

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK VE NON-KARDİYAK ÖLÜMLERDE POSTMORTEM  
KANDA ÖLÇÜLEN YÜKSEK DUYARLIKLIL KARDİYAK  
TROPONİN T (HS-CTNT) İLE ALTERNATİF BİYOBELİRTEÇ  
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ERDİ KUTLU**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. KEMALETTİN ACAR**

**DENİZLİ – 2021**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK VE NON-KARDİYAK ÖLÜMLERDE POSTMORTEM  
KANDA ÖLÇÜLEN YÜKSEK DUYARLIKLIL KARDİYAK  
TROPONİN T (HS-CTNT) İLE ALTERNATİF BİYOBELİRTEÇ  
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. ERDİ KUTLU**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. KEMALETTİN ACAR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 22.10.2019 tarih ve 2019TF020 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2021**

## TEŞEKKÜR

*Pamukkale Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan ve tezimin hazırlanması sürecinde değerli katkılarıyla ve emekleriyle yardımını esirgemeyen, kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kemalettin ACAR'a,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana sağladıkları katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Bora BOZ'a, Prof. Dr. Ayşe KURTULUŞ DERELİ'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Volkan ZEYBEK'e,*

*Tezin biyokimyasal ve histopatolojik analiz süreçleri konularındaki yardım ve katkıları nedeniyle Doç. Dr. Esin AVCI ve Dr. Öğr. Üyesi Nazlı ÇİL'e;*

*Tezin biyokimyasal ve histopatolojik laboratuvar çalışmalarındaki katkılarından dolayı Araş. Gör. Dr. Berker KORKMAZ ve Araş. Gör. Gül NEŞET'e,*

*İstatiksel analizler konusundaki katkı ve yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,*

*Asistanlığımın başlangıcından son gününe kadar beraber çalışmış olduğum, birçok şey paylaştığım, tezimin çeşitli aşamalarındaki yardımlarından dolayı minnettar olduğum, tüm asistan arkadaşlarım ve anabilim dalı çalışanlarımıza,*

*Denizli Adli Tıp Şube Müdürlüğü çalışanlarına,*

*Hayatım boyunca hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen ve bu günlere getiren annem, babam ve abime,*

*Sevgisini ve desteğini her anımda yanımda hissettiğim hayat arkadaşım canım eşime,*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

*Dr. Erdi KUTLU*

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ÖZET .....	x
SUMMARY .....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
KALP .....	4
Kalp Anatomisi .....	4
Kalp Histolojisi .....	7
Kalp Fizyolojisi .....	10
Kalp Diseksiyonu .....	12
DOĞAL NEDENLİ ANİ ÖLÜMLER .....	14
KARDİYAK NEDENLİ ANİ ÖLÜMLER .....	15
İskemik Kalp Hastalığı .....	17
Non-iskemik Kalp Hastalığı .....	20
Yapısal Olmayan (Aritmojenik) Kalp Hastalıkları .....	25
AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ .....	27
Miyokard İnfarktüsü Makroskopisi.....	30
Miyokard İnfarktüsü Mikroskopisi .....	30
Miyokard İnfarktüsü Komplikasyonları .....	32
Miyokard İnfarktüsü Klinik Özellikleri ve Sınıflaması.....	33
Miyokard İnfarktüsü Tanısında Histokimyasal Yöntemler ...	36
Miyokard İnfarktüsü Tanısında Görüntüleme Yöntemleri.....	37
Miyokard İnfarktüsü Tanısında Biyokimyasal Belirteçler.....	38
<i>Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin T</i> .....	39
<i>N-terminal pro-B tipi Natriüretik Peptid</i> .....	41
<i>Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein</i> .....	43
<i>İskemik Modifiye Albumin</i> .....	43

<i>Pentraksin-3</i> .....	44
<i>Kopeptin</i> .....	45
<i>Gebelikle İlişkili Plazma Protein A</i> .....	46
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	48
ÖRNEKLERİN TOPLANMASI.....	48
HİSTOPATOLOJİK ANALİZLER.....	50
BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	51
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	52
<b>BULGULAR</b> .....	53
<b>TARTIŞMA</b> .....	82
<b>SONUÇLAR</b> .....	106
<b>KAYNAKLAR</b> .....	109

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>hs-cTnT:</b>	High-sensitive cardiac Troponin T
<b>NT-proBNP:</b>	N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide
<b>H-FABP:</b>	Heart Type Fatty Acid-Binding Protein
<b>İMA:</b>	İskemik Modifiye Albumin
<b>PAPP-A:</b>	Pregnancy Associated Plasma Protein A
<b>CPR:</b>	Kardiyopulmoner Resüsitasyon
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>DCM:</b>	Dilated Cardiomyopathy
<b>HCM:</b>	Hypertrophic Cardiomyopathy
<b>RCM:</b>	Restrictive Cardiomyopathy
<b>ARVC:</b>	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
<b>KKH:</b>	Konjenital Kalp Hastalıkları
<b>AMİ:</b>	Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>UA:</b>	Unstable Angina
<b>NSTEMI:</b>	ST elevasyonu olmayan Miyokard İnfarktüsü
<b>STEMI:</b>	ST elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
<b>ESC:</b>	European Society of Cardiology
<b>AHA:</b>	American Heart Association
<b>ACCF:</b>	American College of Cardiology Foundation
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>HFSA:</b>	Heart Failure Society of America
<b>ACC:</b>	American College of Cardiology
<b>PTX3:</b>	Pentraksin-3
<b>AKS:</b>	Akut Koroner Sendrom
<b>ROC:</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>AUC:</b>	Area Under The Curve
<b>PMİ:</b>	Postmortem İnterval
<b>BKİ:</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>AST:</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>ALT:</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>LDH:</b>	Lactate Dehydrogenase
<b>KKY:</b>	Konjestif Kalp Yetmezliği

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
	<b>No</b>
<b>Şekil 1:</b> Tüm olguların PMİ süresine göre dağılımı .....	54
<b>Şekil 2:</b> Çalışma ve kontrol gruplarının CPR uygulamasına göre dağılımı.....	56
<b>Şekil 3:</b> Kontrol grubu ölüm nedenleri dağılımı.....	57
<b>Şekil 4:</b> Çalışma grubu ölüm nedenleri dağılımı.....	58
<b>Şekil 5:</b> Çalışma grubu makroskopik miyokard dokusu bulguları.....	59
<b>Şekil 6:</b> Otopside aterosklerotik koroner arter bulguları.....	59
<b>Şekil 7:</b> Otopside tromboze koroner arter ve makroskopik miyokard bulguları.....	60
<b>Şekil 8:</b> Çalışma grubu histopatolojik boyama dağılımı.....	61
<b>Şekil 9:</b> Normal miyokard dokusu H&E boyamada mikroskopik görünümü.....	61
<b>Şekil 10:</b> Patolojik miyokard dokusunun H&E boyamada mikroskopik görünümü.....	62
<b>Şekil 11:</b> Miyokard dokusunun masson-trikrom boyamada mikroskopik görünümü.....	63
<b>Şekil 12:</b> Miyokard dokusunun immunhistokimyasal boyamada mikroskopik görünümü.....	63
<b>Şekil 13:</b> Hs-cTnT düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	69
<b>Şekil 14:</b> NT-proBNP düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	69
<b>Şekil 15:</b> H-FABP düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	69
<b>Şekil 16:</b> Hs-cTnT'nin ROC analiz grafiği.....	77
<b>Şekil 17:</b> NT-proBNP'nin ROC analiz grafiği.....	77
<b>Şekil 18:</b> H-FABP'in ROC analiz grafiği.....	78
<b>Şekil 19:</b> Hs-cTnT düzeylerinin subgruplara göre dağılımı.....	79
<b>Şekil 20:</b> NT-proBNP düzeylerinin subgruplara göre dağılımı.....	80

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
	<b>No</b>
<b>Tablo 1:</b> Çalışma ve kontrol grupları cinsiyet dağılımları.....	53
<b>Tablo 2:</b> Çalışma ve kontrol grupları yaş dağılımları.....	54
<b>Tablo 3:</b> Çalışma ve kontrol grupları PMİ süresi dağılımları.....	55
<b>Tablo 4:</b> Çalışma ve kontrol grupları BKİ dağılımları.....	55
<b>Tablo 5:</b> Çalışma grubu koroner arter darlık yüzdeleri.....	64
<b>Tablo 6:</b> Çalışma grubu biyobelirteç düzeyleri.....	65
<b>Tablo 7:</b> Kontrol grubu biyobelirteç düzeyleri.....	66
<b>Tablo 8:</b> Çalışma ve kontrol grupları biyobelirteç karşılaştırması.....	68
<b>Tablo 9:</b> CPR'nin biyokimyasal belirteçler üzerine tek değişkenli lineer regresyon analizi.....	70
<b>Tablo 10:</b> PMİ'nin biyokimyasal belirteçler üzerine tek değişkenli lineer regresyon analizi.....	71
<b>Tablo 11:</b> BKİ'nin biyokimyasal belirteçler üzerine tek değişkenli lineer regresyon analizi.....	72
<b>Tablo 12:</b> Kontrol grubu biyobelirteç değişkenleri arasındaki korelasyon analizi.....	73
<b>Tablo 13:</b> Çalışma grubu biyobelirteç değişkenleri arasındaki korelasyon analizi.....	73
<b>Tablo 14:</b> Kardiyak nedenli ani ölüm olgularına biyobelirteçlerin etkisinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi.....	74
<b>Tablo 15:</b> Kardiyak nedenli ani ölüm olgularına biyobelirteçlerin etkisinin çok değişkenli lojistik regresyon analiz modelleri.....	75
<b>Tablo 16:</b> Biyobelirteçlerin ROC analizleri ve kesme değerleri.....	76
<b>Tablo 17:</b> Çalışma grubu subgrupları ile kontrol grubu biyobelirteç karşılaştırması.....	79
<b>Tablo 18:</b> Tromboz grubu ile kontrol grubu biyobelirteç karşılaştırması ...	81



## ÖZET

### **Kardiyak ve non-kardiyak ölümlerde postmortem kanda ölçülen yüksek duyarlıklı kardiyak troponin t (hs-cTnT) ile alternatif biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması**

Dr. Erdi KUTLU

Adli tıp uygulamalarında görülen doğal nedenli ani ölüm olgularının en büyük bölümünü ani kardiyak ölümler (AKÖ) oluşturmaktadır. AKÖ, görünüşte sağlıklı olan veya hastalığı ani bir sonuç beklenecek kadar şiddetli olmayan kişide, semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde meydana gelen doğal, beklenmedik, hızlı ölüm olarak tanımlanmaktadır. AKÖ etiolojisinde en sık nedeni aterosklerozaya bağlı iskemik kalp hastalığı oluşturmaktadır. Klinik uygulamalarda iskeminin varlığı EKG, biyokimyasal belirteçler ve radyolojik yöntemlerle saptanabilmektedir. Postmortem olarak ise histopatolojik incelemeler ile tanı konulabilmekte, fakat postmortem iskeminin özellikle erken döneminde rutin histopatolojik incelemeler sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle iskeminin postmortem tanısı için birçok yöntem araştırılmakta ve bunlar içinde postmortem biyokimyasal incelemeler gelecek vaat etmektedir. Çalışmamızda kardiyak nedenli ölüm olgularında biyokimyasal belirteçler olan, yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T (hs-cTnT), N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), pentraksin-3, kopeptin, iskemik modifiye albümin (İMA) ve gebelikle ilişkili plazma protein (PAPP-A)'nın postmortem serumdaki etkinliği değerlendirilmiştir. Ayrıca adli tıp pratiğinde AKÖ olguları özelinde, tek biyolojik sıvıda birden fazla belirteç ölçümü ile tanıya gitmenin yararlı olup olmayacağı araştırılmıştır. Çalışmaya, yapılan otopsi ve histopatolojik incelemeler sonucunda belirlenen 35 ani kardiyak ölüm olgusu ile farklı ölüm nedenlerinden oluşan 24 kontrol olgusu (ası, ateşli silah yaralanması, izole kafa travması) dahil edilmiş, çalışmamız sonucunda, hs-cTnT, NT-proBNP ve H-FABP değerlerinin AKÖ grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Ani kardiyak ölüm olgularının alt gruplara ayrılarak yapılan yapılan incelemenmesinde, hs-cTnT, NT-proBNP, pentraksin 3, İMA ve kopeptin belirteçlerinin tromboz alt grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır. Çoklu belirteç stratejisi kapsamında değerlendirilerek belirteçlerin birlikte kullanıldığı modeller geliştirilmeye çalışılmış ve bu modeller içinde

miyokardiyal iskemi belirteci hs-cTnT, miyokardiyal stress belirteci NT-proBNP ve inflamasyon belirteci Pentraksin 3'den oluşan modelin %94,9 oranında olguları doğru sınıflandırarak en doğru kombinasyon olduğu fikrine varılmıştır. Sonuç olarak klinik uygulamalarda kullanılan çoklu belirteç stratejisinin adli tıp uygulamalarında da kullanılmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Ani kardiyak ölümlerde görülen aterosklerotik sürecin birçok patofizyolojik mekanizmayla ilişkili olduğu ve bu mekanizmalara ait belirteçlerden oluşan kombinasyonlarla daha doğru tanıları koyulabileceği fikrine varılmıştır. Postmortem biyokimyanın otopsinin yanında rutin incelemelerde yer alması gereken bir disiplin olduğu sonucunda birleşilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Ani kardiyak ölüm, postmortem biyokimya, çoklu belirteç, yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, adli tıp

## SUMMARY

### **Comparison of high sensitive cardiac troponin t (hs-cTnT) and alternative biomarker levels measured in the postmortem blood in cardiac and non-cardiac deaths**

Dr. Erdi KUTLU

Sudden cardiac deaths (SCD) constitute the major part of sudden death cases from natural causes seen in forensic medicine practices. SCD is defined as a natural, unexpected, rapid death that occurs within one hour of the onset of symptoms in a person who is apparently healthy or whose disease is not severe enough to expect a sudden outcome. The most common cause of SCD etiology is ischemic heart disease due to atherosclerosis. In clinical practice, the presence of ischemia can be detected by ECG, biochemical markers and radiological methods. With histopathological examinations it can be diagnosed as a postmortem but routine histopathological examinations are limited, especially in the early period of postmortem ischemia. Therefore, many methods are being investigated for postmortem diagnosis of ischemia and postmortem biochemical examinations are promising among them. In our study, the efficacy of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT), N terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP), heart type fatty acid binding protein (H-FABP), pentraxin-3, copeptin, ischemic modified albumin (IMA) and pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) which are biochemical markers in postmortem serum were evaluated in cardiac death cases. Additionally, it was investigated whether it would be beneficial to make a diagnosis by measuring more than one marker in a single biological fluid, especially in SCD cases in forensic practice. Thirtyfive sudden cardiac death cases which were determined with autopsy and histopathological examinations, and 24 control cases consisting of different causes of death (hanging, gunshot injury, isolated head trauma) were included in the study. As a result of our study, it was observed that hs-cTnT, NT-proBNP and H-FABP values were significantly higher in the SCD group than in the control group. In the examination of sudden cardiac death cases by dividing them into subgroups, a significant increase was found in the thrombosis subgroup of hs-cTnT, NT-proBNP, pentraxin 3, IMA and copeptin markers compared to the control group. Considering within the scope of the multimarker strategy, models in which markers are used

together have been tried to be developed, and among these models, the model consisting of myocardial ischemia marker hs-cTnT, myocardial stress marker NT-proBNP, and inflammation marker Pentaksin 3 were found to be the most accurate combination by correctly classifying the cases at a rate of 94.9%. As a result, it was thought that it would be appropriate to use the multiple marker strategy used in clinical applications in forensic medicine applications. It has been concluded that the atherosclerotic process seen in sudden cardiac death is associated with many pathophysiological mechanisms and more accurate diagnoses can be made with combinations of markers belonging to these mechanisms. It was agreed that postmortem biochemistry is a discipline that should be included in routine examinations as well as autopsy.

**Keywords:** Sudden cardiac death, postmortem biochemistry, multimarker, high-sensitive cardiac troponin t, forensic pathology

## GİRİŞ VE AMAÇ

Adli tıp uzmanları ve adli patologlar yalnızca cinayet, intihar, şüpheli ölüm, kaza sonucu meydana gelen ölümlerle değil, aynı zamanda doğal nedenlerden kaynaklanan çok çeşitli ölümlerle de ilgilenir. Adli tıp uygulamalarına bakıldığında, ölümler basit şekilde değerlendirildiğinde doğal ve doğal olmayan ölümler olarak iki gruba ayrılabilir. Bu ayrım çerçevesinde, doğal ölümler grubunun en büyük bölümünü ise kardiyak nedenli ani ölümler oluşturur (1,2).

Ani ölüm tanımı kapsamında özellikle ölümün gerçekleştiği zaman aralığı konusunda literatürde tam bir fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tanımına göre; 'semptomların ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde meydana gelen ölümler' ani beklenmedik ölüm olarak adlandırılır (1,3). Çoğu çalışmada, tanık olunan vakalarda, semptomların başlangıcından itibaren bir saat içinde meydana gelen ve kardiyovasküler bir nedenden kaynaklanan ölüm ani kardiyak ölüm olarak adlandırılırken, tanık olunmayan ölümlerde ise bireyin 24 saat önceki sağlık durumunun iyi olduğu biliniyorsa ve ölüm kardiyovasküler bir nedenden meydana geldiyse bu ölümler de ani kardiyak ölüm olarak adlandırılır (3,4).

Ani ölümle ilgili ölüm belgesi hazırlanmasındaki standardizasyon eksikliği ve ani ölüm tanımındaki değişkenliklerden dolayı, epidemiyolojik olarak verilerin yorumlanmasında büyük zorluklar yaşanmakta ve tam olarak hastalığın insidansı hesaplanamamaktadır (5-7). Yapılan çalışmalara göre; dünya çapında kardiyovasküler hastalıklardan her yıl yaklaşık 17 milyon ölüm meydana geldiği ve bunların yaklaşık %25'nin ani kardiyak ölüm olduğu düşünülmektedir (8). Ani ölümün, daha önce asemptomatik olan sağlıklı bireylerde altta yatan bir kardiyovasküler hastalığın en yaygın ve ilk klinik belirtisi olduğu da bilinmektedir (9,10).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ani kardiyak ölüm (AKÖ), Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa kıtası ülkelerinde önde gelen mortalite nedenidir (6). ABD'de yılda yaklaşık 300.000-400.000 arası ani kardiyak ölüm vakası olduğu bildirilmektedir (11). Her yıl Çin'de her 100.000 kişiden 41.8'inin AKÖ'den dolayı yaşamını yitirdiği bilinmekte ve Avrupa toplumlarında ise yıllık insidansın 100.000 kişide 30-200 olduğu düşünülmektedir (7,12).

AKÖ'ün patogenezeine bakıldığında, iskemik kalp hastalığı (İKH) ani kardiyak ölümün en sık nedeni oluşturur. Epidemiyolojik çalışmalara göre, genel popülasyonda AKÖ vakalarının yaklaşık %70-80'i koroner ateroskleroz ile ilişkili olan miyokardiyal

iskemiye bağlı gelişir. Bu vakaları kardiyomiyopatiler, kapak hastalıkları, miyokardit, konjenital kalp anomalileri ve kanalopatilere bağlı gelişen aritmiler izler (7,9,13,14).

Çalışmalarla ortaya konan yüksek morbidite ve mortalite göz önüne alındığında, genellikle adli otopsi ve histolojik incelemelere dayanan AKÖ'nün postmortem teşhisi adli tıp uzmanları ve adli patologlar için oldukça önemlidir. Bununla birlikte, dünya genelinde adli otopsiler sonrasında makroskopik inceleme ile %5-10 oranında ölüm sebebinin tespit edilemediği, hatta olay yeri inceleme ve diğer analizlerin (histopatolojik, toksikolojik ve mikrobiyolojik incelemeler) yapıldığı kapsamlı otopsilerden sonra dahi %1-5 oranında olumsuz sonuç alınarak, olguların negatif otopsi olarak değerlendirildiği görülmektedir (3,10). Bu nedenle, ölen kişinin ölüm öncesi kardiyak fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesi, özellikle belirgin morfolojik bulguları olmayan olgularda, AKÖ'ün postmortem teşhisi için büyük önem taşımaktadır.

Klinik uygulamalarda, İKH tanısı klinik semptomlara, elektrokardiyogram ve biyokimyasal belirteçlere dayalı olarak belirlenmektedir (15,16). Fakat postmortem değerlendirmelerde, anamnez ve tanı yöntemleri sınırlı olduğundan durum daha karmaşık hal alır. Ayrıca adli tıp uzmanlarının çok sık karşılaştığı bir durum olan AKÖ, sıklıkla iskeminin erken saatlerinde (0-6 saat) meydana geldiği için yapılan histolojik çalışmaların etkinliği sınırlı hale gelerek, iskeminin spesifik belirtilerini ortaya koymak imkansız hale gelir (13,15,17,18). Literatürde morfolojik, immünohistokimyasal, biyokimyasal ve moleküler yöntemler ile İKH teşhisinin doğru bir şekilde konulması için birçok girişimde bulunulmuş, bazı biyokimyasal belirteçlerin etkinliğinin kardiyak ölümün postmortem teşhisindeki rolleri çalışmalarda gösterilmiştir (19–23).

Postmortem biyokimya açısından baktığımızda; hemoliz, hücre dışı sıvıların akışı ve kanın hızla postmortem çürümesi gibi fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler, antemortem ve postmortem sıvılar arasında derin farklılıklar oluşturur (24). Özellikle, dokulardaki hücre zarı bütünlüğünün yapısal aktivitelerinin bozulması nedeniyle, hücre içi ve hücre dışı bileşenlerin difüzyonu ve yeniden dağıtımı ölüm anından itibaren başlamaktadır (25,26). Sonuç olarak bu durum da, klinik tanı için kullanılan serum referans değerlerinin, postmortem tanıda kullanımını çoğu belirteç için imkansız hale getirerek yeni kesme değerleri belirlemeyi zorunlu hale getirir (27,28).

Ayrıca koroner ateroskleroza bağlı İKH gelişiminin çok faktörlü patogeneze sahip olması nedeniyle, genelde klinik çalışmalarda multipl biyobelirteç stratejisinin daha iyi bir risk sınıflaması, tanı ve prognoz tayini için uygun bir yaklaşım olup olmadığını belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır (29–34). Fakat bazı

yazarların postmortem incelemelerde, multipl belirteçin farklı biyolojik sıvılarda çalışılmasını önerdiği görülmektedir (26). Ancak, bu durum da postmortem biyokimyanın, adli tıp uygulamalarının günlük pratiğinde kullanılabilirliğini düşürecektir.

Biz çalışmamızda birincil olarak, kardiyak nedenli ölüm olgularında biyokimyasal belirteçler olan, yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T (hs-cTnT), N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), pentraksin-3, kopeptin, iskemik modifiye albümin (IMA) ve gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) postmortem serumdaki etkinliğini değerlendirmek, özgüllük ve duyarlılıklarını istatistiksel olarak ortaya koymak, birbirleriyle karşılaştırmak ve iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerde, adli tıp pratiğinde kullanılabilecek kesme değerlerini hesaplamayı amaçladık.

Klinik uygulamalarda ani kardiyak ölümün risk sınıflaması, tanı ve prognoz tayini gibi konularda yürütülen multimarker yani çoklu belirteç stratejisi doğrultusunda, adli tıp pratiğinde de ani kardiyak ölüm olguları özelinde, tek biyolojik sıvıda birden fazla belirteç ölçümü ile tanıya gitmenin yararlı olup olmayacağını değerlendirmek istedik.

Ayrıca, çalışmamızda bakılan bu 7 biyokimyasal belirteç üzerinde, postmortem interval süresinin, beden-kitle indeksinin (BKİ) ve kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) uygulamalarının etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### KALP

Kardiyovasküler sistem, kanı vücuda pompalayan kalp ve pompalanan kanı tüm organlara dağıtan damar ağından oluşmaktadır. Kalp, bu pompalama görevini etkili kasılıp gerekli basıncı üreterek yerine getirir.

Kalp bir bütün gibi görünen iki ayrı pompadan meydana gelir. Bunlar vücuttan gelen oksijence fakir kanı pulmoner dolaşıma gönderen sağ kalp ve akciğerlerden gelen oksijence zengin kanı sistemik dolaşıma gönderen sol kalptir. Bu kalplerin her biri, bir atriyum ve bir ventrikülden oluşur. Atriyumlar, ventriküller için zayıf bir ön pompa işlevi görerek kanı ventriküllere doğru hareketine yardımcı olur. Ventriküller ise kanı pulmoner ve sistemik dolaşıma gönderen ana pompalama kuvvetini oluşturur.

### Kalp Anatomisi

Kalp kastan meydana gelen, içi boş, koni şeklinde bir organdır. Anatomik olarak göğüs boşluğunda mediastinum medius bölgesinde bulunur. Diafragmanın üst yüzünde, columna vertebralis'in önünde ve sternum'un arkasında yer alır. Akciğerler kalbi her iki lateral taraftan sarmaktadır. Kalp yetişkin bir insanda 2. costadan, 5. spatium intercostale'ye kadar oblik olarak 12-14 cm kadar uzanır. Ağırlığı erkeklerde yaklaşık 280 ile 340 gr, kadınlarda ise 230 ile 280 gr arasında değişir. Yaklaşık 2/3'ü midsternal çizginin solundadır (35,36).

Kalbin taban kısmına basis cordis denilir. Geniş ve düz olan basis cordis arkaya, sağa ve biraz da yukarı bakar. Yatan bir kişide 5-8. torakal vertebralar hizasında, ayakta duran bir kişide 6-9. torakal vertebralar hizasında bulunur. Basis cordis'i sol atrium, sağ atriumun küçük bir kısmı ile büyük damarların proksimal kısımları oluşturmaktadır. Kalbin ön sola doğru yönelmiş kısmına apex cordis denilir. Kalbin apex'i sol ventrikülün inferolateral kısmı tarafından oluşturulur ve sol 5. interkostal aralığın midsternal hattın 8-9 cm sol tarafında bulunur (35,37).

Kalp ve büyük damarların kök kısımları dışarıdan pericardium denilen 2 katlı bir kese ile sarılmıştır. Yüzeyel tabakası pericardium fibrosum'dur. Kalbi korur ve çevre dokulara tutunmasını sağlar. Bu tabakanın derininde iki katlı pericardium serosum bulunur. Lamina parietalis ve lamina visceralis (epicardium) tabakalarından oluşur. Bu iki ince seröz tabaka arasındaki boşluğa cavitas pericardialis denir ve içinde 20-30 cm<sup>3</sup> arası değişen liquor pericardii denilen sıvı bulunur. Kalbin çalışması esnasında maruz kaldığı sürtünmeyi en aza indirir (35,36).



Kalbin öne bakan yüzüne *facies sternocostalis (anterior)* adı verilir. Büyük kısmı sağ ventrikül olmak üzere sağ ve sol atrium da yer alır. Kalbin anatomik pozisyonda üzerine oturduğu yüzüne *facies diaphragmatica (inferior)* denir. Bu yüzün büyük kısmı sol ventrikülden oluşur. Küçük bir bölümünde sağ ventrikül bulunur ve kalbin tabanından *sinüs coronarius* ile ayrılarak *basis cordis*'ten *apex cordis*'e kadar uzanır. Kalbin sol akciğere bakan yüzüne *facies pulmonalis sinistra* denir ve sol ventrikül ile atriumdan oluşur. Sağ akciğere bakan yüzüne ise *facies pulmonalis dextra* denir ve sağ atriumdan oluşur (37).

Kalbin boşluklarını oluşturan bölmelerin dış yüzde tutunduğu yerlerde yüzeysel oluklar oluşur. Kalbi daire şeklinde dolanarak atriumlar ile ventrikülleri ayıran oluğa *sulcus coronarius* denilir. Her iki ventrikülü birbirinden ayıran anterior yüzdeki oluğa *sulcus interventricularis anterior*, inferior yüzde bulunan oluğa ise *sulcus interventricularis posterior* denilir. Bu iki oluk *apex cordis*'in sağ tarafında birleşir. Bu oluklardan kalbi besleyen damarlar geçmektedir (37).

Kalbi, *septum interatriale*, *septum interventriculare* ve *septum atrioventriculare* adı verilen 3 bölme, 4 boşluğa ayırır. Bu boşluklara *atrium dextrum*, *atrium sinistrum*, *ventriculus dexter* ve *ventriculus sinister* denilir. *Atrium dextrum* kalbin sağ kenarını oluşturur. İç yüzü, düz duvardan oluşan arka kısım ile kas dokusundan oluşan ön kısımdan meydana gelir. Kas demetleri *mm. pectinati* olarak adlandırılır ve bu kısımları bir çıkıntı olan *crista terminalis* ayırır. Bu çıkıntı dış yüzde *vena cava superior* ile *vena cava inferior* arasında uzanan *sulcus terminalis*'i oluşturur. *Septum interatriale*de *fossa ovalis* denilen fetal hayattaki *foramen ovale*'nin kalıntısı olan yüzeysel çöküklük bulunur. *Atrium sinistrum* daha çok düz olup *mm. pectinati* sadece *auricula*'da bulunur. *Atrium dextrum*'a; *vena cava superior* ile *vena cava inferior* ve kalpten toplanan kanı getiren *sinüs coronarius* ile *vv. cardiaca minima* açılır. *Atrium sinistrum*a ise akciğerden kanı kalbe taşıyan dört adet olan *vena pulmonales* açılır (35,36).

Her iki ventrikül kalbin hacminin büyük çoğunluğunu oluşturur. Duvarları atriumlara göre çok daha kalındır. Ventriküllerin iç kısmında *trabecula carneae* denilen düzensiz kas tepecikleri ve kapak fonksiyonlarında yer alan koni şeklindeki *mm. papillaris* yer alır. *Septum interventriculare* iki kısımdan oluşur ve *pars muscularis* ile *pars membranacea* olarak adlandırılır (36,37).

Kalbin atriumlar ile ventriküller arasındaki kapaklarına *valva atrioventricularis* denir. Sağ taraftaki üç cuspisten oluştuğu için *valva tricuspidalis*, sol taraftaki iki cuspisten oluştuğu için *valva mitralis* olarak adlandırılır. Cuspislerin serbest kenarları

mm. papillaris'lerin serbest uçlarına bağlanan chordae tendineae'ya tutunarak sistolde kanın ventriküllerden atriumlara kaçmasını önler. Ventriculus dexter kanı akciğerlere gitmek üzere truncus pulmonalis'e gönderir ve aradaki kapağa valva trunci pulmonalis denir. Üç tane valvula semilunaristen oluşur ve kanın diastolde ventriküllere geri kaçmasını önler. Ventriculus sinister kanı vücuda gitmek üzere aortaya pompalar ve aradaki kapağa valva aortae denilir. Aynı şekilde üç tane valvula semilunaristen oluşur ve bu kapakların oluşturduğu sinüsler aracılığıyla kanın diastolde ventriküllere geri kaçmasını önler (36,37).

Kalp deliklerinin etrafındaki fibröz bağ dokusundan oluşan dört adet anulus fibrosus ile bunların arasında bulunan trigonum fibrosum dextrum ve sinistrum kalbin iskeletini oluşturur. Bu yapılar çevreledikleri ostiumların bütünlüğünü korumaya yardımcı olur, kalp kapakçıkları için bağlanma noktaları sağlar ve atrium ile ventrikül arasındaki elektriksel olarak izolasyon görevi görür (35,37).

Kalbin fonksiyonel olarak kan ihtiyacını sağlayan, vücudun en kısa dolaşımı olan koroner dolaşımdır. Arteria coronaria dextra ve sinistra aortanın ascendens kısmından çıkarlar ve sulcus coronarius'ta seyrederek r. interventricularis anterior ve r. circumflexus dallarını verir. A. coronaria sinistra, sol atrium ve sol ventrikülün büyük kısmı, fasciculus atrioventricularis ve septum interventriculare'nin 2/3 ön kısmını besler. A. coronaria dextra sağa doğru ilerleyerek r. atrialis, r. sinuatrialis, r. marginalis dexter ve r. interventricularis posterior dallarını verir. A. coronaria dextra, sağ atrium ve sağ ventrikül, nodus sinoatrialis ve nodus atrioventricularis, septum interatriale, septum interventriculare'nin 1/3 arka-alt bölümü ile sol ventrikül arka bölümünü besler (37).

Myocardium'daki venöz kan koroner arterlerin seyrini takip eden Vv. cardiaca tarafından toplanır. Kalbin 4 büyük veni sinus coronarius'u oluşturmak üzere birleşerek sağ atriuma dökülürler. Bu venler; sulcus interventricularis anterior'da seyreden v. cardiaca magna, sulcus interventricularis posterior'da seyreden v. cardiaca media, kalbin sağ alt kenarında seyreden v. cardiaca parva ve sol ventrikül posterior yüzünde yer alan v. ventriculi sinistri posterior'dur. Ayrıca kalbin direkt sağ atriuma açılan daha küçük olan vv. cardiaca anteriores ve vv. cardiaca minimae venleri de vardır (35,37).

Atrium ve ventriküllerin kas yapısı kendiliğinden kasılabilme kapasitesine sahiptir. Kalbin ileti sistemi kasılmayı başlatır ve koordine eder. İleti sistemi nodlar ve özelleşmiş kardiyak kas hücre ağlarından oluşur. Bunlar; nodus sinoatrialis, nodus

atrioventricularis, fasciculus atrioventricularis (his hüzmesi) ile crus dextrum ve crus sinistrum, Rr.subendocardiales (purkinje lifleri)'dir (37).

Kalbin pacemaker'ı nodus sinoatrialis'tir. Crista terminalis ile v. cava superior ve atrium dexter birleşme noktasında bulunur. Nodus atrioventricularis, tüm ventriküler kas sistemine uyarıyı ileten bir doku sistemi olan fasciculus atrioventricularis'in başlangıcını oluşturan özelleşmiş hücre topluluğudur. Sağ atrium iç yüzündeki ostium sinus coronarius, valva tricuspidalis'in cuspis septalis'i ve Todaro bandı arasında kalan Koch üçgeni içinde bulunur. Fasciculus atrioventricularis, septum interventricularis'in pars membranacea'nın ortalarında crus dextrum ve crus sinistrum'a ayrılır. Ventrikül duvarında seyrederek ileti sisteminin son bölümü olan Purkinje liflerini oluşturur (35).

### **Kalp Histolojisi**

Kalp ritmik kasılmalarla kanı dolaşım sistemine pompalayan kas kitesinden oluşmuş bir organdır. Kalp duvarı 3 tabakadan meydana gelmektedir: en içte endokardiyum, ortada miyokardiyum ve en dışta epikardiyum (38).

Epikardiyum kalbin dış yüzüne yapışır ve seröz perikardiyumun visseral tabakası olarak bilinir. Subepikardiyal bağ dokusu tabakasının üzerini örten basit yassı mezotel tabakasından meydana gelir. Subepikardiyal bağ dokusu tabakası içerisinde de koroner arterler, venler, sinirler ve adipoz doku yer alır. Miyokardiyum kalp kasından oluşur ve kalpteki tabakaların en kalın olanıdır. Kalp boşluklarını karmaşık bir spiral şekilde saran kalp kası hücrelerinden oluşur. Atriyumun miyokardiyumu belirgin olarak ventriküllerden daha incedir. Endokardiyum, endotel ve subendotelyal bağ dokusu içeren bir iç tabakadan, bağ dokusu ve düz kas hücreleri içeren bir orta tabakadan ve subendokardiyal tabaka olarak adlandırılan ve bağ dokusu içeren daha derin bir tabakadan oluşur. Subendokardiyal tabaka içerisinde purkinje lifleri ve küçük kan damarları bulunur ve kardiyak kas liflerinin endomisyumuna tutunur (39,40).

Kalbin fibröz iskeleti sıkı bağ dokusundan oluşur. Başlıca bileşenleri septum membranaceum, trigona fibroza (2 adet) ve anuli fibrozi (4 adet)'dir. Bu yapılar değişik yönlerde doğru giden kalın kollajen liflere eşlik eden yoğun bağ dokusundan oluşur. İnterventriküler septum sağ ve sol ventriküllerin arasındaki duvardır ve membranöz bölüm dışında kalp kasından oluşur. Her yüzeyini endokardiyum döşer. İnteratriyal septum daha incedir, fibröz doku içeren bazı lokalize alanlar dışında kalp kası ve endokardiyumdan oluşur (38,39).

Kalp kapakları, düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşan kompleks ağa tutunur. Bu ağ fibröz halkaları oluşturur ve kapakları içeren delikleri sarar. Her kapak üç tabakadan meydana gelir. Fibroza, kapağın merkezini oluşturur ve kalbin iskeletinin sıkı bağ dokusundan gelen fibröz uzantıları içerir. Spongiyoza, her kapağın atriyal ya da kan damarları tarafında yer alan gevşek bağ dokusudur. Çok miktarda proteoglikanlar ile infiltre olmuş kollajen ve elastik fibrillerden oluşur. Kapaklara esneklik ve plastisite kazandırır. Ventrikülaris her kapağın ventriküler ya da atriyal yüzeyine direkt komşudur ve endotel ile örtülüdür. Birçok elastik fiber tabakası bulduran sıkı bağ dokusu içerir ve atrioventriküler kapaklarda korda tendineaya doğru devam eder. Kapak yaprakları normalde avaskülerdir. Besin ile oksijenini difüzyon yoluyla sağlar (39).

Kalbin ritmik kalp atımlarına neden olan elektriksel aktivitesi kalbin iletim sistemi tarafından başlatılır ve yayılır. Kalbin iletim sistemi sinoatriyal (SA) düğüm ve atrioventriküler (AV) düğüm olmak üzere iki düğümden ve bir dizi iletici liften oluşur. Elektriksel uyarı bir grup özelleşmiş nodal kalp kası hücreleri olan SA düğümde üretilir ve kalbin pacemakerı olarak adlandırılır. Daha sonra internodal yollar aracılığı ile impuls AV düğümde toplanır ve AV demet (his demeti) tarafından fibröz iskelet içinden geçerek ventriküllere taşınır. Demet sağ ve sol demet dallarına, daha sonra da Purkinje liflerine ayrılarak subendotelyal alana dağılır. SA ve AV düğümlerin her ikisindeki nodal kalp kası hücreleri çevrelerindeki atriyal kalp kası hücrelerinden küçüktür, daha az miyofibril içerir ve interkalar disklerden yoksundur. AV demet ve dalları modifiye kalp kası hücrelerinden oluşur, fakat çevresindeki ventriküler kas hücrelerinden daha büyüktür. Aynı şekilde Purkinje lifleri de görünüm olarak kardiyomiyositlerden daha kalın ve daha büyüktür. Fazla miktarda glikojen depoları ve interkalar diskleri vardır. Hücrelerin içerisinde kalp kası hücrelerine göre az miktarda kontraktıl elemanlar bulunur (39,40).

Miyokardiyal tabakanın ana komponentini oluşturan kalp kası, iskelet kası ile aynı tipte ve düzenlenişte kontraktıl filamentler içerir. Silindirik yapıda olup, olgun kalp kası hücrelerinin çapı yaklaşık 15 µm, boyu ise 85-100 µm'dir. Bu hücreler sarkomerlerdeki aktin ve miyosin filamentlerinin düzenlenmesi neticesinde enine çizgilenme göstermesiyle iskelet kasına benzerler. Transmisyon elektron mikroskobu görüntüsünde sarkomer üniteleri, A, I bantları ve Z ile M çizgileri benzerlik gösterir. Her kalp kası hücrelerinin 1 ya da 2 tane, merkezde yerleşmiş, soluk boyanan çekirdeği vardır. Kas hücrelerinin zengin bir kapiller ağ içeren endomisyuma ait ince bir bağ dokusu kılıfı sarar (38,40).

Kalp kası hücreleri çok sayıda mitokondri içerir. Sitoplazma hacminin %40'ından fazlasını doldurur. Ayrıca, miyofibriller arasında da yerleşmiş büyük mitokondrion ve glikojen granül toplulukları bulunur. Kalbin ana yakıtı olan yağ asitleri lipoproteinler ile kalp kası hücrelerine taşınır. Yağ asitleri, kalp kası hücrelerinde gözlenen çok sayıda lipid damlası içinde trigliseridler halinde depolanır. Ayrıca jukstanükleer sitoplazmada golgi aygıtı, glikojen ve uzun yaşayan hücreler içinde lipofuksin pigmenti de bulunur. Kalbin atriyumlarında jukstanükleer sitoplazmada 0,3-0,4 µm çapında atriyal granüller yer alır. Bu granüller 2 polipeptit hormon içermektedir: atriyal natriüretik faktör (ANF) ve beyin natriüretik faktör (BNF). Her iki hormon da diüretiktir ve sodyumun idrarla atılımını etkiler. Bu hormonlar renin ve aldosteron salgılanmasını inhibe ederler (38,39).

Kalp kası hücrelerinin karakteristik özelliklerinden biri, zincirleri düzensiz aralıklarla kesen, koyu boyanmış, enlemine çizgilerin olmasıdır. Bunlar interkalar diskler olarak adlandırılır. Birbirine komşu kalp kası hücreleri arasındaki bitişik yüzeylerde bulunan oldukça kompleks bağlantılardır. Transmisyon elektron mikroskobu ile incelendiğinde; lifleri miyofibrillere dik açıyla çaprazlayan transvers komponent, transvers komponente dik olan yüzeyleri kaplayan ve miyofibrillere paralel uzanan lateral komponentten oluşur. Bir lifteki bazı kalp kası hücreleri interkalar diskler aracılığı ile daha fazla hücreye bağlanabilir ve dallı lifleri oluşturur (39).

İnterkalar diskin her iki komponenti komşu kalp kası hücreleri arasında özelleşmiş hücre-hücre bağlantıları içermektedir. Fasya adherens, diskin enine bölümlerindeki hücre zarı özelleşmeleri olup, terminal sarkomerlerin aktin filamanları için tutunma bölgeleri işlevi görürler. Makula adherensler (desmozomlar) sabit kasılma aktivitesi sırasında kalp kası hücrelerini ayrılmayacak şekilde birbirine bağlarlar. Diskin lateral bölümünde yer alan gap junctions komşu hücreler arasında iyon bütünlüğünü sağlar ve bilgilendirici makromoleküllerin hücreden hücreye geçişine izin verirler (38,41).

Kalp kası hücreindeki sarkoplazmik retikulum sarkomer boyunca tek bir ağ şeklinde düzenlenmiştir ve bir Z çizgisinden diğer Z çizgisine uzanır. Kalp kasındaki sarkoplazmik retikulum iskelet kasındaki gibi iyi organize olmamıştır ve sadece küçük terminal keselere sahiptir. Kalp kasındaki T tübülleri Z çizgisi seviyesinde ve sarkoplazmik retikulum ağının uçları arasında miyofilament demetlerinin içine penetre olur. Böylece kalp kasındaki her sarkomer için tek bir T tübül bulunur ve sarkoplazmik retikulumun küçük sisternaları Z çizgisi hizasında T tübülleri ile yaklaşarak diad

oluşturur. İskelet kasına göre ventriküler kastaki T tübüller daha geniş ve çok sayıdadır ancak atriyal kasta az sayıda bulunur (39,41).

### **Kalp Fizyolojisi**

Kalp başlıca 3 tip kalp kasından meydana gelir. Bunlar atriyum kası, ventrikül kası, özelleşmiş uyarıcı ve iletili kas lifleridir. Özelleşmiş uyarıcı ve iletili lifleri çok az miktarda kasılabilir fibril içermeleri nedeniyle yalnızca belli belirsiz kasılırlar. Bunun yerine ya aksiyon potansiyeli biçiminde otomatik ve ritmik elektriksel uyarılar sergileyerek ya da aksiyon potansiyellerini kalbin her yerine ileterek kalbin ritmik olarak atmasını düzenleyen bir uyarı sistemi sağlarlar (42).

Kalp kasının kasılmaları hücre membranını boydan boya geçen aksiyon potansiyeli ile tetiklenir. Kardiyak liflerin yaklaşık %1'i kendiliğinden depolarize olabilen ve kalbi uyarıcı otoritmik özelliktedir. Kalp kasında aksiyon potansiyeli oluşumu iki tip kanal aracılığıyla oluşur; hızlı sodyum kanalları ve yavaş sodyum-kalsiyum kanalları (42).

Depolarizasyon, sarkolemma içerisinde bulunan hızlı voltaj kapılı Na kanallarını açar, ekstrasellüler Na'un içeri girmesine izin verir. Bu giriş aksiyon potansiyelini arttıran pozitif bir geri bildirim döngüsünü başlatır. Membran potansiyelini -90 mV'tan +30 mV'a getirir. Depolarizasyonun T tübül'e doğru aktarılması sarkoplazmik retikulum'un sarkoplazmaya Ca çıkarmasına sebep olur. Daha yavaş açılan ve yaklaşık 0,3 saniye açık kalan yavaş sodyum-kalsiyum kanalları ventriküllerdeki aksiyon potansiyeli platosunun başlıca sorumlusudur. Çapraz köprü etkinleşmesi için Ca'un uyarıcı sağlamasıyla uyarım-kasılma çifti oluşur. Depolarizasyon dalgasını miyoflamanların kayma hareketi ile eşleştirir. Repolarizasyon, dinlenme membran potansiyelini onaran hücrenin hızlı potasyum kaybına izin vermesiyle, Ca kanallarının etkisizleşmesi ve voltaj bağımlı K kanallarının açılması sonucunda oluşur. Repolarizasyon süresince Ca, sarkoplazmik retikulumun içine ve hücre dışına pompalanır (36,43).

