışma grubunda yer alan vakalar otopsi bulguları ve histopatolojik tetkik sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde 4 alt gruba ayrılmış olup bu gruplarda yer alan vaka sayı ve oranları ile ilgili veriler grafik 4'de verilmiştir. Vakaların 11 tanesinde histopatolojik olarak AMİ bulguları tespit edildiği belirtilmiştir. Geri kalan 31 vakada ise akut miyokardiyal nekroza ait bulgu saptanmamış ancak bu vakaların 28 tanesinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda koroner arter lümenlerinde orta ve ileri derecede koroner ateroskleroza eşlik eden ve geçirilmiş miyokard infarktüsüne işaret eden interstisyel ve perivasküler fibrozis alanları ile birlikte yer yer hipertrofik kas lifleri ve konjesyon saptandığı belirtilmiştir. Geri kalan 3 vakada ise orta ve ileri derecede koroner ateroskleroz bulunmasına karşılık öznel olmayan konjesyon bulgusu dışında histopatolojik bulguya rastlanmadığı belirtilmektedir. Çalışma grubunda histopatolojik tetkik sonuçlarına göre ayrılan alt gruplar arasında ölçülen serum markır ortalama düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Vargas ve arkadaşlarının (13) hastanede ölen ve otopsiye alınan 53 vakada postmortem serum cTnI seviyeleri ile miyokardda saptanan histopatolojik bulguları karşılaştırdıkları çalışmada vakaların saptanan patolojik bulgulara göre gruplara ayrıldığı görülmüştür. İlk grupta iskemik olmayan kalp hastalıkları, ikinci grupta yeni geçirilmiş Mİ olguları, üçüncü grupta kronik iskemik kalp hastalığı (en az 1 ana koroner arterde %75 ve üzeri stenoz) saptanan olgular ve son grupta ise kalpte histopatolojik bulgu saptanmayan vakaların yer aldığı görülmüştür. Tüm vakalarda periferik kandan (femoral ven) elde edilen serum cTnI seviyelerinin yükselmiş olduğu belirtilmektedir. Seviyeler ile yeni geçirilmiş Mİ veya kronik iskemik kalp hastalığı arasında korelasyon saptanmadığı, aynı zamanda seviyelerin postmortem

interval ve kardiyopulmoner resusitasyon öyküsü ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadığı ifade edilmektedir. Histopatolojik olarak kardiyak patoloji saptanmayan ancak ölümlerinin iskeminin indüklediği aritmi sonucu meydana geldiği düşünülen 5 vakanın yer aldığı grupta da yüksek c TnI seviyeleri ölçüldüğü görülmüş ve bu vakaların ışık mikroskopik değişikliklerin ortaya çıkmasına yetecek kadar uzun yaşamamış olan AMİ vakaları olduğu iddia edilmiştir. Çalışmamızda da histopatolojik tetkik bulguları ile markır düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ahmad ve arkadaşları yaşları 21-58 arasında değişen tamamı erkek 66 akut kardiyak ölüm vakası üzerinde yaptıkları çalışmada(110); 52 vakada orta ve şiddetli ateroskleroz saptadıklarını, 37 vakada ise trombüs ile koroner arterin oklüze halde bulunduğunu belirtmişlerdir. 9 vakada ise trombüse rastlanmadığını ancak koroner arterlerde kritik derecede daralma tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ani kardiyak ölümlerde trombüs saptanma oranı ile diğer araştırmalara bakıldığında Crawford ve arkadaşlarının %64, James ve arkadaşlarının ise %62 oranında trombüs tespit ettikleri belirtilmektedir (110). Çalışmamızda ise yalnızca 3 vakada (%7,1) trombüs saptanmıştır.

Otopsi sırasında kalp diseksiyonunda miyokard dokusu ve koroner arterlerin makroskopik incelenmesinde vakaların %66,7'sinde (n:28) sedefi renkte nedbe sahaları (Grafik 8) izlendiği belirlenmiştir. Vakaların 3 tanesinde konjesyon haricinde makroskopik patolojiye rastlanmadığı belirtilmiştir. Reinfüzyona bağlı miyokard hasarına işaret eden hemorajik görünümün 19 vakada izlendiği belirlenmiştir. Çalışma grubunda yalnızca 3 vakada koroner arter lümeninde makroskopik olarak trombüs izlendiği ancak yapılan histopatolojik incelemede AMİ bulguları saptanmadığı, bununla birlikte 3 vakada da geçirilmiş iskemiye (Mİ) sekonder yaygın fibrozis alanları gözlenmiştir. Saptanan patolojik bulgulara göre yapılan değerlendirmede markır düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Nitekim Zhu ve arkadaşlarının çalışma sonuçları da bu yönde olup, cTnI ve CK-MB seviyelerinin kalp ağırlığı, koroner darlık derecesi, koroner trombüs ve mikroskopik patolojik bulgulardan bağımsız olduğu bildirilmiştir(26).

Çalışmamızda iskemik kalp hastalığı sonucu öldüğü kararına varılan olguların biri hariç (minimal intimal kalınlaşma) tamamında değişen derecelerde koroner ateroskleroz saptanmıştır. 28 vakada (%66.7) koroner arter darlık oranının kritik oran olan %75'in üzerinde olduğu belirlenmiştir. Literatür verilerine benzer şekilde markır düzeyleri ile yaş, cinsiyet, kalp ve akciğer ağırlıkları, koroner arter darlık oranları ve histopatolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (26).

Beklendiği üzere çalışma grubu kalp ve akciğer ağırlığı ortalamaları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup çalışma grubu kalp ağırlığı ortalaması 480.29±99.33 gr olarak hesaplanmıştır.

Kardiyopulmoner resusitasyon uygulamasının markır düzeyleri üzerindeki etkisinin istatistiksel değerlendirmesinde literatür bilgisi ile uyumlu olarak hiçbir grupta CPR ile markır düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (13, 26, 28, 118).

Maeda ve arkadaşlarının postmortem biyokimyanın ölüm nedenini saptamada önemine dair kaleme aldıkları derlemede miyokardiyal belirteçlerde postmortem yükselme beklendiğini belirtmişlerdir (20). Zira iskemiye bağlı olarak gelişen minör hasarlar hücre zarı geçirgenliğinde artışa neden olarak birçok hücre içi molekülün dolaşıma katılmasına neden olmakta ve postmortem otoliz de bu duruma katkıda bulunmaktadır (108). Ribeiro-Silva ve arkadaşlarının da ifade ettiği üzere perimortem olarak uygulanan kardiyak masajın ve postmortem sitolizin de katkısıyla agoni safhasında ortaya çıkan sistemik hipoksiye bağlı olarak miyokard dokusunda lokal veya genel değişiklikler ortaya çıkmakta ve izlenen bu değişiklikler AMİ'nü simüle etmektedir (59). Esas olarak postmortem AMİ tanısında kullanılan immünohistokimyasal yöntemlerin bir dezavantajı olarak kayda geçen bu durum postmortem biyokimyasal analizler için de geçerli gibi görünmektedir. Zira ölüm nedeninden bağımsız olarak tüm olgularda değişen oranlarda olmakla birlikte ortaya çıkan miyokardiyal iskeminin bir sonucu olarak serum markır seviyelerinde yükselme tespit edilebilmektedir. Ayrıca hipertermi, madde bağımlılığı ve karbonmonoksit intoksikasyonu gibi farklı mekanizmalar sonucu miyokardiyal hasara neden olan durumlarda da miyokardiyal markır seviyelerinde yükseklik saptandığı bildirilmektedir (119, 120).

Batalis ve arkadaşlarının AMİ tespitinde postmortem kardiyak markırların rolünü araştırdıkları çalışmada da belirtildiği üzere postmortem otoliz ve hemolize bağlı olarak postmortem kardiyak markır konsantrasyonlarında seviyelerin premortem seviyelerin üzerine çıktığı öngörülmektedir. Anılan çalışmada ölçülen cTnI, CK ve CK-MB seviyelerinin hem çalışma hem de kontrol grubunda referans aralık limit değerinin üstünde olduğu belirlenmiştir (12).

Stewart ve arkadaşlarının perikardiyal sıvıda enzim analizleri yaparak postmortem miyokardiyal hastalık teşhisine katkısını değerlendirdikleri çalışmada zorlamalı ölüm vakalarında şiddetli fiziksel veya emosyonel strese bağlı olarak markır seviyelerinin yükselebileceği bildirilmektedir (121). Bu durumun kateşolaminerjik aktiviteye bağlı olarak meydana gelen stres kardiyomiyopatisinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (122). Çalışmamızda da zorlamalı ölümlerden oluşan kontrol grubu vakalarına ait markır seviyelerinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür.

Kardiyak belirteçlerin postmortem araştırmalarda perikardiyal sıvıda çalışılmasının seruma kıyasla daha avantajlı olduğu belirtilmektedir (15, 39). Bu görüşü destekleyen çalışmalardan biri de Pérez-Cárceles ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada farklı vücut sıvılarında analiz edilen total CK, CK-MB, LDH ve miyozin seviyeleri histopatolojik verilerle karşılaştırılmış ve en yüksek konsantrasyonların miyokardiyal iskemiye ait morfolojik bulguların izlendiği vakalara ait perikardiyal sıvı örneklerinde saptandığı bildirilmiştir (115). Buna karşılık kalp hastalığına bağlı ölüm olgularının da bulunduğu farklı ölüm nedenlerine sahip 138 olguda perikardiyal sıvı CK-MB ve LDH seviyelerinin ölçüldüğü bir başka çalışmada kalp hastalığına bağlı ölümler ile diğer ölüm olguları arasında bu iki enzim açısından da anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmektedir (123).

Pérez-Cárceles ve arkadaşları bir başka çalışmalarında da ölüm nedenleri farklı (AMİ, multipl travma, asfiksi, diğer doğal ölümler) 188 kadavradan alınan serum ve perikardiyal sıvı örneklerinde CK-MB, miyoglobin ve cTnI düzeylerini belirlemişler ve AMİ sonucu ölen vakalara ait perikardiyal sıvı örneklerinde tüm markırlarda anlamlı yükseklikler tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmada postmortem interval ile markır seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

sonucunda çalışmamızda da olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (28).

6. SONUÇLAR

Yaşa ve cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalarda vakaların tümünde dört markır açısından da düzeylerin bu değişkenlerden bağımsız olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grupları yaş ortalamalarına bakıldığında sonuçların literatüre uygun olduğu görülmüş ve çoğunluğunu kesici delici alet yaralanması ile ateşli silah yaralanmasına bağlı ölümlerin oluşturduğu kontrol grubunda yaş ortalamasının çalışma grubuna kıyasla düşük olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda patoloji sonuçlarından ve ölüm nedenlerinden habersiz olarak gerçekleştirilen analizler sonucu çalışma ve kontrol grubu vakalarında belirlenen markır seviyeleri karşılaştırıldığında CK-MB, cTnI ve miyoglobin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda kontrol grubu h-FABP ortalamasının çalışma grubu ortalamasından anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun kontrol grubunu oluşturan vakalarımızın tamamında kas hasarının bulunuşuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ölçülen cTnI ve CK-MB düzeyleri ile ölüm nedenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte özellikle CK-MB seviyelerinde postmortem yükselme eğilimi dikkati çekmiştir. Her iki grupta yükselmiş olarak bulunan CK-MB seviyelerinin agoni safhasında sistemik hipoksi sonucu oluşan diffüz miyokardiyal hücre membranı hasarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Ölçülen serum markır düzeylerinin birbirleriyle korelasyonunun değerlendirilmesinde CK-MB ve cTnI düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu, diğer markır düzeyleri arasında ise anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır.

Kalp kanı ve perikardiyal sıvıda ölçülen cTnI/CK-MB oranının ölümden sonra geçen zamandan bağımsız olarak kardiyak miyofibril hasarının tespitinde faydalı olabileceği belirtilmekte ise de çalışmamızda ölüm nedenleri farklı gruplar arasında bu oran açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Benzer şekilde miyokardiyal hasar ile iskelet kası hasarına bağlı markır yükseklikerinin ayrırdedilmesinde kullanılabileceği öne sürülen miyoglobin/h-FABP oranları açısından da çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş ve her iki grupta da bu oranın beklenen değerlerin oldukça üzerinde olduğu görülmüştür.