Kalp kası aksiyon potansiyeli başladıktan birkaç milisaniye sonra kasılmaya başlar, aksiyon potansiyelinin son bulmasından birkaç milisaniye sonraya dek kasılmaya devam eder. Dolayısıyla, kalp kasında kasılmanın süresini plato da dahil olmak üzere aksiyon potansiyelinin süresi belirler. Bu süre, atriyum kasında yaklaşık 0,2 saniye, ventrikül kasında yaklaşık 0,3 saniyedir (42).

Bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar gerçekleşen kalp olaylarına kalp döngüsü denir. Her döngü sinüs düğümünde bir aksiyon potansiyelinin kendiliğinden oluşması ile başlar, aksiyon potansiyeli hızla her

iki atriyum ve oradan A-V demet ile ventriküllere yayılır. İleti sisteminin bu özel düzeni sayesinde kalp uyarısı atriyumlardan ventriküllere 0.1 saniyeden daha uzun süren bir gecikme ile geçer. Bu atriyumların ventriküllerden önce kasılarak kanı ventriküllere pompalamasını sağlar (42).

Kalp döngüsü, kalbin kan ile dolduğu, diyastol adı verilen gevşeme ve bunu izleyen sistol adı verilen kasılma döneminden oluşur. Ventrikül sistolü sırasında A-V kapaklar kapalı olduğu için atriyumlarda büyük miktarda kan birikir. Dolayısıyla sistol sona erip ventrikül içi basınç düştüğü evrede A-V kapaklar açılarak kanın hızla ventriküllere akmasını sağlar. Buna ventriküllerin hızlı dolma dönemi denir. Hızlı dolma dönemi yaklaşık olarak diyastolün ilk üçte birini kapsar. İkinci üçte birlik dönem venlerden atriyumlara boşalmaya devam eden ve atriyumlardan doğrudan ventriküllere geçen kandır. Diyastolün son üçte birlik dönemini atriyumların kasılıp kanın ventriküllere akışını sağladığı evre oluşturur. Bu ventriküllerin dolmasının %20'sinden sorumludur (42,43).

Ventriküller kasılmaya başladıktan sonra ventrikül içi basınç yükselir ve A-V kapakların kapanmasına neden olur. Ventriküllerin, aort ve pulmoner kapakları açmalarına yetecek basıncı oluşturmaları için 0.02-0.03 saniyeye gerek vardır. Bu süreçte kasılma olur fakat boşalma olmaz ve bu döneme izometrik kasılma dönemi denir. Sol ventrikül basıncı 80 mmHg, sağ ventrikül basıncı 8 mmHg üzerine çıktığı zaman kapaklar açılarak ejeksiyon dönemi başlar. Kanın %70'i ilk 1/3'lük kısımda, kalanı 2/3'lük kısımda boşalır. İlk faza hızlı fırlatma, ikinci faza yavaş fırlatma dönemi denir. Ventriküller sistol sonunda gevşemeye başlar ve iç basınçları düşer. Yüksek basınçta bulunan arterlerdeki kan geri kaçarak aort ve pulmoner kapakların kapanmasına neden olur. Bunu takip eden 0.03-0.06 saniye boyunca ventrikül hacmi değişmeden ventrikül basıncı azalır ve bu döneme izometrik gevşeme dönemi denir. Ventrikül içi basınç hızla düşerek diyastoldeki düşük değerlere geri döner. Bunu izleyen A-V kapaklar açılarak yeni bir pompalama döngüsünü başlatır (42,43).

Dinlenme halindeki kalp dakikada 4-6 litre kan pompalar. Ağır egzersiz sırasında kalbin bu miktarın 4 ile 7 katını pompalaması gerekebilir. Bu hacmin düzenlenmesi başlıca iki yolla olur. Bunlar, kalbe dolan kanın hacmindeki değişikliklere cevap olarak kalbin pompalama işlevinin intrinsek düzenlenmesi ve kalbin pompalama kuvvetinin ve hızının otonom sinir sistemi ile düzenlenmesi şeklindeki mekanizmalardır (42).

Kalbin gelen kanın hacminde meydana gelen değişikliğe karşı gösterdiği intrinsek uyum sağlama yeteneğine Frank-Starling mekanizması denir. Bu

mekanizmada temel olarak kalp kası dolma sırasında ne kadar çok gerilirse, kasılma kuvvetinin ve aorta pompalanan kanın miktarının da o kadar büyük olacağı anlamına gelir (42).

Otonom sinir sistemi kalp hızını etkileyen en önemli ekstrinsik kontrolü oluşturur. Duygusal ya da fiziksel stres faktörleri sempatik sinir sistemini aktive eder. Sempatik sinir lifleri kardiyak sinapslarından norepinefrin salgılar. Norepinefrin B1 adrenerjik reseptörleri bağlayarak SA nodu uyarır. Sempatik uyarı hem hızı hem de kalbin atım gücünü artırır. Kardiyokseleratör merkez, medulla spinalis'in T1-T5 seviyelerindeki sempatik sinirlere uzanır. Bu pregangliyonik nöronlar, servikal ve üst torakal truncus sympathicus'a ait postgangliyonik nöronlar ile sinaps yaparlar. Buradan postgangliyonik lifler kalpte SA ve AV nodu, kalp kasını ve koroner arterleri innerve edecek olan plexus cardiacus'a doğru giderler (36,42).

Vagus siniri ile oluşan parasempatik uyarı ise sempatik etkilere karşı olur ve etkili bir şekilde kalp hızını azaltır. Kardiyoinhibitör merkez uyarıları, N. Vagus'un dalları ile kalbe inhibitör uyarılar gönderecek olan parasempatik nucleus dorsalis nervi vagi'ye gönderir. Çoğu parasempatik postgangliyonik motor sinir kalp duvarındaki gangliada bulunur ve lifleri SA ve AV nodlara uzanır. Efektör hücrelerin membranlarının K kanallarını açarak hiperpolarize eden, parasempatik uyarım ile başlatılan kardiyak cevaplar asetilkolin aracılığıyla olur. Vagus lifleri ventriküllerden çok başlıca atriumlara yayılır ve bu uyarılar kalp kasılmasının kuvvetinde azalma yapmak yerine esas olarak kalp hızını azaltır (36).

Kanda fazla miktarda ya da eksik olmaları durumunda epinefrin, norepinefrin ve tiroksin gibi hormonlar, potasyum, kalsiyum gibi iyonlar, yaş, cinsiyet, vücut ısısı kalp hızının düzenlenmesinde etkili olan diğer faktörlerdir (36).

### **Kalp Diseksiyonu**

Ülkemizdeki Adli Tıp ve Patoloji uzmanları, yaptıkları adli veya tıbbi otopsiler neticesinde ani ölümlerin nedenlerini belirlemekle görevlidir. Tıbbi otopsiler her ulusun yasalarına bağlı olmakla beraber genelde ailenin isteği üzerine patoloji uzmanları tarafından yapılır. Adli otopsiler ise ülkemizde cumhuriyet savcısının otopsi kararı alması üzerine 5271 sayılı Ceza Muhakemeleri Kanunu (CMK) madde 86-89'da tanımlandığı üzere, zorunlu haller haricinde bir adli tıp ve bir diğer branş uzmanı, zorunlu haller durumunda pratisyen hekim tarafından cumhuriyet savcısı huzurunda yapılır (44,45).



Doğal nedenli ani ölümler arasında kardiyak nedenli ani ölümler en büyük grubu oluşturmaktadır. Bu durumda otopside kalbin ayrıntılı, dikkatli ve sistematik bir şekilde incelenmesi önemli bir yer tutar (45).

Otopside kalp dokusunun incelenmesi sadece vücudu açma ve dokuya bakma işi olarak değerlendirilmemelidir. Ölüm ile ilişki olay yeri bilgisi, kişinin önceki tıbbi öyküsü, kullandığı ilaçlar, soy geçmişi, biyokimyasal analizleri ve radyolojik testleri birlikte değerlendirilmesi gereken, otopsiye yardımcı diğer etmenlerdir. Özellikle adli otopsielerde ekibin bu bilgilere ulaşması her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle yapılan otopsi ve devamında yapılacak olan incelemeler ölüm nedenini belirlemede çok önemli bir yer tutmaktadır (46,47).

Otopside klinik detaylar ve beklenen durumlara göre kullanılacak teknik değişebilir. Genellikle hekimler kendi hakim oldukları, daha fazla bilgi edineceği ve daha iyi gösterebileceğine inandığı diseksiyon yöntemini kullanırlar. Fakat bu durumda ülkeler arasında ve hatta ülke içindeki farklı merkezler arasında bile ortak bir yöntem birliğinin gelişmediği görülür. Bu nedenle Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP) tarafından 2008 yılında ani kardiyak ölüm olguları için otopside kalp incelemesi prosedürü yayınlanmış ve bu prosedür 2017 yılında yenilenmiştir (8).

Bu prosedüre göre kalbin diseksiyonu; sternum kaldırıldıktan sonra perikard dışarıdan incelenir ve açılır. Perikardiyal boşluk değerlendirilir. Büyük damarlarda herhangi bir konjenital anomali olup olmadığı değerlendirilir. Aort ve pulmoner arter çıkış yerinden 3 cm üstünden diseke edilmeden önce pulmoner emboli açısından pulmoner arter in-situ olarak açılır. Eğer konjenital kalp hastalığından şüpheleniliyorsa kalp, akciğerler ve büyük damarlar ile beraber blok olarak çıkarılır. Eğer aort diseksiyonundan şüpheleniliyorsa çıkan aort, arcus aorta ve torakoabdominal aorta devamlılığı iliak bifurkasyona kadar sağlanarak diseke etmek gerekir. Superior vena cava sinoatriyal düğümü korumak için sağ atriyuma giriş yerinin 2 cm üstünden diseke edilir. Diyaframa yakın yerden inferior vena cava diseke edilir. İnférieur vena cavadan girilerek appendikse doğru sağ atriyum, üst pulmoner venlerin arasından geçip appendikse doğru sol atriyum açılır. Her iki atriyal boşluk, interatriyal septum, triküspit ve mitral kapaklar incelenir, korda tendineaların bütünlüğü kontrol edilir. Aort ve pulmoner arterler yukarıdan incelenir.

Koroner arterlerin çıkış yerleri incelenir. Ana arterler boyunca diagonal ve marjinal dallar da dahil olmak üzere 3 mm aralıklarla enine kesitler yapılır. Koroner arterlerin açıklıkları incelenir. Daha sonra kalp apekten başlayarak ventriküllerin orta

hattına kadar 1 cm aralıklarla tam enine kesitler yapılır. Bu ventriküler dilimler dikkatlice incelenir. Kalbin ağırlığı kan boşaldıktan sonra alınır. Ventriküllerin ve septumun duvar kalınlıkları, orta ventriküler hattan trabekülleri içermeyen bir şekilde alınır. Kalbin geri kalan kısmı kanın akış yönüne uygun şekilde açılır. Atriyoventriküler ve semilunar kapakların ölçümleri ve gerekli incelemeleri yapılır (8).

Diseksiyon sonrası standart olarak sol ve sağ ventrikül serbest duvar, ventriküler septum ve sağ ventrikül çıkış yolunu içine alacak enine kesit gerekli histokimyasal analizler için örneklenir. Ayrıca patolojik görünüm veren miyokard dokusu ve koroner arterlerden de örneklemeler yapılır. Alınan her doku etiketlenerek kayıt edilir ve otopsinin başından itibaren yapılan bütün işlemler, patolojik veya normal görüntüler fotoğraflanarak kayıt altına alınır (8).

### **DOĞAL NEDENLİ ANİ ÖLÜMLER**

Adli tıp uygulamalarına bakıldığında ölümler, doğal ve doğal olmayan ölümler olarak iki gruba ayrılır. Doğal ölümlerde genellikle karşımıza ani beklenmedik ölümler olarak çıkar (2).

Ölümün gerçekleşeceği zaman aralığı konusunda tam bir fikir birliği yoktur (3). Dünya Sağlık Örgütü, ani ölümleri 'semptomların ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içerisinde meydana gelen ölümler' olarak nitelendirmekte olsa da birçok klinisyen ve patolog bu sürenin çok uzun olduğunu düşünerek hastalığın başlangıcından itibaren 1 saat içerisinde meydana gelen ölümleri ani ölüm olarak tanımlar (1,2). Çok az da olsa bu süreyi 6 saat olarak belirleyen araştırmacılar da vardır (3,46,48).

Bu tanımlamalar dışında da, ani beklenmedik ölümler ile ilgili olarak birbiri ile iç içe geçmiş farklı tanımlamalar mevcuttur.

Ani ölüm (sudden death): Mevcut hastalığı kendisi ve çevresi tarafından bilinmeyen kişinin ani bir şekilde ölmesi.

Beklenmedik ölüm (unexpected death): Sağlıklı görünen bir kişinin aniden hastalanarak tanı konulmadan ölmesi.

Şüpheli ölüm (suspected death): Bilinen bir hastalığı olmayan veya olup da bu hastalığı öldürücü bir komplikasyon çıkaracak durumda olmayan kişinin ölü bulunması (2).

Her ne kadar tanımlamalar hangi vakaların dahil edileceği konusunda çelişkili gibi görülsede doğal nedenli ani ölümlerin en sık nedenini ani kardiyak ölümler oluşturur (1). Bunu izleyen ölüm nedenleri olarak ülkeden ülkeye değişmekle beraber solunum sistemi, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, enfeksiyonlar ve

immünolojik etiyoloji, hematolojik hastalıklar ve genitoüriner sistem hastalıkları değişen sıklıklarda karşımıza çıkar (1,44).

### **KARDİYAK NEDENLİ ANİ ÖLÜMLER**

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), görünüşte sağlıklı olan veya hastalığı ani bir sonuç beklenecek kadar şiddetli olmayan kişide, semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde meydana gelen doğal, beklenmedik, hızlı ölüm olarak tanımlanır (8). Ölüme tanık olunmadıysa, olaydan 24 saat önce kişinin sağlığının yerinde olduğu durumlarda da tanım geçerlidir (49).

Ani kardiyak ölüm, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa Birliği'nin tüm topluluklarında önde gelen mortalite nedenidir, ancak insidansı bilinmemektedir (1,50). Dünya çapında kardiyovasküler hastalıkların her yıl yaklaşık 17 milyon ölümden sorumlu olduğu düşünülür ve bu ölümlerin yaklaşık %25'i ani kardiyak ölüm olgularıdır (8,9). Öneme ve toplumsal yüküne rağmen ani kardiyak ölümün epidemiyolojik çalışması güçtür. Çünkü ölüm belgelerindeki standardizasyon eksikliği ile tanımlayıcı ve metodolojik zorluklar, vaka tespiti için veri kaynaklarına ulaşmaktaki zorluklar, ülkeden ülkeye değişen otopsi oranları bu duruma sebep olmaktadır (51).

ABD'de yılda 300.000-350.000 arası ani kardiyak ölüm vakası olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa'da da benzer rakamlar belirtilir. Risk faktörlerindeki artışa bağlı olarak insidansı 1000'de 0.1-0.2'den, 1000'de 3.5'e kadar çıkar. Adölesan ve genç erişkinlerde (<35 yaş) insidansı yaklaşık 1000'de 0.01'dir (8). Fakat ölüm nedenleri ve insidansı, çalışmaya ve popülasyona göre değişkenlik gösterir (52). Daha ileri yaşlara bakıldığında, AKÖ insidansı artarak 35-40 yaşlarında yılda yaklaşık 1000'de 1'e, 60 yaşlarında yılda 1000'de 2'ye ve daha yaşlılarda yılda 1000'de 200'e ulaşır (8).

ABD, Hollanda, İrlanda ve Çin'de birden fazla kaynak kullanılarak yapılan prospektif çalışmalarda, AKÖ oranları genel popülasyonda 100.000'de 50 ile 100 arasında değişir (7,52). Asya'da bildirilen değer 100.000'de 40'tır (17). Avustralya ve Yeni Zelanda'da farklı zaman dilimlerinde yapılan iki büyük çalışmada AKÖ insidansı 100.000'de 90.4 ve 60.2 olarak bulunmuştur. Kanada'daki insidans ise 100.000'de 73.6 ve 91.7 arasında değişmektedir. Sahra altı afrika ülkelerinden Kamerun'da yapılan bir kohort çalışmasında insidans 100.000'de 33.6 olarak sunulmuştur. Bütün bunlara rağmen özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerden gelen AKÖ ile ilgili bilgi eksikliği nedeniyle karşılaştırmalı sonuçlar vermek mümkün değildir. (7,53).

2008 yılına ait Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre yaşları bilinen %97'lik gruba bakıldığında 35 yaş altı ve 35 yaş üstü iskemik kalp hastalığından ölenlerin

oranlarının sırasıyla %0,0006 ve %4,8 olduğu ve erkek/kadın oranının 1,8 olduğu görülür (2).

AKÖ'ün etiyolojisi yaş grupları arasında belirgin farklılıklar gösterir. Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde %80-90 oranında en sık neden koroner arter hastalıklarıdır. Bunu kardiyomiyopatiler, aritmik sendromlar, kapak hastalıkları ve diğer sebepler takip eder. 35 yaş altı vakalarda dahi koroner arter hastalıkları yaygın bir neden olsa da, genetik kökenli aritmik sendromlar ve kanalopatiler önemli nedenler arasındadır (5,10,54). Fakat yine de 35 yaş altı vakalara bakıldığında kapsamlı değerlendirmelere rağmen %20-40 oranında vakada spesifik bulgulara ulaşılamamış ve neden açıklanamamıştır (5,54).

Ani kardiyak ölüm nedenlerinin etiyolojik sınıflamasına baktığımızda;

İskemik Kalp Hastalığı

Koroner arter hastalığı

Koroner arter embolisi

Non-aterojenik koroner arter hastalıkları (Koroner arteritis ve anevrizma,

Konjenital koroner arter anomalileri, Koroner arter diseksiyonu)

Koroner arter spazmı

Non-İskemik Kalp Hastalıkları

Dilate kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopati

Restriktif kardiyomiyopati

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi

Sol ventrikül non-compaction kardiyomiyopati

Stress ile ilişkili kardiyomiyopati (Takutsubo Sendromu)

Kalp kapak hastalıkları

Miyokarditler

Konjenital kalp hastalıkları

İnfiltratif Hastalıklar (Sarkoidoz, amiloidoz)

Senil miyokardiyum

Yapısal Olmayan (Aritmojenik) Kalp Hastalıkları

Brugada sendromu

Uzun QT sendromu

Kısa QT sendromu

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi

Wolff-Parkinson-White sendromu

Commotio cordis  
İdiyopatik ventriküler fibrilasyon  
Kardiyak Nedenli Olmayan Hastalıklar  
Pulmoner emboli  
İntrakraniyal hemoraji  
İlaç toksisitesi  
Boğulma

### **İskemik Kalp Hastalığı**

İskemik kalp hastalığı (İKH) kalbe gelen kan miktarı ile kalp kasının oksijen ve besleyici madde ihtiyacı arasında dengenin bozulması nedeniyle meydana gelen, çeşitli sendromları kapsayan hastalıktır. Vakaların %90'ından fazlasında İKH, aterosklerotik damar hastalığı nedeniyle koroner damarla kalbe ulaşan kan miktarındaki azalma sonucu oluşur. Bu nedenle aksi ispat edilmediği sürece İKH, koroner arter hastalığı (KAH) ile eş anlamlı olarak kullanılır (55).

İskemik kalp hastalığı veya koroner arter hastalığı batı toplumlarında morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Aterosklerozun patogenezi zamanla değişim göstermiştir. 1815'te Joseph Hodgson isimli bir cerrah inflamasyonun aterosklerotik lezyonların altında yatan neden olduğunu iddia etmiş, 1856'da Rudolf Virchow'un lipid hipotezi ve 1908'de Sir William Osler tarafından inflamasyon ve enfeksiyonun plak oluşumundaki rolü ortaya konmuştur (1).

Ateroskleroz, aterom olarak adlandırılan intimal lezyonlar ile karakterizedir. Ateromatöz plaklar kolesterol ve kolesterol esterleri ile nekrotik debristen oluşan çekirdek ve üzerini örten fibröz şapkadan oluşur. Ateroskleroz konusundaki hakim teori endotelial hasar ve buna bağlı gelişen endotelial disfonksiyondur. Endotel kaybı intimal kalınlaşma ile sonuçlanır ve yüksek lipid içeren diyet varlığında tipik ateromlar meydana gelir. Fakat insandaki erken aterosklerotik lezyonlar sağlam ama disfonksiyonel endotel alanlarında dahi başlayabilir. Ateromatöz lezyon gelişimini tetikleyen olası etkenler arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, sigarada bulunan toksinler, homosistein ve enfeksiyöz ajanlar olduğu düşünülür. Endotel disfonksiyonu sonrası damardaki geçirgenlikte artış, lökosit adezyonu, monosit adezyonu ve göçü başlar. Makrofajlar aktive olur ve düz kas hücrelerinin çoğalması tetiklenir. Bu hücreler lipidleri hücre içine alır ve yağlı çizgilenmeler oluşur. İntimal düz kas hücrelerinin çoğalması, ekstrasellüler matriks sentezi (kollajen, elastik lifler ve proteoglikan) ve

hücre dışı lipid birikimi yağlı çizgileri, olgun ateromlara dönüştürür ve aterosklerotik lezyonların büyümesine neden olur (55)

Ölümün temel mekanizması, ateromatöz lezyonlar tarafından koroner arterlerin bir veya daha fazlasının stenozu veya bu lezyonların ortaya çıkardığı komplikasyonlardır. Erken yetişkinlik ve yaşamının devamındaki birçok kişi batılılaşmış beslenme ve yaşam tarzı nedeniyle koroner ateroma sahiptir (46). Plaklar genellikle hilal kalıntısı gibi görünen eksantrik yapıdadır. Ayrıca damarı daha uzunlamasına bir dejenerasyonla eş merkezli daraltan, bazen iğne deliği bir tüp segment oluşturan konsantrik plaklar da mevcuttur. Fakat ölümün gerçekleşmesi için stenozun derecesi tartışmalıdır. Kardiyak patologlar ölümün gerçekleşmesi için en az %80 stenozun gerçekleşmesi gerektiğini iddia eder (1). Bu oranı %75 (3) ve %70 (46,55) olarak veren kaynaklar da mevcuttur. Bununla beraber koşullara ve sol ventrikül hipertrofisine bağlı olarak daha düşük derecede bir darlığı dahi kardiyak ölüme neden olabileceği gösterilmiştir (3).

Aterosklerotik lezyonların yıllar içinde gelişmesi durumunda kompensasyon amacıyla kanlanmanın sağlanması için kollateral damarlar gelişebilir. Mevcut damar tam olarak tıkanasa bile kollateral perfüzyon sayesinde miyokard infarktüsüne karşı koruma sağlanabilir. Fakat akut tıkanıklıklarda bu mümkün değildir (55). Ayrıca yapılan çalışmalarda stenoz derecesi ile infarktüs büyüklüğü arasında da ilişki olmadığı, bunun nedeninin de gelişen kollateraller olduğu söylenmiştir (56).

Otopside, damar içi basıncın kaybolmasından dolayı koroner duvarları daha gevşek ve çökmüş bir hal alıp, stenoz derecesinin olduğundan daha fazla görünmesine sebep olur. Kalsifiye olan damarlar da diseksiyonun damar lümenini bozmadan yapılmasını olanaksız hale getirerek stenoz derecesini belirlemede olumsuz etki eder. Ayrıca koroner damarlar içerisindeki ateromlar fokal olabilir ve damarın geri kalanı normal yapıda olabilir. Bu olumsuzlukları en aza indirmek için 3 ana koroner damarın 2-3 mm aralıklarla diseke edilmesi önerilir (56). Bazı kaynaklar damarların 24 saat süre ile dekalsifiye edildikten sonra diseke edilmesi gerektiğini de önermektedir (1,56,57).

Koroner arterlerin tüm seyri ateromatöz lezyonlara eşit derecede savunmasız değildir. Ana damarlar en çok etkilenen bölgelerdir. En sık oklüzyon yeri sol koroner arterin ön inen dalının ilk 2 cm'sidir. Bir sonraki yer sağ koroner arterin arka atriyoventriküler oluktaki seyir yerinde, distal bölgelerinde görülür. Üçüncü en yaygın yer ise sol koroner arterin sirkumfleks dalının proksimal kısmıdır (1).

Koroner arter duvarında bulunan bu ateromatöz lezyonlar akut gelişen komplikasyonlarıyla ani kardiyak ölümlere neden olur. Basit bir intimal kalınlaşma lipid birikiminin artmasıyla şişer, lümeni daha fazla tıkar. Daha sonra fibroendotelial kapak, altındaki merkezi nekrozlaşma ve basınç ile lümen içine yırtılabilir ve çeşitli klinik sendromlara, ciddi stenozlara neden olur. Bu yırtılma yüksek derecede trombojenik plak içeriğinin serbest kalmasına veya altındaki subendotelial bazal membranın açığa çıkmasına neden olarak tromboza yol açar. Genellikle daha nekrotik merkezli plaklarda görülen subintimal hemoraji, plak hacmini hızlıca büyüterek lümendeki tıkanıklığı akut olarak artırıp ani ölüme neden olabilir. Ayrıca plaklarda bazen anevrizma oluşumuna neden olan, intima tabakasının altındaki medya tabakasının zayıflaması görülebilir (1,55).

Ateromatöz plaklarda bu değişiklikler olmadan ilerleyici merkezi nekroz endotelial ülserasyon ve erozyon yaparak endotelial fonksiyon bozulmasına neden olur. Bu durum lümeni daha da daraltan trombüs oluşması için ortam sağlar. Fakat ani kardiyak ölüm olgularında koroner arter trombüs varlığının bildirilen insidansı %4-64 gibi geniş bir aralıktadır. Oranın bazı çalışmalarda alt sınırdan olmasının nedeninin, pıhtının 1-2 saatte ortadan kalkmasına sebep olan doğal tromboliz olabileceği düşünülmektedir (3).

Ateroskleroz haricinde koroner arterleri tutan ve ani ölüme neden olan birçok başka hastalık mevcuttur.

*Koroner arter diseksiyonu;* yetişkinlerde izole koroner arter diseksiyonu akut infarktüsü ve ani ölümü hızlandırabilir. Süreç genellikle damar lümenini dışarıdan sıkıştıran subadventisyal hematoma olarak başlar. Patogenez net olmamakla beraber başlangıçta eozinofilik inflamatuvar bir süreç izlenir. Diseksiyon, perkütan koroner arter girişimini takip eden süreçlerde de gelişebilir (46).

*Koroner arterit ve anevrizma;* koroner arteritten kaynaklanan ölüm sistemik lupus eritematozus, dev hücreli arterit, takayasu arteriti, Wegener granülomatozu, Churg-Strauss, poliarteritis nodoza, enfeksiyon ve kokain kullanımıyla ilişkili olarak meydana gelebilir. Koroner arter anevrizması Kawasaki hastalığının tipik bir komplikasyonudur. Koronografi çalışmalarında Kawasaki hastalarının %23'ünden fazlasında anevrizma görüldüğü, sağ koroner arterin daha sık tutulduğu saptanmıştır (3,57).

*Koroner arter spazmı;* kısa, geçici bir damar kasılmasıdır ve göğüs ağrısı ve miyokard infarktüsüne yol açabilir. Spazm efordan bağımsız olarak istirahatte meydana gelebilir (46).

*Koroner emboli;* nadir bir bulgudur ve sağ atriyal miksomadan kaynaklanan emboliye bağlı olarak miyokard infarktüsü gelişmesine neden olabilir (3).

*Konjenital koroner arter anomalileri;* konjenital koroner anomaliler %0.3-0.8'lik istatistiksel bir insidans oluşturur ve dünya çapında tüm konjenital kalp hastalıklarının %0.1-0.2'sini temsil eder. En sık olarak sol koroner arterin sağ valsalva sinüsten çıktığı anomalidir. Sol valsalva sinüsten hem sol hem de sağ koroner arterin çıktığı anomali daha az görülen fakat önemli anomalidir. Bunlar dışında; sol ana koroner arterin pulmoner trunkustan çıkması, hipoplastik koroner arterler, koroner arter giriş stenozu, görülen diğer anomalilerdir. Koroner arter patolojileri asemptomatik seyredebileceği gibi senkop atakları veya kalp yetmezliği semptomları ile kendini göstererek ani ölüme neden olabilir (57).

*Miyokardiyal köprüleşme (bridging);* ana koroner arterlerden birinin bir segmentinin epikardiyal yağ dokusunun daha derininde intramural olarak seyretmesi olarak tanımlanır. Genellikle sol koroner arter ön inen dalında görülür. Miyokardiyal köprüleşmeden kaynaklanan koronerin tıkanma derecesi, konumuna, uzunluğuna ve kardiyak kontraktilite derecesine bağlıdır. Asemptomatik olabileceği gibi anjina, akut koroner sendromlar ve ani ölüme neden olabilir (46).

## **Non-İskemik Kalp Hastalıkları**

### ***Dilate Kardiyomiyopati***

Dilate kardiyomiyopati (DCM), dünya genelinde yetişkin popülasyonda konjestif kalp yetmezliğine neden olan en yaygın patolojidir. İnsidansı tanı kriterlerine bağlı olarak 100.000'de 2 ila 8 arasında değişir (1). Vakaların yaklaşık %30-40'ı ailesel yani genetik kökenli olarak tanımlanır. Bu tip kardiyomiyopati ile ilgili 40'dan fazla genin mutasyona uğradığı bilinmektedir. Otozomal dominant kalıtım baskın şekildedir. Mutasyonlar genellikle hücre iskeleti proteinlerini veya sarkomerleri hücre iskeletine bağlayan proteinleri kodlayan genlerdedir. Bunun haricinde idiyopatik, viral, toksik, immün veya alkol gibi başka birçok durum etiyolojik nedenler arasında sayılabilir (1,55).

DCM, ilerleyici kardiyak dilatasyon ve sistolik disfonksiyon ile karakterizedir. Bunlara genellikle hipertrofinin de eşlik ettiği görülür. DCM'nin makroskopik ve mikroskopik fenotipleri, altta yatan nedenden bağımsız olarak, vakaların büyük çoğunluğunda benzerdir. Otopside, normal veya azalmış kalp duvar kalınlığına rağmen, genellikle kalbin tüm odalarının artan bir ağırlıkla (> 500 g) genişlediği ve bunun normal veya azalmış miyosit çapına karşılık geldiği görülür. Kalbin histolojik



incelemesinde genellikle orta dereceli bir fibrozis, interstisyel ve dalgalı bir görünüm, minimal lenfositik infiltrasyon ve düzensiz fibrozlu alanlar, düzensiz miyosit hipertrofisi ve subendokardiyal tabakalarda yaygın miyosit kaybı izlenir. DCM'li hastaların, malign ventriküler aritmiler ve ani ölüm geliştirme riski yüksektir. Ailesel formu olan hastaların çoğunun aniden öldüğü, diğer formlara sahip olan hastaların ise genellikle konjestif kalp yetmezliğinden öldüğü bildirilmiştir. DCM'nin edinilmiş nedenleri dışlandığında, potansiyel ailesel DCM'nin birinci derece akrabalarının kardiyak tarama için sevk edilmesi gerekliliği önemlidir (46,56).

### ***Hipertrofik Kardiyomiyopati***

Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) ilk olarak 1958'de Londra'da adli patolog Donald Teare tarafından mediko-legal otopsi esnasında tanımlanmıştır. Hastalık son yapılan çalışmalarda prevalansı %0.2 olarak belirlenmiştir. 35 yaşın altındaki bireylerde ve sporcularda AKÖ'ün yaygın bir yapısal nedenidir. Genellikle otozomal dominant bir kalıtım modeline sahiptir. HCM'ye bugüne kadar sarkomer ve sarkomer ile ilgili proteinleri kodlayan genlerde oluşan mutasyonun yol açtığı görülmüştür. Bu proteinlerden B-miyozin ağır zinciri, miyozin bağlayan protein c ve troponin t genlerindeki mutasyonlar %70-80'inden sorumludur (1,46).

HCM'de karakteristik olarak miyokard hipertrofisi, diastol dolum kusuru ve ventrikül çıkışında obstrüksiyon vardır. HCM, asimetric (%95) veya simetric olabilen birkaç farklı morfolojik modellerle karakterize edilir. Otopside kalp ağırlığının 750-1000 gr olduğu görülebilir. En yaygın fenotip, subaortik obstrüksiyonlu veya obstrüksiyonsuz asimetric septal hipertrofidir. Tüm septum, apikal bölge veya sağ ventrikül nadiren hipertrofik çıkıntı yapan formlarıdır. HCM'nin klasik mikroskopik özellikleri miyosit hipertrofisi ve düzensizliğidir. Miyosit düzensizliği, miyokardiyumdaki miyositlerin normal paralel düzeninin kaybolması, nükleer pleomorfizmi olan düzensiz, büyük lifler göstermesidir. Hastalığın kronikleşmesi sonucu olarak artan kollajen miktarına bağlı olarak kaba veya ince interstisyel fibroz görülebilir. Özetle, HCM, yaygın bir genetik bozukluktur ve özellikle genç yetişkinlerde ve ailesinde kalp hastalığı olanlarda ani ölüm vakalarında her zaman düşünülmelidir (46,56).

### ***Restriktif Kardiyomiyopati***

Restriktif kardiyomiyopati (RCM), infiltratif süreçler veya fibrozisin bir sonucu olarak kalbin sertliği ve elastikiyet kaybı nedeniyle ventriküllerin dolmasının bozulmasıyla karakterize geniş bir kardiyomiyopati bozuklukları grubunu kapsar. Kasılma işlevi ve miyokard kalınlığı normal görünebilir. RCM hem birincil hem de

ikincil bozukluklara sahiptir ve birincil nedenler daha az yaygındır. Örnekler arasında endomiyokardiyal fibroelastoz, Loeffler endomiyokarditi ve idiyopatik RCM bulunur. RCM'nin ikincil nedenleri arasında amiloidoz, sarkoidoz ve hemokromatoz gibi infiltratif hastalıklar, maligniteler, skleroderma, hipereozinofilik sendrom, kemoterapi ve radyasyona sekonder gibi nedenler bulunur (46,56).

RCM'de genellikle ventriküler çıkış yolunun hemen altında sona eren fibroz nedeniyle atriyal dilatasyon görülür. Ventriküller yaklaşık olarak normal boyutlardadır. Mikroskopik olarak endokardiyal kalınlaşma, interstisyel fibrozis ve hiyalize kollajen birikimi görülür (55).

### ***Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi***

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati (ARVC), patolojik olarak miyositlerin fibröz ve adipoz doku ile yer değiştirmesi ile karakterize bir kalp kası hastalığıdır. Bu durum ventriküllerin elektriksel instabilitesine yol açarak ventriküler taşiaritmilere neden olabilir. Hastalık, yüksek oranda ani kalp ölümü ile ilişkilidir. ARVC tipik olarak otozomal dominant bir kalıtım paterni gösterir. Desmozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (58).

ARVC genel popülasyonda yaklaşık 5,000'de 1'lik bir prevalansa sahiptir. ARVC'den kaynaklanan AKÖ her cinsiyet ve yaşta görülse de, en yaygın olarak 20 ile 50 yaş arasındaki yetişkinlerde ortaya çıkma eğilimindedir. Makroskopik olarak, kalbin yapısal değişiklikleri sınırlı olabilir veya olmayabilir ve hastalık otopside kolaylıkla gözden kaçabilir. Ayrıca, mikroskopik incelemede teşhis zor olabilir. Kardiyak iletim sistemine fibroz ve yağlı infiltrasyon, ani ölümle sonuçlanan ARVC vakalarının %68'inde gösterilmiştir (59).

### ***Sol Ventrikül Non-compactio Kardiyomiyopati***

Spongiform kardiyomiyopati olarak da isimlendirilen nadir görülen kötü prognozlu konjenital kardiyak bozukluktur. Hem X'e bağlı hem de otozomal dominant kalıtım paterni gösterir. Yetişkin popülasyondaki yaygınlığının %0.01 ile %0.26 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Sol ventrikül içinde miyokardiyal kompaksiyon tamamlanmadan önce, erken fetal dönemin karakteristik özelliği olan sıkıştırılmamış endokardiyal tabakanın kalıcılığı nedeniyle oluşur. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon, aritmi veya tromboembolik komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. Makroskopik olarak, sol ventrikül duvarında süngerimsi yapı ve karmaşık trabekülasyon paterni, derin intertrabeküler girintilerle birlikte görülür (46,60).

### ***Stress ile İlişkili Kardiyomiyopati (Takotsubo Sendromu)***

Kırık kalp sendromu veya Takotsubo sendromu olarak da bilinen stres kardiyomiyopatisi, sol ventrikül disfonksiyonu ile karakterize, akut ve genellikle geri dönüşümlü bir kalp yetmezliği sendromudur. Genellikle tamamen düzelen, duygusal veya fiziksel stresin eşlik ettiği sol ventrikül apeksinin balonlaşma şeklinde geçici bir duvar hareketi anormallığıdır. Akut kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok en sık görülen iki komplikasyonudur. Bununla birlikte ventriküler aritmiler de ortaya çıkabilir (61,62).

### ***Kalp Kapak Hastalıkları***

Kalp kapak hastalıkları, hem mekanik hem de aritmojenik mekanizmalar yoluyla AKÖ'ye neden olan bir hastalık grubudur. Yapılan çalışmalarda kalp kapak hastalığına bağlı AKÖ görülme oranının %1-5 arasında değiştiği bildirilmektedir. En sık görülen nedenler aort stenozu ve mitral kapak prolapsusudur (63).

Aort stenozunun genellikle nedeni dejeneratiftir. En yaygın olanı yaşlı erkeklerde görülen idiyopatik kalsifik aort stenozudur. Kapak çoğu durumda komissürlerin füzyonu ile kalsifik ve serttir. Canlı doğumların %1-2'sinde görülen biküspid aort kapağı da aort stenozuna neden olan konjenital kapak lezyonlarının en sık nedenidir. Aortada gelişen stenoz sol ventrikül çıkış yolunu daraltarak sol ventrikülden hipertrofiye neden olur. Bu etki hipertansiyonda görülenden çok daha ağır olup kalp ağırlığını 800 gramlara kadar çıkarabilir. Ayrıca koroner arter perfüzyon basıncının düşmesine neden olarak kalp duvarının kanlanması bozar (1).

Mitral valve prolapsusu toplumda %5 oranında görülür. Cinsiyet ve yaş bakımından farklılık göstermez. Genetik olarak otozomal dominant genlerle kalıtılan ailesel türler bildirilmiştir. Ana mekanizma bir ya da iki kapakçığın sistol sırasında atriya doğru geri kaçıp bombeleşmesidir. Kapakçıklarda genişleme, korda tendinealarda uzama, papiller kaslarda fibrozis görülür. Asemptomatik hastalıktan ani ölüme kadar değişen bir klinik seyir gösterir (55).

Triküspit ve pulmoner kapak patolojileri, AKÖ açısından nadirdir. Ancak intravenöz ilaç kullanımı, sağ kalp kapak enfektif endokarditi açısından kayda değer bir risk taşır. Triküspit ve pulmoner kapakların yapısal lezyonları, çok kapaklı bir sürecin parçası olmadıkça (örn. Romatizmal kapak hastalığı), genellikle yetişkin ani ölümünün tek sebebi olarak görülmezler. Çocuklarda ve ergenlerde, bu kapakçıkları etkileyen patoloji genellikle altta yatan bir konjenital lezyonu işaret eder (46).

### ***Miyokarditler***

Miyokardit, en yaygın olarak viral (örn. Coxsackievirus, adenovirüs, parvovirüs, HIV) olmak üzere, bakteriyel, riketsiyal, fungal ve parazitik ajanlar gibi çok çeşitli

enfeksiyöz ajanlar, toksinler veya antibiyotikler, sülfonamidler, antikonvülzan ve antienflamatuar ilaçlara bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sebep olduğu, miyokardiyumu etkileyen akut veya kronik inflamatuvar süreçtir. 40 yaş altı hastalar, askerler ve genç sporcularda yapılan otopsi çalışmalarında vakaların %12'sine kadar ani ölüm nedeni olduğu gösterilmiştir (56).

Akut miyokardit mikroskopik olarak ödem, intersitisyel inflamatuvar infiltrasyonlar ve miyosit hasarıyla karakterizedir. Ama inflamasyon çoğu zaman yamasal dağılımlıdır ve endomiyokard biyopsilerinde gözden kaçabilir. Hasta akut dönemde ölmezse geride önemli bir sekel bırakmaksızın kaybolabilir ya da ilerleyici fibrozisle iyileşebilir (55).

Miyokardit tanısı için histopatolojik bir sınıflandırma sağlamak amacıyla 1986'da Dallas kriterleri önerilmiştir. Kriterlere göre; inflamatuvar infiltrasyon ile miyokardiyum nekrozu ve/veya koroner arter hastalığı ile ilişkili iskemik hasar için tipik olmayan komşu miyositlerin dejenerasyonu olarak tanımlanmıştır. Dallas kriterleri hiçbir zaman postmortem çalışma için tasarlanmamıştır. Bu nedenle Dallas kriterlerinin tek başına otopsi örneklerinde miyokardit teşhisine uygulanması yanlış olabilir (64).

Akut miyokarditin klinik belirtileri spesifik olmayan sistemik semptomlardan fulminan hemodinamik yıkıma kadar değişir. Miyokarditin klinik özellikleri, akut miyokard infarktüsünü taklit edebilir. Bazı hastalarda klinik, miyokarditten dilate kardiyomiyopati yönünde ilerleyebilir (55).

### ***Konjenital Kalp Hastalıkları***

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), doğumda mevcut olan çeşitli kardiyak ve/veya vasküler yapısal anormallikleri içerir. Çoğu KKH formu doğumdan önce veya hemen sonra teşhis edilir. KKH'li yetişkinlerde AKÖ insidansının 1000'de yaklaşık 0.4 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Biküspid aort kapağı ve anormal koroner anomaliler, vakaların sırasıyla %36.9 ve %26.2'sini oluşturan en sık görülen malformasyonlardır.

Cerrahi ve girişimsel tedavilerdeki gelişmeler nedeniyle, KKH'li çocukların büyük çoğunluğu yetişkinliğe kadar hayatta kalmaktadır. Tedavi edilmeyen KKH vakalarında, değişen hemodinami tipik olarak miyokarda fibrozis artışı gibi değişikliklere yol açar ve bu da ölümcül aritmi riskini artırabilir. KKH'li yetişkinlerle ilgili literatürlerin çoğu klinik amaçlı vaka serileridir, otopsi çalışmaları ise nadirdir. Çalışmaların genellikle fiziksel aktiviteler sırasında ölen çocuklar veya genç yetişkinlerle sınırlı olduğu görülmektedir (56,65).

### **Yapısal Olmayan (Aritmojenik) Kalp Hastalıkları**

Kanalopatiler, iyon kanallarını veya ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu ailesel aritmojenik sendromları içerir. Morfolojik kalp defektleri eşlik etmediği için klinik olarak esas karakteristik EKG anormallikleriyle tanımlanır. Genetik tanı, her zaman mümkün olmasa da, hem patojenik varyasyonu hem de genetik taşıyıcıları tanımlamaya yardımcı olur. Sodyum (Na<sup>+</sup>), potasyum (K<sup>+</sup>) veya kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) iyon akımlarını etkileyen çok sayıda mutasyonla ilişkili aritmojenik hastalık, aksiyon potansiyelinin oluşumunu veya kalsiyum homeostazını etkilediği bildirilmiştir. Böylece hangi iyon kanalının etkilendiğine bağlı olarak farklı sendromlar mevcut olacaktır (10).

#### ***Brugada Sendromu***

Brugada sendromu (BrS) ilk olarak 1992 yılında iki İspanyol kardiyolog Pedro ve Joseph Brugada tarafından bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. Genel olarak EKG'de sağ dal bloğu, V1-V3'te ST segment yükselmesi ve ani kardiyak ölüm ile karakterize kalıtsal bir kardiyak ritim sendromudur. BrS, tüm AKÖ'lerin % 4-12'sinden ve kalpleri yapısal olarak normal olan hastalarda AKÖ'lerin % 20'sinden sorumludur (10,66).

Genetik bir hastalık olarak kabul edilir ve ailede AKÖ öyküsü ile gelen hastaların yaklaşık %26'sında bildirilmiştir. Bugüne kadar 16 gende 200'den fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır. Tipik olarak 30-40 yaşlarında hastalar başvurur ve yaklaşık %80'i erkektir. Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir. Hastalarda, polimorfik ventriküler taşikardi (PVT) veya ventriküler fibrilasyon gibi aritmilere bağlı senkop, nöbetler görülebilir ve tipik olarak uyku sırasında meydana gelen AKÖ görülür (10,67).

BrS'nun, Sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS) vakalarında bulunan 3 patojenik SCN5A mutasyonu nedeniyle SUNDS ile fenotipik, genetik ve fonksiyonel olarak aynı bozukluk olduğu bildirilmiştir. SUNDS'dan kurtulan bazı aile üyelerinin, ani ölüm nedeni olabilecek V1'den V3'e kadar ST-segment yükselmesi ve sağ dal bloğu gibi BrS benzeri elektrofizyolojik karakterlere sahip oldukları saptanmıştır (68,69).

#### ***Uzun QT Sendromu***

Uzun QT Sendromu (LQTS), kardiyak iyon kanallarının mutasyonları sonucu oluşan kardiyak ritim bozukluğu ile ilişkili bir bozukluktur. Kalıtsal bir kalp hastalığı olan LQTS genel popülasyonda yaklaşık 1/2000'lik bir prevalansa sahiptir ve gecikmiş ventriküler repolarizasyon nedeniyle elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması ile

karakterizedir. Esas olarak kardiyak iyon kanalı genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) neden olduğu konjenital bir bozukluktur (70,71).