Hem çalışma hem de kontrol grubunda vakalar postmortem intervallerine göre gruplandırıldığında bu gruplarda ölçülen markır ortalamalarının özellikle CK-MB ve cTnI açısından farklılıklar gösterdiği izlenmiştir. CK-MB seviyeleri açısından karşılaştırıldığında postmortem interval uzadıkça ortalama değerlerin yükseldiği gözlenmiştir. Çalışmamızda ölçülen cTnI seviyelerinde postmortem interval uzadıkça özellikle 24 saati aşan vakalarda belirgin olarak ortalama değerlerde düşüş dikkati çekmektedir.

Miyoglobin değerlerinin çalışma grubunda postmortem intervalin 12-24 saat arasında olduğu grupta 0-12 saatlik gruba göre hafif yüksek olduğu, bununla birlikte 24 saat sonrası intervale sahip grupta ise ölçülen değerlerin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Kontrol grubunda ise postmortem interval uzadıkça hesaplanan ortalama değerlerin yükseldiği gözlenmiştir. Çalışmamızda serum h-FABP seviyelerinde postmortem interval uzadıkça izlenen değişikliklere baktığımızda hem çalışma hem de kontrol grubunda miyoglobinle benzer değişiklikler gösterdiği göze çarpmaktadır.

Çalışma grubunda histopatolojik tetkik sonuçlarına göre ayrılan alt gruplar arasında ölçülen serum markır ortalama düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda iskemik kalp hastalığı sonucu öldüğü kararına varılan olguların biri hariç (minimal intimal kalınlaşma) tamamında değişen derecelerde koroner ateroskleroz saptanmıştır. Koroner arter darlık oranı da dahil olmak üzere saptanan patolojik bulgulara göre yapılan değerlendirmede markır düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışma grubu kalp ve akciğer ağırlığı ortalamaları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup çalışma grubu kalp ağırlığı ortalaması 480.29±99.33 gr olarak hesaplanmıştır. Kardiyopulmoner resusitasyon

uygulamasının markır düzeyleri üzerindeki etkisinin istatistiksel değerlendirmesinde literatür bilgisi ile uyumlu olarak hiçbir grupta CPR ile markır düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

Literatürde de belirtildiği üzere kardiyak markırların tipik yükseliş ve düşüşleri akut miyokard infarktüsü teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. Klinik tıpta, klinisyen fizik muayene bulgularına ilave olarak ulaşılabilen biyokimyasal kan değerleri de dahil olmak üzere pek çok bilgi sayesinde tanıyı koyabilmekte ya da en azından bazı tanıları ekarte edebilmektedir. Ancak infarktüse ait bulguların ortaya çıkabilmesi ve ışık mikroskopik olarak rutin hematoksilen-eozin boyaması ile infarkt alanının tespit edilebilmesi için infarktüs sonrası kişinin en az 6-12 saat süreyle hayatta kalması gerekmektedir (11, 32, 39).

Her ne kadar çalışmamızın sonuçları miyokard infarktüsü tanısında postmortem biyokimyasal analizlerin ayırd edici olmadığına işaret etse de postmortem biyokimyasal değerlendirmelerin tanıya katkılarının değerlendirilebilmesi ve güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi için postmortem intervalleri daha kısa olan ve net olarak bilinen vakalar seçilerek, ölüm nedenleri yelpazesinin genişletildiği, vaka sayılarının arttırıldığı ve analizlerin farklı vücut sıvılarında ve farklı postmortem intervallerde tekrarlandığı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Kardiyak Kökenli Ölüm Düşünülen Olgularda İskemi ve Miyokard İnfarktüsü ile Postmortem Biyokimyasal Markırlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de doğal ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalıkları ilk sırada yer almakta ve adli tıp pratiğinde doğal ölümler içinde önemli bir yer tutmaktadır. Akut miyokard infarktüsü iskemik kalp hastalıkları içinde tek başına en sık görülen ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfarktüsün ardından süperakut fazda gerçekleşen ölümlerde histopatolojik olarak ölüm nedeninin tespitinde yaşanan sıkıntılar araştırmacıları postmortem kardiyak hasar göstergelerinin tanıda kullanılabilirliğini sorgulamaya yöneltmiştir.

Çalışmamızda kardiyak kökenli ölüm düşünülen çalışma grubu olguları ile zorlamalı ölümlerden oluşan kontrol grubu vakalarında biyokimyasal kardiyak hasar göstergeleri olarak bilinen CK-MB, cTnI, miyoglobin ve h-FABP düzeylerini karşılaştırmak ve ölçülen markır seviyeleri ile miyokardiyal infarkt arasındaki ilişkiyi değerlendirmek hedeflenmiştir. Bu amaçla Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde otopsisi yapılan olgulardan 01.05.2011 tarihinden itibaren kriterlere uygun olarak seçilen olgular çalışma ve kontrol grubu olarak iki grup halinde belirlenmiştir. Çalışma grubu olarak akut miyokard infarktüsü sonucu öldüğü düşünülen 42 olgu seçilmiş olup kontrol grubu olarak ise; göğüs bölgesine travma almadığı belirlenen ateşli silah, kesici-delici alet yaralanması veya künt kafa travmasına bağlı ölen 38 olgu seçilmiştir. Postmortem intervalin 72 saati aştığı düşünülen vakalardan kan örneği alınmamıştır. Alınan kan örnekleri kısa zaman içinde santrijüj edilerek serumları ayrılmış ve bu serumlar analiz edilinceye kadar dondurularak saklanmıştır. Dondurulmus örnekler oda ısısında çözülmüş ve serum CK-MB, cTnI, miyoglobin ve h-FABP düzeyleri kantitatif olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda patoloji sonuçlarından ve ölüm nedenlerinden habersiz olarak gerçekleştirilen analizler sonucu çalışma ve kontrol grubu vakalarında belirlenen markır seviyeleri karşılaştırıldığında CK-MB, cTnI ve miyoglobin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. H-FABP ortalamasının ise kontrol grubunda çalışma grubu ortalamasından anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasında kontrol grubunu oluşturan vakalarımızın tamamında kas hasarının bulunuşunun etkili olduğu düşünülmüştür. Çalışma grubunda histopatolojik tetkik sonuçlarına göre ayrılan alt gruplar arasında ölçülen serum markır ortalama düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kardiyopulmoner resusitasyon uygulamasının markır düzeyleri üzerindeki etkisinin istatistiksel değerlendirmesinde literatür bilgisi ile uyumlu olarak hiçbir grupta CPR ile markır düzeylerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İskelet kası hasarına bağlı kardiyak markır yükseklikelerini ekarte etmede faydalı oldukları iddia olunan cTnI/CK-MB oranı ile miyoglobin/h-FABP oranları açısından çalışma ve kontrol gruplarında elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit

edilmemiştir. Ayrıca her iki grupta da markır düzeylerinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda çalışma ve kontrol gruplarına ait CK-MB, cTnI ve miyoglobin düzeylerinin karşılaştırılmasında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte postmortem biyokimyasal değerlendirmelerin tanıya katkılarının değerlendirilebilmesi ve güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi için ölüm nedenleri yelpazesinin genişletildiği, vaka sayılarının arttırıldığı ve analizlerin farklı vücut sıvılarında ve farklı postmortem intervallerde tekrarlandığı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Adli tıp, kalp-tipi yağ asidi-bağlayıcı protein, kardiyak ölüm, kardiyak troponin I, kreatin kinaz MB, miyoglobin, postmortem.

SUMMARY

Evaluation Of The Relationship Between Ischemia And Myocardial Infarction In The Cases Resulted In Death Considered As Cardiac Based And Postmortem Biochemical Markers

As all over the world, ischemic heart diseases take place on the top among natural causes of death in our country, as well and have a significant value among natural deaths in the practice of forensic medicine. In ischemic heart diseases, acute myocardial infarction emerges as the most common cause of death by itself. Within the deaths occurred in superacute phase subsequent to the infarction, the problems experienced in the histopathological detection of causes of death have inclined researchers to examine the utility of post-mortem cardiac injury markers in diagnosis.

In our study, it was aimed to compare the CK-MB, cTnI, myoglobin and h-FABP levels known as biochemical cardiac injury markers in control group cases formed by forced deaths, and in study group cases which were thought to be based on cardiac-dependent death, and to evaluate the relation between the measured marker levels and myocardial infarct. For this purpose, since 1 May 2011, the cases selected from the ones autopsied at Ankara Forensic Medicine Institution, Morgue Specialization Department in accordance with the criteria have been identified as two groups consisting of the control and the study group. Whereas 42 cases which were thought to have died of acute myocardial infarction were chosen as study group, 38 cases were selected for the control group and it was determined that these cases died because of firearm or sharp object injuries or obtuse head trauma without suffering from a trauma in the chest area. Blood sample was not obtained from the cases whose post-mortem intervals were considered to have exceeded 72 hours. Blood samples taken were divided into serums by being centrifuged in a short span of time and these serums had been kept frozen until they were analyzed. Frozen samples were thawed at room temperature and the serum CK-MB, cTnI, myoglobin and h-FABP levels were quantitatively specified.

As a consequence of the analysis carried out without knowing the causes of death and pathological results, when the marker levels defined in the cases belonging to the control and study groups were compared, a statistically significant difference was not detected in terms of the CK-MB, cTnI and myoglobin values between the two groups. On the other hand, it was ascertained that the average value of h-FABP in the control group was meaningfully higher than the study group. In the occurrence of this result, it was considered to be influential that all of the cases forming the control group had muscle injuries. For the study group, a statistically significant difference was not found in the comparison of the average serum marker levels measured in sub-groups which were separated according to the histopathological examination results. Within the scope of the statistical evaluation of the effect of cardiopulmonary resuscitation on the marker levels, in line with the literature, a significantly meaningful relationship was not determined in between the marker levels and CPR in any of the groups. The cTnI/CK-MB and myoglobin/h-FABP

proportions which are alleged to be useful in order to eliminate the elevations of the cardiac markers dependent on skeletal muscle injury did not indicate a significant difference between the groups when the results obtained from the control group and the study group were compared. Furthermore, it was found out that the marker levels were independent of age and gender in both groups.

In our study, the results were not found statistically significant in consequence of the comparison of post-mortem CK-MB, cTnI and myoglobin levels belonging to study and control groups. Nevertheless, so as to be able to evaluate the contributions of post-mortem biochemical examinations to diagnosis and to reach reliable results, more studies need to be performed, in which the spectrum of causes of death is expanded, the number of the cases is increased and the analysis are repeated in different body fluids and at different post-mortem intervals.

Key Words: Forensic medicine, heart-type fatty acid-binding protein, cardiac death, cardiac troponin, MB creatine kinase, myoglobin, postmortem.

KAYNAKLAR

1- Dolinak D, Matshes E, Lew E. Forensic Pathology Principles and Practice. California 2005: 71- 95.

2- DiMaio VJ, DiMaio D. Forensic Pathology. Second Edition, Florida 2001: 43-58.

3- Koç S. Otopsiler ile İlgili Dünyada ve Türkiye'deki Güncel Durum. Turkiye Klinikleri Adli Tıp Dergisi, 2012;9(2):80-86.

4- Pakiş I, Karayel F, Akçay Turan A, Koç S, İnanıcı MA. 1998-2002 Yıları Arasında İstanbul'daki Erişkin Otopsilerinin Histopatolojik İncelenmesi. Van Tıp Dergisi 2008; 15 (1):1-6.

5- Akar T, Demirel B, Bildik F. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde bir yıl içerisinde meydana gelen ölümlerin değerlendirilmesi. Gazi Tıp Dergisi, 2007;18 (4): 177-181.

6- Christiansen LR, Collins KA. Natural death in the forensic setting. A study and approach to the autopsy. American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2007; 28(1): 20-23.

7- Cantürk N, Cantürk G, Özdeş T, Dağalp R. Ankara'da 2004-2006 yılları arasında otopsisi yapılan yaşlı ölümleri. Türk Geriatri Dergisi 2009; 12(4):165-169.