Genellikle ventriküler taşikardi (Torsades des Pointes) sonucunda ani kardiyak ölüme neden olan senkoplarla ilişkilidir. Aritmi, özellikle daha genç ve görünüşte sağlıklı bireylerde ani kalp ölümüne neden olur (70).

LQTS'de iki kalıtım paterni tanımlanmıştır. Bunlar sağırlıkla ilişkili nadir bir otozomal resesif hastalık olan Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu ile sağırlıkla ilişkili olmayan çok daha yaygın otozomal dominant hastalık olan Romano-Ward Sendromu'dur (72).

Konjenital LQTS fenotipi değişkendir. Klinik semptomlar asemptomatik vakalardan ani ölüme yol açan şiddetli aritmilere kadar değişebilir. Bugüne kadar 16 genin LQTS ile ilişkili olduğu bilinmektedir. En yaygın üç gen, mutasyonların %75'ini oluşturan KCNQ1 (LQTS 1), KCNH2 (LQTS 2) ve SCN5A'dır (LQTS 3). Kalan genler sadece %5'i temsil eder ve LQTS hastalarının yaklaşık %20'si bilinen herhangi bir mutasyona tespit edilemez (73).

#### ***Kısa QT Sendromu***

Kısa QT sendromu (SQTS) 2000 yılında tanımlanmıştır. Karakteristik EKG bulgusu, uzun, simetrik, sivri T dalgaları ile sürekli kısa QT aralığıdır (QTc <300 ms). Semptom görülmemesinden, atriyal fibrilasyona (AF), tekrarlayan senkoplar ve AKÖ'ye kadar bazı klinik belirtilere yol açar. Klinik belirtiler çocuklukta ortaya çıkabilir ve Ani Bebek Ölümü Sendromunun (ABÖS) ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Genetik köken, otozomal dominant kalıtım paterni ve yüksek penetrasyon ile bildirilmiştir. Hastaların çoğunun ailesinde ani ölüm öyküsü vardır (10,72).

Bugüne kadar, altı gende SQTS ile ilgili birkaç mutasyon tanımlanmıştır: bunlardan üçü (KCNQ1, KCNJ2 ve KCNH2) potasyum kanallarını kodlar ve diğer üçü ise (CACNA1C, CACNB2B ve CACNA2D1) kalsiyum kanallarını kodlar. Bu altı genin tümü, klinik olarak teşhis edilmiş SQTS vakalarının yaklaşık %50'sini kapsamaktadır (10).

#### ***Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi***

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT), adrenerjik bir uyarı tarafından tetiklenen, iki yönlü polimorfik ventriküler taşikardi ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. İlk olarak 1975'te tanımlanmıştır. Yüksek mortaliteyle ilişkilendirilen aritmojenik bir kalp hastalığıdır (10).

Vakaların yaklaşık üçte birinde ailede senkop veya AKÖ öyküsü mevcuttur. Tedavi edilmeyen hastalardaki ölüm oranlarının 40 yaşında %30-50 olduğu tahmin

edilmektedir. Bazı çalışmalar, popülasyonda 1/10.000 olarak tahmin edilen bir prevalansı tanımlamaktadır.

Bugüne kadar, klinik olarak teşhis edilen tüm vakaların yaklaşık %60'ından sorumlu olan beş gen bildirilmiştir. CPVT'den sorumlu ana gen, ryanodin reseptörünü kodlayan otozomal dominant kalıtılan RYR2'dir ve tüm vakaların yaklaşık % 50'sinden sorumludur (74).

#### ***Wolff-Parkinson-White sendromu***

Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu, normal atriyoventriküler nod ve purkinje iletim sistemi regülasyonunu atlayan, "Bundle of Kent" olarak bilinen konjenital bir aksesuar yolun neden olduğu bir elektriksel preeksitasyon biçimidir. En sık 30'lu yaşlardaki erkeklerde görülür. Olgu sunumu şeklindeki çalışmalara bakıldığında otozomal dominant bir kalıtım şekli olduğu düşünülebilir ve sıklığı %0.05-%0.1 arasında değişmektedir (2,75).

WPW'nin klasik EKG bulguları arasında 120 milisaniyeden daha kısa bir PR aralığı, delta dalgası olarak adlandırılan QRS kompleksinin yukarı hareketi ve 110 milisaniyeden daha uzun genişletilmiş bir QRS kompleksi bulunur. Bu preeksitasyon sendromu, kalp auricularları ve ventrikülleri arasındaki düzensiz elektriksel uyarı nedeniyle potansiyel olarak ölümcül aritmilere yol açabilir. Semptom spektrumu çarpıntı, baş dönmesi, senkop ve AKÖ'yi içerir (75) .

#### ***Commotio cordis***

Kardiyak sarsıntı olarak bilinen Commotio cordis (CC), ventriküler fibrilasyona ve ani ölüme yol açabilen nadir bir olaydır. Gözlenen herhangi bir etkiyi açıklayacak yapısal bir hasarın yokluğunda, kalp ritminde bozulmalara yol açan, göğüs bölgesine penetre olmayan, ani künt travma etkisi ile kalbin mekanik uyarımı olarak tanımlanır. Commotio cordis, rekabetçi sporlar sırasında çoğunlukla gençlerde rapor edilmiştir. Teşhis karmaşıktır, çünkü tanıkların ifadelerine ve diğer ölüm nedenlerinin negatif otopsi bulguları yoluyla dışlanmasına dayanmaktadır. Bilinen ve önemli kalp hastalığı olduğunda böyle bir tanı koymak oldukça zordur (76,77).

#### **AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ**

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) dünya çapında en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. ABD'de her yıl yaklaşık 2.4 milyon kişide AMİ görülmekte ve bunların yaklaşık üçte biri hastaneye ulaştırılmadan yaşamını yitirmektedir (78,79). Dünya genelinde her yıl 3 milyondan fazla kişinin ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

geçirdiği ve 4 milyondan fazla kişinin ise ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü geçirdiği düşünülür (80).

Miyokard infarktüsü, uzun süreli iskemi sonucunda gelişen miyokardiyal hücre ölümüdür. EKG bulguları, miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinin yükselmesi veya düşmesi ve görüntülemeyi kapsayan klinik özellikleri ile tanınabilir veya patolojik olarak tanımlanabilir (79). Gelişmiş ülkelerde ağırlıklı olarak görülen bir hastalık iken, gelişmekte olan ülkelerde de giderek daha yaygın hale gelen bir hastalıktır (78).

Akut miyokard infarktüsü için risk faktörlerine ilişkin global INTERHEART çalışması, popülasyona atfedilebilir miyokard infarktüsü riskinin yaklaşık % 95'inin, potansiyel olarak değiştirilebilir dokuz risk faktörü ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında sigara içme, hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite, değiştirilmiş bir apoprotein B/apoprotein A1 oranı, psikososyal faktörler, günlük meyve ve sebze tüketimi, düzenli alkol alımı ve düzenli fiziksel aktivite bulunur. Bu risk faktörleri, yaşlı-geç, erkek-kadın fark etmeksizin dünyanın tüm bölgelerinde geçerlidir (81).

Herhangi bir yaşta görülse de, yaş ilerledikçe ve aterosklerotik risk faktörleri arttıkça sıklığı da yükselmektedir. Mİ'lerin %45'i 65 yaşından önce tespit edilmektedir. Beyaz ve siyah ırk arasındaki dağılımı eşit olmakla beraber, erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksek izlenir (55).

AMİ, akut koroner sendrom kavramı içinde yer almaktadır. Akut koroner sendrom, kararsız anjina (UA), ST segment yükselmesiz ve yükselmeli Mİ ile ani kardiyak ölüme kadar geniş bir spektrumu kapsayan bir klinik sendromudur. Tıkaçıcı olan veya tromboz içeren hassas bir ateromatöz plak akut koroner sendromların ana nedenini oluşturur. Kararsız anjina, ST segment yükselmesiz (NSTEMI) ve ST segment yükselmeli (STEMI) miyokard infarktüsünün fizyopatolojisi farklıdır. UA ve NSTEMI, infarktüsle ilişkili arterin kısmi tıkanması ile karakterize edilir. UA, tam tıkanma olmaksızın arteriyel lümeneye çıkan trombüsten kaynaklanır. STEMI için ise infarktüsle ilişkili arter genellikle hızla tamamen tıkanır. Bu tıkanmayı kısa süre sonra semptomların başlaması ve/veya ani ölüm izler (46).

Koroner arter trombozu, akut miyokard infarktüsünün en yaygın nedenidir (1). Çoğu durumda, miyokardiyal infarktüs hassas bir aterosklerotik plağın bozulması veya koroner arter endotelyumunun erozyonu nedeniyle gelişir (78). Kalpteki iskemi koroner perfüzyonun kalp kasının ihtiyacına göre yetersiz kalmasının bir sonucudur. Çoğu olguda önceden olan aterosklerotik plağın yırtılması; trombüs oluşumunun, damar tıkanmasının ve daha sonra beslenen kalp kası bölgelerinde infarktüs



gelişmesinin çekirdeğini oluşturur. Ancak transmural Mİ'lerin %10'u koroner vazospazmla veya mural trombüslerin ya da kapak vejetasyonlarının yol açtığı embolilerle açıklanır (55).

Bir koroner arter 20 dakikadan fazla tıkanırorsa, miyokarda geri dönüşü olmayan hasar meydana gelir. Ancak daha az iskemi dönemleri de miyokardiyal doku disfonksiyonuna neden olabilir. Kalıcı tıkanma, doku boyunca oksijen/perfüzyon gradyanını yansıtan, endokardiyumdan epikardiyuma doğru transmural bir uzantı ile infarktüs boyutunda progresif bir artışa neden olur. İnfarktüs boyutu, arter tarafından perfüze edilen kalp kası miktarı, tıkanma derecesi, kollateral dolaşım ve iskemi süresi ile kalan kan akışının büyüklüğüne bağlıdır. Şiddetli darlık, ilk semptomların başlamasından aylar veya yıllar önce olabilir ve koroner stenozun derecesi ile semptomların başlangıcı, komplikasyonlar ve akut koroner sendrom mortalitesi arasında bir ilişki yoktur (46).

Akut miyokard infarktüsü iki ana patolojik form olarak karşımıza çıkar. Bunlardan birincisi transmural infarktüs; ventriküler duvarın tam kat miyokardiyal nekrozudur. Genellikle bir koroner arterin tıkaçıcı trombozu ile ortaya çıkar. Diğeri ise subendokardiyal miyokard infarktüsü (transmural olmayan, klinik olarak Q dalgası olmayan infarktüs); miyokard infarktüsünün ventriküler duvarın iç subendokardiyal katmanlarıyla sınırlı olduğu, genellikle tam lümen tıkanıklığı olmayan, çoklu damar obstrüktif koroner aterosklerozdan kaynaklanan nekrozdur (46). Subendokardiyal bölge geri dönüşümsüz hasarın ilk önce meydana geldiği yerdir. Bu bölge, epikardiyal damarların getirdiği kanın en son ulaştığı bölge olması, kanın bölgeye gelişini zorlaştıracak yüksek intramural basınçlara maruz kalması nedeniyle iskemiye özellikle duyarlıdır (55).

Kalpteki infarktüslere bölgesel olarak bakıldığında çoğunun sol ventrikülde olduğu görülür. Yapılan bazı çalışmalarda sağ ventrikülde Mİ izlenme oranı %6-9, atriyumlarda infarktüs görülme oranı ise % 7 ve % 17 olarak izlenir. Sağ ventrikül ve atriyumlarda daha az Mİ görülme nedeni ise daha az kan perfüzyonu gerektiren nispeten ince duvar yapıları ve daha zengin kollateral damar ağına sahip olmaları olarak açıklanır (1).

Proksimal sol ön inen arterdeki akut obstrüksiyon tüm Mİ'lerin %40-50'sinden sorumludur ve nekroz sol ventrikül ön duvar, ventriküler septum 2/3 ön bölüm ve kalp apeksinde meydana gelir. Proksimal sol sirkümfleks arterdeki akut tıkanma Mİ'lerin %10-15'inden sorumlu olup sol ventrikül lateral duvarı etkiler. Proksimal sağ koroner

arter tıkanması ise Mİ'ların %30-40'ından sorumlu olup sağ ventrikülün büyük bölümünde nekrozla sonuçlanır (55).

### **Miyokard İnfarktüsü Makroskopisi**

Miyokard iskemisinin başlamasından sonra, histolojik hücre ölümü hemen görülmez. Geri dönüşümsüz hasarın gelişmesi için 20-40 dakika ya da bazı hayvan modellerinde daha az süre geçmesi gerekir. Postmortem incelemede miyokard nekrozunun makroskopik veya mikroskopik olarak tanımlanabilmesi için birkaç saat gerekir. Risk altındaki miyokard hücrelerinin tam nekrozu için en az 2-4 saat ya da iskemik bölgenin kollateral dolaşımına, ısrarcı veya geçici koroner arter tıkanıklığına, miyositlerin iskemiye karşı duyarlılığına ve bireysel oksijen-besin gereksinimine bağlı olarak daha fazla süre gerekir (79).

Başlangıçtan itibaren 6-12 saat geçmiş Mİ'ların makroskopik olarak spesifik bulgu vermesi zordur. Ancak 3 saatten fazla geçmiş vakalarda kalp kası bir laktat dehidrojenaz substratı olan trifeniltetrazolyum klorür ile boyanarak görünür hale getirilebilir. Bu yöntem kimyasal olarak tehlikeli olduğu düşünüldüğünden artık rutin kullanımda yer almamaktadır (1).

Makroskopik olarak incelendiğinde tedavi edilmeyen infarktüsülü bölgenin, damar tıkanıklığından 6-12 saat sonra normal dokudan daha solgun olduğu ve 18-24 saat arasında biraz griye döndüğü görülür. 1-3 gün arasında infarktüsülü alan sarı, ten rengi bir çekirdekle ortalanır ve bu da 3-7. günlerde hiperemik bir sınırla çevrelenir. Bu alan 7-10. günlerde tüm infarktüsü içerir. Çevreden fibröz gri bir skar başlar ve ikinci haftadan itibaren infarktüsün merkezine doğru hareket eder. Hasarlı bölgenin onarım süreci genellikle ikinci aydan sonra tamamlanır (46,55,56).

Günümüzde modern bir hastane ortamında bulunan tüm hastaların revaskülarizasyon, antiplatelet veya destekleyici ilaç tedavisi girişimleri olmaksızın bir infarktüs geçiremeyeceği unutulmamalı ve bu zaman aralıklarının tedavi edilmeyen infarktüs olgularında görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (46).

### **Miyokard İnfarktüsü Mikroskopisi**

DeneySEL çalışmalarda miyokardiyal iskemi, miyositlerdeki mitokondri, çekirdek, miyofilamentler ve sarkolemmayı içeren karakteristik metabolik ve yapısal değişikliklerle sonuçlanır (46).

Işık mikroskopunda görülen erken morfolojik değişiklikler, interstisyel ödem, konjesyon ve küçük hemorajiler gibi spesifik olmayan değişikliklerdir. Azalmış hücreSEL glikojen ile gevşemiş miyofibriller ve sarkolemmal bozulma ilk yapısal değişikliklerdir ve iskeminin başlangıcından 10-15 dakika sonra görülür. Mitokondriyal

anormallikler, elektron mikroskobu ile koroner tıkanmadan 10 dakika sonra gözlenir ve progresiftir (82).

Miyofibriler dejenerasyon olarak da bilinen kontraksiyon bant nekrozu, koagülatif miyositoliz, genellikle farklı patolojik durumlarla bağlantılı olarak tanımlanır. Değişiklik geri dönüşümsüz miyosit hasarını gösterir. Kontraksiyon bantları düzensiz, yoğun ve hematoksilen-eozin boyamada eozinofilik olarak görülür. Kasılma bantları en iyi phosphotungstic acid-haematoxylin (PTAH) boyası ile görülür, fakat daha erken bir aşamada iskemik hasarı ortaya çıkarmaz, ancak çok daha belirgin hale getirir (1).

Kontraksiyon band nekrozu, potasyum eksikliği, magnezyum eksikliği, malign hipertermi vakalarında, uyuşturucu bağımlılarının kalplerinde, göğüs travması sonrasında ve hatta hem kardiyak masaj uygulandığı hem de özellikle noradrenalin gibi kardiyak uyarıcıların enjekte edildiği kardiyopulmoner resüsitasyondan sonra görülebilir. Bu nedenle her ne kadar değişiklik taze ve geri döndürülemez miyosit hasarı anlamına gelse ve kardiyak ölümlerde daha sık gözlense de kardiyak ölüme özgü değildir (1,56).

Standart histoloji boyama tekniklerini kullanarak, infarktüsün en erken kanıtı akut iskeminin başlamasından 4-12 saat sonra görülebilir. İnfarktüslü kalp kası lifleri, artan eozin boyama ile 'wavy fibres' denilen düzensiz bir dalgalanma gösterir. Kılcal damarlar genellikle tıkanır ve 8 saat sonra interstisyel ödem belirgin hale gelir. 12 saat sonra nötrofilik infiltratlar ortaya çıkar ve nükleer piknoz ile birlikte koagülasyon nekrozu gelişir (46).

Koagülasyon nekrozu, miyositlerdeki hipereozinofili ile karakterizedir. İskeminin başlangıcından 1-3 gün sonra, infarktüslü lifler yoğun bir şekilde eozinofilik hale gelir ve çekirdeklerini kaybederler. Çekirdek kaybı erken bir fenomen değildir, ancak 2-4. günlerde çekirdekler içi boş ve gölgeli bir hal alır, bununla birlikte nükleer kalıntılar bazen görülebilir (1).

Hücrel infiltrasyon değişkendir ve bazen çoğu ders kitabındaki tanımlamalara uygun olarak gerçekleşmez. Bununla birlikte, genel olarak, ilk birkaç gün boyunca çoğu enfarktta nötrofil infiltrasyonu vardır. Nötrofiller infarktüs çevresinde bulunur ve ödemli merkeze doğru göç ederler. 3-7. günler arasında makrofajların ölü dokuları fagositozu başlar ve lenfositler ile fibroblastların progresif bir infiltrasyonu meydana gelir. Nekrotik kalp kası, granülasyon dokusu ile yer değiştirerek, nötrofiller ve makrofajların beraber fagositik aktivitesinin bir sonucu olarak aşamalı şekilde kaybolur. 14 gün sonra, infarktüs bölgesinde fibrovasküler granülasyon dokusu

mevcuttur ve bu doku 3-6 hafta sonra kademeli olarak yüksek kollajenöz, neredeyse aselüler bir skarla yer değiştirir (1,46,55).

### **Miyokard İnfarktüsü Komplikasyonları**

AMI komplikasyonları, haftalar içinde gelişen genel olarak 5 kategoriye ayrılan; mekanik, ritmik, inflamatuvar, iskemik ve embolik patolojik süreçlerdir. Bu komplikasyonlar, önemli ölçüde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olarak görülmektedir (83).

AMI sonrası 30 gün içinde görülen ölüm oranının son yirmi yılda gelen trombolitik ve girişimsel tedavi seçenekleri ile beraber düştüğü, fakat %7,8 ile hala önemli ölçüde yüksek kalmaya devam ettiği görülmektedir (84). Başka bir yayında ise ABD'de genel ölüm oranının 1994'te %10.45'te olduğu ve 2006'da %6.3'e düştüğü belirtilmiştir. Diğer ülkelerde de benzer bir düşüş izlenmektedir (83).

Akut STEMI için tercih edilen perkütan koroner girişimin ortaya çıkmasıyla mekanik komplikasyonların insidansında önemli bir düşüş olmuş ve insidansı %1'in altına düşmüştür (83,84). Bu, %0.52 insidanslı ventriküler serbest duvar rüptürünü, %0.26 insidanslı papiller kas rüptürünü ve % 0.17 insidanslı ventriküler septal rüptürü içerir (84).

AMI sonrası akut mitral kapak yetersizliği en yaygın olarak sol ventriküler dilatasyon veya papiller kas rüptürüne (PMR) sekonder olarak görülür ve 30 günde %24'e varan bir ölüm oranı ile ilişkilidir. En sık olarak atriyal fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi olarak izlenen disritmiler popülasyonun yaklaşık %21'ini etkiler. İskemik komplikasyonlar ise böbrek yetmezliği ile sonuçlanan böbrekleri, disritmilere sekonder embolik inmeler şeklinde beyini ve sol ventriküler anevrizma oluşumu ile kalbi etkileyebilir. İskemik komplikasyonlar ayrıca stent trombozuna ve daha sonra alevlenmelerle birlikte ikincil kalp yetmezliğine neden olabilir (84).

Bunlar haricinde ventriküler anevrizma, mural trombüs, perikardit, diğer disritmi şekilleri, septum rüptürü ve miyokardiyal fibrozis gibi patolojiler de diğer komplikasyonları oluşturmaktadır (1,55).

AMI sonrası komplikasyonların gelişme riski ve prognozu, infarkt alanının yerine, büyüklüğüne ve tipine göre değişmektedir. Büyük infarktüslerde kardiyojenik şok, disritmi ve KKY olasılığı daha fazladır. Anterior transmural MI'larda serbest duvar rüptürü, genişleme, mural trombüs ve anevrizma riski daha yüksek olmakla beraber posterior transmural infarktüslerde ise ciddi ileti blokları ve sağ ventrikül tutulumu

görülme ihtimali daha fazladır. Genel olarak bakıldığında da anterior Mİ'ların klinik seyri posteriorlara kıyasla daha olumsuz görülmektedir (55).

### **Miyokard İnfarktüsü Klinik Özellikleri ve Sınıflaması**

Birinci Evrensel Mİ Görev Grubu (the First Global MI Task Force), 2000 yılında, miyokard iskemisi sırasındaki herhangi bir nekrozun Mİ olarak tanımlanmasını gerektiren yeni bir Mİ tanımı sunmuştur. Bu ilkeler, 2007 yılında İkinci Evrensel Mİ Görev Grubu tarafından zenginleştirilmiştir. Son olarak 2018 yılında 4. Evrensel Miyokard İnfarktüsü tanımı belgesi ile alt tipler güncellenmiştir (14,79,82). Bu belgeler, Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC), Amerikan Kardiyoloji Derneği Vakfı (American College of Cardiology Foundation, ACCF), Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) ve Dünya Kalp Federasyonu (World Heart Federation, WHF) tarafından desteklenmiş, tıp camiası tarafından kabul edilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından onaylanmıştır (79).

Miyokard iskemisinin başlaması, Mİ gelişmesinde ilk adımdır ve oksijen sunumu ile ihtiyaç arasındaki dengesizlikten meydana gelir. Miyokard iskemisi klinik olarak genellikle hastanın öyküsü ve EKG ile tanınabilir. Olası iskemik belirtiler, göğüs, üst ekstremiteler, mandibular veya epigastrik bölgede (hareketle veya istirahatte) ağrı ya da dispne ve halsizlik gibi iskemi semptomlarının çeşitli birleşimlerini içerir (79,82).

Akut Mİ ile ilişkili rahatsızlık genellikle yirmi dakikadan fazla sürer. Sıklıkla, rahatsızlık yaygındır ve bölgesel, pozisyonel veya bölgenin hareketleri ile ilişkili değildir. Terleme, bulantı veya bayılma eşlik edebilir. Ancak, bu belirtiler miyokard iskemisine spesifik değildir. Mİ çarpıntı veya kalp durması gibi tipik olmayan belirtilerle de kendini gösterebilir. Veya örneğin kadınlarda, yaşlılarda, diyabetiklerde veya cerrahi sonrası ve kritik derecede hasta kişilerde hiç belirti vermeden ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hastaların, özellikle kardiyak biyobelirteçlerde yükselme veya düşme paterni mevcutsa dikkatle değerlendirilmesi önerilir (55,79,82).

Acil tedavi stratejilerinin uygulanabilmesi adına, göğsünde rahatsızlık ya da diğer iskemik belirtileri olan ve birbirleri ile ilişkili iki derivasyonda ST segment yükselmesi gelişen Mİ hastaları "ST segment yükselmeli Mİ" olarak tanımlanır. Karşıt olarak, başvuru sırasında ST segment yükselmesi olmayan hastalar genellikle "ST segment yükselmez Mİ" olarak adlandırılır. Mİ geçiren hastaların çoğunda Q dalgası gelişir (Q dalgalı Mİ), ancak bazılarında gelişmez (Q dalgası olmayan Mİ). Biyobelirteç değerleri yüksek olmayan hastalara kararsız angina tanısı konabilir. Bu kategorilere ek olarak, Mİ patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara ve farklı tedavi stratejilerine göre çeşitli tiplere sınıflandırılır (82).

### **Tip 1 Miyokard İnfarktüsü**

Bir veya daha fazla koroner arterde miyokard kan akımında azalma ya da emboliye neden olarak miyosit nekrozuna neden olacak şekilde lümen içi trombüs oluşumu ile sonuçlanacak aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili Mİ türüdür. Tanı kriterleri: en az bir değeri 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olan cTn değerinde yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı;

- Akut miyokardiyal iskeminin semptomları,
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri,
- Patolojik Q dalgalarının gelişimi,
- İskemik etiyoloji ile uyumlu bir modelde yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması,
- Koroner trombüsün anjiyografi veya otopsi ile tanımlanması (79,82).

### **Tip 2 Miyokard İnfarktüsü**

Oksijen arz-talebi arasındaki uyumsuzluk nedeniyle iskemik miyokardiyal hasara yol açan patofizyolojik mekanizma, tip 2 Mİ olarak sınıflandırılır. Tanım olarak, akut aterotrombotik plak bozulması, tip 2 Mİ'nin bir özelliği değildir.

Stabil bilinen veya varsayılan KAH olan hastalarda, hemoglobinde ani bir düşüşe neden olacak akut gastrointestinal kanama gibi bir akut stres etkeni veya miyokardiyal iskeminin klinik belirtileri olan sürekli taşiaritmi, miyokardiyal hasar ve bir tip 2 Mİ ile sonuçlanabilir. Bu etkiler, stresörün artan miyokardiyal oksijen ihtiyacını karşılamak için yetersiz kan akışından kaynaklanmaktadır.

Bu tip içerisinde akut miyokardiyal iskemiye atfedilebilen miyokardiyal oksijen arz-talep dengesizliğine örnek olarak; plak rüptürü olmaksızın sabit koroner ateroskleroz, koroner arter spazmı, koroner mikrovasküler disfonksiyon, koroner emboli, koroner arter diseksiyonu, şiddetli bradiaritmi, şiddetli hipoksemili solunum yetmezliği, şiddetli anemi ve hipotansiyon/şok gibi oksijen teminini azaltan diğer mekanizmalar veya şiddetli hipertansiyona bağlı artan miyokardiyal oksijen talebi verilebilir.

Tanı kriterleri; en az bir değeri 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olan cTn değerinde yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve akut koroner aterotromboz ile ilgisi olmayan miyokardiyal oksijen arz-talebi arasındaki dengesizliğin kanıtı ile aşağıdakilerden en az birinin varlığı;

- Akut miyokardiyal iskeminin semptomları,
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri,

- Patolojik Q dalgalarının gelişimi,
- İskemik etiyooloji ile uyumlu bir modelde yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması (82).

### **Tip 3 Miyokard İnfarktüsü**

Hastalar, yeni iskemik EKG değişiklikleri veya ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere tipik bir miyokardiyal iskemi tablosu sergileyebilir. Ancak kardiyak biyobelirteç tespiti için kan alınması mümkün olmadan önce veya semptomların başlamasından hemen sonra biyobelirteç değerlerinde bir yükselme meydana gelmeden önce ölüm meydana gelebilir. Bu nedenle Mİ'nin kardiyak biyobelirteç kanıtı olmasa bile, akut miyokardiyal iskemik olay şüphesi yüksek olduğunda, hastalar tip 3 Mİ olarak adlandırılır. Tüm Mİ'ler içerisinde sıklığı %3-4 olarak bildirilmiştir. Tip 3 Mİ teşhisi konulduktan sonra yapılan otopside enfarktla ilişkili arterde yeni bir trombüs ortaya çıkartıldığında tip 3 Mİ, tip 1 Mİ olarak yeniden sınıflandırılmalıdır (14,79,82).

### **Tip 4 Miyokard İnfarktüsü**

Girişim sürecinde meydana gelen miyokard hasarı veya infarktüsü, perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greftleme (KABG) gibi mekanik revaskülarizasyon işlemleri sırasında kalbe müdahale edilirken herhangi bir evrede gerçekleşebilir. Bu işlemleri takiben, nekrozlu miyokard hasarı ile sonuçlanabilecek çeşitli müdahalelere bağlı olarak, yüksek cTn değerleri tespit edilebilir.

Tip 4a Miyokard İnfarktüsü: Perkütan koroner girişim ile ilişkili Mİ'dir. Prosedürel işlemden sonraki 48 saat içinde, normal bazal değerlere sahip hastalarda kardiyak troponinin 99. persantil üst referans limitinden 5 kat yüksek olması, veya prosedür öncesi bazal değerleri yüksek olan hastalarda, sabit (<% 20 varyasyon) ya da düşmekte ise cTn değerinde >%20 artış şeklinde tanımlanır. Ancak, mutlak prosedür sonrası değer yine de 99. persantil üst referans limitinin en az beş katı olmalıdır.

Tip 4b Miyokard İnfarktüsü: Stent trombozu ile ilişkili Mİ'dir. Miyokard iskemisi ve cTn değerlerinde en az bir ölçümün >99. persantil üst referans limiti olup, yükselme veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir. Tip 1 Mİ için kullanılanla aynı kriterler kullanılır. Zaman olarak 0-24 saat akut, >24 saat-30 gün subakut, >30 gün-1 yıl geç ve 1 yıl sonrası çok geç olarak sınıflandırılır.

Tip 4c Miyokard İnfarktüsü: Restenoz ile ilişkili Mİ'dir. Tip 1 Mİ için kullanılanla aynı kriterler kullanılır (79,82).

### **Tip 5 Miyokard İnfarktüsü**

Koroner Arter Bypass Greftleme ile ilişkili Mİ'dir. Bazal cTn değerleri normal ( $\leq 99$ . persantil üst referans limiti) olan hastalarda işlem sonrası ilk 48 saat içinde cTn değerinin  $>10$  kat 99. persantil üst referans limiti kadar yükselmesi veya prosedür öncesi bazal değerleri yüksek olan hastalarda, sabit ( $<20\%$  varyasyon) ya da düşmekte ise kTn değerinde  $>20\%$  artış şeklinde tanımlanır. Ancak, mutlak prosedür sonrası değer yine de 99. persantil üst referans limitinin en az on katı olmalıdır (82).

### **Miyokard İnfarktüsü Tanısında Histokimyasal Yöntemler**

Ani kardiyak ölüm vakalarında, akut miyokardiyal iskeminin postmortem tanısını koymak, özellikle ölüm iskemik hasarın başlamasından kısa bir süre (dakikalar ile birkaç saat) içinde meydana geldiğinde, hem klinik hem de adli patoloğlar için oldukça zordur. En erken gözlenen ışık mikroskobu değişiklikleri dalgalı lifler, intersitisyel ödem, hipereozinofili, koagülasyon nekrozu, nükleer değişiklikler açık olmayabilir ve bu bulgular Mİ'nin patognomonik bulguları olarak kabul edilmez. En kesin histolojik değişiklik olan nötrofil infiltrasyonu 6-12 saat gibi bir sürede ortaya çıkar. Kronik inflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve fibrozis gözlenmesi ise 3-6 hafta içinde meydana gelir (17,85).

Geçmişte Na/K oranının ölçümü, floresan mikroskopisi, asit fuksin, hematoksilin-bazik fuksin-pikrik asit ve phosphotungstic acid-haematoxylin (PTAH) gibi alternatif boyama teknikleri önerilmiştir. Fakat bu boyalar tanıda yeterli özgüllük ve spesiflik değerlerine ulaşamamıştır. Şu anda, erken miyokard iskemisinin histolojik tanısında altın standart olarak kabul edilebilecek spesifik ve hassas herhangi bir yöntem yoktur (1,18,85).

Bu bağlamda, iskemi sonrası erken miyokardiyal hasarın teşhisinde histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerin kullanımı önerilmektedir. Özellikle erken miyokard infarktüsünün teşhisinde immünohistokimya ile birlikte kullanılacak belirteçler konusunda birçok çalışma yapılmaktadır (17,18).

Erken Mİ tanısı için, çoğunlukla iskemiye takiben kardiyomiyositlerde biriken (fibronektin ve C5b-9 gibi) veya dışarı sızan (troponinler, miyogloblin, S100A1 gibi) proteinler için birçok immünohistokimyasal belirteç araştırılmıştır. Erken inflamasyon belirteçleri/aracıları (CD15, IL-6, TNF-a, IL-15, IL-8, CD18 ve triptaz) da çalışmalarda önerilmiştir. Postmortem örneklerde test edildiğinde, bu belirteçler erken ekspresyon profillerini koruyup, ancak özgüllüklerini kaybediyor olsalar da, şu anda, H&E preparatlarında değişiklik olmadığında erken miyokardiyal hasar teşhisi, fibronektin ve C5b-9 boyalarının bir kombinasyonuna dayandırılmaktadır (14).



Fibronektin, plazma ve hücre dışı matrikste bulunan yüksek moleküler ağırlıklı dimerik glikoproteindir. Hücre adezyonu ve göçünde rol almanın yanı sıra hücre morfolojisi, fagositoz, hemostaz, embriyonik farklılaşma ve skar oluşumunda da rol oynar. Genel olarak fibronektin, plazma membranının yırtılması nedeniyle hücre içi seviyede erken birikir ve ekspresyonu, iskemik olaydan yaklaşık bir saat sonra gözlemlenebilir (18).

C5-b9, kompleman kaskadının son ürünü olarak hücre yüzeyinde porlar açıp hücre nekrozuna neden olan membran atak kompleksidir. Litik işlemin sonucunu gösterir. Genel olarak, ekspresyonu çok erkendir. Birkaç yazara göre, C5-b9 otolize karşı çok dirençlidir ve ölümden yaklaşık 11 gün sonrasına kadar tespit edilebilir (18). Fibronektin ile kıyaslandığında, C5b-9 daha duyarlı ve spesifiktir, ancak fibronektin pozitifliği C5b-9'dan daha erken başlar (14,18).

Troponin, esas olarak kas dokusunda bulunan, kuaterner bir yapıya sahip yüksek moleküler ağırlıklı protein kompleksidir. Kompleks 3 proteinden oluşur. F-aktin'i bağlayan troponin I, Ca<sup>2+</sup> iyonlarını bağlayan troponin C ve tropomiyozini bağlayan troponin T'dir. Kardiyak troponinlerin, semptomların başlangıcından itibaren 6 saat içinde saptanabilen erken protein kaybı, insan numuneleri üzerindeki tüm immünohistokimyasal çalışmalarda saptanmıştır (17,18).

### **Miyokard İnfarktüsü Tanısında Görüntüleme Yöntemleri**

Canlılarda kalp patolojilerinin teşhisinde radyolojik görüntüleme çok önemli bir rol oynar. Adli uygulamalarda da radyolojik incelemenin ateşli silah yaraları, fiziksel çocuk istismarı ve mağdurun kimlik tespiti gibi vakalar için çok yararlı bir araç olduğu görülmüştür. Son 20 yılda, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (BT ve MRG) rutin adli tıp uygulamaları ve araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (46,52).

Klinik uygulamalarda radyolojik kardiyak incelemeler yapısal ve fonksiyonel olarak yapılsa da, postmortem olarak ancak yapısal değerlendirmeler yapılabilmektedir. Kardiyovasküler patolojilerin ölüm sonrası radyolojik değerlendirmesi için elimizde hala altın standart niteliğinde bir inceleme mevcut değildir (14).

İKH'nın ölüm sonrası teşhisi, koroner arterlerin ve miyokardiyumun değerlendirilmesine dayanır. Şu anda, koroner arterler postmortem BT/postmortem BT anjio veya postmortem MRG/postmortem MR anjio kullanılarak incelenmektedir. Bazı çalışmalar postmortem BT'nin sınırlı değere sahip olduğunu söylese de doğru yorumlanırsa postmortem BT anjionun, koroner arterlerin morfolojisini görüntülemek,

önemli koroner arter darlığını dışlamak, tıkanıklıkları belirlemek ve histolojik inceleme için doğrudan örnekleme yapmak için makul bir araç olduğunu söylemektedir (52).

Postmortem MRG'nin, miyokardiyal infarktüsün yerinde tespitini ve infarktüs yaşının tahminini sağladığı gösterilmiştir. Fakat postmortem MRG'nin postmortem pıhtılar ve önemli trombozlar arasında ayırım yapamadığı görülmüştür (14).

Postmortem BT anjio ve postmortem MRG, İKH'nın postmortem muayenesi için avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Miyokardiyumun radyolojik incelemesinde MRG tercih edilen yöntem olsa da, postmortem BT anjio'nun en büyük avantajı damarın lümenini araştırarak darlık ve tıkanıklıkların tespitini sağlamasıdır. Her iki postmortem tekniğin en büyük dezavantajı ise özel ve pahalı teknik ekipmanların yanı sıra postmortem radyoloji ve kardiyovasküler patoloji alanlarında deneyimli hekimler gerektirmesidir (52).

### **Miyokard İnfarktüsü Tanısında Biyokimyasal Belirteçler**

Biyobelirteç, Ulusal Sağlık Enstitüleri konsensüs konferansına göre, normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik yanıtların göstergesi olarak, objektif ölçen ve değerlendiren bir özellik olarak tanımlanmıştır (86).

Bu tanıma göre, göğüs röntgeni veya ekokardiyografik ölçümler gibi görüntüleme yöntemleri dahil olmak üzere çok çeşitli indeksler bir biyobelirteç olarak adlandırılabilir. Fakat çoğu durumda, biyobelirteçler periferik kanda bulunan maddelerin (örneğin proteinler/peptitler ve hormonlar) ölçümleri olarak düşünülür (87).

İdeal biyobelirteçler, risk altındaki kişileri doğru bir şekilde makul bir zaman aralığı ve maliyet ile belirlemeli, tekrarlandığında sonuçları kararlı yani güvenilir olmalı, tanımlaması beklenen sonuç için oldukça hassas ve spesifik olmalı, klinik olarak tanısız ve prognostik bilgiler sağlamalı, tarama, tanı, prognoz veya tedavinin izlenmesi ile nüks gibi birden fazla klinik ortamda klinisyene yardımcı olmalıdır (29,87,88).

Klinik uygulamalarda da bu biyobelirteçler, şüpheli akut kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerin teşhisinde, risk sınıflandırmasında, triyajında, yönetiminde ve klinik değerlendirmesinde, EKG ve kardiyak görüntülemenin tamamlayıcısı olan unsurlardır. Bu nedenle ALT, AST, LDH, miyogloblin ve CK gibi enzimler, yıllardır AMI teşhisinin göstergesi olarak bildirilmiştir (89,90). Kardiyak troponinlerin (cTn), kardiyomiyosit hasarını teşhis etmek için en hassas ve spesifik belirteçler oldukları saptandıktan sonra, klinik uygulamada en sık kullanılan biyobelirteçler olmuştur. Son yıllardaki çalışmalarla, cTn ölçümünün yerini, başlangıcından 3 saat sonra MI tespit

edebilen yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T (hs-cTnT) testi almıştır ve klinik uygulamalarda rutin kullanımı önerilen test olmuştur (14,82).

Sınıflandırma olarak baktığımızda kardiyovasküler biyobelirteçlerin, akut veya kronik gibi zamana göre, tedavi veya prognoz teşhisine göre, yararlı olduğu hastalıklara göre çeşitli sınıflamaları vardır. Fakat çoğu incelemede, içinde buldukları patofizyolojik sürece göre sınıflandırılırlar. Bu patofizyolojik süreçler genel hatlarıyla; miyokardiyal iskemi ve nekroz, miyokardiyal stres, inflamasyon, plak instabilitesi, trombosit aktivasyonu, hücre dışı matriksin yeniden şekillendirilmesi, sistemik stres ve diğerleri gibi kategorilerine ayrılır. Ancak bu kategoriler çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekte olup, kategoriler arasında da birden fazla örtüşme olduğu akılda tutulması gerekir (29,87,88,91).

### ***Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin T (hs-cTnT)***

Troponin, iskelet kası ve kardiyak miyositler içinde bulunan kasılma aparatının bir bileşenidir. Kalsiyum iyonları ile birlikte, troponin proteinleri, kas kasılmasında kayan filaman mekanizmasının bir parçası olarak, aktin ve miyozin filamentleri arasındaki etkileşimi düzenler (92).

Biyobelirteçler arasında kardiyak troponin klinik uygulamada diğer biyobelirteçlerden daha hassas ve spesifik kardiyomiyosit hasar belirteci olarak kullanılır. Troponinin klinik ölçümleri ilk olarak 2000'lerin ortalarında ortaya çıkmış ve klinisyenler tarafından AMİ tanısında "altın standart" olarak kabul edilmiştir (15).

Kardiyak troponin (cTn) üç alt birimden oluşan bir komplekstir. Troponin T, troponin kompleksini aktin filamanına bağlar ve kardiyak izoformu 37 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir. Troponin C, kalsiyum bağlama bölgesi olarak işlev görür ve kardiyak izoform moleküler ağırlığı 18 kDa'dır. Troponin I ise yeterli kalsiyum iyonu olmadığında miyozin başlarıyla etkileşimi inhibe eder ve kardiyak izoformu 23 kDa moleküler ağırlığa sahiptir (93).

cTnC ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda bulunduğu için, cTnC'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Buna karşın cTnI ve cTnT iskelet kasındaki izoformlarına göre tamamen farklı genler tarafından üretildiği ve farklı aminoasit dizilimine sahip olduğu için kardiyak özgüllüğü oldukça yüksektir (94,95).

Kanda cTnT veya cTnI tespiti kardiyak hasar için oldukça spesifik belirteçlerdir. Bu nedenle her ikisi de cTn olarak bilinirler. Troponinlerin büyük bir kısmı kardiyak sarkomerdeki aktin ince filamentlerine bağlanır şekilde yapısal formda bulunur. Sitolzolda ise, yaklaşık %3-8'lik miktarı sitoplazmik formda serbest olarak bulunur (15,92,93).

Kardiyak troponinin plazma yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Troponinin elimine edildiği kesin mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, renal retikülo-endotelyal sistem tarafından en azından kısmen temizlendiği düşünülmektedir (92).

Sağlıklı bir kişide periferik kanda cTn düşük düzeylerde dir. Kardiyomiyositin sarkolemmal membranının bozulmasından sonra, başlangıçta sitoplazmik havuzdan troponin salınır, ardından bozulan miyofilamentlere bağlı olarak daha uzun süreli bir salınım devam eder. CTn'deki bifazik salınım bu durumun neden olduğu düşünülmektedir. AMİ olan insanlarda, cTn seviyeleri infarktüst en 4-12 saat sonra yükselmeye başlar ve 12-48 saatlerde pik değerlere ulaşır. Seviyeler 7-10 gün (cTnl) ve 10-14 gün yüksek kalır (cTnT) (15,95,96).

Kardiyak troponinler akut koroner sendromlar için önemli belirteçler olsa da, farklı klinik durumlarda da periferik kanda yüksek olabilmektedir. Bu durumlar; kalp yetmezliği (akut ve kronik), aort disseksiyonu, aort kapak hastalıkları veya hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyak kontüzyon, kardiyoversiyon, miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıklar, taşiaritmi ve bradiaritmler, pulmoner embolizm veya ciddi pulmoner hastalık, hipotroidi, akut nörolojik olaylar (inme ve kanama vb.), kronik veya akut renal yetersizlik, infiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidozis, vb.), ilaç toksisitesi, rbdomiyoliz, yanık ve ciddi genel durum bozukluğu (sepsis, solunum yetersizliği, vb.)'dur (82,94,95).

Konvansiyonel kardiyak troponin tahlilleri yüksek tanısal değere sahip olsa da, göğüs ağrısının başlamasından sonraki ilk saatler içindeki duyarlılıkları zayıftır. Günümüzde çoğu hastanede geleneksel cTn testleri, troponini konvansiyonel testlerden 10 ile 100 kat daha düşük konsantrasyonlarda tespit edebilen (Abbott Architect hs-Tnl: 2 ng/L, Roche Elecsys hs-TnT: 5 ng/L), 5. nesil hs-cTnT ve I testleriyle yer değiştirmiştir. Temel olarak, hs-cTn testleri %10'dan daha düşük varyasyon katsayısı ile troponini daha erken bir zaman noktasında daha yüksek hassasiyet ve kesinlik ile tespit eder (13,92,97,98).

Kardiyak troponinler, miyokard hasarı için yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, 2018 yılındaki 4. Evrensel Miyokard İnfarktüsü tanımına göre miyokard infarktüsünün tanısı için birincil seçim ve önemli referans biyobelirteç olarak önerilmektedir. Tanıma göre; normal bir referans popülasyonun 99. persantil diliminin üzerindeki bir cTn değeri (hs-cTnT: 14 ng/L) AMİ teşhisi için bir şart koşul olarak göstermektedir. Kardiyak troponin seviyeleri sadece miyokard infarktüsünü teşhis etme etkisine sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda klinik tıpta infarktüs ve prognozun şiddetini değerlendirmek için de kullanılabilir (82,89,99).

Hs-cTnT testlerinin negatif prediktif değeri, hastalar acil servise başvurduğu anda test edildiğinde AMİ'i dışlamak için %95'tir. Bu değer 3. saatte tekrarlanırsa %99'a yükselir. Bu nedenle, hs-cTnT testleri AMİ tanısının daha erken dışlanmasını kolaylaştırarak, azalmış acil servis yatış süresi ve AMİ için daha erken tedavi olanağı sağlayarak sonuçların iyileşmesine olanak verir (92,97).