8- İnanici MA, Birgen N, Aksoy ME, Alkan N, Batuk G, Polat O. Medico-legal death investigations and autopsies in İstanbul, Turkey. Journal of Clinical Forensic Medicine 1998; 5: 119-123.

9- Editör Mocan Kuzey G. Yrd. Editörler: Özdamar ŞO, Zergeroğlu S. Temel Patoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 2007, 289-339.

10- Raza-Ahmad A. Fibrinogen: a diagnostic marker for early ischemia. Biotechnic and Histochemistry 1994; 69 (5): 268-271.

11- Campobasso CP, Dell'Erba AS, Addante A, Zotti F, Marzullo A, Colonna MF. Sudden cardiac death and myocardial ischemia indicators. A comparative study of four immunohistochemical markers. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 2008; 29: 154-161.

12- Batalis NI, Marcus BJ, Papadea CN, Collins KA. The role of postmortem cardiac markers in the diagnosis of acute myocardial infarction. Journal of Forensic Sciences. 2010; 55 (4): 1088- 1091.

13- Vargas SO, Grudzien C, Tanasijevic MJ. Postmortem cardiac troponin-I levels predict intramyocardial damage at autopsy. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2008; 26: 132-137.

14- Maeda H, Michiue T, Zhu BL, Ishikawa T, Quan L. Analysis of cardiac troponins and creatine kinase MB in cerebrospinal fluid in medicolegal autopsy cases. Legal Medicine 2009; 11: 266-268.

15- Osuna E, Pérez-Cárceles MD, Alvarez MV, Noguera J, Luna A. Cardiac troponin I (cTn I) and the postmortem diagnosis of myocardial infarction. International Journal of Legal Medicine 1998;111:173–176.

16- Martinez Diaz F, Rodriguez-Morlensin M, Péréz-Cárceles MD, Noguera J, Luna A, Osuna E. Biochemical analysis and immunohistochemical determination of cardiac troponin for the postmortem diagnosis of myocardial damage. Histology and Histopathology Cellular and Molecular Biology. 2005;20: 475–481.

17- Zhu BL, Ishida K, Taniguchi M, Quan L, Oritani S, Tsuda K, Kamikodai Y, Fujita MQ, Maeda H. Possible postmortem serum markers for differentiation between fresh-, saltwater drowning and acute cardiac death: a preliminary investigation. Legal Medicine 2003; 5: 298–301.

18- Michaud K, Augsburger M, Donzé N, Sabatasso S, Faouzi M, Bollmann M. Mangin P. Evaluation of postmortem measurement of NT-proBNP as a marker

for cardiac function. International Journal of Legal Medicine 2008; 122: 415–420.

19- Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part II. International Journal of Legal Medicine 2012; 126: 199-215.

20- Maeda H, Zhu BL, Ishikawa T, Quan L, Michiue T. Significance of postmortem biochemistry in determining the cause of death. Legal Medicine 2009; 11: 46-49.

21- Quan L, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Yoshida C, Chen JH, Komatsu A, Azuma Y, Sakoda S, Zhu BL, Maeda H. Analyses of cardiac blood cells and serum proteins with regard to cause of death in forensic autopsy cases. Legal Medicine 2009; 11: 297–300.

22- Sato H, Kita T, Tanaka T, Kasai K, Tanaka N. Marker of death from hemorrhagic shock. Legal Medicine 2009; 11: 241-243.

23- Quan L, Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Zhao D, Li DR, Ogawa M, Maeda H. POstmortem serum erythropoietin levels in establishing the cause of death and survival time at medicolegal autopsy. International Journal of Legal Medicine 2008; 122: 481-487.

24- Kır MZ. Postmortem interval tahmininde kardiyak troponin I'nın marker olarak değeri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.

25- Luna A. Is postmortem biochemistry really useful? Why is it not widely used in forensic pathology? Legal Medicine 2009; 11: 27–30.

26- Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Bessho Y, Kamikodai Y, Tsuda K, Okazaki S, Maeda H. Postmortem cardiac troponin I and creatine kinase MB levels in the blood and pericardial fluid as markers of myocardial damage in medicolegal autopsy. Legal Medicine 2007; 9: 241-250.

27- Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Kamikodai Y, Tsuda K, Okazaki S, Maeda H. Postmortem cardiac troponin T levels in the blood and pericardial fluid. Part 2: Analysis for application in the diagnosis of sudden cardiac death with regard to pathology. Legal Medicine 2006; 8: 94–101.

28- Péréz-Cárceles MD, Noguera J, Jimenez JL, Martinez P, Luna A, Osuna E. Diagnostic efficacy of biochemical markers in diagnosis postmortem of ischemic heart disease. Forensic Science International 2004;142:1–7.

29- Martinez-Sanchez MC, Rodriguez-Vicente C. Sudden death: correlation histopathological and biochemical. Forensic Science International 2004; 146: 31-32.

30- Meng X, Ming M, Wang E. Heart fatty acid binding protein as a marker for postmortem detection of early myocardial damage. Forensic Science International 2006; 160: 11-16.

31- Hopster DJ, Milroy CM, Burns J, Roberts NB. Necropsy study of the association between sudden cardiac death, cardiac isoenzymes and contraction band necrosis. J Clin Pathol 1996; 49: 403-406.

32- Uemura K, Shintani-Ishida K, Saka K, Nakajima M, Ikegaya H, Kikuchi Y, Yoshida K (2008) Biochemical blood markers and sampling sites in forensic autopsy. Jornal of Forensic and Legal Medicine 2008; 15: 312-317.

33- Candan İ, Oral D. Kardiyoloji. Antıp AŞ Yayınları, Ankara 2002: 591-601, 690-695, 710-713.

34- Polat O. Adli Tıp. 2. Basım, İstanbul 2001: 28-32.

35- Bilge Y. Adli Tıp. Ankara 2008: 136-140.

36- Saukko P, Knight B. Knight's Forensic Pathology. London 2004: 492-520.

37- Ekerbicer N, Zeyfeoglu Y. Akut Ölümlerin Patofizyolojisi. Türkiye Klinikleri, Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi, 2006; 2(50): 79-86.

38- G.L. de la Grandmaison. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? Forensic Science International 2006; 156: 138–144.