Ayrıca hs-cTnT'nin ortaya çıkması, NSTEMI tanısında %20 artışa ve bununla birlikte kararsız anjina tanısında azalmaya yol açmıştır (78). Bugün, hs-cTnT testi klinik uygulamalarda AMİ tanısı için "altın standart" olarak önemini devam ettirmektedir (15).

Klinik uygulamalardaki kullanımının yanında adli tıp uygulamalarına bakıldığında da troponinler çalışılan biyobelirteçler arasında yerini almaktadır. Kardiyak nedenli ölüm olgularının postmortem tanısında konvansiyonel cTnT testleri birçok çalışmada kullanılmıştır. Literatürde tam fikir birliği oluşmamış olmakla beraber, bazı çalışmalar anlamlı bazıları da anlamsız olduğu sonucuna varmıştır (20–22,27,100,101).

Son yıllarda yapılan iki çalışmada güncel klinik uygulamalarda kullanılan yeni nesil hs-cTnT testleri kullanılmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında González-Herrera ve arkadaşları, gruplar arasında perikardiyal sıvıda hs-cTnT ölçümünün anlamlı fakat postmortem serumda hs-cTnT ölçümünün anlamsız olduğu sonucuna varmıştır (13). Beausire arkadaşları ise postmortem serumda hs-cTnT ölçümü ile iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm olguları arasında doğrusal olmayan anlamlı bir ilişkisi olduğu ve yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varmıştır (15).

#### ***N-terminal pro-B tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP)***

N-terminal proBNP (NT-proBNP) ve beyin tipi natriüretik peptit (BNP) kardiyomiyositlerin aşırı gerilmesine yanıt olarak miyokard tarafından salgılanan ve hemodinamik düzenlenmede rol alan kardiyak hormonlardır (102).

Natriüretik peptit ailesi temel olarak atriyal ya da A-tipi natriüretik peptit (ANP), beyin ya da B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve C-tipi natriüretik peptit (CNP) üyelerinden oluşmaktadır. BNP ilk olarak 1988'de domuz beyin dokusundan izole edilmiş ve beyin natriüretik peptidi olarak adlandırılmıştır. Ancak sonraki çalışmalar sentezinin ve salgılanmasının esas olarak ventriküler miyositlerde olduğunu ortaya koymuştur (103).

Patolojik koşullar altında, kararsız mRNA 134 amino asitlik bir BNP öncüsünü pre-proBNP sentezler. Bu öncülün N-terminal 26 amino asit sinyal peptidi ayrılarak 108 amino asitlik proBNP oluşur. Daha sonra proBNP konvertazları olan korin ve furin

tarafından inaktif 76 amino asit NT-proBNP ve aktif 32 amino asit BNP olarak 2 parçaya ayrılır. Plazmada hem biyolojik olarak aktif BNP ve NT-proBNP bulunabilir (102,103).

BNP'nin ana biyolojik görevi; renin–anjyotensin-aldosteron sistemini inhibe ederek ve sempatik sinir sistemine karşı çalışarak, glomerüler filtrasyon hızını artırmak, vazodilatasyon ile sistemik vasküler direnci azaltmak ve aşırı kardiyak gerginlik zamanlarında natriürezi ve diürezi sağlamaktır (87,102,103). NT-proBNP'nin ise kendi başına biyolojik etkileri olup olmadığı şu anda bilinmemektedir (104).

Fizyolojik koşullarda kardiyomiyositlerde bulunan troponinlerin aksine, BNP fizyolojik koşullar altında normal miyokardiyal dokuda depolanmazlar. Patolojik koşullar altında çok kısa sürede hassas ve hızlı bir şekilde meydana gelebilirler. Bu, BNP ve NT-proBNP'nin ölümden sonra büyük ölçüde dalgalanmadığı ve kardiyak fonksiyonun daha objektif biyobelirteçleri olabileceğini düşündürür. Ayrıca BNP'nin yaklaşık 20 dakikalık olan yarı ömrüne karşın NT-proBNP ise 90-120 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. Bu da NT-proBNP'nin daha uzun yarı ömrü ve yüksek stabilitesi nedeniyle BNP ile karşılaştırıldığında daha güvenilir bir postmortem biyobelirteç olacağını düşündürmektedir (103).

Klinik çalışmalarda, sağlıklı bireylerde NT-proBNP konsantrasyonları 51 pg/mL olduğu saptanmıştır. Kronik durumlarda BNP için normalin üst sınırı 35 pg/mL ve NT-proBNP için 125 pg / mL, akut durumlarda BNP için kesme değeri 100 pg/mL ve NT-proBNP için 300 pg/mL olarak belirlenmiştir (90,105,106).

Sağlıklı kadınlarda natriüretik peptit daha yüksek konsantrasyonlarda iken, siyah ırkta daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Yaşla ve böbrek fonksiyonlarında azalma ile artarken, obez kişilerde daha düşük seviyelerde görülür (87,102).

ACC/AHA/HFSA ve ESC kılavuzlarına göre, BNP ve NT-proBNP, kalp yetmezliği ve kardiyak disfonksiyon teşhisi için en değerli ve güvenilir biyolojik belirteçler olarak kabul edilir. Ayrıca kalp hastalığının ciddiyetinin belirlenmesinde, ilgili tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde ve kalp hastalığının prognozunun değerlendirilmesinde kullanılırlar (105,106).

Bununla beraber akut ve kronik kalp yetmezliğini teşhis etmek için belirlenen rolünün yanı sıra, yapılan klinik çalışmalarda artmış NT-proBNP seviyelerinin AMİ meydana gelen hastalarda da görüldüğü, hem genel popülasyonda AMİ hastalarında, hem de stabil KAH hastalarında kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (87,107,108).

Postmortem çalışmalara bakıldığında, kardiyak nedenli ölüm olgularının yanında, sepsis gibi farklı nedenlerle gelişen ölüm olgularının teşhisinde de biyobelirteç olarak kullanımını sınamak amacıyla, farklı vücut sıvılarında Nt-proBNP'nin değerlendirilmesinin yapıldığı görülmektedir (12,104,109–111).

### ***Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı (H-FABP)***

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), 132 amino asitten oluşan, 15 kDa'lık, küçük sitoplazmik bir proteindir. Hücre içi yağ asidi taşıyıcıları FABP ailesinin üyesidir. Şimdiye kadar tanımlanan dokuz FABP arasında FABP-3 ağırlıklı olarak kardiyak miyositlerde bulunmasıyla H-FABP olarak adlandırılmıştır. H-FABP sadece miyokardiyal dokuda değil, iskelet kası, böbrekler, meme bezleri, testisler, akciğerler ve midede de bulunmaktadır. Kardiyomiyositlerde, uzun zincirli yağ asitlerinin hücre zarından mitokondriye taşınmasında ve  $\beta$ -oksidasyonunda görev alırlar (112,113).

İskemide miyokardiyal hücre zarının zarar görmesi ile hücre dışı boşluğa çıkar ve küçük boyutu ile suda çözünür olması nedeniyle çok kolay ve hızlı bir şekilde kan dolaşımına geçer. Göğüs ağrısının başlangıcından 1 saat sonra tespit edilebilir, 4-6 saatte pik değerine ulaşır ve renal klerens ile 24 saat içinde başlangıç seviyesine geri döner (114,115). Plazma yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır (116).

Yapılan klinik çalışmalar serum H-FABP düzeylerinin, göğüs ağrısının başlamasından sonraki 4-6 saat içinde AMİ tanısı için cTnt, miyogloblin veya kreatin kinaz MB'den (CK-MB) daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Sağlıklı kişilerde normal değeri (cut-off değeri) çalışmalar arası değişkenlik göstermekle beraber 5-7 ng/ml olarak belirlenmiştir (112,113,117,118).

Literatürdeki diğer çalışmalarda, Xiangzhi Meng ve arkadaşları, kardiyak ölümlerde immünohistokimyasal belirteç olarak çalışmış, insan miyokardında erken iskemik hasarları tespit edebildiğini ve ratlarda H-FABP'nin yüksek plazma konsantrasyonunun otolizden etkilenmeyen bir AMİ göstergesi olduğunu belirtmiştir (119). Başka bir otopsi çalışmasında, postmortem erken miyokard hasarının değerli bir immünohistokimyasal belirteci olduğu bildirilmektedir (120).

Ayrıca, Çağlar ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, elektrik çarpmasına bağlı ölüm olguları araştırılmış, serum H-FABP seviyelerinin erken miyokardiyal hasarın önemli bir göstergesi olabileceği ve cTnl'den daha iyi bir gösterge olabileceği söylenmiştir (121).

### ***İskemik Modifiye Albumin (İMA)***

Albumin kanda fazla miktarda bulunan, 585 aminoasitten oluşan ve karaciğer tarafından sentezlenen bir proteindir. Ağırlığı 6.5 kDa olup, yarı ömrü 19-20 gündür.

Kandaki bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar, ilaçlar ve diğer ligandların geri ayrılabilir şekilde bağlanarak taşınmasında görev alır. Aynı zamanda endojen ve ekzojen kaynaklı toksik maddeler için de taşıyıcı ajandır (122).

Albumin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co+2), nikel (Ni+2) veya bakır (Cu+2) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir. İskemi ile beraber serbest radikal hasarı, membran harabiyeti, hipoksi, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz gibi durumların albuminde yaptığı modifikasyon ile albuminin N terminal ucu modifiye olarak Co+2, Ni+2, Cu+2 gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır. Albuminin bu modifiye şekli iskemik modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılır (123).

Kardiyak nekroz meydana geldiğinde salınan kardiyak belirteçlerin aksine, İMA miyokardiyal iskeminin bir belirteci olarak kabul edilir. Bu nedenle İMA, miyokardiyal nekroz veya MI'den önce ortaya çıkan miyokardiyal iskeminin erken bir belirteci olarak kullanılabilir. İMA testinin 2003 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda AMİ'nin saptanması/dışlanması için kullanımı onaylanmıştır (123,124).

İMA iskeminin başlangıcından hemen sonra dakikalar içinde yükselir, 6-12 saat yüksek kalır ve 24 saat içinde normale döner. İMA'nın referans aralığı 52.76-116.56 U/mL olarak belirlenmiştir. İMA'nın konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile değişim göstermez. Patolojik olmayan durumlarda İMA total albüminin %1-2'si iken, iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir. İMA yalnızca miyokard değil diğer organları etkileyen farklı iskemik modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı oluşmaktadır (122).

Yapılan klinik çalışmalar, özellikle göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda, İMA'nın AKS'nin erken teşhisi için yararlı bir biyokimyasal belirteç olabileceği (125) ve İMA'nın iskemiye dışlamak için önemli bir negatif prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymaktadır (126).

### ***Pentraksin-3***

Pro-inflamatuar olaylar ve okside LDL içeren oksidatif stresin, aterosklerozun progresyonunda ve aterosklerotik plak rüptüründe, hücre apoptozisini indükleyerek ve matris metaloproteinazlarının üretimi ve aktivasyonu ile kilit rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle AMİ tanısında proinflamatuar yanıtları iyi yansıtan belirteçler önemli yer tutmaktadır (127).

Pentraksinler, evrimsel olarak korunmuş olan bir protein ailesidir. Pentraksin ailesi, proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır. C Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid P bileşeni kısa pentraksinler olarak



adlandırılırken, Nöronal pentraksin-1, Nöronal pentraksin-2, Pentraksin-4 ve Pentraksin-3 (PTX3) ise uzun pentraksinler olarak adlandırılır (128).

PTX3, 381 amino asitten oluşan yaklaşık 40 kDa ağırlığında multimerik bir glikoproteindir. Kısa pentraksinler ile 203 amino asitlik C-terminal bölgesi homolog iken, N-terminal bölgesi farklıdır (128,129).

PTX3, klasik kısa pentraksinlerden gen organizasyonu ve lokalizasyonu, ligand tanıma, üretildiği hücre ve sinyalleri indüklemeye açısından farklılık gösterir. PTX3, ağırlıklı dendritik hücreler, makrofajlar ve vasküler endotelial hücreler tarafından (karaciğerde üretilmez) birincil proinflamatuvar sinyallere (bakteriyel ürünler, IL-1 ve TNF, ancak IL-6 değil) yanıt olarak üretilir. PTX3'ün karaciğer yerine vasküler endotelial hücreler ve makrofajlardan üretilmesi nedeniyle, seviyeleri inflamasyon durumunu daha doğrudan yansıtabilir (130,131). Ayrıca PTX3 insanlarda aterosklerotik lezyonlarda ve küçük damar vaskülitlerinde bulunur ve düz kas hücrelerinde oksitlenmiş LDL tarafından indüklenir (131).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada plazma PTX3 seviyesi yaklaşık 1.98 ng/mL saptanmıştır (130). PTX3'ün, MI hastalarında semptomların başlamasından 6-8 saat sonra plazmada zirve yaptığı (CRP yaklaşık 24-48 saatte pik yapar) ve birkaç gün içinde başlangıca doğru azaldığı gösterilmiştir. Bazı klinik çalışmalar, PTX3 seviyesinin ST elevasyonlu MI'li olgularda artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu, prognostik açıdan anlamlı olduğunu göstermiştir (131-133). Yine bazı klinik çalışmalarda, insanlarda ve hayvan modellerinde PTX3 plazma konsantrasyonunun iskemik kalp bozukluklarından sonra erken evrede hızla yükseldiği ve PTX3'ün miyokard infarktüsünde rol oynayan bir belirteç olduğunu düşündürdüğü bildirilmiştir (133).

### ***Kopeptin***

Antidiüretik hormon olarak da adlandırılan arginin vazopressin (AVP), hipotalamusta üretilen bir nonapeptittir. AVP, osmoregülasyona ve kardiyovasküler homeostaza katkıda bulunarak böbrekten suyun tutulmasını sağlamak amacıyla nörohipofizden salgınır. Fakat AVP'nin kısa yarı ömrü, pulsatil salgınımı, trombositlere bağlanması ve yöntem varyasyonları nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (134,135).

Kopeptin, AVP ve nörofizin II ile birlikte daha büyük bir öncü peptit olan pre-provasopressinden elde edilir. Signal peptidin ayrılması ile oluşan provasopressinin C-terminal kısmı olan kopeptin 39-amino asitlik, yaklaşık 5 kDa'luk ve AVP ile sitokiometrik (1:1) olarak salınan bir glikopeptittir (134,136).

Normal şartlar altında, AVP salgılanması temel olarak plazma ozmolaritesindeki değişikliklerle düzenlenir. Bununla birlikte, vazopressin ayrıca önemli bir fizyolojik stres ve şok hormonudur. Düşük kan basıncı, sıcaklık, sitokinler, endojen stres ve hipoksemiye cevap olarak salınır. Kopeptinin AVP'ye kıyasla en büyük avantajı, dolaşımdaki ölçülmesini kolaylaştıran yarı ömrüdür. Ayrıca sepsis ve şok gibi çeşitli sendromlarda da yararlı olduğu gösterilmiştir (91).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, plazma kopeptin seviyesi ortanca değeri 4.2 pmol/L (1-13.8 pmol/L) olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında (erkek: 5.2 pmol/L; kadın: 3.7 pmol/L) anlamlı fark tespit edilmiş, fakat farklı yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (137). Fakat bazı çalışmalar cinsiyet, yaş, AMİ konumu veya hipertansiyon ile kopeptin arasında anlamlı fark tespit etmemiştir (138). Kopeptin, AMİ'li hastalarda göğüs ağrısının hemen başlangıcında arttığı ve fizyolojik seviyelere 3-5 gün içerisinde döndüğü saptanmıştır (134,137).

Yapılan klinik çalışmalara bakıldığında; iki büyük kohort çalışması, akut miyokard infarktüsü sırasında kopeptin seviyelerinin arttığını ve miyokard infarktüsü ile erken dönemde başvuran hastalarda, troponin ve kopeptin saptanmasının hızlı ve güvenli bir şekilde akut miyokard infarktüsünün dışlanmasına izin verdiğini göstermiştir (135,139).

Başka bir klinik çalışmada, Leicester Akut Miyokardiyal İnfarktüs Peptidi (LAMP) çalışması, AMİ'yi dışlamak için 14 pmol/l'den düşük bir kopeptin seviyesi ve 0.01 mg /l'den düşük bir troponin seviyesi kombinasyonunun %99,7 negatif prediktif değer ve %98,8 duyarlılık değer ile yararlılığını kanıtlamıştır (134).

#### ***Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A (PAPP-A)***

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A) ilk olarak dolaşımda bol miktarda bulunan plasenta proteini olarak tanımlanmıştır. Günümüzde de Down sendromunun taranmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (140).

PAPP-A, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein ve metzincin metaloproteinaz süper ailesinin üyelerinden birisidir. PAPP-A proteini, yaklaşık 200 kDa moleküler kütleyle sahip olup 1547 amino asit kalıntısı içerir (140,141).

PAPP-A kanda iki farklı formda bulunur. Hamilelik sırasında, proteolitik aktivitesini inhibe eden eozinofil majör bazik protein ile bağlı bir şekilde 2:2 kompleks oluşturarak 500 kDa'luk heterotetrametrik formu ile bulunur. Hamilelik dışında ise 400 kDa proteolitik olarak aktif bir homodimer formu ile bulunur. AKS hastalarında PAPP-A, major basic protein (MBP) ile kompleks oluşturmadan dolaşıyor gibi görünmekte

ve bu nedenle büyük olasılıkla enzimatik olarak aktif formu olduğu düşünülmektedir (140,142).

PAPP-A'nın ana biyolojik işlevi, başlıca IGF bağlayıcı protein 4'ün (IGFBP-4) (IGFBP-2 ve 5 ile beraber) proteolizi ile lokal insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) sinyalini güçlendiren çok sayıda hücre tipi tarafından eksprese edilir. IGFBP-4'ün proteolizi, IGF-I salınımına ve reseptör ile aktivasyonuna yol açar. Yapılan çalışmalarda, aterosklerotik plaklardaki aktif PAPP-A'da lokal bir artışın serbest IGF-I'li arttırdığını ve böylece plak hassasiyeti ile instabilitesine neden olduğunu söylemektedir (142,143).

Serum PAPP-A seviyeleri 2.5mIU/L'ye kadar normal kabul edilir (144). Erkek ve kadınlardaki PAPP-A referans değerleri hakkındaki bir klinik çalışmada, erkekler ve hamile olmayan kadınlar için PAPP-A'nın farklılık gösterdiği ve erkekler için <22.9 ng/mL ve hamile olmayan kadınlar için <33.6 ng/mL olduğu belirlenmiştir (145).

Yapılan bir klinik çalışmada, 2001'de Bayes-Genis ve ark., PAPP-A seviyesinin erozyone ve rüptüre olmuş koroner aterosklerotik plaklarda yüksek oranda bulunduğunu ve akut koroner sendromlarda dolaşımdaki seviyelerinin arttığını ifade etmişler ve PAPP-A eşik değeri olarak 10 mIU/L belirleyip, duyarlılığının %89,2, özgüllüğünün %81,3 olduğunu belirtmişlerdir (146). Başka bir klinik çalışmada, hem koroner arter örneği hem de femoral arter örneği alınmış ve koroner arterdeki değer, periferik artere göre (81.25±2.34 ve 62±3 ng/mL) daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (143). Risk değerlendirmesi yapan başka bir klinik çalışma yükselmiş (>4 IU/ml) PAPP-A seviyelerinin ölüm ve miyokard infarktüsü riskini öngördüğünü söylemiştir (147). Nichenametla ve arkadaşlarının çalışmasında, göğüs ağrısından 2 saat sonra yapılan ölçümlerde, akut koroner sendrom grubunda 10.2±5.9 IU/ml, kontrol grubunda 1.2±0.6 IU/ml olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, PAPP-A'nın AKS tanısında kullanılabilecek belirteçlerden biri olduğu ortaya konmuştur (144).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ile ilgili olarak gerekli literatür taraması yapılmış, bunun ışığında hipotezin oluşturulmasının ardından tez çalışması fikri 24/07/2019 tarihli ve 2019/06 sayılı Adli Tıp Anabilim dalı akademik kurulunda görüşülerek kabul edilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunularak 07/08/2019 tarih ve 60116787-020/54301 sayılı onay kararı alınmıştır.

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 27/08/2019 tarih ve 2019TIPF020 proje numarası ile desteklenmiştir.

### ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Otopsi Salonunda 22/10/2019 ve 22/10/2020 tarihleri arasında yapılan toplam 59 medikolegal otopsi olgusu dahil edilmiştir.

Olgularla ilgili bilgiler tıbbi kayıtlar ve olay yeri inceleme raporlarının tetkiki ve ölen kişilerin yakınları ile birebir görüşme yoluyla elde edilmiştir. Bu belgeler sonucunda kişinin yaşı, cinsiyeti, öz ve soy geçmişi, kullandığı ilaçları, canlandırma işlemi yapılıp yapılmadığı, hastaneye yatışı, yatış yapılmış ise süresi hakkındaki bilgiler kaydedilmiştir. Ayrıca otopsi bulguları, tıbbi kayıtlar ve tanıkların ifadeleri çerçevesinde postmortem interval tayini yapılmıştır.

Çalışma grubuna, olay yeri inceleme raporları, tıbbi kayıtlar ve otopsi bulguları sonucunda kardiyak kökenli olduğu düşünülen 35 ölüm olgusu dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise; göğüs bölgesine travma almadığı belirlenen ateşli silah ölüm olguları ile künt kafa travmasına bağlı ölüm ve ası olgularından oluşan 24 vaka seçilmiştir.

Çalışmamızın dışlama kriterleri olarak; postmortem interval süresinin 48 saatin üzerinde olduğu olgular, çürümenin başladığına işaret eden bulgular mevcut olan olgular, göğüs bölgesi veya kalpte örnek alınmasını engelleyecek düzeyde travmatik hasar bulunan olgular, 18 yaşından küçük olgular, hastane yatış süresi 24 saatten daha uzun süren olgular, parçalanmış ve karbonize haldeki olgular, toksikolojik ve elektrik çarpmasına bağlı gelişen ölümler belirlenmiş ve bu özelliklere sahip olgular dışlanmıştır.

Çalışma grubu olgularından seçili olanlar ile kontrol grubu olgularının tamamına sistematik toksikolojik analiz yapılmıştır. Olguların kan, idrar ve göz içi sıvısı örneklerinde alkol, uyuşturucu-uyarıcı madde ve metabolitleri ile ilaç varlığı, varsa

toksik düzeyde olup olmadığı analiz edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunda toksik ve letal dozda ilaç veya madde tespit edilmesi durumunda olgu dışlanmıştır.

Postmortem interval süresi, ölümü takiben 0-3 saat, 3-8 saat, 8-24 saat ve 24-48 saat içinde otopsi uygulanan olgular olarak 4 gruba ayrılmıştır. Ölüme neden olan olay sonrasında olay yerinde, hastaneye sevk sırasında veya acil serviste CPR yapılıp yapılmadığı bilgisi tarafımızca 'var' ya da 'yok' olarak kaydedilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan 35 olgunun 34'üne ve kontrol grubunu oluşturan 24 olgunun 23'üne otopsi işlemi uygulanmış, 1'er olgunun ise ölüm nedeni tıbbi kayıtlar ve harici muayene ile belirlenmiştir.

Otopsi işlemi öncesinde tüm olguların boy uzunlukları mezura ile santimetre cinsinden ve ağırlıkları ise rampalı sedye baskülü ile kilogram cinsinden belirlenmiştir. Beden-kitle indeksleri bu veriler kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışma ve kontrol grubu vakalarının tümünde, ölü muayene işlemi esnasında steril enjektör ile femoral venden 10'ar cc kan örneği 2 adet sarı kapaklı vacumlu jelli tüpe alınarak 30 dakika içerisinde Pamukkale Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına ulaştırılıp, 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar ependorf tüplerine konularak belli miktarı otoanalizörde hemen çalışılmak üzere ayrılmıştır. Geri kalan yeterli numune numaralandırıldıktan sonra -80 °C de buzdolabında toplu çalışma günü gelene kadar dondurularak saklanmıştır.

Otopsi işleminde kalp diseksiyonu, Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Derneği (AECVP) tarafından 2017 yılında yenilenerek düzenlenen ani kardiyak ölümlerde otopside kalp incelemesi prosedürü kullanılarak yapılmıştır (8). Koroner arter lümenleri diyagram (45) kullanılarak ateroskleroza veya trombüse bağlı darlık yönünden otopsi esnasında incelenmiş ve oranları belirlenmiştir. Kalp ve akciğer doku ağırlıkları gram cinsinden ölçülmüştür.

Otopsi esnasında çalışma grubu vakalarından, histopatolojik inceleme amacıyla orta ventriküler seviyede kalan seri kesit içerisinde rutin olarak sağ ventrikül, interventriküler septum ve sol ventrikül doku örnekleri ile patolojik olduğu düşünülen bölgelerden de doku örnekleri alınmış, numaralandırılarak %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisi içeren kutulara konulmuştur. Toplu çalışma günü gelene kadar muhafaza edilmek üzere PAÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilmiştir.

Otopsi yapılmayan, AMİ geçirdiği antemortem olarak şüpheye yer bırakmayacak şekilde belirlenmiş bulunan ve ölüm nedenine EKG kaydı, laboratuvar

sonuçları, tıbbi kayıtlar ve harici muayene ile karar verilen, acil servis girişinden kısa süre sonra eks olan 1 çalışma grubu vakasından sadece femoral venden kan örneği alınmıştır. Ayrıca kontrol grubu vakalarından da sadece femoral venden kan örneği alınmıştır. Bu kan örneklerine de yukarıda ayrıntılı şekilde anlatılan, biyokimyasal numunelere uygulanan süreç işletilmiştir.

Ayrıca tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi ülkemizde de etkisini göstermiş ve birçok disiplinde olduğu gibi adli tıp uygulamalarında da kısmen değişikliklere sebep olmuştur. Bu nedenle bazı olgularda otopside in-situ diseksiyon tekniği kullanılmasından dolayı toplam 8 çalışma ve kontrol grubu olgusunda her iki akciğer ağırlığı ölçülememiştir.

Çalışma öncesinde güç analizi yapılarak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Güç analizinde anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) 0.05, güç (1- $\beta$ ) 0.80, etki büyüklüğü 0.8 olarak alınmış ve her iki grup içinde örneklem sayısı 21 olgu olarak bulunmuştur. Çalışma sürecinde çalışmanın gücünü artırmak amacıyla her iki gruba da belirlenen sayı üzerine yeni olgular alınmaya devam edilmiştir. Çalışma sonrası hs-cTnT değer ortalamaları üzerinden yapılan post-hoc analizde, etki büyüklüğü 0.712 olarak bulunmuş ve çalışmamızın gücü (1- $\beta$ ) 0.84 olarak hesaplanmıştır. Aynı şekilde çalışma sonrası NT-proBNP değer ortalamaları üzerinden yapılan post-hoc analizde de, etki büyüklüğü 0.819 olarak bulunmuş ve çalışmamızın gücü (1- $\beta$ ) 0.92 olarak hesaplanmıştır.

## **HİSTOPATOLOJİK ANALİZLER**

Otopsi esnasında alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisi içine konularak PAÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilmiştir. Tüm çalışma grubu olgularından alınan rutin doku takibi ve parafin bloklara gömme işleminden sonra, akut veya geçirilmiş miyokard infarktüsü varlığını değerlendirmek için 5  $\mu$ m seri kesitler hazırlanmıştır. Kesitler hematoksil-eozin ile boyanmış ve fibrozisi değerlendirmek için masson-trikrom boyama yapılmıştır. Kesitler daha sonra Olympus BX-51 ışık mikroskobu ve Olympus PP72 Digital Kamera ataçmanı ile incelenerek resimlenmiştir.

Hematoksil-eozinle boyanan preparatlar çalışma grubu olgularının adli histopatoloji konusunda literatürde bulunan, kalp dokusuna ait mikroskopik bulguları içeren güncel tablolar ışığında değerlendirilmiştir. Literatüre göre; dalgalı lifler, intersitisyel ödem, hipereozinofili ve çekirdek değişikliklerinin olduğu kognülasyon

nekrozu ile polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunu gözlenen preparatlar miyokard infarktüsü olarak değerlendirilmiştir (14,148).

Yapılan hematoksilen-eozin ve massom-trikrom boyamaların değerlendirilmesi ile tanı konulamayan vakalara immunhistokimyasal olarak boyama yapılmıştır. İmmunhistokimyasal boyamada fibronectin, C5b-9 ve troponin I antijenleri kullanılmıştır. Olgular değerlendirilirken, immünohistokimyanın semikantitatif değerlendirilmesi yöntemi kullanılıp vakalar fibronectin ve C5b-9 antijenleri için; 0=negatif boyanma, 1=tek hücrelerin boyanması, 2=hücre gruplarının boyanması, 3=geniş/dağınık boyanma, Troponin I antijeni için; 0=negatif boyanma, 1=reaksiyonun tek hücre kaybı, 2=reaksiyonun hücre grubu kaybı, 3=reaksiyonun diffüz hücre kaybı olarak skorlanmıştır (85).

### **BİYOKİMYASAL ANALİZLER**

Alınan örneklerden 3500 devirde 10 dakika santrifüj sonunda elde edilen serumlar ependorf tüplerine ayrılmıştır. Örneklerin bir kısmı hemen çalışılmak üzere ayrılmış geriye kalan örnekler çalışma gününe dek -80 derecede saklanmıştır.

Otopsiden hemen sonra serumdan yüksek duyarlıklı kardiyak troponin-T (hs-cTnT), N-terminal B tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP) ve gebelik ilişkili plazma protein A (PAPP-A) düzeyleri Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde cobas 801 immun oto analizöründe (Roche Diagnostic Systems, Mannheim, Germany) kemilüminesans yöntemle immün reaksiyon prensibine dayalı ölçüm yöntemi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar hs-cTnT için ng/L, NT-proBNP için pg/ml ve PAPP-A için ise IU/L olarak verilmiştir.

Çalışma günü oda sıcaklığına getirilen serum örneklerinden Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında İnsan kalp tipi yağ asit bağlayıcı protein (H-FABP), iskemik modifiye albümin (IMA), pentraksin-3 ve kopeptin düzeyleri enzim bağlı immunosorban yöntemi (ELISA) ile sandviç prensibine dayalı olarak Bioassay technology Laboratory (BT Laboratuvarı-Shanghai, China) ticari kiti kullanılarak analiz edilmiştir.

Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikropalakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikropalaka okuyucu (BioTek Instruments Inc., USA) kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum

absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler tüm testler için ng/ml birimleri cinsinden verilmiştir. Analiz edilen 4 araştırma parametresi için çalışma içi  $CV < 8\%$  ve çalışmalar arası  $CV < 10\%$  olarak verilmiştir.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve en küçük-en büyük değerler olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlayan değişkenlerde iki grubun karşılaştırmasında bağımsız gruplarda t testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında, iki grubun karşılaştırmasında Mann Whitney U testi ve ikiden fazla grubun karşılaştırmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Biyokimyasal belirteçler zerine CPR, PMI ve BKİ'nin etkinliğini değerlendirmek için Lineer Regresyon analizi yapılmıştır. Kardiyak nedenli ölüm grubunun belirlenmesinde, 7 biyokimyasal parametrenin etkinliğinin ayrı ayrı gösterilmesi için tek değişkenli lojistik regresyon analizinden yararlanılmıştır. Tek değişkenli analizlerde  $p < 0,05$  olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modellerine dahil edilmiştir. Kardiyak nedenli ölüm olgularının belirlenmesinde kullanılacak değişkenlerin tanısalsal gücü için ROC analizi yapılmış ve eğri altında kalan alan (AUC) ile Youden indeksine göre kesme değeri, duyarlılık ve özgüllük oranları belirlenmiştir. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 59 olgu dahil edilmiş olup, bu olguların 35'i çalışma grubunu, 24'ü kontrol grubunu oluşturmaktadır.

### CİNSİYET VE YAŞ DAĞILIMLARI

Çalışma grubunu oluşturan olguların %94,3'ü (n=33) erkek, %5,7'si (n=2) kadındı. Kontrol grubunu oluşturan olguların %83,3'ü (n=20) erkek, %10,2'si (n=4) kadındı. Çalışma ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak **anlamli fark yoktu (p=0,212)** (Tablo 1).

**Tablo 1:** Çalışma ve kontrol grupları cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
Erkek	33	94,3	20	83,3	53	89,8
Kadın	2	5,7	4	16,7	6	10,2
Toplam*	35	100	24	100	59	100

\*Fisher's Exact Test analizi yapıldı.  $p=0,212$ , erkek cinsiyet; odd ratio=3,3

\*\* Sütun yüzdeleri alındı.  $p<0,05$  anlamli kabul edildi.

Çalışma grubunun yaş ortalaması  $54,66\pm 10,99$  olup en küçük yaş 33, en büyük yaş 79'du. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $44\pm 12,34$  olarak hesaplanmış olup en küçük yaş 20, en büyük yaş 71'di. Çalışma ve kontrol grubu yaş ortalamaları arasında **t=3,481 ve p=0,001** olmak üzere istatistiksel olarak anlamli fark vardı. Çalışma grubu yaş ortalaması, kontrol grubundan anlamli derecede daha yüksekti.

Her iki grupta yaş dağılımlarına gruplar halinde bakıldığında, çalışma grubunun; %8,6'sının (n=3) 20-39 yaş arası, %60'ünün (n=21) 40-59 yaş arası ve %31,4'ünün (n=11) 60-79 yaş arası, kontrol grubunun ise; %45,8'inin 20-39 yaş arası (n=11), %45,8'inin (n=11) 40-59 yaş arası ve %8,4'ünün (n=2) 60-79 yaş arası olduğu görüldü. Her iki grupta da en çok olguya sahip yaş grubunu 40-59 yaş arası grup oluşturdu. Grupların ayrıntılı yaş dağılımları Tablo 2'de verildi.

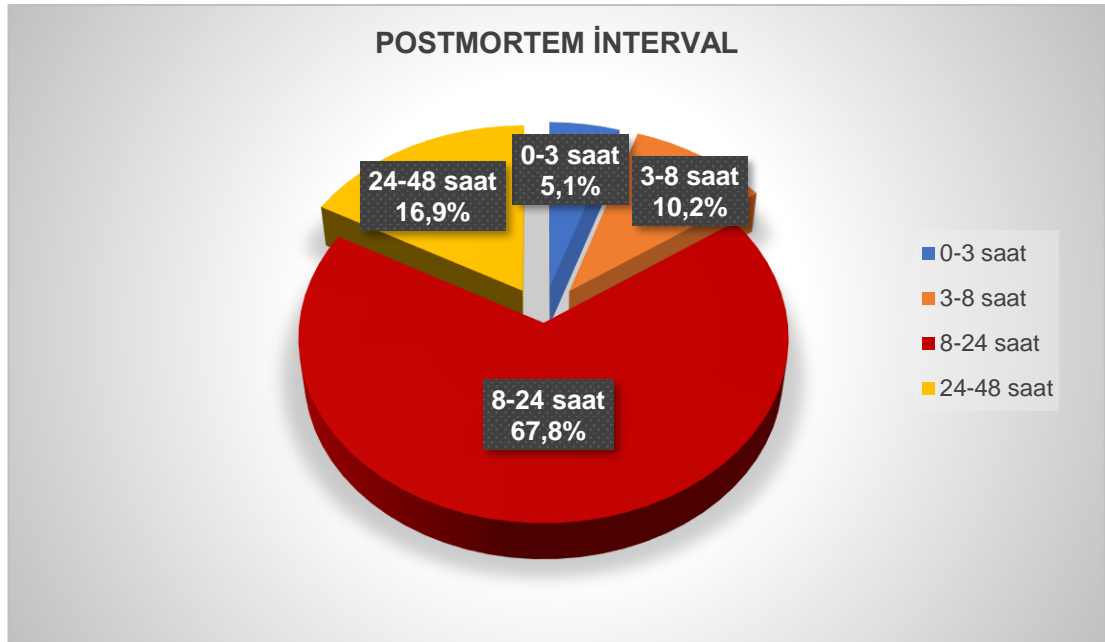
**Tablo 2:** Çalışma ve kontrol grupları yaş dağılımları

Yaş	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
20-39 yaş	3	8,6	11	45,8	14	23,7
40-59 yaş	21	60	11	45,8	32	54,2
60-79 yaş	11	31,4	2	8,4	13	22,1
<b>Toplam*</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

\*Sütun yüzdeleri alındı.

### POSTMORTEM İNTERVAL SÜRELERİ (PMİ)

Postmortem interval süreleri 0-3, 3-8, 8-24 ve 24-48 saat olmak üzere 4 gruba ayrılarak incelendi. Tüm olgulara bakıldığında, 3 (%5,1) olgunun 0-3 saat arası, 6 (%10,2) olgunun 3-8 saat arası, 40 (%67,8) olgunun 8-24 saat arası ve 10 (%16,9) olgunun ise 24-48 saat arası olduğu görüldü. Çalışma ve kontrol grupları, PMİ süreleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak **anlamlı fark yoktu (p=0,849)**. Grupların PMİ süresi dağılımları Tablo 3'de verildi.



**Şekil 1:** Tüm olguların PMİ süresine göre dağılımı

**Tablo 3:** Çalışma ve kontrol grupları PMİ süresi dağılımları

PMİ	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
0-3 saat	2	5,7	1	4,2	3	5,1
3-8 saat	3	8,6	3	12,5	6	10,2
8-24 saat	25	71,4	15	62,5	40	67,8
24-48 saat	5	14,3	5	20,8	10	16,9
<b>Toplam</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

\* Pearson Ki-Kare analizi yapıldı.  $p=0,849$

\*\* Sütun yüzdeleri alındı.  $p<0,05$  anlamlı kabul edildi.

### BEDEN-KİTLE İNDEKSİ DAĞILIMLARI (BKİ)

Olguların otopsi öncesi ölçülen ağırlık ve boyları üzerinden beden kitle indeksleri hesaplandı. Olgular 18,5-24,99 kg/m<sup>2</sup>, 25-29,99 kg/m<sup>2</sup> ve 30 ≤ kg/m<sup>2</sup> olmak üzere 3 gruba ayrıldığında, olguların 24'ü (%40,7) 18,5-24,99 kg/m<sup>2</sup> grubunda, 21'i (%35,6) 25-29,99 kg/m<sup>2</sup> grubunda ve 14'ü (%23,7) 30 ≤ kg/m<sup>2</sup> grubunda olduğu görüldü. Olguların gruplara göre BKİ dağılımları Tablo 4'te verildi.

Çalışma grubunun BKİ ortalaması 28,67 ± 5,00 kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunun BKİ ortalaması 25,00 ± 3,74 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Her iki grup arasında, BKİ açısından karşılaştırıldığında **t=3,056 ve p=0,003** olmak üzere istatistiksel olarak **anlamlı fark olduğu tespit edildi**. Çalışma grubunun BKİ değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

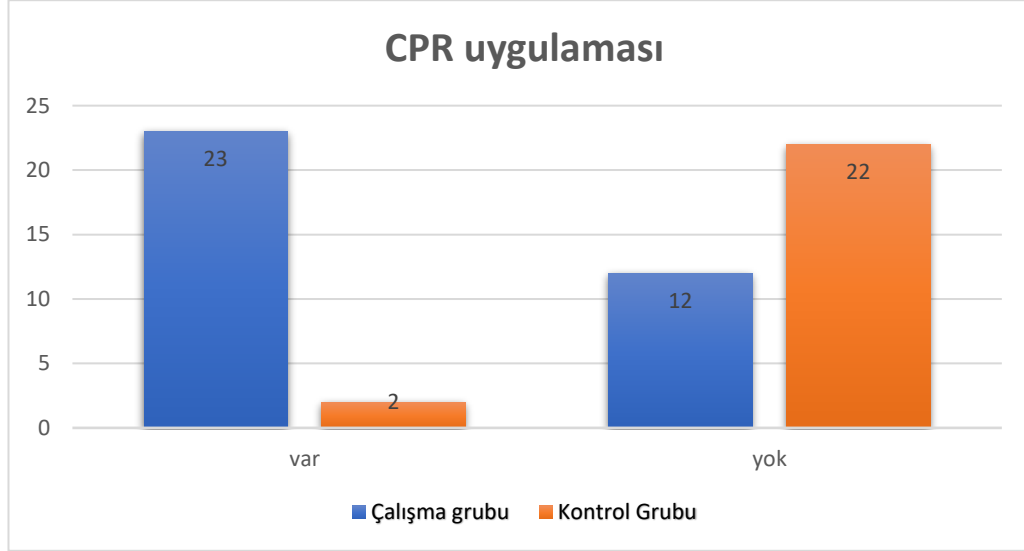
**Tablo 4:** Çalışma ve kontrol grupları BKİ dağılımları

BKİ kg/m <sup>2</sup>	Çalışma		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
18,5-24,99	9	25,7	15	62,5	24	40,7
25-29,99	15	42,8	6	25	21	35,6
30 ≤	11	31,5	3	12,5	14	23,7
<b>Toplam*</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

\*Sütun yüzdeleri alındı.

## KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON (CPR) UYGULANMA ORANLARI

Çalışma ve kontrol grubunda toplam 25 (%42,4) olguya CPR uygulandığı görüldü. CPR uygulanmayan olgu sayısı 34 (%57,6)'tı. Çalışma grubundaki 35 olgunun 23'ü (%65,7) CPR uygulanan, 12'si (%34,3) CPR uygulanmayandı. Kontrol grubundaki olguların sadece 2'si (%8,3) CPR uygulanan, diğer 22'si (%91,7) CPR uygulanmayan olgulardı.



**Şekil 2:** Çalışma ve kontrol gruplarının CPR uygulamasına göre dağılımı

## KALP VE AKCİĞER AĞIRLIKLARI

Çalışma ve kontrol grubunda otopsi yapılmaması nedeniyle 2 olgunun kalp ve akciğer toplam ağırlıkları, ayrıca çalışma ve kontrol gruplarında toplam 8 olgunun pandemi süreci nedeniyle akciğer ağırlıkları ölçülemedi.

Çalışma grubunda kalp ağırlığı ölçülen 34 olgunun kalp ağırlığı ortalaması  $486,18 \pm 94,26$  gr olduğu, en küçük ve en büyük değerlerin 275-750 gr olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise kalp ağırlığı ölçülen 23 olgunun kalp ağırlığı ortalaması  $360,22 \pm 72,54$  gr olduğu, en küçük ve en büyük değerlerin 270-560 gr olduğu görüldü.

Çalışma ve kontrol grupları, kalp ağırlıkları yönünden **karşılaştırıldığında  $z=4,629$  ve  $p=0,0001$**  olmak üzere aralarında istatistiksel olarak **anlamlı fark olduğu**, çalışma grubu kalp ağırlığı ortalamasının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

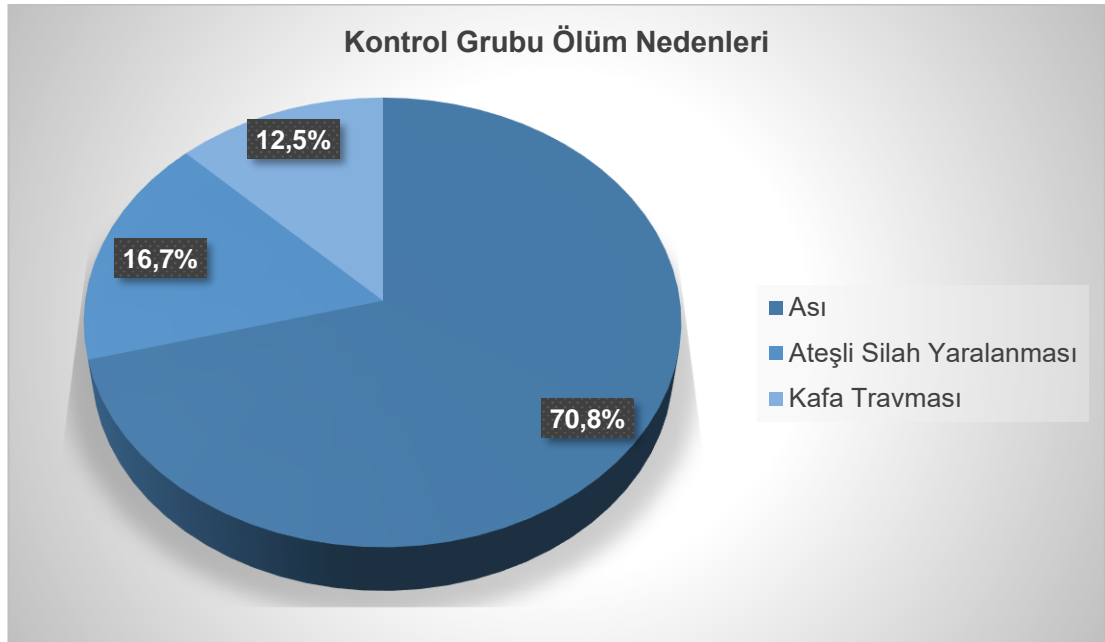
Otopside ölçülen sağ ve sol akciğer ağırlıkları toplanarak akciğer toplam ağırlığı olarak kaydedildi. Çalışma grubunda akciğer toplam ağırlığı ölçülen 29 olgunun ortalama akciğer toplam ağırlığı  $1437,93 \pm 399,46$  gr olduğu, ağırlıkların 830-2430 gr arasında değiştiği görüldü. Kontrol grubunda akciğer toplam ağırlığı ölçülen 20

olgunun ortalama akciğer toplam ağırlığı  $1227,75 \pm 245,58$  gr olduğu, ağırlıkların 710-1575 gr arasında değiştiği görüldü.

Çalışma ve kontrol grupları arasında akciğer toplam ağırlığı yönünden istatistiksel olarak **anlamli fark tespit edilmedi ( $z= 1,628, p=0,104$ )**.

### ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARI ÖLÜM NEDENLERİ

Kontrol grubunu oluşturan olguların ölüm nedenlerine bakıldığında 17 (%70,8) olgu ile canlı asiya bağlı asfiksi en büyük grubu oluşturdu. Ası olgularının hepsi olay yerinde ölen ve herhangi bir tıbbi tedavi almayan olgulardı. Bu ölüm nedenini 4 (%16,7) olgu ile kafa bölgesinden ateşli silah ile yaralanan, beyin hasarı ve masif kan kaybı nedeniyle olay yerinde ani ölen olgular izledi. Son grup ise 3 (%12,5) olgu ile kafa travması sonucu kafa içi kanama ve ağır beyin doku hasarı nedeniyle olay yerinde ani ölen olgulardan oluştu.



**Şekil 3:** Kontrol grubu ölüm nedenleri dağılımı

Çalışma grubunu oluşturan olguların ölüm nedenleri tıbbi kayıtlar, otopsi ve histopatolojik incelemeler sonucunda belirlenerek 3 alt gruba ayrıldı.

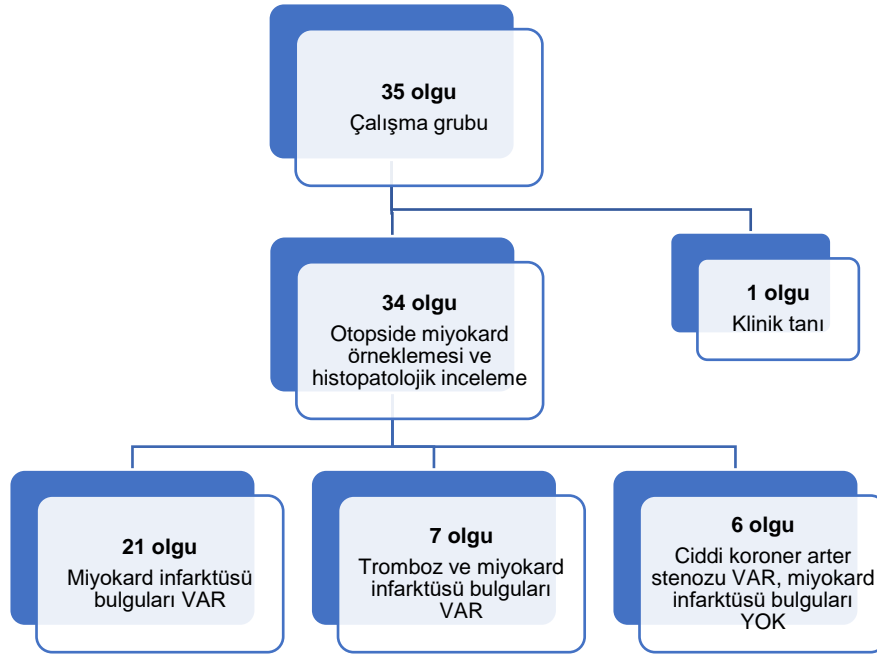
Birinci grupta otopside aterosklerozun yanında tromboz görülüp, histopatolojik inceleme sonucunda miyokard infarktüsü bulguları tespit edilen 7 olgu yer aldı.

İkinci grupta kardiyak nedenli ölüm olarak düşünülüp, otopside miyokard doku örnekleme yapılan ve histopatolojik inceleme sonucunda miyokard infarktüsü

bulguları tespit edilen 21 olgu ile acil servis başvurusundan kısa süre sonra ölen, semptom ve tıbbi kayıtlar (EKG ve pre-mortem kardiyak enzim değerleri) ile tanı konulup otopsi yapılmayan 1 olgu olmak üzere, toplam 22 olgu yer aldı.

Üçüncü grupta ise otopside ciddi aterosklerotik koroner arter stenozu (en az bir koroner arter bölgesinde %75'den fazla darlık) görülerek kardiyak nedenli ölüm olarak değerlendirilip, histopatolojik incelemede miyokard infarktüsünün bulguları saptanamayan 6 olgu yer aldı.

Birinci ve ikinci grupta yer alan toplam 29 olguda miyokard infarktüsü bulguları tespit edilmiş olup, diğer 6 olguda miyokard infarktüsüne ait histopatolojik bulgular tespit edilemedi.



**Şekil 4:** Çalışma grubu ölüm nedenleri dağılımı

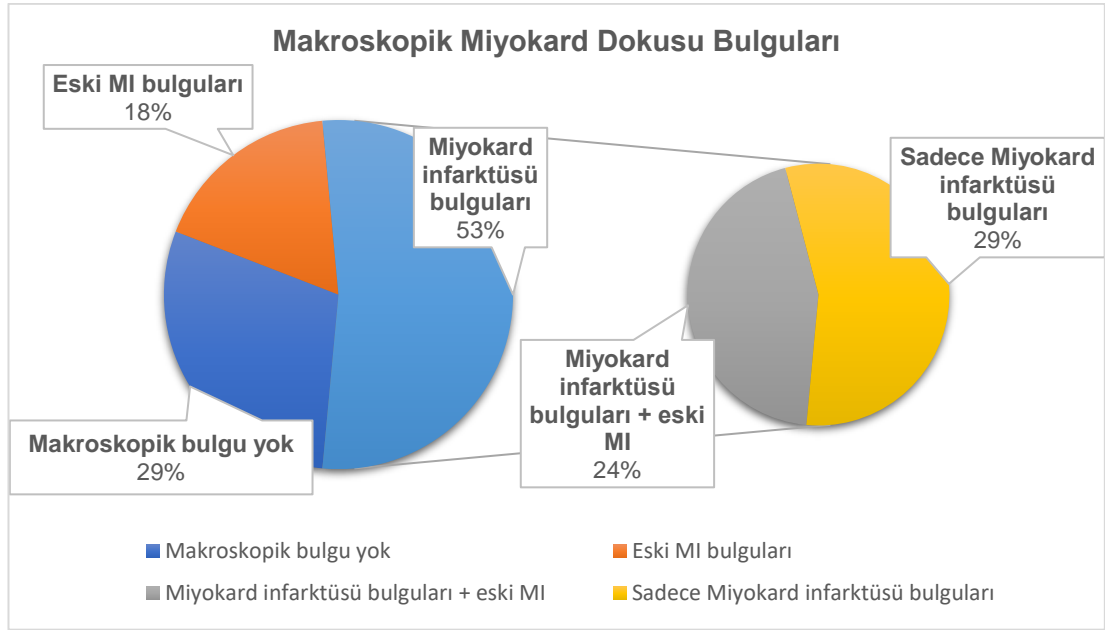
#### **ÇALIŞMA GRUBU MİYOKARD DOKUSU MAKROSKOPİK OTOPSİ BULGULARI**

Otopside çalışma grubu vakalarında, miyokard dokusunun makroskopik incelemesinde akut miyokard infarktüsünü düşündüren solukluk, miyokardiyal beneklenme, koyu renk diskolarasyon ve daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait sedefi renkte fibröz skar alanı gibi patolojiler görüldü.

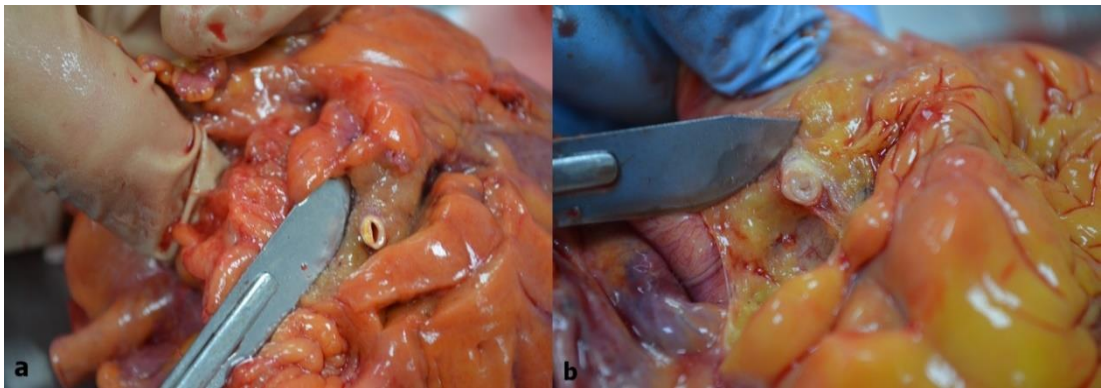
Yapılan otopsilerde 10 olgunun miyokardiyal dokularında herhangi bir makroskopik patolojiye rastlanmadı. Miyokard dokusunda 18 olguda miyokard infarktüsünü düşündüren makroskopik bulgular görüldü. Bu olguların 8'inde Mİ

alanlarının yanında geçirilmiş eski MI'yi düşündüren sedefi renk fibröz skar alanlarında mevcuttu. Geriye kalan 6 olguda ise sadece geçirilmiş eski MI alanlarına ait fibröz skar bulguları görüldü.

Koroner arterlere bakıldığında, 7 olguda makroskopik olarak tromboz tespit edildi. Bu 7 olgunun 1'i stent trombozu, 1'i greft trombozu ve 5'i koroner arter trombozu idi. Tüm olgularda farklı seviyelerde ve farklı sayıda damarları tutan aterosklerotik plaklar izlendi.



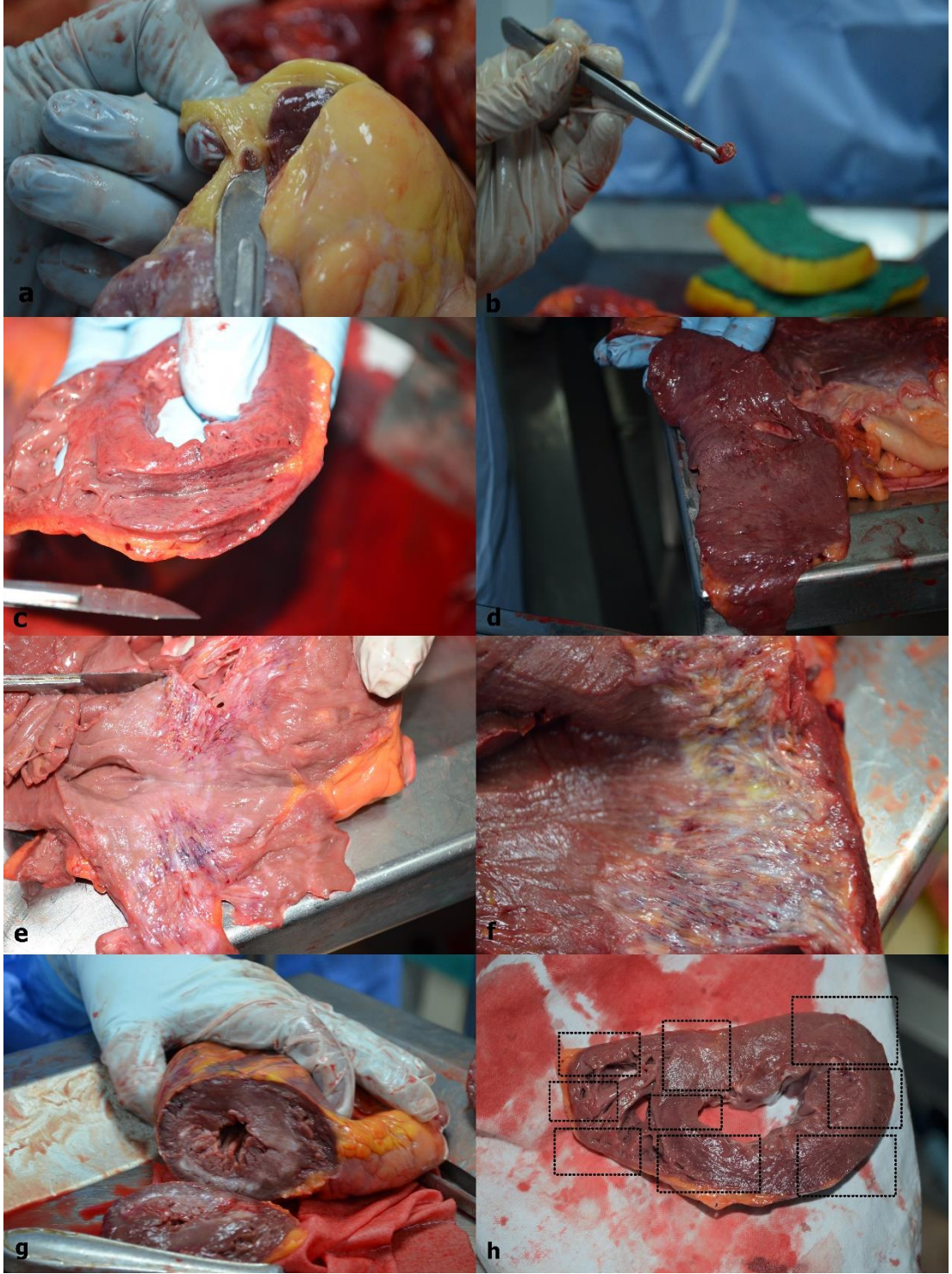
**Şekil 5:** Çalışma grubu makroskopik miyokard dokusu bulguları



\*(a) Koroner ateroskleroz %50; (b) Koroner ateroskleroz %100

**Şekil 6:** Otopside aterosklerotik koroner arter bulguları





\*(a) Koroner arter trombozu; (b) Stent trombozu; (c) Koyu renk beneklenme; (d) Solukluk; (e) Akut MI; (f) Akut-Eski MI; (g) Eski MI; (h) Miyokard dokusu örneklemesi

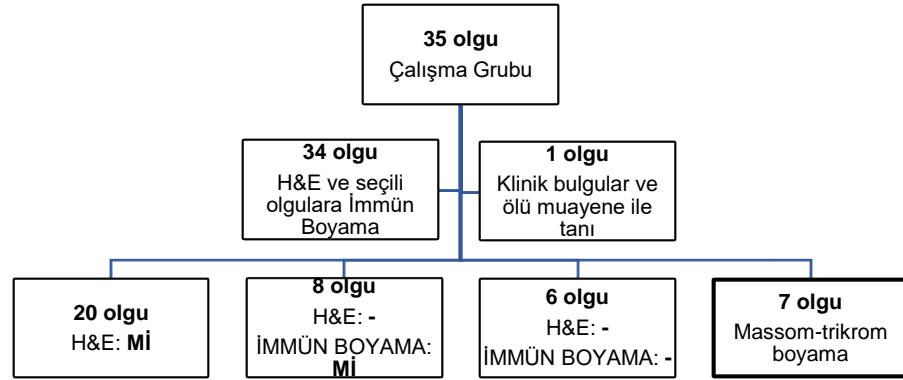
**Şekil 7:** Otopside tromboze koroner arter ve makroskopik miyokard bulguları



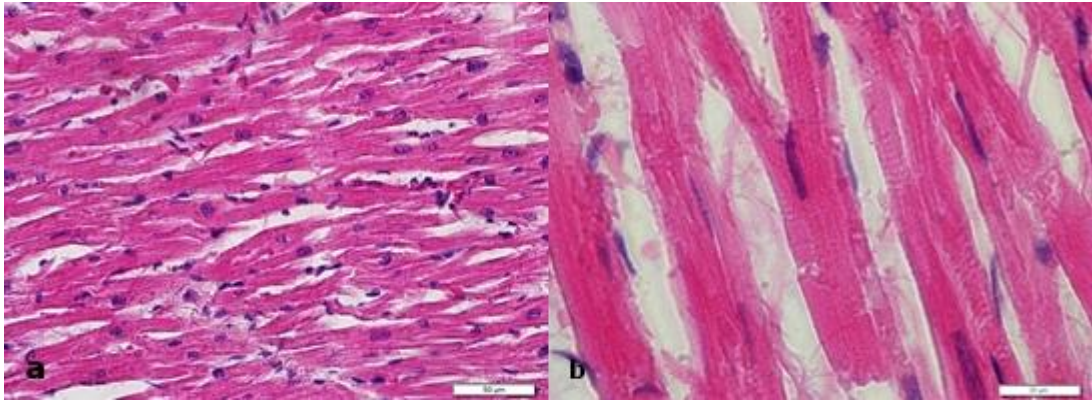
## ÇALIŞMA GRUBU MİYOKARD DOKUSU HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışma grubunda otopsi yapılan 34 olgudan materyal-metod bölümünde belirtildiği üzere miyokard örneklemeleri yapıldı. Tüm olgulara hematoksilin-eozin boyama yapıldı. H&E boyama sonrası 20 olguda miyokard infarktüsünün spesifik bulguları olan hipereozinofili, koagülasyon nekrozu, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu veya granülasyon dokusu oluşumu izlendi. Geriye kalan ve hematoksilin-eozin boyama ile tanı konulamayan 14 olguya immünohistokimyasal inceleme yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyama olarak fibronektin, C5-b9 ve troponin I kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama sonrası ilave 8 olgu daha miyokard infarktüsü olarak değerlendirildi. Tüm histopatolojik ve immünohistokimyasal analizlere rağmen 6 olguda miyokard infarktüsünün mikroskopik spesifik bulguları saptanamadı. Ancak bu 6 olguda da koroner arterlerde ileri derecede darlık (en az bir bölgede %75'ten daha fazla) mevcuttu. Ayrıca 7 olguya eski miyokard infarktüsüne ait fibröz skar dokusunu göstermek amacıyla masson-trikrom boyama yapıldı.



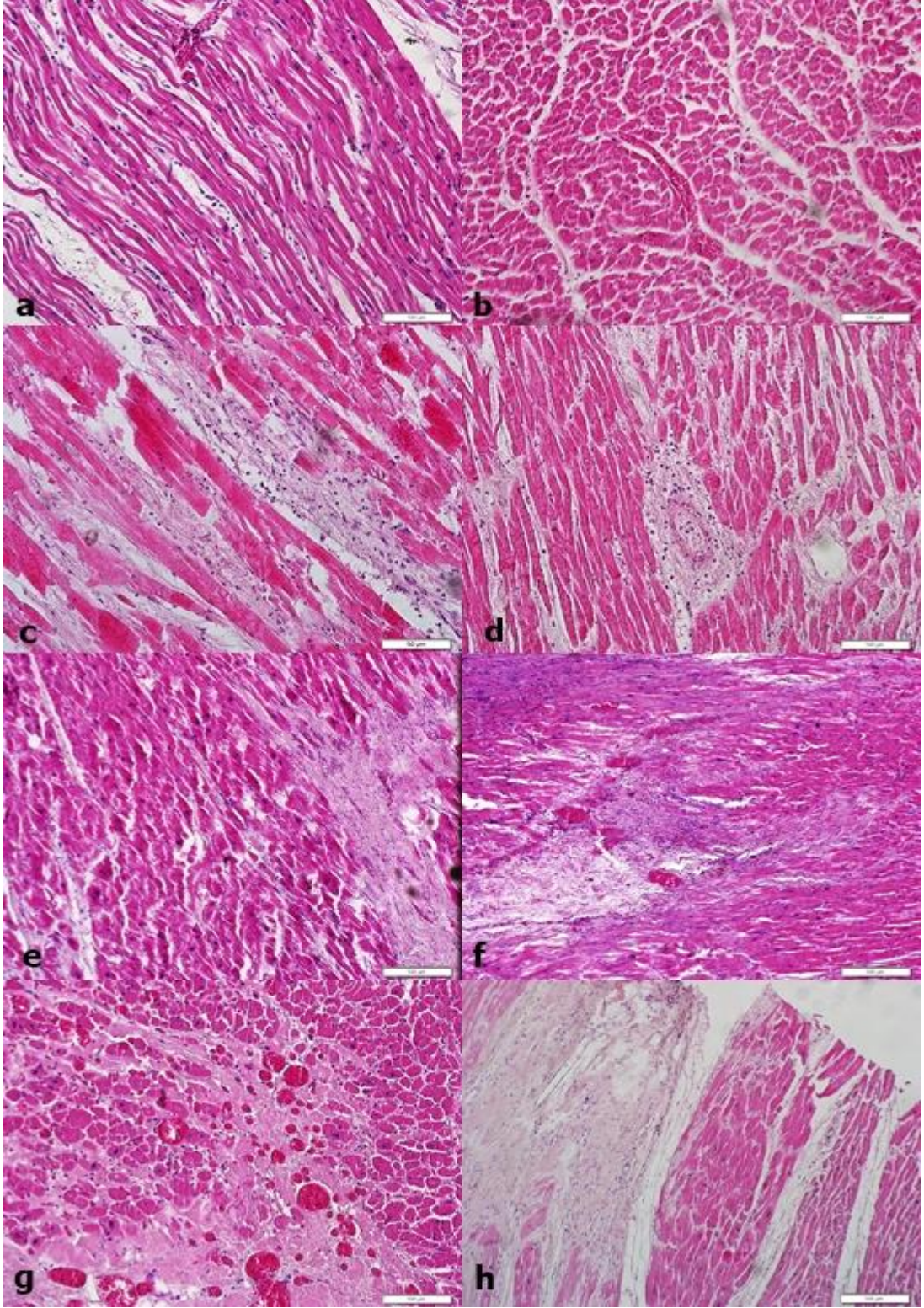
**Şekil 8:** Çalışma grubu histopatolojik boyama dağılımı



\* (a) normal miyokard dokusu, H&E 40x; (b) normal miyokard dokusu, H&E 100x

**Şekil 9:** Normal miyokard dokusu H&E boyamada mikroskopik görünümü

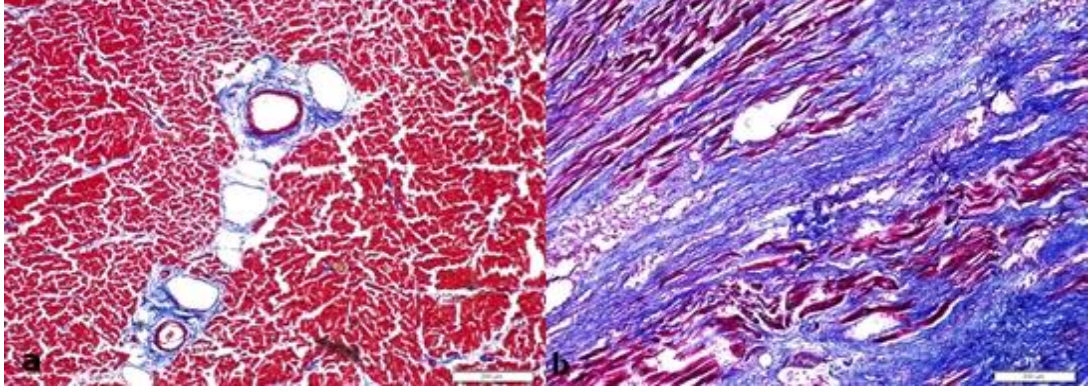




\*(a) wavy fiber 'dalgalı lifler', H&E 20x; (b) hipereozinofili, çekirdeklerde kaybolma, H&E 20x; (c) intersitisyumda PMN infiltrasyonu, H&E 40x; (d) perivasküler alan ve intersitisyumda PMN infiltrasyonu, H&E 20x; (e) miyosit kaybı, hücre infiltrasyonu ve fibröz skar oluşumu, H&E 20x; (f) hücre infiktasyonu, miyosit kaybı ve fibröz skar oluşumu, H&E 20x; (g) miyosit kaybı, anjiogenez ve fibröz skar oluşumu, H&E 20x; (h) sol taraf fibröz skar, sağ taraf hipereozinofili ve çekirdek kaybı, H&E 20x;

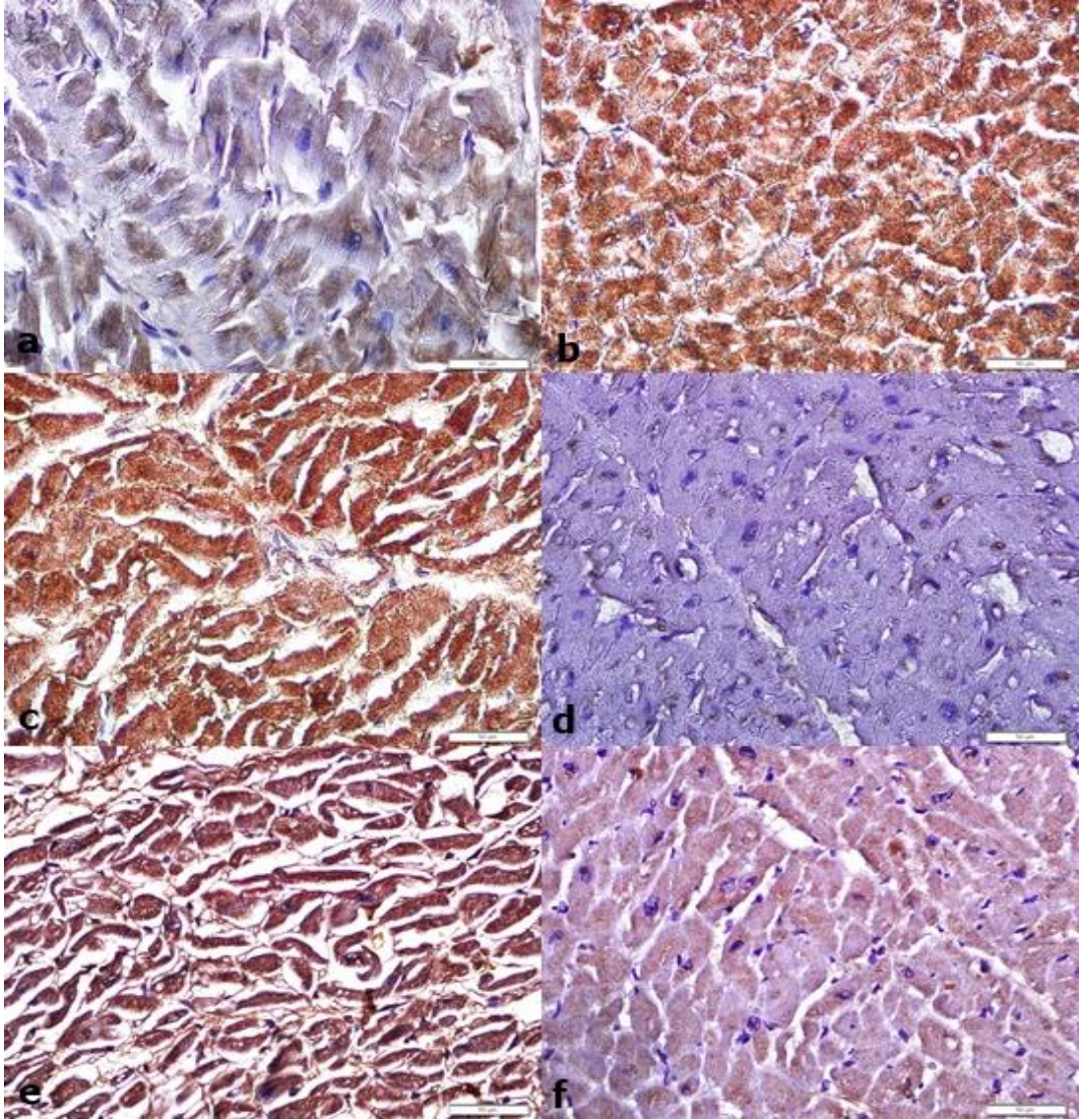
**Şekil 10:** Patolojik miyokard dokusunun H&E boyamada mikroskopik görünümü





\* (a) normal miyokard dokusu ve perivasküler fibrozis, masson-trikrom 10x; (b) yaygın fibröz skar dokusu, masson-trikrom 10x

**Şekil 11:** Miyokard dokusunun masson-trikrom boyamada mikroskopik görünümü



\* (a) Troponin I +++ (3) diffüz hücre kaybı, 40x; (b) Troponin I - (0) negatif boyanma, 40x; (c) C5-b9 +++ (3), 40x; (d) C5-b9 - (0) negatif boyanma, 40x; (e) Fibronektin +++ (3), 40x; (f) fibronektin - (0) negatif boyanma, 40x

**Şekil 12:** Miyokard dokusunun immunhistokimyasal boyamada mikroskopik görünümü

## ÇALIŞMA GRUBU KORONER ARTER DARLIK ORANLARI

Otopside koroner arter diseksiyonunda çalışma grubunun tüm olgularında farklı seviyelerde ve farklı sayıda damarları tutan aterosklerotik koroner arter darlığı izlendi. Kontrol grubunu oluşturan olguların sadece 2'sinde %20 oranında aterosklerotik plağa bağlı darlık görüldü. Çalışma grubu olgularının arter darlıkları Tablo 5'te verildi.

**Tablo 5:** Çalışma grubu koroner arter darlıkları

	Koroner arterler*			Ölüm Nedeni		Koroner arterler*			Ölüm Nedeni
	LAD**	Cx**	RCA**			LAD**	Cx**	RCA**	
	%	%	%			%	%	%	
1	80	50	60	Mİ+CAD	19	80	0	100	Tromboz
2	70	90	0	Mİ+CAD	20	30	10	100	Tromboz
3	80	80	40	Mİ+CAD	21	90	90	90	Mİ+CAD
4	70	20	0	Mİ+CAD	22	90	50	40	Mİ+CAD
5	90	0	20	Mİ+CAD	23	90	80	100	Mİ+CAD
6	Otopsi yapılmadı.				24	80	100	90	Mİ+CAD
7	90	20	0	CAD	25	60	0	100	Tromboz
8	90	90	80	Mİ+CAD	26	70	100	50	Tromboz
9	70	0	70	Mİ+CAD	27	100	50	90	Tromboz
10	80	0	100	Mİ+CAD	28	80	20	95	Mİ+CAD
11	100	20	70	Mİ+CAD	29	30	20	80	CAD
12	60	0	100	Tromboz	30	70	10	20	Mİ+CAD
13	90	40	20	Mİ+CAD	31	90	80	10	Mİ+CAD
14	40	100	10	Tromboz	32	90	80	60	CAD
15	90	20	100	Mİ+CAD	33	80	40	70	Mİ+CAD
16	95	20	80	Mİ+CAD	34	80	80	90	CAD
17	85	80	90	CAD	35	60	90	60	CAD
18	85	70	80	Mİ+CAD					

\* Oranlar yüzde cinsinden verildi.

\*\* LAD= Left anterior descending, Cx=Circumflex, RCA= Right coronary artery, Mİ=Miyokard İnfarktüsü, CAD= Coronary Artery Disease

## BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Otopsi esnasında, femoral bölgeden venöz kan örneği alındı. Çalışmada değerlendirilecek olan 7 biyobelirteçin analizleri yapıldı. Biyobelirteç düzeyleri, çalışma grubu için tablo 6'da, kontrol grubu için tablo 7'de verildi.

**Tablo 6: Çalışma grubu biyobelirteç düzeyleri**

	C	Yaş	Hs-cTnT (ng/L)	NT-proBNP (pg/ml)	PAPP-A (µ/L)	Pentaksin-3 (ng/ml)	Kopeptin (ng/ml)	İMA (ng/ml)	HFABP (ng/ml)
1	E	33	262,5	152,1	0,083	4,496	3,529	75,23	2,098
2	E	63	346,6	166,7	0,023	2,487	1,451	36,447	1,411
3	E	48	456,3	2669	0,036	1,839	1,23	36,348	1,319
4	E	56	48,27	46,93	0,055	10,937	8,914	394,717	4,466
5	E	50	36,75	98,95	0,012	5,855	5,495	103,523	3,255
6	E	58	163,9	1238	0,014	7,725	4,355	173,377	3,629
7	E	38	93,67	161,7	0,011	3,956	3,199	94,696	2,609
8	E	65	101	1042	0,011	5,143	3,337	100,632	2,001
9	E	52	831,9	59,68	0,004	4,463	3,212	89,487	2,495
10	E	53	196,8	399	0,014	4,105	2,256	65,498	1,583
11	E	44	51,5	88,5	0,002	1,943	1,757	43,809	0,942
12	E	49	7098	107	0,045	4,071	2,265	42,181	1,743
13	E	65	31,4	333	0,016	2,296	2,681	73,981	1,813
14	K	50	388	1857	0,0136	4,019	2,566	52,292	1,758
15	E	67	276	7377	0,0126	5,66	5,681	119,798	3,393
16	E	49	7403	63,4	0,128	2,044	1,658	34,855	1,699
17	E	48	59,4	93,3	0,0099	3,829	2,867	70,266	2,088
18	E	69	290	285	0,0185	2,18	1,638	50,618	0,72
19	E	70	750	2264	0,009	11,053	5,489	142,008	6,633
20	E	65	10,5	938	0,0118	9,813	7,217	222,684	0,300
21	E	59	692	349	0,0184	5,487	3,053	94,33	1,867
22	E	47	4009	114	0,0342	3,348	2,127	65,389	1,141
23	E	65	10000	755	0,145	4,123	2,137	41,37	1,849
24	E	72	182	999	0,008	4,91	2,743	116,862	2,701
25	E	48	517	3641	0,0192	4,197	3,462	85,557	2,084
26	E	49	2245	36,5	0,016	9,402	7,985	175,662	3,89
27	E	44	3610	257	0,0357	6,371	5,641	154,352	4,009
28	E	71	61,1	1767	0,0138	4,271	3,444	39,452	2,106
29	E	54	21,2	64,3	0,013	4,882	3,502	83,906	2,34
30	K	52	84	3831	0,0588	4,524	6,761	72,398	2,325
31	E	49	2237	15,7	0,126	4,434	3,146	125,766	1,817
32	E	36	111	17,2	0,0398	10,884	8,549	188,054	3,862
33	E	44	118	142	0,0164	11,937	15,75	644,265	6,816
34	E	79	65,5	191	0,0605	3,269	3,656	62,22	1,591
35	E	52	46,4	808	0,0116	1,258	1,888	37,546	1,538

**Tablo 7:** Kontrol grubu biyobelirteç düzeyleri

	C	Yaş	hs-cTnT (ng/L)	NT-proBNP (pg/ml)	PAPP-A (µ/L)	Pentaksin-3 (ng/ml)	Kopeptin (ng/ml)	İMA (ng/ml)	HFABP (ng/ml)
1	E	40	11,62	39,66	0,016	4,564	2,432	70,825	1,769
2	E	31	8,36	32,21	0,012	2,769	1,723	35,75	1,647
3	E	42	7,41	106,9	0,012	3,475	2,409	71,723	2,463
4	E	43	8,38	7,28	0,014	4,412	2,53	85,32	1,842
5	K	36	21,65	9,46	0,010	4,798	2,832	82,499	2,073
6	E	52	17,7	204	0,008	4,748	3,266	76,486	1,703
7	E	37	10,6	24,7	0,008	4,197	3,274	80,055	2,336
8	K	70	20,6	114	0,008	2,763	1,969	47,504	0,100
9	E	58	12,7	70,5	0,0151	2,48	2,512	41,775	0,200
10	E	47	9,41	86,4	0,0142	5,199	3,61	69,261	0,400
11	E	37	3	5	0,0863	2,09	2,251	34,657	1,119
12	E	35	21,2	81,7	0,0193	3,083	3,399	62,112	2,503
13	E	37	29,2	34,2	0,0154	3,694	3,226	58,229	2,091
14	E	33	12	18,4	0,0283	4,815	3,628	77,977	2,558
15	E	43	17,3	131	0,0119	3,139	2,77	62,22	1,263
16	E	43	22,5	42,4	0,0576	4,676	3,341	80,519	2,307
17	K	71	80,9	120	0,026	1,309	1,658	31,989	0,833
18	E	55	27,2	51,6	0,009	4,372	3,788	80,055	2,394
19	E	57	28,6	44,3	0,008	2,202	1,931	37,746	1,68
20	E	20	22,5	14,5	0,0353	7,046	4,83	129,216	2,683
21	E	34	23,6	22,9	0,0611	3,84	3,875	77,632	1,295
22	E	38	35,7	29,2	0,0387	2,834	2,681	69,595	1,407
23	K	58	17,4	103	0,0133	4,282	3,806	170,143	1,947
24	E	39	29,7	12,9	0,0483	2,912	3,719	57,908	1,395

### Hs-cTnT düzeyleri

Kardiyak nedenli ölüm olgularından oluşan çalışma grubumuza bakıldığında hs-cTnT ortalama değerinin  $1225,59 \pm 2392,67$  ng/L olduğu, en küçük değer 10,5 ng/L ve en büyük değer 10.000 ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama hs-cTnT değerinin  $20,8 \pm 15,32$  ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en küçük değer 3 ng/L ve en büyük değer 80,9 ng/L idi.

Her iki grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında  $z = -5,887$  ve  $p < 0,001$  olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kardiyak nedenli ölüm olgularının hs-cTnT değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.



### **NT-proBNP düzeyleri**

Çalışma grubuna bakıldığında NT-proBNP ortalama değerinin  $932,34 \pm 1508,66$  pg/ml olduğu, en küçük değer  $15,7$  pg/ml ve en büyük değer  $7377$  pg/ml olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama NT-proBNP değerinin  $58,59 \pm 50,22$  pg/ml olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en küçük değer  $5$  ng/L ve en büyük değer  $204$  pg/ml idi.

Her iki grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında  **$z = -4,652$  ve  $p < 0,001$**  olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Kardiyak nedenli ölüm olgularının NT-proBNP değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

### **PAPP-A düzeyleri**

Kardiyak nedenli ölüm olgularına bakıldığında PAPP-A ortalama değerinin  $0,03 \pm 0,04$   $\mu$ /L olduğu, en küçük değer  $0,002$   $\mu$ /L ve en büyük değer  $0,145$   $\mu$ /L olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama PAPP-A değerinin  $0,02 \pm 0,02$   $\mu$ /L olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en küçük değer  $0,008$   $\mu$ /L ve en büyük değer  $0,086$   $\mu$ /L idi.

Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama değerleri karşılaştırıldığında  **$z = -0,672$  ve  $p = 0,502$**  olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

### **Pentraksin 3 düzeyleri**

Çalışma grubunu oluşturan olgulara bakıldığında Pentraksin 3 ortalama değerinin  $5,18 \pm 2,89$  ng/ml olduğu, en büyük değer  $11,937$  ng/ml ve en küçük değer  $1,258$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama Pentraksin 3 değerinin  $3,74 \pm 1,25$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en büyük değer  $7,046$  ng/ml ve en küçük değer  $1,309$  ng/ml idi.

Her ne kadar çalışma grubu ortalama değeri kontrol grubundan daha yüksek olsa da, çalışma ve kontrol gruplarının ortalama değerleri karşılaştırıldığında  **$z = -1,705$  ve  $p = 0,088$**  olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

### **Kopeptin düzeyleri**

Çalışma grubunu oluşturan olgulara bakıldığında Kopeptin ortalama değerinin  $4,13 \pm 2,9$  ng/ml olduğu, en küçük değer  $1,23$  ng/ml ve en büyük değer  $15,75$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama Kopeptin değerinin  $2,98 \pm 0,8$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en küçük değer  $1,658$  ng/ml ve en büyük değer  $4,83$  ng/ml idi. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama değerleri karşılaştırıldığında  **$z = -0,864$  ve  $p = 0,388$**  olmak üzere her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

### İMA düzeyleri

Çalışma grubunu oluşturan olguların İMA ortalama değerinin  $114,56 \pm 116,01$  ng/ml olduğu, en büyük değer  $644,265$  ng/ml ve en küçük değer  $34,855$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama İMA değerinin  $70,47 \pm 30,23$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en büyük değer  $170,143$  ng/ml ve en küçük değer  $31,989$  ng/ml idi.

Her ne kadar çalışma grubu ortalama değeri, kontrol grubundan daha yüksek olsa da, çalışma ve kontrol gruplarının ortalama değerleri karşılaştırıldığında  $z=-1,751$  ve  $p=0,080$  olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

### H-FABP düzeyleri

Çalışma grubunu oluşturan olgulara bakıldığında H-FABP ortalama değerinin  $2,45 \pm 1,44$  ng/ml olduğu, en büyük değer  $6,816$  ng/ml ve en küçük değer  $0,300$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama H-FABP değerinin  $1,67 \pm 0,74$  ng/ml olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en büyük değer  $2,683$  ng/ml ve en küçük değer  $0,100$  ng/ml idi.

Her iki grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında  $z= -1,975$  ve  $p=0,048$  olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Kardiyak nedenli ölüm olgularının H-FABP değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmada analizleri yapılan 7 biyobelirtecin çalışma ve kontrol gruplarına ait karşılaştırmalı ortalama değerleri tablo 8 ile şekil 13,14 ve 15'de verildi.

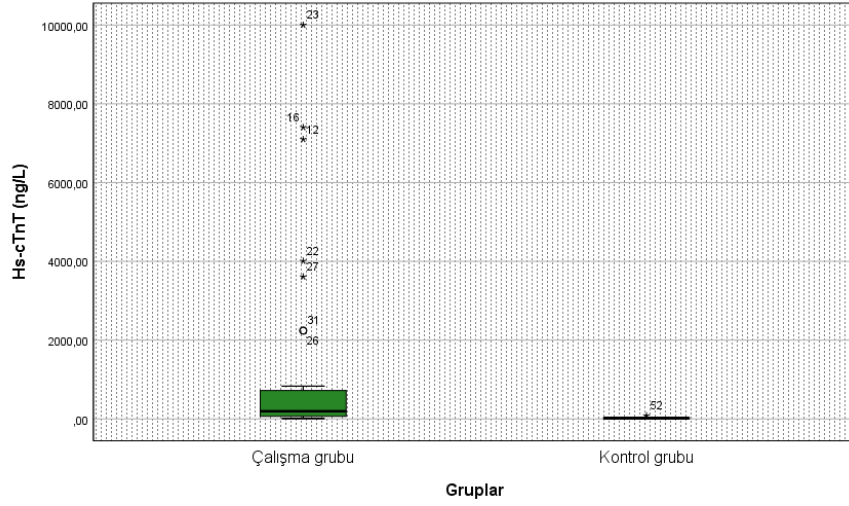
**Tablo 8:** Çalışma ve kontrol grubu biyobelirteç karşılaştırması

Biyobelirteçler	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Z	p
	ort + sd**	ort + sd**		
hs-cTnT (ng/L)	$1225,59 \pm 2392,67$	$20,8 \pm 15,32$	-5,887	<0,001*
NT-proBNP (pg/ml)	$932,34 \pm 1508,66$	$58,59 \pm 50,22$	-4,652	<0,001*
PAPP-A (ıµ/L)	$0,033 \pm 0,04$	$0,024 \pm 0,02$	-0,672	0,502
Pentraksin 3 (ng/ml)	$5,18 \pm 2,89$	$3,74 \pm 1,25$	-1,705	0,088
Kopeptin (ng/ml)	$4,13 \pm 2,9$	$2,98 \pm 0,8$	-0,864	0,388
İMA (ng/ml)	$114,56 \pm 116,01$	$70,47 \pm 30,23$	-1,751	0,080
H-FABP (ng/ml)	$2,45 \pm 1,44$	$1,67 \pm 0,74$	-1,975	0,048*

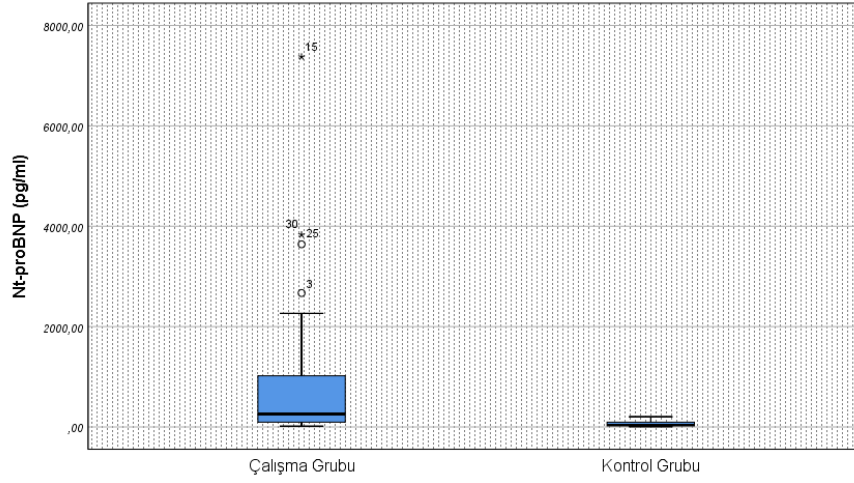
\*Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p<0,05$  anlamlı kabul edildi.

\*\* ort: ortalama değer, sd: standart deviasyon

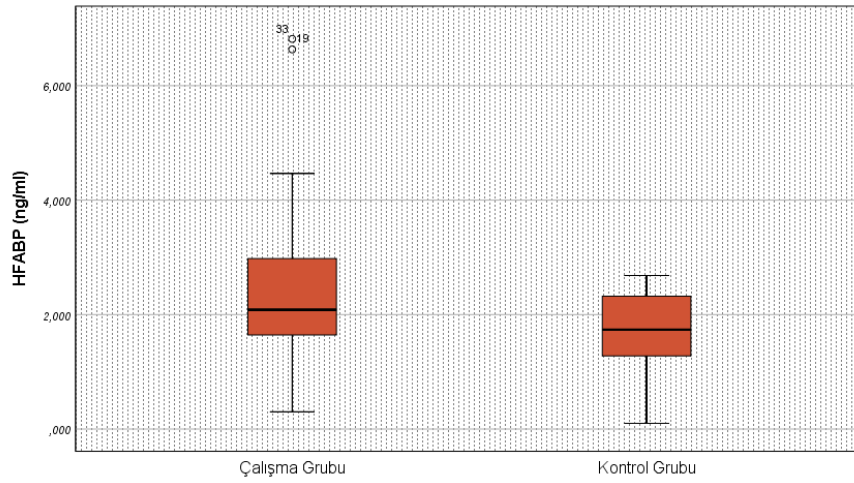




**Şekil 13:** Hs-cTnT düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



**Şekil 14:** NT-proBNP düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



**Şekil 15:** H-FABP düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

## BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ ÜZERİNE DİĞER PARAMETRELERİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada değerlendirilen 7 biyokimyasal belirtecin üzerine CPR, PMİ ve BKİ değişkenlerinin etkisini değerlendirmek amacıyla tek değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı.