39- Yorulmaz AC. Ani Beklenmedik Doğal Ölümler. İçinde: Adli Tıp Ders Kitabı. İstanbul Üniversite Yayın No: 4898, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No:281, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul 2011: 129-143.

40- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovascular Research 2001; 50: 290-300.

41- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald EB. A Textbook of Cardioascular Medicine (Braunwald Kalp Hastalıkları). Çeviri Ed: Aslanger E, Şirinoğlu I. Nobel Kitabevi, 2008. Cilt 1: 865-887, Cilt 2: 1132-1134.

42- Fragkouli K, Vougiouklakis. Sudden cardiac death: An 11-year postmortem analysis in the region of Epirus, Greece. Pathology-Research and Practice 2010; 206: 690-694.

43- Yağmur F, Din H. Kayseri ilinde 2007 yılında adli ölü muayenesi ve otopsileri yapılan olguların değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi 2009; 23(2): 18-24.

44- Özyılmaz F, Azmak D, Altaner Ş, Şeker V, Kutlu AK. Adli otopsilerde doğal ölüm nedenlerinin araştırılması (1984-1987). Patoloji Bülteni 2001; 18(1): 7-9.

45- Çöloğlu AS. Ani Doğal Ölümler. İçinde: Soysal Z, Çakalır C. (Eds): Adli Tıp Cilt I. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, Rektörlük No: 4165, Fakülte No: 224, İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul; 1999: 175-182.

46- Soysal Z, Eke SM, Çağdır AS.(Eds): Adli Otopsi Cilt II-III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, Rektörlük No: 4164, Fakülte No: 223, İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul; 1999: 623-658, 1129-1133.

47- Polat O, İnanıcı MA, Aksoy ME. Adli Tıp Ders Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1997: 53-59.

48- Cohle SD, Sampson BA. The negative autopsy. Sudden cardiac death or other? Cardiovascular Pathology 2001; 10: 271-274.

49- Runge MS, Ohman M. Netter'in Kardiyolojisi. Çeviri Ed: Buğdacı MS. Nobel Tıp Kitabevi,2008:86-89, 221-229.

50- Gallagher PJ. The pathological investigation of sudden cardiac death. Current Diagnostic Pathology 2007; 13: 366-374.

51- Oliva A, Pascali VL. Sudden cardiac death in forensic pathology. In: Brugada R (Editor): Clinical Approach to Sudden Cardiac Death Syndromes. Springer-Verlag London Limited, 2010: 91-110.

52- Spıtz WU. Medicolegal İnvestigation of Death. Third Edition, Illınois 1993:50-63, 137-153, 640-657.

53- Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, van der Wal A. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. Virchows Arch 2008; 452: 11-18.

54- Ellingsen CL, Hetland Ø. Serum concentrations of cardiac troponin T in sudden death. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2004; 25(3): 213-215.

55- McVie JG. Postmortem detection of inapparent myocardial infarction. Journal of Clinical Pathology 1970; 23: 203-209.

56- Ouyang J, Guzman M, Desoto-Lapaix F, Pincus MR, Wieczorek R. Utility of desmin and a Masson's trichrome method to detect early acute myocardial infarction in autopsy tissues. Int J Clin Exp Pathol 2010; 3(1): 98-105.

57- Ferreira MAS, Owen HE, Howie AJ. High prevalence of acute myocardial damage in a hospital necropsy series, shown by C9 immunohistology. J Clin Pathol 1998; 51: 548-551.

58- Dettmeyer RB. Forensic Histopathology. Berlin Heidelberg 2011; 241- 282.

59- Riberio Silva A, Martin CCS, Rossi MA. Is immunochemistry a useful tool in the postmortem recognition of myocardial hypoxia in human tissue with no morphological evidence or necrosis? The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2002; 23 (1): 72-77.

60- Madea B, Musshoff F. Postmortem biochemistry. Forensic Science International 2007; 165: 165-171.

61- Kumar V, Catron RS, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji. 7. Edisyon. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003: 11–20.

62- Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. Cardiovascular Pathology 2001; 10: 275-282.

63- Hamm CW. Acute coronary syndromes. The diagnostic role of troponins. Thrombosis Research 2001; 103: 63-69.

64- Enar R. Kanıta Dayalı Akut Miyokard İnfarktüsü Kitabı. Nobel Kitabevi, 2005. Cilt 1: 32-49, Cilt 2: 682-698.

65- Ed. Devlin TM. Textbook of Biochemistry with Clinical Corelations. Sixth eddition, Danvers, 2006: 340-341, 405-410, 980-985.

66- Editörler Burtis CA, Ashwood ER. Çev. Ed. Aslan D. Tietz Klinik Biyokimyada Temel İlkeler. Ankara, 2005: 332-365, 682-697.

67- Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: An update. Angiology 2005; 56(6): 677-688.

68- Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Stewart MJ, Shepherd J. Clinical Biochemistry. An Illustrated Colour Text Third Edition. China 2004: 50-51.

69- Akağaç Etem A, Önalan Etem E, Türkmen Yıldırmak S, Ulutaş GŞ, Ünal S. CK-MB kütle ve aktivite ölçüm yöntemlerinin akut miyokard enfarktüslü ve sağlıklı gruplarda karşılaştırılması. Türk Klinik Biyokimya Derg 2011; 9(2): 53-59.

70- Mannem SR, Ehtesham M, Praveen KN, Gupta V. Elevated CK-MB without myocardial infarction. Scientific Medicine 2009; 1(2).

71- Smith C, Marks A, Lieberman M. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım. Çev. Editörleri: Türk Biyokimya Derneği adına Erden İnal M, Atik U, Aksoy N, Haşimi A. İkinci Baskı, 2007: 102-110, 864-871.

72- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper Biyokimya. Çev. Editörleri Dikmen N, Özgünen T. İstanbul, 2004: 720-721, 730-733.

73- Wang Q, Michiue T, Ishikawa T, Zhu BL, Maeda H. Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinal fluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases. Legal Medicine 2011; 13: 226-232.

74- Santalo Bel M, Guido Soldevila J, Ordonez Llanos J. Biological markers of myocardial necrosis. Revista española de cardiología 2003; 56(7):703-720.

75- Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies using myoglobin measurement in myocardial infarction. Clinica Chimica Acta 1998; 272: 69-77.

76- Beuerle JR, Azzazy HME, Styba G, Duh SH, Christenson RH. Characeristics of myoglobin, carbonic anhydrase III and the myoglobin/ carbonic anhdyrase III ratio in trauma, exercise, and myocardial infarction patients. Clinica Chimica Acta 2000; 294: 115-128.

77- Şahin M, Pirim İ, Şahin YN, Ateşal S, Alp N. Akut miyokard infarktüsünün erken tanısında serum miyoglobin artışının tanı değeri ve kreatin kinaz, laktad dehidrogenaz ve izoenzimleri ile karşılaştırılması. T Klin Kardiyoloji 1997; 7: 195- 199.

78- Aksoy Y, Ergin A, Sözüer E, İkizceli İ, Avşaroğulları L, Yıldırım C. Akut miyokard infarktüsünün erken teşhisinde troponin T, miyoglobin ve CK-MB'nin yeri. Fırat Tıp Dergisi 2006; 11(2): 103-107.

79- Özcan Çelebi Ö, Diker E, Aydoğdu S. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36(4): 269-277.

80- Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspesific troponin elevation. Clinical predictors and survival analysis. Arch Intern Med 2007; 167: 276- 281.

81- De Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, Pellegrino PL, Izzo P, Roma F, Di Biase M. Increased troponin levels in nonischemic cardiac conditions and noncardiac diseases. Journal of Interventional Cardiology 2008; 21(2): 129-139.

82- Duygu E, Kahraman N, Pehlivanoğlu S, Öngen Z. Akut koroner sendrom dışı olaylarda kardiyak troponin yüksekliğinin klinik önemi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32: 571-580.

83- Ooı DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I and troponin T with cardiac pathology. Clinical Chemistry 2000; 46(3): 338-344.

84- Özdemir Ç, Balseven A, Bilge Y. Kommosyo kordise bağlı ölümler. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2001; 10 (11): 427.

85- Khalifa AB, Najjar M, Addad F, Turki E, Mghirbi T. Cardiac troponin T (cTnT) and the postmortem diagnosis of sudden death. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2006; 27 (2): 175- 177.

86- Murat Köker. Akut miyokard iskemisinin postmortem tanısında H-FABP'nin değeri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir,2008.

87- Schaap FG, Van der Vusse GJ, Glatz JF. Fatty acid binding proteins in the heart. Molecular and Cellular Biochemistry 1998; 180: 43-51.

88- Açıkalın A, Söylemez N, Kanadaşı M. Possible false positive heart fatty acid binding protein in patient who has a high level of creatinine kinase. Journal of Academic Emergency Medicine 2012; 11(4): 241-242.

89- Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. Clinica Chimica Acta 2005; 352: 15-35.

90- Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig KWH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, Punt CD, Van Dieijen MP, Van der Vusse GJ, Glatz JFC. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. Circulation 1995; 92: 2848–54.

91- Glatz JF, van der Vusse GJ, Simoons ML, Kragten JA, van Dieijen-Visser MP, Hermens WT. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. Clinica Chimica Acta 1998; 272: 87–92.

92- Bruins Slot MHE, Reitsma JB, Rutten FH, Hoes AW, van der Heijden GJMG. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2010 Dec;96(24):1957-63.

93- Glatz JF, Kleine AH, van Nieuwenhoven FA, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Vusse GJ. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. British Heart Journal. 1994;71(2):135-140.

94- Paşaoğlu H, Ofluoğlu E, İlhan MN, Çengel A, Özdemir M, Durakoğlugil E, Erden M. The role of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in acute

myocardial infarction (AMI) compared to conventional cardiac biochemical markers. Turk J Med Sci 2007; 37 (2): 61-67.

95- Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, Srinivasa Nageswara Rao G, Babu S, Cherian KM. Heart fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic biomarker in patients with acute coronary syndrome. Heart, Lung and Circulation 2010; 19 (11): 660-664.

96- Orak M, Üstündağ M, Güloğlu C, Özhasenekler A, Alyan Ö, Kale E. The role of the heart-type fatty acid binding protein in the early diagnosis of acute coronary syndrome and its comparison with troponin I and creatine kinase-MB isoform. American Journal of Emergency Medicine 2010; 28: 891-896.

97- Colli A, Josa M, Pomar JL, Mestres CA, Gherli T. Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: Where do we stand today? Cardiology 2007; 108:4-10.

98- Watanabe M, Ono T, Kondo H. Immunohistochemical studies on the localisation and ontogeny of heart fatty acid binding protein in the rat. Journal of Anatomy 1991; 174: 81-95.

99- Alhadi HA, Fox KAA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. QJM: An International Journal of Medicine 2004; 97: 187-198.

100- Tambara K, Fujita M, Miyamoto S, Doi K, Nishimura K, Komeda M. Pericardial fluid level of heart-type cyctoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) is an indicator of severe myocardial ischemia. International Journal of Cardiology 2004; 93: 281-284.

101- Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AM, Hermens WT, et al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. Clin Chem 1999;45: 441–443.

102- Xu Q, Chan CPY, Cao XY, Peng P, Mahemuti M, Sun Q, Cheung KY, Ip WS, Zhou XR, Hu GY, Zhang XF, Jielile J, Li YD, Ren R, Glatz JFC, Renneberg R. Cardiac multi-marker strategy for effective diagnosis of acute myocardial infarction. Clinica Chimica Acta 2010; 411: 1781-1787.

103- Aartsen WM, Pelsers MMAL, Hermens WT, Glatz JFC, Daemen MJAP, Smits JFM. Heart fatty acid binding protein and cardiac troponin T plazma concentrations as markers for myocardial infarction after coronary artery ligation in mice. Eur J Physiol 2000; 439: 416-422.

104- McCann CJ, Glover BM, Menown IBA, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, Smith B, Sharpe PC, Young IS, Adgey JA. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. American Journal of Cardiology 2009; 103: 22-28.

105- Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M. Pentraxin 3 as a biomarker for acute coronary syndrome: Comparison with biomarkers for cardiac damage. Journal of Cardiology 2011; 58: 38-45.