### CPR'ın Biyobelirteçler Üzerine Etkisi

Çalışma ve kontrol grubu olguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, her iki grup olgularının biyobelirteç değerleri üzerine CPR'ın istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Tek değişkenli lineer regresyon analizi tablo 9'da verildi.

**Tablo 9:** CPR'nin biyokimyasal belirteçler üzerine tek değişkenli lineer regresyon analizi

		Beta	t	%95 GA	p
<b>hs-cTnT</b>	Kontrol Gr.	0,095	0,450	-18,706; 29,067	0,657
	Çalışma Gr.	-0,091	-0,525	-2204,690; 1299,821	0,603
<b>NT-proBNP</b>	Kontrol Gr.	-0,179	-0,854	-109,219; 45,527	0,403
	Çalışma Gr.	-0,055	-0,318	-1281,163; 934,364	0,752
<b>PAPP-A</b>	Kontrol Gr.	-0,035	-0,164	-0,035; 0,030	0,871
	Çalışma Gr.	0,052	0,298	-0,023; 0,030	0,768
<b>İMA</b>	Kontrol Gr.	0,133	0,627	-32,728; 61,123	0,537
	Çalışma Gr.	-0,017	-0,099	-89,446; 81,158	0,922
<b>H-FABP</b>	Kontrol Gr.	0,214	1,025	-0,574; 1,696	0,316
	Çalışma Gr.	0,127	0,738	-,668; 1,428	0,466
<b>Kopeptin</b>	Kontrol Gr.	0,156	0,739	-,795; 1,674	0,468
	Çalışma Gr.	-,027	-,157	-2,293; 1,965	0,876
<b>Pentaksin 3</b>	Kontrol Gr.	0,218	1,047	-0,948; 2,883	0,306
	Çalışma Gr.	-0,038	-0,216	-2,351; 1,900	0,830

\*Tek değişkenli Lineer Regresyon analizi yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

\*\* Gr: Grubu, GA: güven aralığı

### PMİ'nin Biyobelirteçler Üzerine Etkisi

Çalışma ve kontrol grubu olgularına ayrı ayrı tek değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. PMİ süresinin sadece kontrol grubunda PAPP-A belirteci üzerine etkili olduğu,  $p=0,043$  olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Diğer

biobelirteçlerin üzerine PMI'nin istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Tek değişkenli lineer regresyon analizi tablo 10'da verildi.

**Tablo 10:** PMI'nin biyokimyasal belirteçler üzerine tek değişkenli lineer regresyon analizi

		Beta	t	%95 GA	p
<b>hs-cTnT</b>	Kontrol Gr.	0,321	1,591	-2,068; 15,696	0,126
	Çalışma Gr.	0,035	0,202	-1115,947; 1361,958	0,841
<b>NT-proBNP</b>	Kontrol Gr.	0,193	0,922	-16,748; 43,575	0,366
	Çalışma Gr.	0,074	,427	-616,121; 942,953	0,673
<b>PAPP-A</b>	Kontrol Gr.	0,417	2,152	0,000; 0,023	<b>0,043*</b>
	Çalışma Gr.	-0,043	-0,245	-0,021; 0,016	0,808
<b>İMA</b>	Kontrol Gr.	-0,170	-0,811	-25,363; 11,107	0,426
	Çalışma Gr.	-0,058	-0,336	-69,921; 50,092	0,739
<b>H-FABP</b>	Kontrol Gr.	-0,288	-1,412	-,731; 0,139	0,172
	Çalışma Gr.	-0,062	-0,357	-0,873; 0,613	0,724
<b>Kopeptin</b>	Kontrol Gr.	-0,052	-,243	-0,545; 0,431	0,810
	Çalışma Gr.	0,005	0,029	-1,479; 1,522	0,977
<b>Pentraksin 3</b>	Kontrol Gr.	-0,379	-1,920	-1,367; 0,053	0,068
	Çalışma Gr.	-0,133	-0,773	-2,049; 0,921	0,445

\*Tek değişkenli Lineer Regresyon analizi yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

\*\* Gr: Grubu, GA: güven aralığı

### **BKİ'nin Biyobelirteçler Üzerine Etkisi**

Çalışma ve kontrol grubu olguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, her iki grup olgularının biyobelirteç değerleri üzerine BKİ'nin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Tek değişkenli lineer regresyon analizi tablo 11'de verildi.

**Tablo 11:** BKİ'nin biyokimyasal belirteçler üzerine tek değişkenli lineer regresyon analizi

		Beta	t	%95 GA	p
<b>hs-cTnT</b>	Kontrol Gr.	0,052	0,245	-1,595; 2,022	0,809
	Çalışma Gr.	0,010	0,056	-164,732; 174,014	0,956
<b>NT-proBNP</b>	Kontrol Gr.	0,329	1,632	-1,195; 10,015	0,117
	Çalışma Gr.	-0,079	-0,458	-130,423; 82,502	0,650
<b>PAPP-A</b>	Kontrol Gr.	-0,299	-1,471	-0,004; 0,001	0,156
	Çalışma Gr.	-0,245	-1,454	-0,004; 0,001	0,155
<b>İMA</b>	Kontrol Gr.	-0,112	-0,531	-4,459; 2,641	0,601
	Çalışma Gr.	0,060	0,347	-6,799; 9,596	0,731
<b>H-FABP</b>	Kontrol Gr.	-0,125	-0,592	-0,112; 0,062	0,560
	Çalışma Gr.	0,061	0,348	-0,084; 0,119	0,730
<b>Kopeptin</b>	Kontrol Gr.	-0,166	-0,789	-0,128; 0,058	0,438
	Çalışma Gr.	0,007	0,041	-0,201; 0,209	0,967
<b>Pentraksin 3</b>	Kontrol Gr.	-0,046	-0,214	-0,163; 0,133	0,833
	Çalışma Gr.	0,031	0,180	-0,187; 0,223	0,859

\*Tek değişkenli Lineer Regresyon analizi yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

\*\* Gr: Grubu, GA: güven aralığı

## BİYOBELİRTEÇ DEĞİŞKENLERİ ARASINDAKİ KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olgularda saptanan biyobelirteç düzeylerinin aralarında ilişki ayrı olarak incelendi.

Çalışma grubunda İMA, H-FABP, Kopeptin ve Pentraksin 3'ün birbirleriyle istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Kontrol grubunda da aynı şekilde İMA, H-FABP, Kopeptin ve Pentraksin 3 birbirleriyle istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Biyobelirteçler arasındaki ilişkileri gösteren korelasyon analizleri tablo 12 ve 13'de verildi.

**Tablo 12:** Kontrol grubu biyobelirteç değişkenleri arasındaki korelasyon analizi

	Hs-cTnT	Nt-proBNP	PAPP-A	İMA	HFABP	Kopeptin	Pentraksin 3
<b>hs-cTnT</b>							
r	1,000	0,059	0,190	-0,062	-0,009	0,219	-0,149
p		0,784	0,375	0,774	0,968	0,303	0,487
<b>NT-proBNP</b>							
r		1,000	<b>-0,453*</b>	-0,222	-0,231	-0,191	-0,166
p			<b>0,026</b>	0,297	0,277	0,371	0,438
<b>PAPP-A</b>							
r			1,000	-0,066	-0,024	0,258	-0,031
p				0,761	0,913	0,224	0,886
<b>İMA</b>							
r				1,000	<b>0,634**</b>	<b>0,661**</b>	<b>0,815**</b>
p					<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>H-FABP</b>							
r					1,000	<b>0,450**</b>	<b>0,550**</b>
p						<b>0,028</b>	<b>0,005</b>
<b>Kopeptin</b>							
r						1,000	<b>0,650**</b>
p							<b>0,001</b>
<b>Pentraksin 3</b>							
r							1,000
p							

\* Spearman Korelasyon (Bağıntı) analizi yapıldı. \*p<0,05 \*\*p<0,01

**Tablo 13:** Çalışma grubu biyobelirteç değişkenleri arasındaki korelasyon analizi

	Hs-cTnT	Nt-proBNP	PAPP-A	İMA	HFABP	Kopeptin	Pentraksin 3
<b>Hs-cTnT</b>							
r	1,000	-0,046	<b>0,415*</b>	-0,156	-0,015	-0,276	-0,055
p		0,791	<b>0,013</b>	0,372	0,933	0,109	0,754
<b>Nt-proBNP</b>							
r		1,000	-0,167	-0,153	-0,092	-0,059	-0,036
p			0,337	0,380	0,599	0,735	0,835
<b>PAPP-A</b>							
r			1,000	-0,176	-0,116	-0,008	-0,081
p				0,312	0,509	0,963	0,643
<b>İMA</b>							
r				1,000	<b>0,707**</b>	<b>0,831**</b>	<b>0,885**</b>
p					<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>H-FABP</b>							
r					1,000	<b>0,754**</b>	<b>0,775**</b>
p						<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>Kopeptin</b>							
r						1,000	<b>0,868**</b>
p							<b>0,000</b>
<b>Pentraksin 3</b>							
r							1,000
p							

\* Spearman Korelasyon (Bağıntı) analizi yapıldı. \*p<0,05 \*\*p<0,01

## ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARI ÜZERİNE PARAMETRELERİN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Kardiyak nedenli ani ölüm olgularını belirlemede çalışılan 7 biyobelirtecini etkilerini saptamak için lojistik regresyon analizi yapıldı. Biyobelirteçlerin tek değişkenli analizlerinde istatistiksel olarak  $p < 0,05$  değerine sahip olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi.

Tek değişkenli analizlerde hs-cTnT (OR: 1,080, %95 GA: 1,027-1,136;  $p=0,003$ ), NT-proBNP (OR: 1,015, %95 GA: 1,004-1,027,  $p=0,010$ ), H-FABP (OR: 2,087, %95 GA: 1,086-4,010;  $p=0,027$ ) ve pentraksin 3 (OR: 1,374, %95 GA: 1,014-1,863,  $p=0,040$ )'ün kardiyak nedenli ani ölümü bağımsız olarak istatistiksel öngördüğü görüldü. Hs-cTnT'nin her iki grubu doğru sınıflandırma yüzdesi tek belirteç değerlendirmede %91,50 değerle en yüksek olarak saptandı.

**Tablo 14:** Kardiyak nedenli ani ölüm olgularına biyobelirteçlerin etkisinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Doğru Tahmin Oranı			OR	%95 GA	p
	ÇG	KG	T			
hs-cTnT	%88,6	%95,8	%91,5	1,080	1,027-1,136	<b>0,003</b>
NT-proBNP	%74,3	%75	%74,6	1,015	1,004-1,027	<b>0,010</b>
PAPP-A	%0	%100	%59,3	*	0- *	0,296
İMA	%71,4	%25	%52,5	1,012	0,998-1,027	0,083
H-FABP	%82,9	%37,5	%64,4	2,087	1,086-4,010	<b>0,027</b>
Kopeptin	%71,4	%20,8	%50,8	1,400	0,963-2,035	0,078
Pentraksin 3	%80	%41,7	%64,4	1,374	1,014-1,863	<b>0,040</b>

\*  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi. PAPP-A değişkeni analize uygun değildi.

\*\* ÇG: çalışma grubu, KG: kontrol grubu, T: toplam, OR: Odds ratio, GA: güven aralığı

Çok değişkenli analizlerde 3 farklı model oluşturuldu. Hs-cTnT ve Nt-proBNP'nin ikili modelinde doğru sınıflandırma yüzdesi %93,20, hs-cTnT, NT-proBNP ve H-FABP'in bulunduğu model 2'de her iki grubu doğru sınıflandırma yüzdesi %94,90, hs-cTnT, NT-proBNP ve pentraksin 3'ün bulunduğu model 3'de her iki grubu doğru sınıflandırma yüzdesi %94,90 olduğu görüldü.

**Tablo 15:** Kardiyak nedenli ani ölüm olgularına biyobelirteçlerin etkisinin çok değişkenli lojistik regresyon analiz modelleri

	Değişkenler	Doğru Tahmin Oranı			OR	%95 GA	p
		ÇG	KG	T			
<b>Model 1</b>	hs-cTnT	%91,4	%95,8	%93,2	1,078	1,014- 1,145	<b>0,016</b>
	NT-proBNP				1,009	0,996- 1,023	0,166
<b>Model 2</b>	hs-cTnT	%94,3	%95,8	%94,9	1,091	1,010- 1,178	<b>0,027</b>
	NT-proBNP				1,015	0,994- 1,036	0,163
	H-FABP				9,425	0,653- 136,058	0,100
<b>Model 3</b>	hs-cTnT	%94,3	%95,8	%94,9	1,098	1,015- 1,188	<b>0,019</b>
	NT-proBNP				1,014	0,997- 1,030	0,099
	Pentraksin 3				2,528	0,879- 7,270	0,085

\*ÇG: çalışma grubu, KG: kontrol grubu, T: toplam, OR: Odds ratio, GA: güven aralığı

### BİYOBELİRTEÇLERİN KESME DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Biyobelirteçlerin postmortem performansının değerlendirilmesinde 7 belirtecin ROC analizleri yapıldı ve tarafımızca yararlı olduğu düşünülenlerin kesme değerleri belirlendi.

Hs-cTnT'nin kardiyak nedenli ölüm olgularının belirlenmesinde ROC eğrisi incelendiğinde, eğri altında kalan alan AUP: 0,954 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) olduğu görüldü. Hs-cTnT için en uygun kesme değeri (cut off) Youden indeksine göre belirlendi. En yüksek Youden indeks değerine (0,872) karşılık gelen 36,22 ng/L kesme değeri olarak belirlenmiş olup bu değer alındığında duyarlılık %91,4 ve özgüllük %95,8 olarak tespit edildi.

NT-proBNP'nin kardiyak nedenli ölüm olgularının belirlenmesinde ROC eğrisi incelendiğinde, eğri altında kalan alan AUP: 0,859 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) olduğu görüldü. NT-proBNP için en uygun kesme değeri (cut off) Youden indeksine göre belirlendi. En yüksek Youden indeks değerine (0,615) karşılık gelen

136,50 pg/ml kesme değeri olarak belirlenmiş olup bu değer alındığında duyarlılık %65,7 ve özgüllük %95,8 olarak tespit edildi.

H-FABP'in kardiyak nedenli ölüm olgularının belirlenmesinde ROC eğrisi incelendiğinde, eğri altında kalan alan AUP: 0,652 olduğu ve istatikselsel olarak anlamlı ( $p=0,048$ ) olduğu görüldü. H-FABP için en uygun kesme değeri (cut off) Youden indeksine göre belirlendi. En uygun Youden indeks değerine (0,218) karşılık gelen 2,479 ng/ml kesme değeri olarak belirlenmiş olup bu değer alındığında duyarlılık %34,3 ve özgüllük %87,8 olarak tespit edildi.

Pentraksin 3'ün kardiyak nedenli ölüm olgularının belirlenmesinde ROC eğrisi incelendiğinde, eğri altında kalan alan AUP: 0,632 olduğu görülmüştür. Pentraksin 3 için en uygun kesme değeri (cut off) Youden indeksine göre belirlendi. En uygun Youden indeks değerine (0,275) karşılık gelen 4,806 ng/ml kesme değeri olarak belirlenmiş olup bu değer alındığında duyarlılık %40,0 ve özgüllük %87,5 olarak tespit edildi.

**Tablo 16:** Biobelirteçlerin ROC Analizleri ve Kesme Değerleri

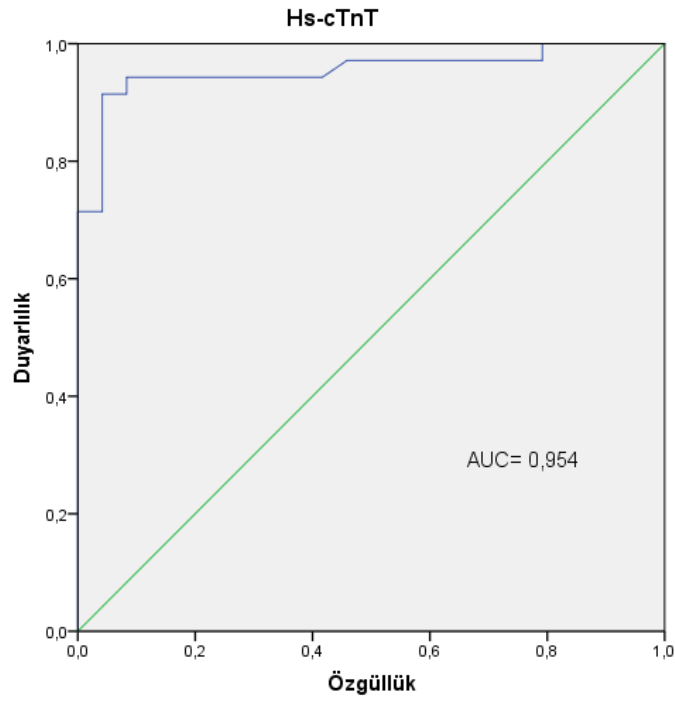
Biobelirteçler	AUC	%95 GA	p	Cut-off*	Duy (%)	Özg (%)
hs-cTnT (ng/L)	0,954	0,900-1,000	<b>0,0001</b>	<b>36,22*</b>	91,4	95,8
NT-proBNP (pg/ml)	0,859	0,767-0,951	<b>0,0001</b>	<b>136,50*</b>	65,7	95,8
PAPP-A (ıı/L)	0,552	0,402-0,701	0,502			
İMA (ng/ml)	0,635	0,493-0,777	0,080	85,438*	48,6	91,7
H-FABP (ng/ml)	0,652	0,512-0,792	<b>0,048</b>	<b>2,479*</b>	34,3	87,8
Kopeptin (ng/ml)	0,567	0,421-0,712	0,388			
Pentraksin 3 (ng/ml)	0,632	0,490-0,773	0,088	<b>4,806*</b>	40,0	87,5

\* Cut-off değerleri Youden indeksine göre belirlenmiştir.

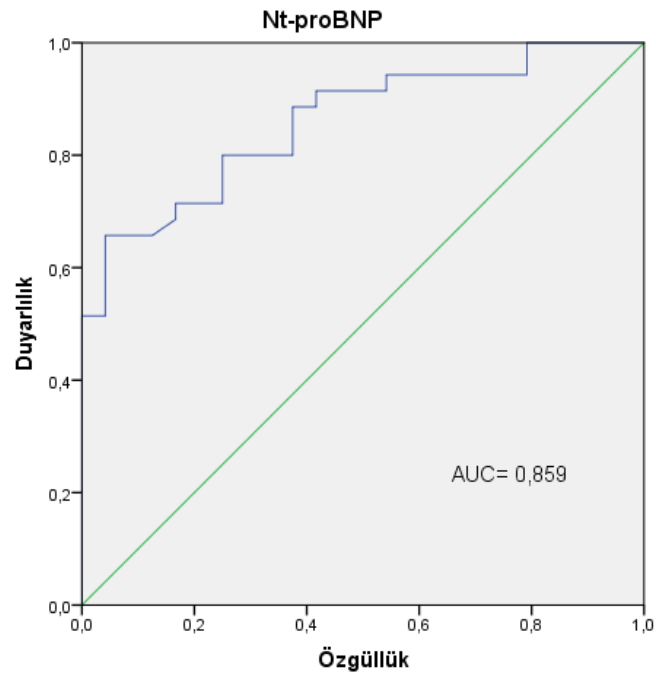
\*\*Duy= Duyarlılık, Özg= Özgüllük, AUC=Area under the ROC curve, GA= güven aralığı, Cut-off=kesme değeri.

\*\*\*  $p<0,05$  anlamlı kabul edildi.

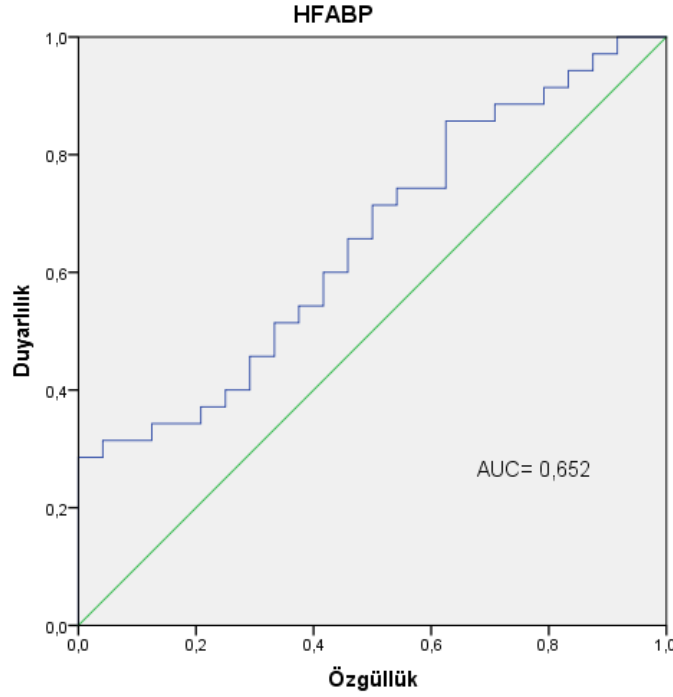




Şekil 16: Hs-cTnT'nin ROC analiz grafiği



Şekil 17: NT-proBNP'nin ROC analiz grafiği



**Şekil 18:** H-FABP'in ROC analiz grafiği

### **TROMBOZ NEDENLİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ OLGULARININ SUBGRUP OLARAK KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Çalışma grubunu oluşturan olgular, 1. grup; tromboz nedeniyle Mİ gelişen olgular (n=7), 2. grup ciddi koroner arter aterosklerozu nedeniyle Mİ gelişen olgular ile klinik olarak semptom ve EKG kaydıyla tanı konulan olgu (n=22), 3. grup; Mİ histolojik kanıtı bulunamayıp ciddi koroner arter stenozu (en az bir koroner arter bölgesinde %75'ten daha fazla darlık) bulunan olgulardan (n=6) olmak üzere 3 subgruba ayrılarak karşılaştırma yapıldı. 4. grup kontrol grubundan (n=24) oluştu.

Çalışma grubunun alt grupları olan 3 grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında hs-cTnT'nin **Kruskal Wallis H=37,630 ve p<0,001** olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Tromboz ve Mİ+CAD grubunun kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

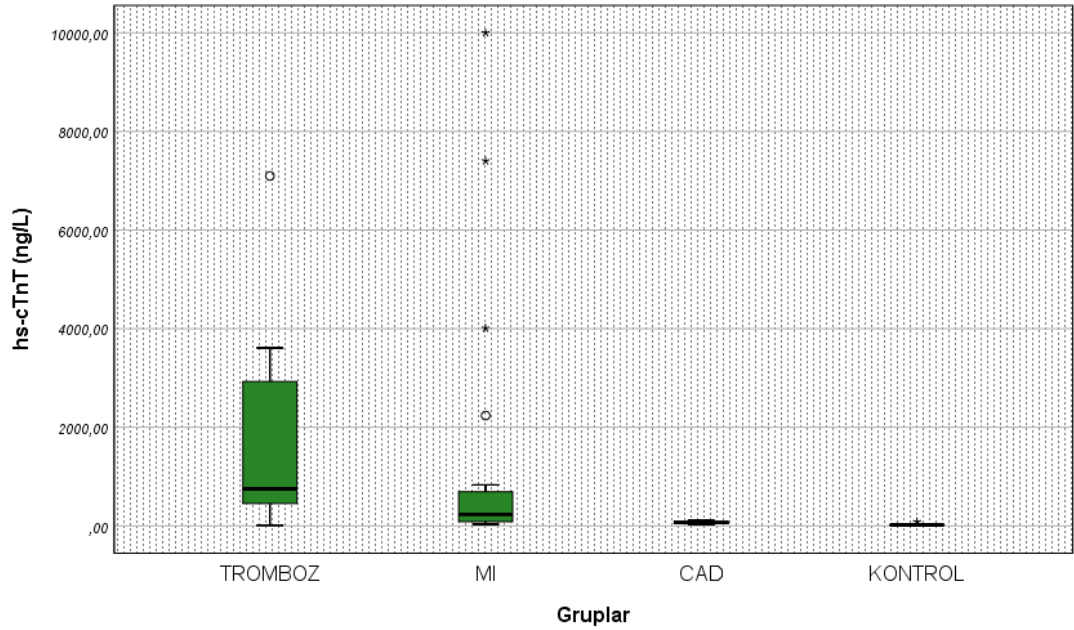
Çalışma grubunun alt grupları olan 3 grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında NT-proBNP'nin **Kruskal Wallis H=23,575 ve p<0,001** olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Tromboz ve Mİ+CAD grubunun kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

**Tablo 17:** Çalışma grubu subgrupları ile kontrol grubu biyobelirteç karşılaştırması

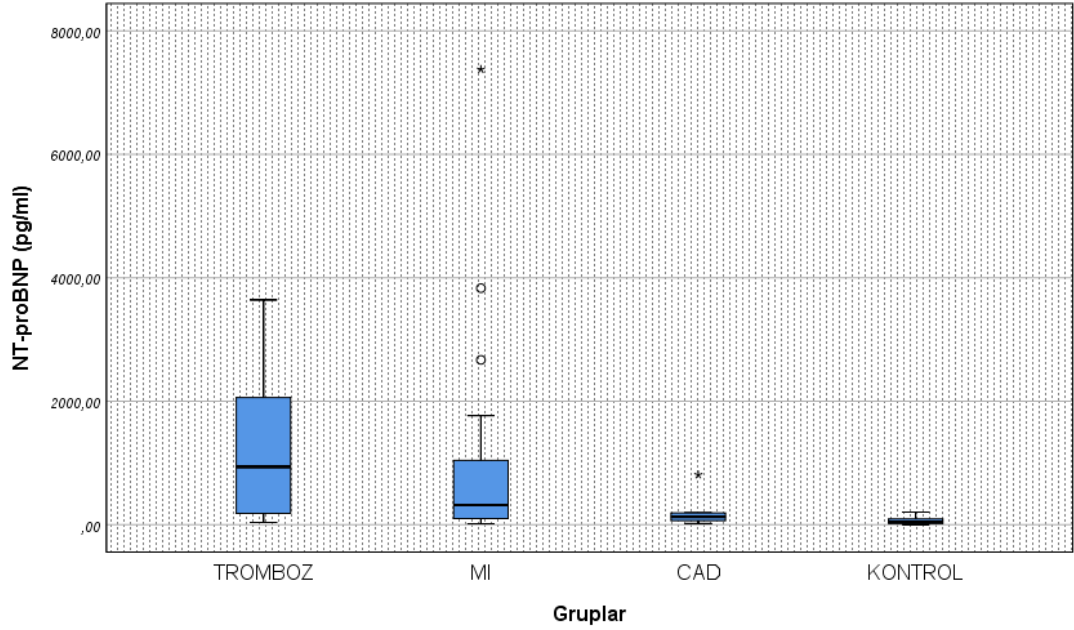
Biyobelirteçler	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu	p
	Tromboz	MI+CAD	CAD		
hs-cTnT (ng/L)	2088,36 ± 2546,42	1267,23 ± 2604,22	66,19 ± 32,33	20,80 ± 15,32	<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	1300,07 ±1351,44	1008,91 ± 1716,83	222,58 ± 293,72	58,59 ± 50,22	<0,001
PAPP-A (ıµ/L)	0,021 ± 0,013	0,039 ± 0,043	0,024 ± 0,021	0,024 ± 0,021	0,734
Pentaksin 3 (ng/ml)	6,99 ± 3,05	4,74 ± 2,64	4,68 ± 3,27	3,74 ± 1,25	0,119
Kopeptin (ng/ml)	4,95 ± 2,24	3,92 ± 3,25	3,94 ± 2,34	2,98 ± 0,80	0,286
İMA (ng/ml)	124,96 ± 67,03	118,10 ± 140,11	89,45 ± 52,12	70,47 ± 30,23	0,197
H-FABP (ng/ml)	2,92 ± 2,09	2,34 ± 1,35	2,34 ± 0,85	1,667 ± 0,74	0,237

\* Kruskal Wallis Varyans testi kullanıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi

\*\* Gruplar ortalama ± standart deviasyon şeklinde verildi. MI: Miyokard infarktüsü, CAD: Koroner Arter Hastalığı



**Şekil 19:** Hs-cTnT düzeylerinin subgruplara göre dağılımı



**Şekil 20:** NT-proBNP düzeylerinin subgruplara göre dağılımı

Alt grupların 2'li gruplar halinde karşılaştırması yapıldı. Tromboz grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldı.

Her iki grubun hs-cTnT ortalama değerleri karşılaştırıldığında **z= -3,071 ve p=0,001** olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tromboz nedenli ölüm olgularının hs-cTnT değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

Her iki grubun NT-proBNP ortalama değerleri karşılaştırıldığında **z= -3,165 ve p=0,001** olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tromboz nedenli ölüm olgularının NT-proBNP değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

Her iki grubun İMA ortalama değerleri karşılaştırıldığında **z= -2,032 ve p=0,043** olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tromboz nedenli ölüm olgularının İMA değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü.

Tromboz ve kontrol grubunun Kopeptin ortalama değerleri karşılaştırıldığında **z= 2,032 ve p=0,043** olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Tromboz nedenli ölüm olgularında Kopeptin değerleri anlamlı derecede daha yüksekti.

Tromboz ve kontrol grubunun Pentraksin 3 ortalama değerleri karşılaştırıldığında **t= 2,754 ve p=0,030** olmak üzere aralarında istatistiksel olarak

anamlı fark olduğu görüldü. Tromboz nedenli ölüm olgularında Pentraksin 3 değerleri anlamlı derecede daha yüksekti.

**Tablo 18:** Tromboz grubu ile kontrol grubu biyobelirteç karşılaştırması

Biyobelirteçler	Tromboz	Kontrol Grubu	Z*	t**	p
	ort + sd	ort + sd			
hs-cTnT (ng/L)	2088,36 ± 2546,42	20,80 ± 15,32	-3,071*		<b>0,001*</b>
NT-proBNP (pg/ml)	1300,07 ± 1351,44	58,59 ± 50,22	-3,165*		<b>0,001*</b>
PAPP-A (ıµ/L)	0,021 ± 0,013	0,024 ± 0,021	-0,237*		0,835*
Pentraksin 3 (ng/ml)	6,99 ± 3,05	3,74 ± 1,25	2,754**		<b>0,030**</b>
Kopeptin (ng/ml)	4,95 ± 2,24	2,98 ± 0,80	-2,032*		<b>0,043*</b>
İMA (ng/ml)	124,96 ± 67,03	70,47 ± 30,23	-2,032*		<b>0,043*</b>
H-FABP (ng/ml)	2,92 ± 2,09	1,667 ± 0,74	1,554**		0,168**

\* Mann Whitney U testi kullanıldı. \*\* Bağımsız gruplar t testi kullanıldı.

\*\*\* p<0,05 anlamlı kabul edildi. ort: ortalama değer, sd: standart deviasyon

## TARTIŞMA

Ani kardiyak ölüm, son 20 yılda mortalite oranı azalmış olmakla beraber Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa Birliği devletleri gibi gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya çapında kardiyovasküler hastalıkların her yıl yaklaşık 17 milyon ölümden sorumlu olduğu düşünülür ve bu ölümlerin yaklaşık %25'inde ilk semptom ani kardiyak ölümdür (8,49).

Adli tıp pratiğinde büyük bir alanı oluşturan doğal nedenli ani ölümlerin en önde gelen nedeni kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Kardiyovasküler ölümler, adli tıp uygulamalarının rutin işlerinin büyük bir bölümünü de açıklayan küresel bir halk sağlığı sorunudur (99). Bu kardiyak ölümlerin yaklaşık %80'i aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı gelişen iskemik kalp hastalığı nedeniyle meydana gelir (1,13). Fakat adli tıp uzmanları için bu ani kardiyak ölüm olgularında ölüm nedeninin tespit edilmesi oldukça zorlu bir görevdir. Bu zorlu görevde, morfolojik, histokimyasal, immünohistokimyasal, biyokimyasal ve moleküler yöntemler dahil olmak üzere, iskemik kalp hastalığı ve AMİ'nin güvenilir belirteçlerini oluşturmak için birçok çalışmalar yapılmıştır.

Çoğu durumda, ani kardiyak ölüm iskeminin çok erken aşamalarında meydana gelir. Histolojik çalışmalarda, kişide bulgular ortaya çıkmadan önce belirli bir hayatta kalma süresinin gerekli olduğu göz önüne alındığında, spesifik nekroz belirtilerini ortaya koymak oldukça zordur (15). Miyokardiyal iskeminin standart makroskopik veya mikroskopik inceleme ile tanımlanabilmesi için, rutin hematoksilin-eozin boyama kullanılarak yapılan incelemelerde, miyokardiyal hasarla ilgili ilk histolojik değişiklikler olan hipereozinofili, dalgalı lifler ve nükleer değişiklikler zayıf bir şekilde spesifiktir ve daha belirleyici bir işaret olan nötrofil infiltrasyonu için en az 6-12 saatlik bir hayatta kalma süresi gereklidir. Bu saatten önceki dilimde bu inceleme (0-6 saat) ne spesifik ne de yeterince duyarlıdır (17,18).

Rutin histolojik incelemelerin erken ölümlerde sınırlı kalması adli tıp uygulamalarında çalışan hekimleri, postmortem biyokimyasal incelemelere yönlendirmiştir. Postmortem kardiyak nedenli ölüm olgularının tanısını kolaylaştırmak amacıyla klinik uygulamalarda kullanılan kardiyak biyobelirteçlere olan ilgi artmıştır.

Postmortem biyokimya, diyabet ve alkolik ketoasidozla ilişkili ölümler, anafilaksiye bağlı ölümler, hipotermi gibi uzun süreli stres yanıtı içermiş olabilecek ölümler ve akut miyokardiyal infarktüsü de içeren kardiyovasküler nedenli ölümler gibi doğal nedenli ölümlerin araştırılmasında önemli bir role sahiptir (149).

Postmortem biyokimyasal analizlerin adli tıp uygulamalarında kullanılabilirliği konusunda farklı yazarlar arasında görüş birliğine varılamadığı görülmektedir. C.Palmiere ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada ölüm sonrası biyokimyasal analizlerin rutin adli tıp araştırmalarına dahil edilmesi gerektiğini, fakat adli patoloğların, tek bir biyokimyasal sonuç ile ölüm nedeni arasında doğrudan bağlantı kurma cazibesine asla boyun eğmemeleri gerektiğini, postmortem biyokimyanın bulgular ile entegre edilmesi ve yorumlanması gereken tamamlayıcı bir disiplin olduğunun unutulmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak da postmortem biyokimyanın adli patoloji faaliyetlerinde şüphesiz faydalı olabileceği ve rutin kullanımının teşvik edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (150). Başka bir çalışmada C. Palmiere, postmortem biokimyanın amacının, ölüm nedenini belirlemekle sınırlı olmaması gerektiği ve ölüm sürecine dahil olan patofizyolojik mekanizmaları anlamaya kadar genişletilmesi gerektiğini vurgulamıştır (151).

Benzer şekilde Maeda ve arkadaşları da, postmortem biyokimyanın moleküler biyoloji ile birlikte, fonksiyonel değişikliklerin “görselleştirilmesi” yoluyla patolojik tanılar için faydalı kanıtlar sağlayabileceği ve “tam bir otopside” yer alan rutin adli laboratuvar araştırmalarının bir parçası olarak, ölümün hem nedeninin hem de sürecinin patognomonik olarak değerlendirilmesi için gerekli olduğunu söylemişlerdir. Biyokimya ile moleküler biyolojinin uygun ve etkin kullanımı için kapsamlı bir ölüm sonrası araştırma ve değerlendirme önerilmektedir (28).

Otopside elde edilen çeşitli biyolojik sıvılarda, troponinler, natriüretik peptitler, miyozin, miyoglobin, laktat dehidrojenaz ve kreatin kinaz izoenzimleri bazı biyobelirteçlerin postmortem yararlılığını ve kullanılabilirliğini değerlendirmek için zaman içinde çok sayıda çalışma yapılmış, otopside şüphelenilen miyokardiyal iskeminin postmortem teşhisi için güvenilir bir şekilde kullanılabilirliği değerlendirilmiştir (20,22,23,152,153).

Klinik uygulamalarda, geçmişte AST, LDH, miyoglobin ve CK gibi enzimler üzerine araştırmalar yapılmış ve AMİ tanısı için gösterge olmuştur. Biyobelirteçler arasında kardiyak troponin klinik uygulamada diğer biyobelirteçlerden daha hassas ve spesifik kardiyomiyosit hasar belirteci olarak akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanısında kullanılmaktadır (15). Fakat geleneksel kardiyak troponin tahlilleri yüksek tanısal değere sahip olsa da, göğüs ağrısının başlamasından sonraki ilk saat içinde duyarlılıklarının zayıf olduğu bilinmektedir (13).

Günümüzde, hs-cTnT testi klinik uygulamada AMİ tanısı için “altın standart”tır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), 2020 yılı akut koroner sendrom kılavuzunda klinik

değerlendirme ve EKG'nin yanına biyobelirteç olarak hs-cTnT'yi zorunlu kılmaktadır (154). Ayrıca NT-proBNP belirteci ise 2016 ESC ve 2017 ACC/AHA'nın kılavuzlarında etiyolojiye bakılmaksızın Kronik Kalp Yetmezliği'nde hastalık ve prognoz açısından serum değerlerinin klinik faydasını açıkça doğrulamaktadır (105,106). 2020 yılı ESC Akut Koroner Sendrom kılavuzunda da NT-proBNP'nin kardiyak troponine ek olarak, ölüm riski, akut kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon gelişimi ile ilgili prognostik bilgi sağladığı bildirilmektedir (154).

Bununla beraber artık yeni yapılan çalışmalarda kopeptin, H-FABP, PAPP-A, pentraksin 3 ve İMA gibi biyobelirteçler AKS ve AMİ tanısı koymada, risk sınıflamasında ve prognozu belirlemede diğer önemli aday biyobelirteçler olarak gösterilmekte ve tartışılmaktadır (29,87,97).

Çalışmamızda klinik uygulamalarda belirleyici belirteç olarak kullanılan hs-cTnT ve NT-prpBNP ile beraber, PAPP-A, kopeptin, H-FABP, pentraksin 3 ve İMA gibi postmortem çalışmalarda az çalışılmış ya da hiç çalışılmamış olan, klinik uygulamalarda aday biyobelirteç olarak gösterilen belirteçlerin femoral kanda ani kardiyak ölümlerdeki postmortem etkinliğini değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde bu biobelirteçlerin herhangi bir biyolojik sıvıda beraber değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

### **CİNSİYET, YAŞ, BEDEN-KİTLE İNDEKSİ, KALP VE AKCİĞER TOPLAM AĞIRLIĞI KARŞILAŞTIRMASI**

Çalışmamızda toplam 59 olgu yer almaktadır. Çalışma grubumuzda yapılan otopsi, histopatolojik, immünohistokimyasal ve toksikolojik analizler sonucunda kardiyak nedenli ani ölüm tespit edilen 35 olgu, kontrol grubumuzda ise göğüs bölgesine travma almamış, olay yerinde ani olarak ölmüş, postmortem intervali 48 saati geçmemiş, ası, kafa travması ve ateşli silah yaralanması sonucu ölümlerden olmak üzere toplam 24 olgu yer almıştır. Kontrol grubu olgularında ani kardiyak nedenli ölüm hipotezini dışlayan postmortem araştırma bulguları mevcut olup, yapılan toksikolojik analizler sonucunda miyokardiyal hasarlanmaya neden olacak herhangi bir toksik ajan saptanmamıştır. Ayrıca bu olguların adli soruşturma dosyaları incelendiğinde, belirlenen ölüm nedenlerinde şüpheye neden olabilecek herhangi bulguya rastlanmamıştır.

Çalışma grubunu oluşturan olgulara H&E boyama yapılarak, 20 olguya miyokard infarktüsü tanısı konulmuştur. Diğer 14 olguda ise H&E boyama ile miyokard infarktüsünün spesifik histolojik bulguları tespit edilememiş ve immünohistokimyasal



boyama yapılmıştır. Bu 14 olgudan 8 olguya miyokard infarktüsü tanısı immünohistokimyasal incelemeler sonrası konulmuştur. Geriye kalan 6 olguda ise miyokard infarktüsünün spesifik bulguları izlenmemiş olup ölüm nedeni ciddi koroner arter stenozuna (koroner arterlerin en az bir bölgesinde %75'ten daha fazla darlık) bağlı miyokardiyal perfüzyon bozukluğu olarak değerlendirilmiştir. Bir olgu ise acil serviste yapılan klinik incelemelerde antemortem AMİ tanısı konan ve hemen akabinde postmortem harici muayene sonucunda ölüm nedeni belirlenerek çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Gruplardaki cinsiyet dağılımlarına bakıldığında, her iki grupta da erkek cinsiyetin (çalışma grubu: %94,3, kontrol grubu: %83,3) baskın olduğu görülmüştür. Çalışmamız, literatürdeki benzer çalışmalarla bu yönden paralellik göstermektedir (13,155). Aynı şekilde, yapılan klinik çalışmalarda kardiyak nedenli ani ölüm açısından erkek cinsiyetin, kadına göre 3-4 kat daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda gözlenen kardiyak nedenli ani ölüm grubundaki erkek cinsiyet fazlalığının klinik çalışmalarla da tutarlı olduğu görülmektedir (7).

Yaş ortalamaları açısından her iki grup karşılaştırıldığında, ani kardiyak ölüm grubu (ort:54,66), kontrol grubundan (ort:44,12) anlamlı derecede ( $t=3,481$ ,  $p=0,001$ ) daha yüksek bulunmuştur. Literatürdeki benzer çalışmalarda da bu anlamlılık göze çarpmaktadır (15). Yapılan klinik epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerozun ve ani kardiyak ölümlerin yaşla beraber arttığı göz önüne alındığında bu durumun ani kardiyak ölüm grubu oluşumunun doğal bir sonucu olduğu görülmektedir (7,11).

Çalışmamızdaki ani kardiyak ölüm grubunun beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması  $28,67 \text{ kg/m}^2$ , kontrol grubu BKİ ortalamasının  $25,00 \text{ kg/m}^2$  olduğu ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı ( $t=3,056$  ve  $p=0,003$ ) fark olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda belirtilen risk faktörleri arasında obezitenin olması kardiyak nedenli ölüm grubundaki yüksek BKİ ortalamasını açıklamaktadır (7,11). Benzer postmortem çalışmalarda da BKİ indeksi kontrol grubuna göre çalışma grubunda daha yüksek değerlerde bulunmuştur (110).

Kalp ağırlığı yönünden her iki grup karşılaştırıldığında ani kardiyak ölüm grubunun kalp ağırlığı ortalaması (486,18 g), kontrol grubundan (360,22 g) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Beausire ve arkadaşlarının hs-cTnT markerını değerlendirdiği çalışmada da benzer bir anlamlılık bulunmuştur (15). Michaud ve arkadaşlarının yaptığı NT-proBNP'nin postmortem kardiyak etkinliğini değerlendirdiği çalışmada, akut koroner iskemi ( $431 \pm 65 \text{ g}$ ), akut ile kronik

koroner iskemi (439±88 g) ve kronik koroner iskemi (486±144 g) çalışma alt gruplarının kalp ağırlığı ortalamaları, kontrol grubundan (344±81 g) daha yüksek bulunmuştur (104). Literatürdeki ve bizim çalışmamızdaki sonuçlar şaşırtıcı olmayıp miyokardiyal iskeminin fizyopatolojisine uygun görülmektedir.

Çalışmamızdaki grupların akciğer toplam ağırlığı ortalamalarına baktığımızda, ani kardiyak ölüm grubunun akciğer toplam ağırlığının (1437,93 g), kontrol grubundan (1227,75 g) daha yüksek olduğu fakat istatikselsel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Literatürdeki diğer bazı çalışmalara bakıldığında da, ani kardiyak ölümlere göre, travma, asfiksi, hipotermi ve hipertermi nedenli ölüm olgularında akciğer toplam ağırlığı daha düşük, boğulma olgularında daha yüksek olduğu görülmüştür (156–158).

### **KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON VE PMİ'NİN BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR), olay yerinde, hastaneye transport sırasında veya hastanedeki müdahale esnasında yapılan ilk yardım uygulamalarından birini oluşturur. CPR esnasında göğüs kafesine yapılan kompresyon kardiyak arrest gelişen kişilerde kalbin tekrar çalışmasını ve arrest esnasında hayati organlara kanın gönderilmesi için eksternal bir etki sağlamaktadır. Ancak bu uygulama aslında kalbe karşı bir mekanik travma oluşmasına da neden olmaktadır.

Çalışmamızda hem ani kardiyak ölüm hem de kontrol grubunda CPR (eksternal kalp masajı, defibrilasyonsuz) uygulamasının 7'li biyobelirteç grubumuz üzerine etkisini regresyon analizi yaparak incelediğimizde, her iki grupta da istatikselsel olarak anlamlı etkisinin ( $p>0,05$  olmak üzere) olmadığı görülerek literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Beausire ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, femoral venden alınan biyolojik örnekte, kontrol grubunda CPR uygulamasının hs-cTnT üzerine etkisinin olmadığını belirtmiştir (15). Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında, konvansiyonel cTnT kalp kanı, iliak ven ve perikardiyal sıvı örneklerinde çalışılmış ve tüm örneklerde CPR uygulamasının cTnT üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (22). Aynı şekilde Khalifa ve arkadaşları, subklaviyen venden alınan örnekten ölçülen konvansiyonel cTnT değerlerinin CPR uygulanmasından etkilenmediğini vurgulamıştır (20).

Palmiere ve arkadaşları, CPR'ın etkisini değerlendirmek için postmortem 24 saate kadar, CPR uygulanan ası, CPR uygulanmayan ası ve CPR uygulanmayan ilaç intoksikasyonuna bağlı ölüm olgularından oluşan gruplarda, femoral kan örneklerinde

NT-proBNP, cTnT ve cTnI markerlerini çalışmış, CPR yapılan ve CPR yapılmayan gruplar arasında anlamlı fark bulamamıştır (25).

Doyuk ve arkadaşları tez çalışmasında, kalp kanı H-FABP değerleri üzerine CPR uygulamasının etkisinin olmadığını belirtmiştir (159). Bizim çalışmamızda da H-FABP markeri için benzer bir sonuç bulunmuştur.

Hs-cTnT ve NT-proBNP üzerine yapılan postmortem çalışmalar birbiriyle ve bizim çalışmamızla paralel sonuçlar göstermektedir. Literatürde kopeptin, pentraksin 3, İMA ve PAPP-A üzerine CPR'ın etkinliğini gösteren postmortem çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, bu yönüyle literatüre katkıda bulunmaktadır.

PMİ süresi adli tıp uygulamalarında, adli tıp uzmanının önüne engel olarak çıkan önemli bir konuyu oluşturmaktadır. PMİ süresinde meydana gelecek uzama hemoliz, otoliz ve pütrefikasyonun meydana gelmesine neden olacak ve hem histopatolojik hem de biyokimyasal kanıtların maskelenmesine sebep olacaktır.

Çalışmamızda, olguların PMİ süreleri 0-3 saat, 3-8 saat, 8-24 saat ve 24-48 saat olmak üzere 4 gruba ayrılarak 7'li biobelirteç grubumuz üzerine PMİ süresinin etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grupları ayrı olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda PAPP-A haricinde, her iki grupta ve tüm belirteçler üzerine PMİ süresinin etkisinin olmadığını görülmüştür.

González-Herrera ve arkadaşlarının çalışması, femoral kan ve perikardiyal sıvı örneklerinde, hs-cTnT değerlerini, PMİ süresi 12 saat altında ve üstünde şeklinde iki grup halinde karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle çalışmadaki en uzun PMİ süresi boyunca (34 saat) hs-cTnT değerlerinin stabil kaldığı sonucuna varmışlardır (13). Vanhaebost ve arkadaşlarının çalışmasında femoral kan örneğinde, hs-cTnT konsantrasyonlarının PMİ 12-36 saat ve 36-48 saat grupları arasında ve PMİ 14-34 saat ile 34-50 saat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir (100).

Palmiere ve arkadaşları, femoral kandan yaptıkları incelemede, hem iskemik hem de iskemik olmayan ölüm nedenleri grubunda, 4-24 saat ve 25-48 saat alt grupları arasında hs-cTnT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmemiş, bu durum hs-cTnT'nin ölümden sonra 48 saate kadar postmortem stabil olduğunu düşündürmüştür (25).

Zribi ve arkadaşları, hs-cTnT seviyeleri ile postmortem interval arasında perikardiyal sıvı ve kardiyak kanda istatistiksel anlamlı ve periferik kanda istatistiksel olarak anlamlı olmayan, fakat PMİ süresi arttıkça yükselen bir korelasyon bulmuşlardır (155).

Konvansiyonel cTnT değerlerini kullanan çalışmalarda ise farklı görüşler belirtilmiştir. Remmer ve arkadaşları, 141 saate kadar olan olguların dahil edildiği çalışmasında, iliak ven örneğindeki cTnT değerleri ile PMİ süresinin zayıf korelasyon gösterdiğini vurgulamıştır (27). Yine Chen ve arkadaşları, sağ kalp kanında ve perikardiyal sıvıda cTnT'de PMİ bağımlı bir yükselme olduğu söylemiştir (160). Fakat aksine Ellingsen ve arkadaşları, femoral kan örneğinde postmortem ilk 3 günde cTnT'nin stabil seyrettiğini söylemişlerdir (161).

Literatürde PMİ sürelerinin hs-cTnT üzerine etkisini değerlendiren  çalışmadaki bulgular ile çalışmamızın bulguları örtüşmekte olup PMİ sürelerinin (48 saate kadar) hs-cTnT üzerine etkili olmadığı sonucunu paylaşmaktadır.

Palmiere ve arkadaşlarının daha önce belirtilen çalışmasında hs-cTnT yanında NT-proBNP belirteci de değerlendirilmiş ve 4-24 saat ve 25-48 saat alt grupları arasında Nt-proBNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş, bu markerin ölümden sonra 48 saate kadar postmortem stabil kaldığı fikrine varılmıştır (25). Takasu ve arkadaşları, idrar örneğinde yaptığı çalışmada, PMİ süresi 72 saate kadar idrarda NT-proBNP değerinin stabil seyrettiğini vurgulamıştır (111). Her iki çalışmada, bizim femoral kan rneklelerinde bulduğumuz bilgilerle paralel şekilde Nt-proBNP üzerine 48 saate kadar PMİ süresinin etkili olmadığı görülmektedir.

Tojo ve arkadaşları, 5-72 saat arasında değişen PMİ süresine sahip olguların kalplerinden alınan kan rnekleleri üzerine yaptıkları çalışmada, plazma pentraksin 3 konsantrasyonu ile postmortem aralıklar arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur (162). Çalışmamız da bu bilgiyi destekler nitelikte olup, 48 saate kadar olan interval sürelerinde pentraksin 3 değerlerinin PMİ'den etkilenmediğini ortaya koymaktadır.

Palmiere ve arkadaşları sepsis nedenli ölümü araştırdıkları çalışmasında kopeptin belirtecini değerlendirmişlerdir. Bu araştırmanın çalışma grubu sepsise bağlı 28 ölüm olgusundan oluşup PMİ süreleri 16-48 saat arası değişmekte, kontrol grubu da göğüs travması, ası, ateşli silah yaralanması ve ilaç intoksikasyonu nedenli ölümlerden, PMİ süreleri 16-48 saat aralığında değişen toplam 28 olgudan oluşmaktadır. Çalışmada her iki grupta da, ölüm sonrası aralık ile kopeptin düzeyleri arasında korelasyon gözlenmediği bildirilmiştir (163). Literatürde postmortem değerlendirilen karşılaştırılabilir tek çalışma ile bizim çalışmamızdaki sonuçlar paralellik göstermiştir. PMİ süresinin (48 saate kadar) kopeptin üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Doyuk ve arkadaşlarının tez çalışmasında, otopside kalpten alınan kan rneğinde H-FABP belirteci lmlştr. Çalışmaya dahil edilen olguların PMİ süreleri

3-48 saat arasında değişmektedir. PMİ sürelerine göre 3 gruba ayrılarak yapılan karşılaştırmada bizim çalışmamızla örtüşür şekilde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (159).

Meng ve arkadaşları, kardiyomiyositlerden H-FABP deplesyonu ile plazma H-FABP düzeylerini değerlendirdikleri sıçan çalışmasında, postmortem interval uzadıkça plazma H-FABP konsantrasyonunda azalma olduğunu, bununla birlikte AMİ oluşturulan grupta postmortem 48 saat içinde ölçülen seviyelerin hala kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle H-FABP plazma konsantrasyonunun, sıçanlarda AMİ'nin postmortem teşhisi için kullanılabileceğini söylemişlerdir (119).

Literatürde İMA ve PAPP-A üzerine postmortem interval süresinin etkinliğini gösteren postmortem çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, bu yönüyle literatürdeki ilk çalışma olup adli tıp alanına katkıda bulunmaktadır.

### **KARDİYAK NEDENLİ ANİ ÖLÜM GRUBUNDA VE KORONER TROMBOZ SUBGRUBUNDA BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN ANLAMLILIĞI**

Çalışmamızda kardiyak nedenli ani ölüm grubunda yer alan 35 olgu çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Bu 34 olgudan 28'inde miyokard infarktüsünün spesifik bulguları histolojik olarak tespit edilebilmiştir. Altı olguda ise iskemi bulguları histolojik olarak saptanamamış fakat ciddi koroner arter darlığı (en az bir bölgede %75'ten fazla darlık) olduğu görülmüştür. Ayrıca bu olgularda histolojik, toksikolojik ve biyokimyasal incelemeler sonucunda ölüme neden olabilecek başka bir bulgu mevcut olmadığı ortaya konmuştur. Çalışma ve kontrol grubu olgularının femoral kan örneğinden elde edilen serumlarında, 7'li biyobelirteç grubumuz çalışılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda hs-cTnT değer ortalamalarının klinik referans değerlerin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu durum literatürde sıklıkla belirtilmektedir. Kullanılan teknikten bağımsız olarak (cTnT, hs-cTnT) postmortem biyobelirteç seviyeleri hastalar için saptanan referans aralığından daha yüksektir (13,20,25,27,101,161). Bu yükselişin nedeni belirsiz olmakla beraber hemoliz, otoliz veya agonal dönemde meydana gelen miyokardiyal hipoksiye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden klinik olarak kullanılan referans değerlerin postmortem şüpheli ve çoğu durumda anlamsız olabileceği ve yeni referans değerleri ile hareket edilmesi gerektiği açıktır.

Çalışmada, biyolojik örneklem yeri seçiminde femoral ven kan örneği kullanılmıştır. Literatürde farklı sıvı örneklerinde çalışmalar mevcuttur ve hangisinin

postmortem daha stabil olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Beausire ve arkadaşları (15) ile González-Herrera ve arkadaşları (13), biyolojik örnek seçiminde perikardiyal sıvıyı işaret etseler de, Palmiere ve arkadaşları (25), yaptıkları çalışmada femoral kan örneğinin antemortem ve postmortem hs-cTnT değerleri arasında istatistiksel fark olmadığını, antemortem serum ile postmortem perikardiyal sıvı ve postmortem kalp kanı arasında anlamlı farklılıklar olduğunu belirtmiştir. Postmortem perikardiyal sıvı hs-cTnT değerlerinin postmortem serum değerinden 100 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Cao ve arkadaşları yaptıkları meta analiz çalışmasında, kardiyak nedenli ölüm olgularında postmortem troponinlerin tanısal rollerini incelemişler ve kalpten daha uzakta olan iliak veya femoral ven kanı gibi periferik kanın kullanımını önermişlerdir (12).

Literatüre bakıldığında perikardiyal sıvıda ve kalp kanında ölçülen kardiyak troponin değerlerinin periferik kandan çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum çoğu yazar tarafından, kalbe yakın konumundan dolayı meydana geldiği, kimyasallar ve diğer belirteçlerin miyokardiyal hasarın ardından doğrudan perikardiyal sıvıya salgılandığı ve bu nedenle, belirteçlerin konsantrasyonu önce perikardiyal sıvıda ve ardından periferik kanda arttığı şeklinde izah edilmiştir (13,24,27). Bu nedenle perikardiyal sıvı ve kalp kanı örneklerinde, kalbe yakınlık ve postmortem gerçekleşen olaylardan etkilenerek biyolojik sıvılarda yükselme, miyokardiyal infarktüs harici birçok durumda da biyolojik örneklerde tespit edilme gibi nedenlerin varlığı, yapılacak çalışmalarda periferik kan kullanımının postmortem biyokimya uygulamalarında daha değerli olduğunu tarafımıza düşündürmüştür. Hemoliz nedeniyle veya femoral venden kan elde edilemediği durumlarda perikardiyal sıvının da kullanılabilceği, fakat postmortem değerlendirmede dikkatli olunması gerektiği fikrine varılmıştır.

Bizim çalışmamız, kardiyak nedenli ani ölüm ile kontrol grubumuzu oluşturan olgular arasında femoral vende hs-cTnT, NT-proBNP ve H-FABP belirteçlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır.

#### *Hs-cTnT;*

Çalışmamızda hs-cTnT biyobelirtecinin, ani kardiyak ölümler ile kontrol grubu ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ) olduğu görülmüştür. Ayrıca alt gruplar halinde yaptığımız karşılaştırmada da trombüs bulguları olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu ( $p = 0,001$ ) saptanmıştır.

Literatürde Hs-cTnT ölçümünü postmortem değerlendiren birkaç adet çalışma mevcuttur.

Beausire ve arkadaşları, 52 çalışma ve 33 kontrol grubu olgusundan oluşan çalışmasında, femoral venden aldıkları kan örneğinde hs-cTnT çalışmışlardır. Çalışma grubu akut koroner tromboz bulguları, <%75 stenoz ile miyokardiyal iskemi bulguları, >%75 stenoz bulguları olan olgulardan, kontrol grubu ise ası ve diğer asfiksi olguları ile göğüs dışı travma olgularından oluşmaktadır. Çalışma grubunda hs-cTnT ortalama değeri 518,3±1498 ng/L, akut koroner tromboz alt grubunda 1128,9 ng/L, kontrol grubunda 935,5±942,8 ng/L olarak bulunmuştur. Sonuçta iskemik kalp hastalığının varlığı ile hs-cTnT değerleri arasında doğrusal olmayan anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya konmuştur. Hs-cTnT seviyesindeki artış ile İKH nedeniyle ölüm olasılığında artış 90 ng/L seviyesine kadar anlamlı bir ilişki içinde olduğu, bu tepe noktasından sonra olasılık artmadığı hatta düştüğü görülmüştür. Yazarlar bu çalışmanın serum örnekleri üzerinden yapılan bir çalışma olup perikard sıvısı kullanılarak yapılacak çalışmaların gelecek vaad ettiğini vurgulamıştır. Ayrıca klinik çalışmalarda miyokard hasarına neden olan başka hastalıklarda da artmış değerler gözlemlendiğinden akut miyokard infarktüsü için hs-TnT'nin özgüllüğünün düşük olduğu, bu nedenle hs-TnT'nin yükselişinin yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini düşünmüşlerdir (15).

González-Herrera ve arkadaşlarının, 24 çalışma ve 34 kontrol grubu vakasından oluşan çalışmasında da femoral ven ve perikardiyal sıvı örneklerinde hs-cTnT çalışılmıştır. Çalışma grubu AMİ olguları, iskemik kalp hastalığı nedenli ölüm düşünülen fakat miyokardiyal koagülasyon nekrozu bulguları olmayan olgular ve en az bir arterde >%75 üzeri darlık olan kronik iskemik kalp hastalığı olgularından, kontrol grubu ise multipl travma, mekanik asfiksi ve diğer doğal nedenli ölüm olgularından oluşmaktadır. Postmortem hs-cTnT seviyelerinin serumda, perikardiyal sıvıya göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kalbin yakın komşuluğunda olan bu biyolojik sıvının yakınlık ve perikardiyuma doğrudan sızma nedeniyle daha yüksek seviyelerde olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak serumda gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış, perikard sıvısında diğer doğal ölümler grubu, diğer gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu nedenle cTnT'nin perikardiyal sıvıda hassas bir testle belirlenmesinin, adli patoloğlara ölüm nedeninin teşhisi için tamamlayıcı bir test sağladığı sonucuna varılmıştır (13).

Zribi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, çalışma grubu Mİ, ciddi koroner stenoz bulgusu olup miyokardiyal iskemi olmayan, aort kapağı stenozu olan olgulardan,

kontrol grubu ise multipl travma, mekanik asfiksi, toksikolojik ölümler ve diğer medikal ölüm nedenleri olgularından oluşmaktadır. Çalışmada periferik kan, kalp kanı ve perikardiyal sıvı örneği kullanılmıştır. Kardiyak nedenli ölüm ve non-kardiyak ölüm grupları karşılaştırıldığında perikardiyal sıvı ve kalp kanında anlamlı fark bulunmuş fakat periferik kanda anlamlı fark bulunamamıştır. Periferik kanda hs-cTnT ortalama değerleri kardiyak grupta 860 ng/L, non-kardiyak grupta 350 ng/L ve  $p=0,556$  olarak saptanmıştır (155).

Literatürdeki diğer yüksek duyarlılık ölçümünü kullanan çalışmalarda, Vanhaebost ve arkadaşları, multifaz postmortem BT anjio, postmortem biyokimyasal ve histopatolojik incelemeleri beraber değerlendirmiş, 2 farklı grupta femoral kanda hs-cTnT ortalama değerleri 58 ng/L (32-98 ng/L) ve 61 (39-96) ng/L olarak saptamıştır (100). Palmiere ve arkadaşlarının çalışmasında da, iskemi grubunda PMİ 4-24 saat; 41-242 ng/L aralığında, PMİ 25-48 saat; 46-236 ng/L aralığında olduğu, kontrol grubunda PMİ 4-24 saat; 3-44 ng/L aralığında, PMİ 25-48 saat; 3-51 ng/L aralığında olduğu görülmüştür. Çalışmada gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmamış olsa da iskemi grubunun kontrol grubundan daha yüksek değerlere sahip olduğu açıktır (25). Tettamanti ve arkadaşları, sepsis ile ilişkili ölüm olgularını değerlendirdikleri çalışmada femoral ven örneği kullanmışlardır. Septik grupta hs-cTnT ortalama değeri 59 ng/L (21-95 ng/L) olduğunu, kontrol grubunda da 2 olgu (opiyat zehirlenmesi 26 ve 31 ng/L) haricinde klinik referans değer (14 ng/L) altında olduğunu, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğunu söylemişlerdir. Herhangi bir koroner arter hastalığı, miyokardiyal iskemi veya kalp yetmezliği belirtilerinin yokluğunda hs-cTnT seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir (109).

Konvansiyonel yöntemin kullanıldığı çalışmalara bakıldığında da Carvajal-Zarrabal ve arkadaşları, kardiyak nedenli ölüm grubunda, Rahimi ve arkadaşları, kardiyak nedenler içindeki akut miyokard infarktüsü alt grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek ve anlamlı sonuçlar elde etmiştir (21,101). Khalifa ve arkadaşları, miyokardiyal infarktüs olan olguların mekanik asfiksi ve multipl travma olgularından daha yüksek değerlere sahip olduğu fakat elektrokontüzyon olgularından daha düşük değerlerde olduğunu belirtmişlerdir (20). Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, iskemik kalp hastalığı yanında hipertermi, metamfetamin kötüye kullanımı, sedatif-hipnotik intoksikasyonu, spontan serebral kanama, elektrik çarpması ve pulmoner emboli nedenli ölümlerde de troponin T'nin artış gösterdiğini bildirmiştir (160). Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında, metamfetamin kötüye kullanımı, CO zehirlenmesi, hipertermi ve Mİ vakalarında daha yüksek serum ve perikardiyal serum troponin T



seviyeleri görüldüğü ve Mİ'yi hipotermi ile suda boğulmadan ayırmada etkili olduğu belirtilmiştir (22,158).

Kardiyak troponin T üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında tam bir fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. Tarafımızca burada 2 önemli sorun olduğu düşünülmüştür. Öncelikle kontrol grubunu belirlerken seçilen olguların farklılığı istatistiksel sonuçların çelişkili olmasına neden olmaktadır. Fakat daha önemlisi ani kardiyak ölümlerde miyokard infarktüsünün belirlenmesinde kullanılan yöntemlerdir. Palmiere ve arkadaşlarının da bahsettiği gibi histoloji ve immünohistokimya miyokard infarktüsü olgularının belirlenmesinde yeri doldurulmaz temel araçtır. Hele ki H&E boyamanın ilk 6-12 saatlik dönemdeki kısıtlılığı da göz önüne alındığında immünohistokimyanın tüm postmortem ani kardiyak ölüm çalışmalarında kullanılması gerektiği açıktır. Bununla beraber günümüzde postmortem radyolojik incelemelerin geldiği nokta da umut verici gözükmemektedir. Bu tip ileri teknikler kullanılarak belirlenecek ani kardiyak ölüm gruplarında daha değerli veriler elde edilecektir.

Çalışmamızda H&E ve masson trikrom boyamanın yanında, seçilmiş olgularda immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Beasuire ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer boyama yöntemi kullanılmış ve hs-cTnT nin doğrusal olmayan anlamlı bir ilişkisi olduğu fikrini ortaya koymuşlardır. Akut koroner tromboz alt grubu ile ani kardiyak ölüm grubumuz ortalama değerleri benzer bulunmuştur (15). Aynı şekilde Vanhaebost ve arkadaşlarının çalışmasında da hem immünohistokimyasal hem de radyolojik incelemeler ile doğrulama yapılmıştır. İki çalışmadaki ortalama değerler arasında fark olsa da, çalışmamız sonucunda belirlediğimiz cut-off değerinin üzerinde değer ortalamaları saptamışlardır (100). Tettamanti ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer histopatolojik analiz yöntemi kullanılmış ve kontrol grubu olguları opiyat zehirlenmeleri dahil, belirlediğimiz cut-off değerinin altında kalmıştır (109). Palmiere ve arkadaşlarının hs-cTnT değerlendirmesi yaptığı çalışmada iskemi grubundaki tüm değerler bizim kesim değerimizin üzerinde yer almıştır (25).

#### *NT-proBNP;*

Yaptığımız çalışma sonucunda NT-proBNP'nin, ani kardiyak ölüm grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ) olduğu görülmektedir. Alt gruplara ayırıp yaptığımız karşılaştırmada da trombüs izlenen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p = 0,001$ ) fark olduğu saptanmıştır. Bu durum literatürdeki benzer çalışmalarla (farklı örnekleme bölgeleri içerse de) paralellik göstermektedir.

Palmiere ve arkadaşları, troponinler ile beraber yaptığı çalışmasında, NT-proBNP'nin antemortem serum ile postmortem femoral kandan elde edilen serum arasında önemli fark olmadığını belirtmişlerdir. İskemi grubunda PMİ 4-24 saat; <50-10.700 pg/ml aralığında, PMİ 25-48 saat; <50-21.000 pg/ml aralığında olduğu, kontrol grubunda PMİ 4-24 saat; <50-11.200 pg/ml aralığında, PMİ 25-48 saat; <50-22.500 pg/ml aralığında olduğu görülmüştür. Perikardiyal sıvıdaki değerlerin postmortem serumdan 35 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada ortalama değerler verilmediği için bizim çalışmamızla karşılaştırılamamış, fakat değer aralıklarına göre bakıldığında kontrol gruplarımız arasında büyük farklılık olduğu, çalışma grubu değerlerimizin nispeten daha yakın olduğu izlenmektedir. Kontrol grubundaki bu farklı durumun 24 olgudan 14'ünün ilaç intoksikasyonu (diğer 10 olgu ası) nedeni ölüm olup, bu durumun da miyokardiyal strese neden olduğu fikri üzerinde durulmuştur (25).

Michaud ve arkadaşlarının çalışmasında, femoral sıvıdaki NT-proBNP ortalama değerleri akut koroner iskemi (trombüs veya plak rüptürü var) grubunda 28 pg/ml, akut ve kronik koroner iskemi (trombüs veya plak rüptürü var) grubunda 536 pg/ml, kronik koroner iskemi grubunda 238 pg/ml, kontrol grubunda 33 pg/ml olarak bulunmuştur. NT-proBNP'nin erken miyokardiyal iskemiye tespit etmede yardımcı olmasa da adli tıpta tanısız değerlendirilmede yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (104). Çalışmamızla karşılaştırıldığında kontrol grubunda benzer değerler bulunmuştur. Michaud çalışmada akut koroner iskemi grubundaki düşüklüğü, literatürdeki akut koroner sendromlu hastalarda NT-proBNP seviyelerinin hızla yükselip, 12-48 saat sonra ilk piki ve 5-8 gün sonra ikinci piki yaptığı bilgisi ışığında değerlendirmiş, kendi akut koroner tromboembolizm vakalarının NT-proBNP'de ilk pik elde edilmeden önce meydana gelen trombüs ile ölüm arasındaki kısa süre içinde yer aldığı şeklinde açıklamıştır. Bizim çalışmamızda Michaud'un aksine trombüs olan grupta daha yüksek Nt-proBNP değerleri olduğu görülmüş, bu sonuçtan hareketle trombüs olan olgularımızın Nt-proBNP'nin ilk pikini yaptığı 48 saatlik hayatta kalma dönemi içinde yer aldığı fikrine varılmıştır. Erken dönemde yükselme gösteren pentraksin 3 ve İMA gibi belirteçlerimizin de, bu olgularda yüksek seyretmesi düşüncemizi destekler nitelikte görünmektedir.

Takasu ve arkadaşlarının çalışmasında, AMİ ve Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) grupları ile kontrol grubu arasında idrarda Nt-proBNP yönünden anlamlı fark olduğu belirtilmiştir. İdrar Nt-proBNP'yi AMİ grubunda 584,8 pg/ml ve KKY grubunda 24.255,4 pg/ml olarak bulmuşlardır. Bununla beraber hipertermi ve sepsis ilişkili ölümlerde de

yüksek değerler elde edildiğini belirtmişlerdir. Çalışmadaki belli olgularda serum ve perikardiyal sıvıda da Nt-proBNP değerleri ölçülmüş, serum ve perikardiyal sıvı değerleri ile idrar değerlerinin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Nt-proBNP (8,5 kDa) gibi troponinlere (cTnT 37 kDa, cTnI 24 kDa) göre daha küçük belirteçlerin glomerüler filtrasyon membranından kolaylıkla geçip, böbrekler ile atıldığından, Nt-proBNP'nin idrar konsantrasyonunun, serum konsantrasyonunu doğru bir şekilde yansıtabileceğini söylemişlerdir (111).

Bañón ve arkadaşları çalışmasında, femoral kan örneğinde BNP'nin postmortem etkinliğini değerlendirmiştir. Ani kardiyak ölüm grubunda ortanca değer 61,8 ng/L, kontrol grubunda 40,2 ng/L olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu söylemişlerdir. Alt gruplara bakıldığında konjestif kalp ölümlerinde ortanca değer 120,1 ng/L, iskemik ölümlerde 41,7 ng/L olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ani kardiyak ölümler ve özellikle konjestif kalp yetmezliği ölümlerinde ek bilgi sağladığı sonucuna varılmıştır (19). Çalışmamızla karşılaştırıldığında, paralel sonuçlar bulunduğu görülmektedir. Nt-proBNP'nin BNP'ye göre yarı ömrünün 4-5 kat daha uzun olduğu düşünüldüğünde bizim elde ettiğimiz ortanca değerlerin (ÇG: 257 pg/ml, KG: 41,03 pg/ml) daha yüksek çıkması açıklayıcı olmaktadır.

Zeng ve arkadaşları, plazma sıvısında yaptıkları çalışmada, koroner arterosklerotik arter hastalığına bağlı ölümler ile kontrol grubunu karşılaştırılmıştır. Çalışma grubu Nt-proBNP ortalama değeri 1382 pg/ml, kontrol grubu ortalama değeri 102,2 pg/ml olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Çalışma bu yönüyle bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Tettamanti ve arkadaşları, farklı ölüm nedenlerinde Nt-proBNP'nin etkinliğini değerlendirmek istemiş, femoral vende sepsis ile ilişkili ölüm olgularının ölçümlerini yapmışlardır. Septik ölüm grubunda Nt-proBNP ortalama değeri 5536 pg/ml (2678-10.680 pg/ml), kontrol grubunda ise 1 olgu (opiyat zehirlenmesi 1256 pg/ml) haricinde klinik referans değerinin altında olduğunu, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir (109).

Klinik çalışmalar, Nt-proBNP'nin kalp yetmezliği yönetimi dışında, akut koroner sendrom ile korelasyonu, infarktüs şiddeti ve Mİ sonrası prognostik rolü konularında kullanım potansiyelinden söz etmektedir. NT-proBNP'nin cTnT ile kombinasyon halinde kullanımının, klinisyenlerin Mİ, kararsız anjina ve göğüs ağrısının kardiyak olmayan nedenleri arasında ayırım yapma konusundaki tanısal yeteneğini geliştirdiği gösterilmiştir (87,106,164).

Çalışmamızda diğer postmortem çalışmalarda olduğu gibi ani kardiyak ölüm grubu ortalama değerleri klinik referans değerini (125 pg/ml) üzerinde, kontrol grubu değerlerimiz referans değerinin altında kalmıştır. Bu Nt-proBNP'nin kardiyak troponinler ve H-FABP gibi nekroz belirteçlerinden farklı olarak, fizyolojik koşullar altında miyokardiyal dokuda depolanmayıp, aşırı basınç yükü veya ventrikülün hacim genişlemesi ile gerilmiş miyositlere yanıt olarak sol ventriküldeki miyositler tarafından sentezlenip, salgılanmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca Palmiere'nin çalışmasında belirttiği gibi antemortem serum ve postmortem serum Nt-proBNP değerlerinin arasında anlamlı fark olmaması, belirli postmortem aralıkta Nt-proBNP'yi ani kardiyak ölümlerin değerlendirmesinde anlamlı kılmaktadır (25).

#### *H-FABP;*

Çalışmamızda diğer anlamlı çıkan nekroz belirteci H-FABP'dir. H-FABP'in çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede ( $p=0,048$ ) daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Doyuk ve arkadaşlarının çalışmasında, kalp kanında kontrol grubunda H-FABP ortalaması 2,6360 ng/ml, kardiyak nedenli ölüm grubundan oluşan çalışma grubunda 1,9244 ng/ml olarak saptanmış, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubundaki bu yüksek değer, kontrol grubunu oluşturan vakaların hepsinde kas hasarının bulunmasına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (159). Çalışmamızda da kontrol grubunu benzer ölüm nedenleri oluşturmasına rağmen bu yönü ile paralellik göstermemektedir.

Meng ve arkadaşları yaptıkları sıçan çalışmasında, H-FABP'in mediko-legal uygulamalarda erken miyokardiyal hasarın immünohistokimyasal tespitinde kullanılabilir olduğunu ve plazma H-FABP konsantrasyonunun, AMİ'nin postmortem teşhisine yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (119).

Özdemir ve arkadaşları, elektrik çarpması nedeniyle kalpte gerçekleşen yaralanmanın etkisini incelediği sıçan çalışmasında, elektrik çarpması sonrası erken postmortem dönemde, serum H-FABP düzeylerinin tanısal bir değere sahip olabileceğini ve acil servislerde iskemik kalp hasarı dışlandığında elektrik çarpması vakalarını teşhis etmekte faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (121).

H-FABP, yapılan klinik çalışmalarda hs-cTnT yanında değerlendirilmesi gereken belirteçler arasında gösterilmektedir (115). Çalışmamızdaki, her iki grup ortalama değerleri özellikle ani kardiyak ölüm grubu değerimiz sağlıklı kişiler için belirlenen değerin (1,5 ng/ml) üzerinde yer alsa da, klinik çalışmalarda genellikle belirlenen cut-off noktalarının (5-7 ng/ml) altında değerler elde edilmiştir (116,165).

Bunu H-FABP'ın klinik çalışmalarda elde edilen yaklaşık 1 saate serumda ortaya çıkıp, 4-6 saate pik yapıp, 20-24 saat arasında da bazal seviyesine dönmesinin neden olduğunu, troponine göre çok daha erken artması klinik çalışmalar için avantaj olsa da postmortem çalışmalar açısından kısa yarı ömrü, küçük moleküler kütlesi ve böbrekler yoluyla hızlı eliminasyona uğraması nedeniyle erken kandan temizlenmesi dezavantaja neden olabilmektedir. Hayatta kalma süresinin uzayarak pik zaman olan 4-6 saatin üzerine çıktığı durumlarda postmortem yararlılığı düşeceği gibi erken dönem de çok değerli bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Kardiyak veya periferik kan örneği yerine postmortem idrarda H-FABP bakılmasının daha değerli sonuçları ortaya çıkarabileceği tarafımızca önerilmektedir.

### *Pentraksin 3;*

Çalışmamızda Pentraksin 3 belirtecinin, ani kardiyak ölümler ile kontrol grubu arasındaki ortalama farklarına istatistiksel olarak baktığımızda anlamlılık olmadığı ( $p=0,088$ ), fakat ani kardiyak ölümler içinde alt grup olarak trombüs olan olgular ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,030$ ) olduğu görülmüştür.

Tojo ve arkadaşları, yaptıkları pentraksin 3'ün postmortem değerlendirmesinde, kalp kanından akut koroner sendrom üzerine çalışmışlardır. Koroner trombüs grubu ve ciddi enfeksiyon grubunun kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Grupların ortalamaları; koroner trombüs grubunda  $396.5 \pm 509.6$  ng/ml, ciddi darlık grubunda  $172.3 \pm 349.6$  ng/ml, ciddi sepsis grubunda  $462.1 \pm 266.6$  ng/ml, kontrol grubunda  $43.04 \pm 32.00$  ng/ml bulunmuştur. Tüm grup ortalamalarının sağlık gönüllüleri için belirlenen değerin ( $1,98$  ng/ml) ( $130$ ) üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Bunun nedeni olarak, nötrofillerde depolanan belirtecin postmortem bozulma ve parçalanmaya bağlı olarak kana salındığını düşünmüşlerdir. Çalışmalarında plazma pentraksin 3 konsantrasyonu ile nötrofil sayıları arasında güçlü bir ilişki olduğunu görmüşlerdir (162).

Çalışmamızda da koroner trombüs olan vaka ortalamaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğunun görülmesi, Tojo ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki ortalamaların Tojo ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlerden çok daha düşük seviyelerde olduğu görülmektedir. Tarafımızca bunun nedeni Tojo'nun çalışmasında kalp kanının kullanılması ve aterosklerotik plak ile trombüs bölgesine yakınlığı nedeniyle daha yüksek değerler elde edilmiş olmasıdır.

Klinik çalışmalara baktığımızda, Kume ve arkadaşları, akut koroner sendrom grubunda pentraksin 3'ün 0,36 pg/ml, koroner sendrom olmayan grupta 0,015 pg/ml olduğu ve istatikselsel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Troponin T ile beraber değerlendirildiğinde ek tanıselsel değers gösterdiğini belirtmişlerdir (127). Guo ve arkadaşları, plazma pentraksin 3 seviyeleri ( $\geq 3.0$  ng/ml) yüksek olan hastaların, düşük PTX3 seviyeleri ( $<3.0$  ng/ml) olan hastalara göre kardiyak olay (kardiyak ölüm dahil) yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (166). Altay ve arkadaşları, uzun vadelsel dönemde mortalite dahil kardiyovasküler olay riski altında olan yüksek riskli AMİ'li bireylerin belirlenmesine yardımcı olabileceğs biyobelirteç olduğunu söylemişlerdir (167).

Casula ve arkadaşları 3 ng/ml'nin üzerindeki serum PTX3 seviyelerinin bir akut koroner sendromdan sonra kısa ve uzun vadelsel mortaliteyi tahmin etmek için en iyi kesme noktası olduğunu belirtmişlerdir (168). Bizim çalışmamızda bu değers biraz üzerinde bir cut off değers (4,423 ng/ml) belirlenmiştir.

#### *İMA;*

Çalışmamızda İMA belirtecine bakıldığında, ani kardiyak ölüm grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı olmadığı ( $p=0,080$ ) görülmüştür. Alt grup olarak trombüs olan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatikselsel olarak anlamlı ( $p=0,043$ ) olduğu ve tromboz grubunda daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Literatüre bakıldığında, Yağmur ve arkadaşlarının postmortem çalışmasında, miyokard infarktüsünde İMA'nın etkinliği femoral kanda değerlendirilmiştir. Sonucunda, İMA'nın erken Mİ teşhisi için geçers ve yararlı bir belirteç olabileceğini ve adli patologların becerilerini geliştirebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada İMA ölçümünde kobalt bağlama testi kullanıldığı ve absorbans cinsinden değersler verildiği için bizim değerslerimizle karşılaştırılamamıştır (123).

Wang ve arkadaşlarının perikart sıvısında yaptığı çalışmada, akut iskemik kalp hastalığı grubunda İMA düzeyinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, akut miyokard infarktüsü grubu ve kardiyomiyopati grubu ile karşılaştırıldığında, akut iskemik kalp hastalığı grubundaki İMA düzeyinde anlamlı bir fark olmadığı, İMA'nın referans bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Çalışmada kobalt bağlama testi kullanılmıştır (169).

Yapılan klinik çalışmalarda tam bir fikir olmadığı görülmektedir. Bazı çalışmalar acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda akut koroner sendromun erken tanısı için yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (125,170). Fakat Giurgea ve arkadaşları, çalışmalarında advers olay gelişen ve gelişmeyen gruplar (156 ng/ml;178

ng/ml) arasında anlamlı fark bulamamışlar, ayrıca alt grup olarak değerlendirme yaptıklarında da AMİ ile CAD arasında anlamlı fark bulamadıklarını ifade etmişlerdir (171).

#### *Kopeptin;*

Kopeptin belirtecinin, ani kardiyak ölümler ile kontrol grubu arasındaki ortalama farklarına istatistiksel olarak baktığımızda anlamlı olmadığı ( $p=0,388$ ), fakat ani kardiyak ölümler içinde alt grup olarak trombüs olan olgular ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,043$ ) olduğu görülmüştür.

Palmiere ve arkadaşları, kopeptini femoral kandan sepsis ile ilişkili ölüm olgularında çalışmıştır. Postmortem çalışmada, kopeptinin sepsisle ilişkili ölüm grubunda 203 pg/ml, kontrol grubunda 54 pg/ml olduğu görülmüştür. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlenmiştir (163). Çalışmamızla karşılaştırıldığında hem ani kardiyak ölüm hem de kontrol grubu değerlerimiz bu değerlerin üzerinde bulunmuştur. Çalışmamızda aynı zamanda her iki grubu oluşturan olgularda klinik referans değerlerin üzerinde değerler elde edilmiştir (163,172). Literatürde kardiyak ölümlerde kopeptin belirteci çalışan başka postmortem araştırma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Yapılan klinik çalışmalar, bu belirtecin AMİ'yi dışlamada, hs-cTnT yanında acil servise akut semptomlarla başvuran hastalarda risk sınıflamasında değerli bir belirteç olduğunu belirtmektedir. AMİ hastalarında troponinden daha erken dönemde yükseldiğini bildirmişlerdir (173). Fakat alt solunum yolu enfeksiyonu, hemorajik ve septik şok, beyin hasarı, inme, kalp yetmezliği gibi diğer doğal hastalıklarda da yükselmesi AMİ'ye olan duyarlılığını azaltmaktadır (174). Bu nedenle tek başına kullanımı önerilmemektedir (175). Yine yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde psikolojik stres ile beraber kopeptin seviyesinin arttığı gösterilmiştir (176). Bu nedenle tarafımızca ani kardiyak ölümlerde postmortem biyokimyasal çalışmalarda başka aday belirteçlerin değerlendirilmesinin daha efektif olacağı düşünülmüştür.

#### *PAPP-A;*

Yaptığımız çalışmada PAPP-A biyobelirteci hem ani kardiyak ölümler ile kontrol grubu karşılaştırmasında hem de alt grup karşılaştırmalarında anlamlı sonuç göstermemiştir. Literatürde PAPP-A'nın kardiyak nedenli ölüm olgularında postmortem serum çalışmasına rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda literatüre katkıda bulunmaktadır.

Klinik çalışmalara bakıldığında, Bayes-Genis ve arkadaşları, miyokardiyal infarktüs grubunda 20,6 mIU/L, kararsız anjina grubunda 14,9 mIU/L, stabil anjina 8,4

mIU/L ve kontrol grubunda 7,4 mIU/L olduğunu, AMİ ve kararsız anjina gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir (146). Hájek ve arkadaşlarının çalışmasında ise, PAPP-A/proMBP ölçümlerinde ST elevasyonlu Mİ'da 30,3 mIU/L, ST elevasyonsuz Mİ'de 21,13 mIU/L, kararsız anjina grubunda 19,73 mIU/L, stabil koroner arter hastalığında 7,91 mIU/L ve kontrol grubunda 7,28 mIU/L olduğu, kontrol grubuna göre stabil grup haricinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu öne sürülmüştür (177).

Çalışmamızda kardiyak ölüm grubu ortalaması, kontrol grubu ortalamasından daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ani kardiyak ölüm grubu değerlerimizin klinik çalışmalardaki AMİ veya kararsız anjina grubu değerlerinden biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Fakat bu belirteçle ilgili esas sorun kontrol grubu değerlerimizin klinik çalışmalardaki sağlıklı veya kontrol grubu değerlerinden çok daha yüksek olmasıdır. Bu da bize fibroblast ve vasküler endotelial hücrelerden salınarak inflamatuvar hücrelerin ve lipid yüklü makrofajların birikimini artırıp aterosklerozun ilerlemesinde rol oynayan PAPP-A'nın postmortem otoliz ve çözünmelere bağlı olarak postmortem değerlerin artabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubunda PMI'nin anlamlı etkisinin bulunması bu fikrimizi destekler niteliktedir.

Klinik çalışmalarda her ne kadar plak instabilitesi ve akut koroner sendromun tanısında etkin olduğu düşünülmüş olsa da (178), tarafımızda PAPP-A'nın postmortem biyokimyasal tanı koymada etkinliğinin sınırlı olduğu ve yine de kalp kanı veya perikardiyal sıvı gibi aterosklerotik plak bölgelerine daha yakın sıvılarda çalışmalar yapıldıktan sonra karar verilmesi gerektiği fikri oluşmuştur.

## **BİYOBELİRTEÇLERİN POSTMORTEM KESİM NOKTASI (CUT-OFF) VE EĞRİ ALTI ALAN (AUC) DEĞERLERİ**

Yaptığımız incelemeler sonrasında değerlendirmeye uygun gördüğümüz (hs-cTnT, Nt-proBNP, H-FABP, Pentraksin 3, İMA) belirteçlerin kesme değerleri, duyarlılık ve özgüllük oranları, eğri altı alan (AUC) değerleri hesaplanmıştır.

Hs-cTnT'nin çalışmamızdaki sonuçlarına baktığımızda AUC değerinin 0,954 (%95 CI: 0,900-1,000) olduğu ve kesim noktası değeri 36,22 ng/L olarak belirlendiğinde, testin duyarlılığının %91,4 ve özgüllüğünün %95,8 olduğu görülmüştür.

González-Herrera ve arkadaşları, yaptıkları analizde femoral venden elde edilen serumda hs-cTnT için AUC değerini 0,490 olarak bulmuşlardır. Kesim noktası



olarak 250 ng/L alınmış ve bu değerde biyobelirtecini ani kardiyak ölümler üzerine %52 duyarlılık ve %40 özgüllük gösterdiğini belirtmişlerdir. Perikardiyal sıvıda daha iyi sonuçlar elde ederek AUC değerini 0,772 bulmuşlar ve kesim noktası 3200 ng/L alınarak belirtecini ani kardiyak ölümlerde %91 duyarlılık ve %51 özgüllükte olduğunu bildirmişlerdir (13).

Zribi ve arkadaşları, femoral vendede yaptıkları analizde hs-cTnT için AUC değerini 0,550 olarak bulmuşlardır. Kesim noktası olarak 500 ng/L alınmış ve bu değerin kardiyak nedenli ölüm grubunda %62,5 duyarlılık ve %52,8 özgüllük gösterdiğini belirtmişlerdir. Perikardiyal sıvıda (AUC: 0,747, cut-off: 17.720 ng/L, duyarlılık: %75, özgüllük: %64) ve kalp kanında (AUC: 0,743, cut-off: 17.730 ng/L, duyarlılık: %71,9, özgüllük: %61,1) daha yüksek kesim değerleri belirlemişlerdir (155).

Çalışmamızdaki kesim değeri González-Herrera (250 ng/L) ve Zribi'nin (500 ng/L) çalışmaları ile kıyaslandığında çok daha düşüktür. Kesim değerleri olarak bu değerler kullanıldığında çalışmamız ani kardiyak ölüm grubunda sırasıyla 17/35 ve 11/35 olguyu tespit edebilmektedir. Palmiere ve arkadaşlarının çalışmasında kesim değeri verilmemiş olsa da iskemik ölüm grubunda PMİ 48 saate kadar olan olgularda değer aralığını 41-242 ve 46-236 ng/L olarak bulmuşlardır. Bu olgulardan en yüksek değere sahip olanlar bile 2 çalışmadaki cut-off değerinin altında kalmaktadır. Fakat bütün olguların bizim cut-off değerimizin üzerinde olduğu görülmektedir.

Aynı şekilde Vanhaebost ve arkadaşları da (100), çalışmasında kesim değeri vermemişlerdir. İki farklı çalışma grubunda da ortalama değerlerin (58 ng/L, 61 ng/L) bizim kesim değerimizin üzerinde olduğu, değer aralıklarına bakıldığında (32-98 ng/L, 39-96 ng/L) çalışmadaki çoğu olguyu kapsar nitelikte olduğu görülmektedir. Bu olgulardan en yüksek değere sahip olanların bile diğer iki çalışmadaki cut-off değerinin altında kaldığı görülmektedir.

Postmortem hs-cTnT çalışan beş araştırmaya (13,15,25,109,155) baktığımızda kontrol grubunu oluşturan ölüm nedenlerinin birbirine benzer nitelikte olduğu görülse de, iki çalışmanın bizimkine benzer, üç çalışmanın ise daha yüksek değerler bulduğu görülmektedir. Bu nedenle tarafımızca cut-off değerlerindeki esas sorunun, kontrol grubunu oluşturan ölüm nedenlerindeki ufak farklılıklar ve birbiri ile tutarsız sonuçlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun yanında belirteçlerin ölçümünde kullanılan yöntemlerin de kendine has farklılıkları olabileceği ve kesim değerlerinin her merkezde ayrı ayrı belirlenmesinin bu sorunu çözebileceği konusu araştırmaya değer görünmektedir.

Çalışmamızdaki Nt-proBNP'nin sonuçlarına baktığımızda AUC değerinin 0,859 (%95 CI: 0,767-0,951) olduğu ve kesim noktası değeri 136,50 pg/ml olarak belirlendiğinde, testin duyarlılığının %65,7 ve özgüllüğünün %95,8 olduğu görülmüştür.