106- Serdar Z, Altın A, Serdar A, Bilgili G, Sarandöl E, Emre Doğruk E, Armağan E, Özkaya G. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in early diagnosis of acute coronary syndrome. Nobel Medicus 2012; 8(2): 65-72.

107- Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers-the old and the new: a review. Coronary Artery Disease 2010; 21(4): 244-253.

108- Péréz-Cárceles MD, Osuna E, Vieira DN, Luna A. Usefulness of myosin in the postmortem diagnosis of myocardial damage. International Journal of Legal Medicine 1995; 108: 14-18.

109- Palmiere C, Lesta MM, Sabatasso S, Mangin P, Augsburger M, Sporkert F. Usefulness of postmortem biochemistry in forensic pathology: Illustrative case reports. Legal Medicine 2012; 14: 27-35.

110- Ahmad M, Afzal S, Malik IA, Mushtaq S, Mubarik A. An autopsy study of sudden cardiac death. JPMA 2005, 55: 149-152.

111- Durusu M, Eryılmaz M, Toygar M, Baysal E. Travmatik ölümlerde postmortem raporlara göre önlenebilir ölüm nedenlerinin araştırılması. Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi 2010;16 (4):357-362.

112- Erel Ö, Katkıcı U, Pınarbaşılı RD, Özkök S, Dirlik M. Aydın'da 2000-2003 yılları arasında yapılan adli ölü muayene ve otopsilerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Foren Med 2005; 2: 44-47.

113- Tıraşçı Y, Gören S. Diyarbakır'da 1996-98 yılları arasında saptanan medikolegal ölümlerin tanımlanması. Dicle Tıp Dergisi 2005; 32(1): 1-5.

114- Kır MZ, Ketenci HÇ, Başbulut AZ. Erzurum'da 2008-2009 yılları arasındaki medikolegal ölümlerin değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi 2011; 25(3): 191-198.

115- Péréz-Cárceles MD, Osuna E, Vieira DN, Martinez A, Luna A. Biochemical assessment of acute myocardial ischaemia. Journal of Clinical Pathology 1995; 48: 124-128.

116- Balcı Y, Teyin M, Uslu S, Öner S, İnal M. Travmatik ve travmatik olmayan ölüm olgularında postmortem biyokimyasal farklılıklar. Türkiye Klinikleri Adli Tıp Dergisi 2005; 2: 81-84.

117- Zhu BL, Ishida K, Quan L, Taniguchi M, Oritani S, Kamikodai Y, Fujita MQ, Maeda H. Post-mortem urinary myoglobin levels with reference to the causes of death. Forensic Science International 2001; 115: 183-188.

118- Osuna E, Péréz-Cárceles MD, Vieira DN, Luna A. Distribution of biochemical markers in biologic fluids: Application to the postmortem diagnosis of myocardial infarction. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 1998; 19 (2): 123-128.

119- Maeda H, Ishikawa T, Michiue T. Forensic biochemistry for functional investigation of death: Concept and practical application. Legal Medicine 2011; 13: 55-67.

120- Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Oritani S, Kamikodai Y, Tsuda K, Okazaki S, Maeda H. Postmortem cardiac troponin T levels in the blood and pericardial fluid. Part 1. Analysis with special regard to traumatic causes of death. Legal Medicine 2006; 8: 86-93.

121- Stewart RV, Zumwalt RE, Hirsch CS, Kaplan L. Postmortem diagnosis of myocardial disease by enzyme analysis of pericardial fluid. American Journal of Clinical Pathology 1984; 82(4): 411-417.

122- Burns J, Milroy CM, Hulewicz B, West CR, Walkley SM, Roberts NB. Necropsy study of association between sudden death and cardiac enzymes. J Clin Pathol 1992; 45: 217-220.

123- İnci Kocaman F. Postmortem perikardiyal sıvı biyokimyasının incelenmesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004.

EKLER

Ek 1. Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Bilimsel Kurulu'nun 22.04.2011 tarih ve 137 Sayılı Tez Çalışması İzni

T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

Sayı : B.03.1.ATK.0.01.00.08/137 22/04/2011
Konu: Bilimsel Kurul

Sayın, Dr. Ayten DOYUK

"Kardiak Kökenli Ölüm Düşünülen Olgularda İskemi ve Myokard İnfarktüsü İle Postmortem Biyokimyasal Markırlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" isimli tez öneriniz; 21/04/2011 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş ve kabul edilmiştir.

Bilginize rica ederim.

Doç. Dr. C. Haluk İNCE
BAŞKAN

Adli Tıp Kurumu, Telefon: (0 212) 454 15 00 Faks:(0 212) 454 15 82
Çobançeşme Mah. Kımız Sok. Bahçelievler/İST. Elektronik Ağ: www.atk.gov.tr

Ek 2. Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Ofisi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.01.2012 tarih ve 151 sayılı Proje Kabul Yazısı

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJE OFİSİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

Sayı : B.30.2.ANK.0.06.02.00/BAP.KOOR.
Konu Proje Öneriniz

23 Ocak 2012

Sayın Doç. Dr. Gürol CANTÜRK
Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine desteklenmek üzere sunduğunuz **"Kardiak kökenli ölüm düşünülen olgularda iskemi ve myokard infarktüsü ile postmortem biyokimyasal markırlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi"** konulu proje öneriniz, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun **18/01/2012** tarih ve **02** sayılı toplantısında görüşülmüş olup, **4.301,00 TL** bütçe ile **kabul** edilmiştir. Bu kararın yürürlüğe girmesi için 15 gün içinde sözleşme imzalanması gereklidir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine proje sunduğunuz için teşekkür eder, araştırma sonuçlarının özellikle bilimsel atıf indekslerine giren uluslararası bilimsel dergilerde nitelikli bir yayına dönüştürülmesini beklediğimizi, Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama İlkelerimizin 8. Maddesinde de belirtilen bu hususun proje önerilerinin kabulünde giderek en önemli ölçüt haline geleceğini bir kez daha belirtmek isterim.

Bilgilerinizi saygıyla rica ederim.

Prof. Dr. Nilgün HALLORAN
Rektör Yardımcısı

Adres: Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 06100 - Tandoğan / ANKARA **Santral:** 0 (312) 213 26 69 **Faks:** 0 (312) 215 04 78