Bañón ve arkadaşları (19), çalışmalarında yarılanma ömrü daha kısa olan BNP belirtecini femoral ven örneğinde değerlendirmiştir. Kontrol grubunda doğal nedenli ölüm olgularına (serebrovasküler hastalık, pulmoner emboli, akut böbrek yetmezliği, pnömoni, akut gastrik hemoraji) yer verilmiştir. BNP için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizinde AUC değeri 0,627 (%95CI: 0,530-0,724; p=0,012) olarak bulunmuştur. Kardiyak ölüm grubu seçiminde kesim değeri olarak 40,8 ng/L belirlenmiş, bu değer duyarlılığı %62,9 ve özgüllüğü %54,5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda belirlenen kesim değerinin bu çalışmadakinden daha yüksek olması BNP ve Nt-proBNP'nin yarılanma ömürlerindeki farklılık dikkate alındığında sonuçların tutarlı olduğu açıktır.

Sabatasso ve arkadaşları (110), çalışmalarında kalp yetmezliğine bağlı ölüm olgularında kullanmak için kesim değerini 220 pg/ml olarak belirlemişler ve duyarlılık %50,7, özgüllük %72,6 olduğunu, AUC değerinin 0,654 (%95CI: 0,571-0,737) olduğunu belirtmişlerdir.

Takasu ve arkadaşlarının (111) çalışmasında, idrarda AMİ ve kontrol grubu karşılaştırmasında AUC değerini 0,66 (%95 CI: 0,59-0,76) olarak vermişlerdir. AMİ teşhisi için kesim değerini 98 pg/ml belirlemişler, bu değer duyarlılığının %55,6 ve özgüllüğünün %73,4 olduğunu ve ayrıca idrar ile serum değerlerinin korele olduğunu belirtmişlerdir. Farklı biyolojik sınırlar olsa da Nt-proBNP'nin fizyolojik özelliklerine baktığımızda bizim bulduğumuz cut-off değerine yakın bir değer elde edildiği görülmektedir. Her iki çalışma bu yönden paralellik göstermiş olsa da literatürdeki diğer postmortem çalışmalara da bakıldığında periferik kandan yaptığımız çalışmanın kardiyak nedenli ani ölümlerin teşhisinde duyarlılık ve özgüllük değerleri yönünden daha çok umut vaat ettiği görülmektedir.

Çalışmamızda cut-off belirlediğimiz bir diğer belirteç de H-FABP'dir. Çalışmamızdaki H-FABP sonuçlarına baktığımızda AUC değerinin 0,652 (%95 CI: 0,512-0,792) olduğu ve kesim noktası değeri 2,479 ng/ml olarak belirlendiğinde, testin duyarlılığının %34,3 ve özgüllüğünün %87,8 olduğu görülmüştür. Literatürde karşılaştırılabilir periferik kanda yapılmış kesim değeri veren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. H-FABP her ne kadar ani kardiyak ölüm grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermiş olsa da, trombüs alt grubunda anlamlı fark

bulunmaması, verilen kesim değerinin hem diğer belirteçlere göre hem de iyi bir test olarak sınıflandırılabilir duyarlılık değerinden düşük kalmış olması H-FABP'ın postmortem değeri konusuna şüphe ile bakmamıza neden olmuştur. Fakat daha kesin hükümlere sahip olabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu ve hala ani kardiyak ölümlerin aday biyobelirteçleri arasında değerlendirilmesi gerektiği tarafımızca vurgulanmaktadır.

Çalışmamızdaki Pentraksin 3'ün sonuçlarına baktığımızda AUC değerinin 0,632 (%95 CI: 0,490-0,773) olduğu ve kesim noktası değeri 4,806 ng/ml olarak belirlendiğinde, testin duyarlılığının %40,0 ve özgüllüğünün %87,5 olduğu görülmüştür. Ani kardiyak ölüm ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da, trombüs alt grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark çıkması bizi pentraksin 3 konusunda heyecanlandırmıştır. Çalışmamızda, Tojo ve arkadaşlarının (162), kalp kanında yaptığı çalışmadaki değerlerin daha altında sonuçlar elde edilmiş olsa da kalp kanının koroner trombüse yakınlığı nedeniyle fizyopatolojinin doğal bir sonucu olduğu, her iki çalışmanın sonuçları itibariyle birbirine örtüştüğü görülmektedir. Çalışmamızdaki kesim değerinin klinik araştırmalarda kullanılan kesim değerine (3 ng/ml) yakınlığı, pentraksin 3'ün postmortem periferik kanda 48 saate kadar anlamlı ve değerli bir belirteç olduğu fikrini doğurmuştur. Literatürde bu konuda bilgi boşluğu olduğu ve en çok üzerine gidilmesi gereken aday biyobelirteçlerden biri olduğu, ayrıca diğer doğal ve travmatik ölüm nedenleri ile karşılaştırılması gerektiği tarafımızca önerilmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen diğer biyobelirteçlerden biri İMA'dır. Analiz sonucunda AUC değerinin 0,635 (%95 CI: 0,493-0,777) olduğu ve kesim noktası değeri 85,438 ng/ml olarak belirlendiğinde, testin duyarlılığının %48,6 ve özgüllüğünün %91,7 olduğu görülmüştür.

Wang ve arkadaşlarının, perikardiyal sıvıda yaptığı çalışmada kobalt bağlama tesitini kullanarak kesim değeri 40,65 U/mL belirlenmiş ve bu değer %60 duyarlılık ve %80,5 özgüllükte akut miyokardiyal iskemiye saptadığını belirtmişlerdir (169).

Literatürde bulunan az sayıda postmortem çalışmada farklı ölçüm yöntemlerinin kullanılması ve farklı birim ile referans değerlerinin verilmesi, değerlerin karşılaştırılmasına engel olmuştur. Klinik olarak tam bir fikir birliğinin olmaması, literatürde postmortem çalışma eksikliği ve bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamış olması nedeniyle İMA'nın postmortem ani kardiyak ölümlerdeki etkinliğinin sınırlı olabileceği düşünülmüştür. Fakat daha kesin hükümlere sahip olabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu ve hala ani kardiyak

ölümlerin aday biyobelirteçleri arasında değerlendirilmesi gerektiği tarafımızca vurgulanmaktadır.

### **KARDİYAK NEDENLİ ANİ ÖLÜM GRUBU TESPİTİNDE ÇOKLU BELİRTEÇ (MULTİMARKER) STRATEJİSİ**

Kardiyak nedenli ani ölümlerin en sık nedeninin ateroskleroza bağlı gelişen iskemik kalp hastalığı olduğu bilinmektedir. Çoğu klinik çalışma, hastaların ateroskleroz zemininde gelişen plak yırtılması, plak içi kanama veya trombüsün neden olduğu akut koroner sendromların acil servislerde hızla tanı alması, risk sınıflaması, prognozunun belirlenmesi, kardiyak nedenin dışlanması gibi konularda değerlendirme yapabilmek için biyokimyasal belirteçlere yönelmiştir.

Yeni bulunan belirteçler büyük ölçüde bireysel olarak değerlendirilmiş olsa da artık klinik uygulamalarda akut koroner sendrom durumlarında aynı anda birden fazla aday belirtecin prognostik faydasını değerlendiren çalışmalar yapılmaktadır. Belirlenen belirteçleri kombine halde değerlendiren bu çoklu belirteç stratejisinin akut miyokard infarktüsünü daha erken dönemde tespit edeceği ve prognoz konusunda daha fazla bilgiler vereceği düşünülmektedir. Çünkü her belirteç AMİ sonrası ortaya çıkan farklı patofizyolojik süreci gösterdiği için, tek bir belirteçten daha değerli olacağı belirtilmekte ve farklı yazarlar farklı biyobelirteç kombinasyonlarını önermektedir (30,179,180).

Adli uygulamalar, klinik pratikten farklı olarak hastanın prognozu, risk sınıflaması gibi değerlendirmelerle ilgilenmeyip, ölümün nedenini ortaya koyma ve ölüm sürecindeki patolojiyi belirleme konularını önemseyerek farklılaşmaktadır. Bu nedenle klinik uygulamalarda umut vaad eden her biyobelirtecin adli pratikte kullanılabilir olup olmayacağı tartışma konusudur.

Biyobelirteç seçimine bakıldığında aterosklerotik sürecin patofizyolojisine ait farklı gruplamalar yapılmaktadır. Miyokardiyal nekroz ile iskemi (miyokardiyal yaralanma) grubunda CK-MB, troponin, miyogloblin, kolin, H-FABP, İMA; miyokardiyal stress grubunda ANP, BNP, Nt-proBNP, kopeptin, preadrenomodulin; inflamasyon grubunda CRP, hsCRP, adiponektin, GDF-15, IL-6, prokalsitonin; plak instabilitesi grubunda miyeloperoksidaz, MMP-9, PAPP-A, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 gibi aday belirteçler bulunmaktadır (30,87,91).

Bizim çalışmamızda klinik uygulamalarda altın standart kabul edilen miyokardiyal nekroz grubunda yer alan hs-cTnT belirtecinin yanında, miyokardiyal iskemi belirteçlerinden H-FABP ile İMA, miyokardiyal stress belirteçlerinden Nt-

proBNP ile kopeptin, inflamasyon grubunda pentraksin 3, plak instabilitesi grubundan PAPP-A belirteçleri değerlendirilmiştir. Böylelikle farklı gruplardan seçilen biyobelirteçlerin postmortem değeri incelenmiştir.

Çalışmamızda lojistik regresyon modelleri, tekli regresyon analizinde anlamlı çıkan belirteçler üzerinden çoklu regresyon analizi yapılarak oluşturulmuştur. Tek değişkenli analizlerde hs-cTnT (OR: 1,080, %95 GA: 1,027-1,136; p=0,003), Nt-proBNP (OR: 1,015, %95 GA: 1,004-1,027, p=0,010), H-FABP (OR: 2,087, %95 GA: 1,086-4,010; p=0,027) ve pentraksin 3'ün (OR: 1,374, %95 GA: 1,014-1,863, p=0,040) kardiyak nedenli ani ölümü bağımsız olarak istatistiksel öngördüğü, hs-cTnT'nin her iki grubu doğru sınıflandırma yüzdesi %91,50 olarak en yüksek biyobelirteç olduğu saptanmıştır.

Çok değişkenli analizlerde 3 farklı model oluşturulmuştur. Hs-cTnT ve Nt-proBNP'nin ikili modelinde doğru sınıflandırma yüzdesi %93,20, Hs-cTnT, Nt-proBNP ve H-FABP'in bulunduğu model 2'de her iki grubu doğru sınıflandırma yüzdesi %94,90 olarak bulunmuştur. H-FABP'in yerine pentraksin 3'ün dahil edildiği model 3 de benzer bir oran vermesine rağmen, H-FABP'in güven aralığının çok daha yüksek çıkması, trombüs alt grubumuzdaki karşılaştırmada anlamlı çıkmaması ve modelimizde iskemi/nekroza ait daha güvenilir bir belirteç bulunması nedenleriyle tarafımızca kabul görmemiştir. Ayrıca H-FABP'in klinik çalışmalarda değerli görülen kanda erken yükselmenin yanında kendi fizyolojik süreci gereği kandan da 24 saat gibi erken bir sürede renal klerense uğraması adli uygulamalarda periferik kanda kullanımını tarafımızca sınırlamıştır.

Bu nedenle çalışmamızda elde edilen değerler doğrultusunda kullanılabilir ve yüksek doğrulukta sınıflama değeri veren en iyi kombinasyonun model 3 olan hs-cTnT, Nt-proBNP ve pentraksin 3 paneli olduğu fikrinde birleşmiştir.

## SONUÇ

Çalışmamızda belirlediğimiz birinci amaç, medikolegal otopsi yapılan olgularda, kardiyak nedenli ani ölümlerin belirlenmesinde yedili biyobelirteç setimizin postmortem anlamlılığını değerlendirmektir.

Çalışmamızda, yaptığımız histopatolojik incelemelerle belirlediğimiz ani kardiyak ölüm grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma sonucunda hs-cTnT, Nt-proBNP ve H-FABP markerlarının ani kardiyak ölüm grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Ani kardiyak ölüm grubu olgularımızı alt gruplara ayırarak yaptığımız değerlendirmede, miyokard infarktüsüyle beraber trombüs mevcut olan olgularımız ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma sonucunda, hs-cTnT, Nt-proBNP, Pentraksin 3, İMA ve Kopeptin markerlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu iki karşılaştırma bizde klinik uygulamalarda kullanılan aday biyobelirteçlerin postmortem biyokimya uygulamalarında da değerli olduğu fikrini oluşturmuştur. Literatürde kopeptin ve PAPP-A belirteçlerini Ani Kardiyak Ölümünde değerlendiren başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda postmortem değerlendirmesini yaptığımız yedili biyobelirteç setimiz üzerine CPR uygulamasının hem çalışma hem de kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirerek her iki grup üzerinde de etkisinin olmadığı görülmüştür. Literatürde kopeptin, pentraksin 3, İMA ve PAPP-A üzerine CPR'in etkinliğini gösteren postmortem çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatüre katkıda bulunmaktadır.

PMİ süreleri 4 gruba ayrılarak, biyobelirteçlerimiz üzerine etkisinin olup olmadığı her iki grupta ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PMİ süresinin (48 saate kadar) kontrol grubunda PAPP-A markerı üzerinde etkisinin olduğu, PMİ süresi uzadıkça değerlerin arttığı, fakat diğer bütün belirteçlerimizde hem çalışma hem de kontrol grubunda PMİ süresinin etkisinin 48 saate kadar olmadığı belirlenmiştir. Literatürde İMA ve PAPP-A üzerine postmortem interval süresinin etkinliğini gösteren postmortem çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, bu yönüyle literatüre katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ortalaması, BKİ ortalaması, kalp ağırlığı ortalaması yönünden çalışma grubunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu, baskın cinsiyetin erkek olduğu görülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında sonuçlar yönünden paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda Ani Kardiyak Ölüm grubunu daha yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptamak amacıyla yaptığımız çok değişkenli logistik regresyon analizi sonucunda model 3 olarak adlandırdığımız hs-cTnT, Nt-proBNP ve pentraksin 3'den oluşan biyobelirteç panelimizin kullanılması önerilmiştir.

Sonuç olarak klinik uygulamalarda kullanılan çoklu biyobelirteç stratejisinin adli tıp uygulamalarında da kullanılması gerektiği tarafımızca düşünülmektedir. Ani kardiyak ölümlerde görülen aterosklerotik sürecin birçok patofizyolojik mekanizma sonucunda meydana geldiği ve Akut Koroner Sendrom gerçekleşikten sonra yine birçok patofizyolojik süreci başlattığı, bu süreçlerin farklı biyobelirteçler tarafından ortaya konulabileceği klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu nedenle tek bir belirteç üzerinden tahmin yapmaya çalışmanın, farklı birçok süreçten etkilenen postmortem biyokimya açısından sakıncalı, yanıltıcı ve adli olguların seyrini olumsuz etkileyecek bir tutum olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki analizler sonucunda da çoklu biyobelirteç stratejisinin daha yüksek oranda doğru sınıflamayı sağladığının farkına varılmıştır.

Klinik uygulamalarda değerlendirilen prognoz, risk sınıflaması ve tedavi başarısı gibi konuların adli tıp uygulamalarında yeri olmadığı açıktır. Adli tıp olarak cevaplanması gereken sorular ölümün nedeni ve ölüme götüren patolojik sürecin ne olduğudur. Bu nedenle klinik uygulamalarda değerli olarak bulunan her belirtecin adli tıp konusunda değerli olmadığı, belirteç seçim sürecinde bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmüştür. Tarafımızca en değerli grubun miyokardiyal nekroz ile iskemi, miyokardiyal stres ve inflamasyon belirteçleri olduğu, en değerli olanların ise, kanda erken yükselip, geç temizlenen belirteçler olduğu görülmektedir.

Yorumlamada ortaya çıkabilecek güçlükler ile kafa karışıklıklarını engellemek ve pratikte kullanılabilir olması nedeniyle tek biyolojik sıvı, çok belirteç uygulamasının benimsenmesi gerektiği fikrinde birleşilmiştir. Yaptığımız araştırma ve literatür taraması sonucunda da klinik değerlere en yakın olması, yanıltıcı durumlardan daha az etkilenmesi ve kolayca elde edilebilmesi nedeniyle periferik kan (femoral kan) örneğinin tercih edilmesi tarafımızca önerilmektedir. Ani Kardiyak Ölümlerin tanımlanmasında en doğru kombinasyonun, femoral kanda bakılacak hs-cTnT, Nt-proBNP ve pentraksin 3 olduğu, ilerleyen zamanlarda bizim kullandığımız belirteçler ve yanında diğer aday belirteçlerin de kullanıldığı, daha fazla sayıda olgu içeren, daha farklı ölüm nedenleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir. Postmortem biyokimyanın dinamik ve ilerleyen bir süreç olduğu, fakat hiçbir zaman tam bir otopsinin yerini alamayacak, ama patoloji, toksikoloji gibi

rutin incelemelerde onun yanında yer alması gereken bir disiplin olduğu fikrinde birleşmiştir.



## KAYNAKLAR

1. Saukko P, Knight B. Knight's forensic pathology. CRC Press 2015: 515–552.
2. Dokgöz H, eds. Adli Tıp & Adli Bilimler. Ankara: Akademisyen Kitapevi 2019: 163–182.
3. Langlois N.E. Sudden adult death. Forensic science, medicine and pathology 2009;5(3):210–232.
4. Matthijnssens J, Ciarlet M, Rahman M, Attoui H, Estes MK, Gentsch JR, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention report from a national heart, lung, and blood institute and heart rhythm society workshop. Circulation 2010;122(22):2335–2348.
5. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. Internal medicine journal. 2019;49(7):826–833.
6. Oliva A, Brugada R, D'Aloja E, Boschi I, Partemi S, Brugada J, et al. State of the art in forensic investigation of sudden cardiac death. The american journal of forensic medicine and pathology. 2011;32(1):1–16.
7. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. Heart, Lung and Circulation. 2019;28(1):6–14.
8. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, D'Amati G. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. Virchows Archiv 2017;471(6):691–705.
9. Sabatasso S, Banz Y, Ringger R, Visonà S, Schyma C. Second opinion system for sudden cardiac death cases in forensic practice. International journal of legal medicine 2020:1-9
10. Campuzano O, Allegue C, Partemi S, Iglesias A, Oliva A, Brugada R. Negative

- autopsy and sudden cardiac death. *International journal of legal medicine* 2014;128:599–606.
11. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Current problems in cardiology* 2015;40(4):133–200.
  12. Cao Z, Zhao M, Xu C, Zhang T, Jia Y, Wang T, et al. Evaluation of agonal cardiac function for sudden cardiac death in forensic medicine with postmortem brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP: A Meta-analysis. *Journal of forensic science* 2020;65(3):686–91.
  13. González-Herrera L, Valenzuela A, Ramos V, Blázquez A, Villanueva E. Cardiac troponin T determination by a highly sensitive assay in postmortem serum and pericardial fluid. *Forensic science, medicine, and pathology* 2016;12(2):181–8.
  14. Michaud K, Basso C, d'Amati G, Giordano C, Kholová I, Preston SD, et al. Diagnosis of myocardial infarction at autopsy: AECVP reappraisal in the light of the current clinical classification. *Virchows Archiv* 2020;476(2):179–94.
  15. Beausire T, Faouzi M, Palmiere C, Fracasso T, Michaud K. High-sensitive cardiac troponin hs-TnT levels in sudden deaths related to atherosclerotic coronary artery disease. *Forensic science international* 2018;289:238–43.
  16. Xu C, Zhang T, Zhu B, Cao Z. Diagnostic role of postmortem CK-MB in cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Forensic science, medicine, and pathology* 2020;16(2):287–94.
  17. Mondello C, Cardia L, Ventura-Spagnolo E. Immunohistochemical detection of early myocardial infarction: a systematic review. *International journal of legal medicine* 2017;131(2):411–21.
  18. Barranco R, Ventura F. Immunohistochemistry in the detection of early myocardial infarction: systematic review and analysis of limitations because of autolysis and putrefaction. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*

2020;28(2):95–102.

19. Bañón R, Hernández-Romero D, Navarro E, Pérez-Cárceles MD, Noguera-Velasco JA, Osuna E. Combined determination of B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin I in the postmortem diagnosis of cardiac disease. *Forensic science, medicine, and pathology* 2019;15(4):528–35.
20. Khalifa A Ben, Najjar M, Addad F, Turki E, Mghirbi T. Cardiac troponin T (cTn T) and the postmortem diagnosis of sudden death. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2006;27(2):175–7.
21. Carvajal-Zarrabal O, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C, Barradas-Dermitz DM, Calderón-Garcidueñas AL, López-Amador N. Use of cardiac injury markers in the postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *Journal of forensic sciences* 2017;62(5):1332–1335.
22. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Kamikodai Y, et al. 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(2):94–101.
23. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Bessho Y, et al. 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(5):241–50.
24. Barberi C, van den Hondel KE. The use of cardiac troponin T (cTnT) in the postmortem diagnosis of acute myocardial infarction and sudden cardiac death: A systematic review. *Forensic science international* 2018;292:27–38.
25. Palmiere C, Tettamanti C, Bonsignore A, De Stefano F, Vanhaebost J, Rousseau G, et al. Cardiac troponins and NT-proBNP in the forensic setting: Overview of sampling site, postmortem interval, cardiopulmonary resuscitation, and review of the literature. *Forensic science international* 2018;282:211–8.

26. 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.
27. Remmer S, Kuudeberg A, Tõnisson M, Lepik D, Väli M. Cardiac troponin T in forensic autopsy cases. *Forensic science international* 2013;233(1–3):154–157.
28. Maeda H, Ishikawa T, Michiue T. Forensic biochemistry for functional investigation of death: Concept and practical application. *Legal Medicine* 2011;13(2):55–67.
29. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu H Bin. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Journal of geriatric cardiology: JGC* 2017;14(2):135–50.
30. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the american heart association* 2016;5(5):e002586.
31. Millard RW, Tranter M. Complementary, alternative, and putative nontroponin biomarkers of acute coronary syndrome: new resources for future risk assessment calculators. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2014;67(4):312–20.
32. Jacobs LHJ, van Borren M, Gemen E, van Eck M, van Son B, Glatz JFC, vd. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(5):550–61.
33. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Differential Expression of Cardiac Biomarkers by Gender in Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18)

substudy. *Circulation* 2004;109(5):580-586.

34. Osman J, Tan SC, Lee PY, Low TY, Jamal R. Sudden Cardiac Death (SCD) - Risk stratification and prediction with molecular biomarkers. *Journal of biomedical science* 2019;26(1):1–12.
35. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 2. cilt: Dolaşım sistemi, periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi, duyu organları*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2014: 2–20.
36. Marieb EN, Hoehn K. *Anatomi ve Fizyoloji*. Tatar İ, Çev.Ed, 5.baskı Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2017:576–588.
37. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's Anatomi Öğrenciler için*. Cumhur M, Taşcıoğlu B, Tunalı S,Çev.Ed, 3.baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2018:181–207.
38. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: text and atlas*. United States: McGraw-Hill Education 2018: 215-219.
39. Ross MH, Pawlina W. *Histology: a Text and Atlas: with Correlated Cell and Molecular Biology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health 2016:405–411.
40. Eroschenco VP. *Di Fiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle*. Demir R, Çev. Ed, 12.baskı, Ankara: Palme Yayıncılık 2016:156-163,229-235.
41. Vasudeva N, Mishra S. *Inderbir Singh's Textbook of Human Histology: with Colour atlas and Practical guide*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers 2014:120–122.
42. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çağlayan Yeğen B, Çev.Ed, 12. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2013: 101–121.
43. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J. *Ganong's Review of Medical Physiology*. McGraw-Hill Education 2019: 507–543.

44. Saka NE, eds. Adli Tıp ve Adli Bilimlerde Klinik Uygulamalara Bakış. Ankara: Akademisyen Kitapevi 2019: 71–76.
45. Sheaff MT, Hopster DJ. Post Mortem technique handbook. United States of America: Springer-Verlag London Limited 2005: 141–180.
46. Suvarna SK, eds. Cardiac Pathology. Switzerland: Springer Nature 2019: 93–127.
47. Turk EE, eds. Forensic Pathology Reviews, Volume 6. New York: Springer Science Business Media 2011: 75–93.
48. Pigolkin YI, Shilova MA, Globa I V., AlMadani OM. Causes of sudden cardiac death in Moscow. Egyptian Journal of Forensic Sciences 2019;9(1):1-6.
49. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Ep Europace*, 2015;17(11): 1601-1687.
50. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, Gouveia RH De. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Archiv*. 2008;452(1):11–18.
51. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circulation research* 2015;116(12):1887–1906.
52. Michaud K, Grabherr S, Jackowski C, Bollmann MD, Doenz F. Postmortem imaging of sudden cardiac death. *International journal of legal medicine* 2014;128:127–137.
53. Bonny A, Tibazarwa K, Mbouh S, Wa J, Fonga R, Saka C. Epidemiology of

- sudden cardiac death in Cameroon: the first population-based cohort survey in sub-Saharan Africa. *International journal of epidemiology* 2017;46(4):1230–1238.
54. Lucena JS. Sudden cardiac death. *Forensic sciences research* 2019;4(3):199–201.
  55. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, Çev.Ed, 9. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2014: 327–404.
  56. Madea B, eds. *Handbook of Forensic Medicine*. John Wiley & Sons 2014: 597–630.
  57. Tsokos M, eds. *Forensic Pathology Reviews, Volume 1*. New Jersey: Springer Science Business Media 2004: 139–170.
  58. Munkholm J, Andersen CB, Ottesen GL. Plakoglobin: A diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in forensic pathology? *Forensic science, medicine, and pathology* 2015;11(1):47–52.
  59. Cavanaugh J, Prahlow JA. Sudden cardiac death due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and cystic tumor of the AV node. *Forensic science, medicine, and pathology* 2013;9(3):407–412.
  60. Cohen PJ, Prahlow JA. Sudden death due to biventricular non-compaction cardiomyopathy in a 14-year-old. *Forensic science, medicine, and pathology* 2015;11(1):92–98.
  61. Francesca I, Akashi YJ, Rossitto C, Raffino C, Bartoloni G. Takotsubo cardiomyopathy associated with rupture of the left ventricular apex: assessment of histopathological features of a fatal case and literature review. *Forensic science, medicine, and pathology* 2015;11(4):577–583.
  62. Toni C, Iannaccone F, Chella P, Basolo F, Pucci A. Sudden death in a case of recurrent Takotsubo syndrome. *Forensic science, medicine, and pathology*

2019;15(4):595–597.

63. Henriques de Gouveia RH, Corte Real Gonçalves FMA. Sudden cardiac death and valvular pathology. *Forensic sciences research* 2019;4(3):280–286.
64. Kitulwatte ID, Kim PJH, Pollanen MS. Sudden death related myocarditis: a study of 56 cases. *Forensic science, medicine, and pathology* 2010;6(1):13–19.
65. Gitto L, Serinelli S, Arunkumar P, White SM. Sudden Cardiac Deaths in Adults with Congenital Heart Disease with Structural Abnormalities: A Retrospective Review of Cases in the Cook County Medical Examiner’s Office. *Journal of forensic sciences* 2020;65(1):117–127.
66. Wu Y, Ai M, Bardeesi ASA, Xu L, Zheng J. Brugada syndrome: a fatal disease with complex genetic etiologies – still a long way to go. *Forensic sciences research* 2017;2(3):115–125.
67. Korlipara H, Korlipara G, Pentyala S. Brugada syndrome. *Acta Cardiologica* 2020;1–20.
68. Zhang L, Zhou F, Huang L, Wu Q, Zheng J, Wu Y. Association of common and rare variants of SCN10A gene with sudden unexplained nocturnal death syndrome in Chinese Han population. *International journal of legal medicine* 2017;131(1):53–60.
69. Zheng J, Huang E, Tang S, Wu Q, Huang L, Zhang D. A Case-Control Study of Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome in the Southern Chinese Han Population. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2015;36(1):39–43.
70. Nastainczyk M, Lessig R, Husser-Bollmann D, Dreßler J, Edelmann J. Development of a Long QT-Syndrome mutation detection method. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series* 2011;3(1):389–90.



71. Jenewein T, Neumann T, Erkapic D, Kuniss M, Verhoff MA, Thiel G. Influence of genetic modifiers on sudden cardiac death cases. *International journal of legal medicine* 2018;132(2):379–385.
72. Rodriguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Carracedo A. Molecular genetics of sudden cardiac death. *Forensic science international* 2008;182(1-3):1–12.
73. Edelmann, J., Dobosz, T., Sobieszczanska, M., Kawecka-Negrusz, M., Dreßler, J., Nastainczyk-Wulf, M. Mutation analysis for the detection of long QT-syndrome (LQTS) associated SNPs. *International journal of legal medicine* 2017;131(2):333–338.
74. Boscha C, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Perez-Serra A, Coll M. A novel variant in RyR2 causes familiar catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Forensic science international* 2017;270:173–177.
75. Larson NP, Rosenthal JB, Bridwell RE, Tannenbaum L, Cibrario A. Hide and Seek: Intermittent Preexcitation Wolff-Parkinson-White Syndrome Case Report and Management Overview. *Cureus* 2020;12(7).
76. Lupariello F, Vella G Di. The role of the autopsy in the diagnosis of commotio cordis lethal cases: Review of the literature. *Legal Medicine* 2019;38:73–76.
77. Lupariello F, Curti SM, Vella G Di. Diagnostic Criteria for Commotio Cordis Caused by Violent Attack. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2018;39(4):330–336.
78. Reed GW, Rossi J rey E, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2017;389:197–210.
79. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60(16):1581-1598.

80. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *The lancet* 2008;372:570–584
81. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet* 2004;364(9438):937–952.
82. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European heart journal* 2019;40(3):237–69.
83. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *Journal of investigative medicine* 2015;63(7):844–855.
84. Montrief T, Davis WT, Koyfman A, Long B. Mechanical, inflammatory, and embolic complications of myocardial infarction: An emergency medicine review. *The American journal of emergency medicine* 2019;37(6):1175–1183.
85. Sabatasso S, Mangin P, Fracasso T, Moretti M, Docquier M, Djonov V. Early markers for myocardial ischemia and sudden cardiac death. *International journal of legal medicine* 2016;130(5):1265–1280.
86. Biomarkers Definitions Working Group, Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics* 2001;69(3):89–95.
87. Lyngbakken MN, Myhre PL, Røsjø H, Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2019;56(1):33–60.
88. Jarolim P. Overview of cardiac markers in heart disease. *Clinics in laboratory medicine* 2014;34(1):1–14.

89. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Mueller C. Beyond cardiac troponin: Recent advances in the development of alternative biomarkers for cardiovascular disease. *Expert review of molecular diagnostics* 2015;15(4):547–556.
90. Parsanathan R, Jain SK. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. *Metabolic syndrome and related disorders* 2020;18(1):10–30.
91. Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: Update 2010. *American heart journal* 2010;160(4):583–594.
92. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and emergency medicine* 2017;12(2):147–155.
93. Shiber JR, Mattu A. Cardiac Troponins. *The journal of emergency medicine* 2002;23(1):57–65.
94. Duygu E, Kahraman N, Pehlivanoğlu S, Öngen Z. Akut koroner sendrom dışı olaylarda kardiyak troponin yüksekliğinin klinik önemi. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi* 2004;32(8):571–580.
95. Çelebi ÖÖ, Diker E, Aydogdu S. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi* 2008;36(4):269–277.
96. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: Evidence, mechanisms, and implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56(3):169–176.
97. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives. *Vascular health and risk management* 2019;15:1–10.
98. Body R, Burrows G, Carley S, Cullen L, Than M, Jaffe AS, et al. High-sensitivity

cardiac troponin T concentrations below the limit of detection to exclude acute myocardial infarction: A prospective evaluation. *Clinical chemistry* 2015;61(7):983–989.

99. Cao Z, Zhao M, Xu C, Zhang T, Jia Y, Wang T, et al. Diagnostic roles of postmortem cTn I and cTn T in cardiac death with special regard to myocardial infarction: A systematic literature review and meta-analysis. *International journal of molecular sciences* 2019;20(13):3351.
100. Vanhaebost J, Ducrot K, de Froidmont S, Scarpelli MP, Egger C, Baumann P, et al. Diagnosis of myocardial ischemia combining multiphase postmortem CT-angiography, histology, and postmortem biochemistry. *La radiologia medica* 2017;122(2):95–105.
101. Rahimi R, Dahili ND, Anuar Zainun K, Mohd Kasim NA, Md Noor S. Post mortem troponin T analysis in sudden death: Is it useful?. *The Malaysian journal of pathology* 2018;40(2):143–148.
102. Sobhani K, Nieves Castro DK, Fu Q, Gottlieb RA, Van Eyk JE, Noel Bairey Merz C. Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. *Biology of sex Differences* 2018;9(1):1-13.
103. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *International journal of molecular sciences* 2019;20(8):1820.
104. Michaud K, Augsburg M, Donzé N, Sabatasso S, Faouzi M, Bollmann M, vd. Evaluation of postmortem measurement of NT-proBNP as a marker for cardiac function. *International journal of legal medicine* 2008;122(5):415–420.
105. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American*

College of Cardiology 2017;70(6):776–803.

106. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal* 2016;37(27):2129–200.
107. Haaf P, Balmelli C, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide in the early evaluation of suspected acute myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2011;124(8):731–739.
108. Staub D, Jonas N, Zellweger MJ, Nusbaumer C, Wild D, Pfisterer ME, et al. Use of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to detect myocardial ischemia. *The American journal of medicine* 2005;118(11):1287-e9.
109. Tettamanti C, Hervet T, Grabherr S, Palmiere C. Elevation of NT-proBNP and cardiac troponins in sepsis-related deaths: a forensic perspective. *International journal of legal medicine* 2016;130(4):1035–1043.
110. Sabatasso S, Vaucher P, Augsburger M, Donzé N, Mangin P, Michaud K. Sensitivity and specificity of NT-proBNP to detect heart failure at post mortem examination. *International journal of legal medicine* 2011;125(6):849–856.
111. Takasu S, Matsumoto S, Kanto Y, Kodama S, Iwadate K. Postmortem urine concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to the cause of death. *Forensic science international* 2020;306:110079.
112. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC medicine* 2010;8(1):1-11.
113. Goel H, Melot J, Krinock MD, Kumar A, Nadar SK, Lip GYH. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Annals of Medicine* 2020;52(8):444–461.
114. Chandran PA, Wani BA, Satish OS, Mohammed N. Diagnosis of Non-ST-

- Elevation Acute Coronary Syndrome by the Measurement of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Serum: A Prospective Case Control Study. *Journal of biomarkers*. 2014.
115. Dupuy AM, Cristol JP, Kuster N, Reynier R, Lefebvre S, Badiou S, et al. Performances of the heart fatty acid protein assay for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in ED patients. *The American journal of emergency medicine* 2015;33(3):326–330.
  116. Pelsers MMAL, Hanhoff T, Voort V Der, Arts B, Peters M, Ponds R, et al. Brain- and Heart-Type Fatty Acid-Binding Proteins in the Brain : Tissue Distribution and Clinical Utility. *Clinical chemistry* 2004;50(9):1568–1575.
  117. McCann CJ, Glover BM, Menown IBA, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *European heart journal* 2008;29(23):2843–2850.
  118. Xin Y, Yang R, Qu Y, Liu H, Feng Y, Li L, et al. Novel, Highly Sensitive, and Specific Assay to Monitor Acute Myocardial Infarction (AMI) by the Determination of Cardiac Troponin I (cTnI) and Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) by a Colloidal Gold-Based Immunochromatographic Test Strip. *Analytical Letters* 2020;54(8):1329–1350.
  119. 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(1):11–6.
  120. Shabaiek A, Ismael NEH, Elsheikh S, Amin HA. Role of cardiac myocytes heart fatty acid binding protein depletion (H-FABP) in early myocardial infarction in human heart (autopsy study). *Open access Macedonian journal of medical sciences* 2016;4(1):17–21.
  121. Özdemir Ç, Asil H, Yazici C, Akgün H, Akçay A, İkizceli I. Heart-type fatty acid binding protein and cardiac troponin i may have a diagnostic value in electrocution: A rat model. *Journal of forensic and legal medicine* 2016;39:76–79.

122. Can Ü, Yosunkaya Ş. İskemide yeni bir marker: İskemi modifiye albumin. *Kosuyolu Heart Journal* 2017;20(2):148–152.
123. Yağmur F, Çelik S, Cemek M, Hazini A, Kocaman AT, Alpdoğan S, et al. New postmortem diagnostic biomarker for myocardial infarction: ischemia modified albumin. *Australian Journal of Forensic Sciences* 2019;51(2):191–200.
124. Ali OS, Abdelgawad HM, Mohammed MS, El-Awady RR. Ischemic heart diseases in Egypt: role of xanthine oxidase system and ischemia-modified albumin. *Heart and vessels* 2014;29(5):629–637.
125. Shen XL, Lin CJ, Han LL, Lin L, Pan L, Pu XD. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *International journal of cardiology* 2011;149(3):296–298.
126. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - Review and clinical implications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011;49(2):177–184.
127. 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(1):38–45.
128. Günaştı N, Balcı Ş, Tamer L. Pentraksinler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi* 2017;10(1):65–71.
129. Savchenko AS, Imamura M, Ohashi R, Jiang S, Kawasaki T, Hasegawa G. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2008;215(1):48–55.
130. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*

2007;27(1):161–167.

131. Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;110(16):2349–54.
132. Maugeri N, Rovere-Querini P, Slavich M, Coppi G, Doni A, Bottazzi B, et al. Early and Transient Release of Leukocyte Pentraxin 3 during Acute Myocardial Infarction. *The Journal of immunology* 2011;187(2):970–979.
133. Bonacina F, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Long pentraxin 3: Experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators of inflammation* 2013.
134. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115(16):2103–2110.
135. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(19):2096–2106.
136. Ricci F, Di Scala R, Massacesi C, Di Nicola M, Cremonese G, De Pace D, et al. Ultra-Sensitive Copeptin and Cardiac Troponin in Diagnosing Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes—The COPACS Study. *The American journal of medicine* 2016;129(1):105–114.
137. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry* 2006;52(1):112–119.
138. Morawiec B, Kawecki D. Copeptin: A new marker in cardiology. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2013;14(1):19–25.



139. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(1):60–68.
140. Yu XH, He LH, Gao JH, Zhang DW, Zheng XL, Tang CK. Pregnancy-associated plasma protein-A in atherosclerosis: Molecular marker, mechanistic insight, and therapeutic target. *Atherosclerosis* 2018;278:250–258.
141. Jespersen CHB, Vestergaard KR, Schou M, Teisner B, Goetze JP, Iversen K. Pregnancy-associated plasma protein-A and the vulnerable plaque. *Biomarkers in medicine* 2014;8(8):1033–47.
142. Hjortebjerg R, Lindberg S, Hoffmann S, Jensen JS, Oxvig C, Bjerre M, et al. PAPP-A and IGFBP-4 fragment levels in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with heparin and PCI. *Clinical biochemistry* 2015;48(4–5):322–328.
143. Gutiérrez-Leonard H, Martínez-Lara E, Fierro-Macías AE, Mena-Burciaga VM, Ronquillo-Sánchez MD, Floriano-Sánchez E, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) as a possible biomarker in patients with coronary artery disease. *Irish Journal of Medical Science* 2017;186(3):597–605.
144. Nichenametla G, Thomas VS. Evaluation of serum pregnancy associated plasma protein-A & Plasma D-Dimer in acute coronary syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016;10(1):BC01.
145. Coskun A, Serteser M, Duran S, Inal TC, Erdogan BE, Ozpinar A, et al. Reference interval of pregnancy-associated plasma protein-A in healthy men and non-pregnant women. *Journal of cardiology* 2013;61(2):128–31.
146. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2001;345(14):1022–1029.

147. Nilsson, Kastrup, Sajadieh, Boje Jensen, Kjøller, Kolmos, et al. Pregnancy Associated Plasma Protein-A as a Cardiovascular Risk Marker in Patients with Stable Coronary Heart Disease During 10 Years Follow-Up—A CLARICOR Trial Sub-Study. *Journal of clinical medicine* 2020;9(1):265.
148. Dettmeyer RB. *Forensic Histopathology: Fundamentals and Perspectives*. Springer; 2018: 309–311.
149. Belsey SL, Flanagan RJ. Postmortem biochemistry: Current applications. *Journal of forensic and legal medicine* 2016;41:49–57.
150. Palmiere C, Lesta M del M, Sabatasso S, Mangin P, Augsburger M, Sporkert F. Usefulness of postmortem biochemistry in forensic pathology: Illustrative case reports. *Legal Medicine* 2012;14(1):27–35.
151. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update Part II. *International journal of legal medicine* 2012;126(2):199–215.
152. 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(5):226–232.
153. Pérez-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(1):14–18.
154. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal* 2020;1–79.
155. Zribi M, Ennouri H, Turki M, Amar W Ben, Grati MA, Hammami Z, et al. Diagnostic value of high-sensitivity troponin T in postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *Journal of Forensic and Legal Medicine*

2021;78:102127.

156. Chen JH, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Pathophysiology of sudden cardiac death as demonstrated by molecular pathology of natriuretic peptides in the myocardium. *Forensic science international* 2012;223(1–3):342–348.
157. Chen JH, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Difference in molecular pathology of natriuretic peptides in the myocardium between acute asphyxial and cardiac deaths. *Legal Medicine* 2012;14(4):177–182.
158. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Tanaka S, vd. Postmortem pericardial natriuretic peptides as markers of cardiac function in medico-legal autopsies. *International journal of legal medicine* 2007;121(1):28–35.
159. Doyuk A. Kardiyak kökenli ölüm düşünülen olgularda iskemi ve miyokard infarktüsü ile postmortem biyokimyasal markırlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (Tıpta uzmanlık tezi). Ankara, Ankara Üniversitesi, 2013.
160. Chen JH, Inamori-Kawamoto O, Michiue T, Ikeda S, Ishikawa T, Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval. *Legal Medicine* 2015;17(5):343–350.
161. 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.
162. Tojo M, Shintani-Ishida K, Tsuboi H, Nakamura M, Idota N, Ikegaya H. Postmortem plasma pentraxin 3 is a useful marker of fatal acute coronary syndrome. *Scientific reports* 2019;9(1):1–9.
163. Palmiere C, Augsburger M. Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths. *Peptides* 2014;59:75–78.
164. Christenson E, Christenson RH. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis

and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome. *Annals of laboratory medicine* 2013;33(5):309–318.

165. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Lo Sasso B, Ciaccio M. Diagnostic and prognostic value of H-FABP in acute coronary syndrome: Still evidence to bring. *Clinical biochemistry* 2018;58:1–4.
166. Guo R, Li Y, Wen J, Li W, Xu Y. Elevated plasma level of pentraxin-3 predicts in-hospital and 30-day clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2014;129(3):178–188.
167. Altay S, Çakmak HA, Öz TK, Karadeniz FÖ, Türer A, Erer HB, et al. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study. *Anatolian journal of cardiology* 2017;17(3):202.
168. Casula M, Montecucco F, Bonaventura A, Liberale L, Vecchié A, Dallegri F, et al. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascular pharmacology* 2017;99:1–12.
169. Wang P, Zhu ZL, Zhu N, Yu H, Yue Q, Wang XL, et al. Application of Ischemia Modified Albumin for Acute Ischemic Heart Disease in Forensic Science. *Fa yi xue za zhi* 2017;33(5):493–496.
170. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski J-C. Role of “Ischemia Modified Albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Heart* 2004;90(6): 644-644
171. Giurgea G, Zlabinger K, Gugerell A, Lukovic D, Syeda B, Mandic L, et al. Multimarker Approach to Identify Patients with Coronary Artery Disease at High Risk for Subsequent Cardiac Adverse Events : The Multi-Biomarker Study. *Biomolecules* 2020;10(6):909.
172. Lipinski MJ, Escárcega RO, Ascenzo FD, Magalhães MA, Baker NC, Torguson

- R, et al. A Systematic Review and Collaborative Meta-Analysis to Determine the Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2014;113(9):1581–1591.
173. Waldsperger H, Biener M, Stoyanov KM, Vafaie M. Prognostic Value of Elevated Copeptin and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with and without Acute Coronary Syndrome : The ConTrACS Study. *Journal of clinical medicine* 2020;9(11): 3627
  174. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Medicine* 2012;10(1): 1-6.
  175. Reinstadler SJ, Klug G, Feistritzer H, Metzler B, Mair J. Copeptin Testing in Acute Myocardial Infarction : Ready for Routine Use ? *Disease markers* 2015;2015.
  176. Siegenthaler J, Walti C, Urwyler SA, Schuetz P. Copeptin concentrations during psychological stress: the PsyCo study. *Eur J Endocrinol* 2014;171(6):737–742.
  177. Hájek P, Macek M, Hladíková M, Houbová B, Alan D, Durdil V. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Proform Eosinophilic Major Basic Protein in the Detection of Different Types of Coronary Artery Disease. *Physiological research* 2008;57(1):23–32.
  178. Nichenametla G, Thomas VS. Evaluation of Serum Pregnancy Associated Plasma Protein-A & Plasma D-Dimer in Acute Coronary Syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016;10(1):BC01
  179. Sabatine MS, Morrow DA, Lemos JA De, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker Approach to Risk Stratification in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105(15):1760–1763.

180. Xu Q, Chan CPY, Cao X, Peng P, Mahemuti M, Sun Q, et al. Cardiac multi-marker strategy for effective diagnosis of acute myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* 2010;411(21–22):1781–1787.