

Acil Serviste Yeni Belirteçler

New biomarkers in emergency department

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2009;9(2):88-94

Neşe ÇOLAK ORAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Acil servisler zamana karşı yarışılan yerlerdir. Doğru tanının hızlıca konup, uygun tedavinin başlanması gerekmektedir. Yeni teknolojik ilerlemeler ile beraber her geçen gün birçok tanı yöntemi geliştirilmektedir. Günlük pratikte kullanılan tanı yöntemlerinin kullanışlı, ucuz, kolay ulaşılabilir ve güvenilir olmaları önemlidir. Bu makalede, dört yeni belirteç ve klinikteki kullanımları tartışıldı: Kalp yetmezliği tanısı ve takibinde BNP'nin yeri, akut koroner sendrom erken tanısında h-FABP'in yeri, aort diseksiyonu tanısında d-dimer'in kullanımı, sepsis tanısında ve prognozunun takibinde prokalsitonin'in yeri.

Anahtar sözcükler: Acil servis; BNP; d-Dimer; h-FABP; prokalsitonin; yeni belirteçler.

SUMMARY

Emergency departments are places where racing against time take place. Correct diagnosis need to be made before appropriate treatment can be provided. New technological developments make new diagnostic methods available every day. It is important that such the diagnostic methods be useful, inexpensive, easily attainable and dependable in daily practice. Four new biomarkers and their clinical use are discussed in our paper: 1) Situation of BNP in heart failure diagnosis and follow-up, 2) Situation of h-FABP in early diagnosis for acute coronary syndromes, 3) Use of d-dimer in diagnosing aortic dissection, 4) Situation of Procalcitonin in sepsis diagnosis and prognosis.

Key words: Emergency department; BNP; d-Dimer; h-FAB; procalcitonin; new biomarkers.

İletişim (Correspondence)

Dr. Neşe ÇOLAK ORAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı,
Balçova, İzmir, Turkey.

Tel: +90 - 232 - 412 27 08

Faks (Fax): +90 - 232 - 259 05 41

e-posta (e-mail): nese.oray@deu.edu.tr

Acil Serviste Yeni Belirteçler

Teknoloji geliştikçe her geçen gün yeni tanı ve tedavi yöntemleri gelişmektedir. Biyokimyasal belirteçler hızlı sonuç vermeleri, ucuz ve tekrarlanabilir olmaları, radyasyon veya kontrast maruziyeti yaşanmaması nedeniyle oldukça avantajlı tanı ve takip araçlarıdır. Çoğu belirteç altın standart tanı yöntemi olma özelliğine sahip olmadığı için ancak tanıya yardımcı olarak kullanılmaktadır. Bu makalede, günlük pratiğimizde sık karşılaştığımız dört klinik durum olan kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu ve sepsis tanısında dünyada kullanımı kabul gören yeni belirteçlerden bahsedildi.

Kalp Yetmezliğinde Natriüretik Peptidler: BNP ve NT-proBNP

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü düzenleyen bir hormon sınıfıdır. Üç çeşit natriüretik peptid vardır: Atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptid (CNP).

BNP kalp yetmezliği tanısında kullanılan ve kantitatif ölçülebilen bir plazma belirteçidir. Vücuttaki fazla su ve tuzun atılımını sağlayarak kan basıncının dengelenmesinde rol alır. Kalp ventrikül duvarı gerildiği zaman kardiyak miyositlerden salgılanır. Salınan BNP miktarı ile ventrikül volümünün genişlemesi ve basıncının artması doğru orantılıdır. Miyositlerden ilk önce büyük bir molekül olan Pre-proBNP salgılanır ve daha sonra proBNP'ye dönüşür. ProBNP de bölünerek BNP ve NT-proBNP oluşur. Aktif etki gösteren kısım olan BNP çok kısa sürede kandan kaybolduğu için proBNP seviyesini ölçmek çok daha güvenilirdir sonuç verir.^[1-3]

BNP, esas olarak kalp yetmezliği ve akut koroner sendromlarda yükselmekle birlikte, bunlar dışında ileri yaş, kadın cinsiyet, pulmoner emboli, böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, arteriyel hipertansiyon, siroz gibi

kan hacmini ve ventriküllerdeki basıncı arttıran diğer durumlarda da yüksek ölçülebilir.^[4]

Akut koroner sendromlu hastalarda BNP ve NT-proBNP: Akut miyokard enfarktüsünde serum BNP düzeyinin yükselmesi sol ventrikül disfonksiyonunu işaret eder. Ayrıca kısa ve uzun dönemde ölümün güçlü bir prediktif göstergesidir. Akut koroner sendromlu kişilerde öncesinde kalp yetmezliği olması ve sol ventrikül disfonksiyonunun gösterilmesinden bağımsız olarak NT-proBNP seviyelerinin artması ölüm oranını artırır.

Kalp yetmezliğinde BNP ve NT-proBNP: Acil serviste akut dekompanse kalp yetmezliğinin hem tanısında hem de şiddetini belirlemede ve prognozunu öngörmeye faydalıdır. 2007 yılına ACEP acil servise yeni başlangıçlı nefes darlığı ile başvuran hastalarda akut kalp yetmezliği tanısını koymada standart klinik değerlendirmenin yanında tek bir BNP veya NT-proBNP ölçümünün kullanılmasını önermektedir (Kanıt düzeyi B).^[1] Buna göre:

- BNP <100 pg/dL veya NT-proBNP <300 pg/dL olması akut kalp yetmezliği tanısından uzaklaştırır.
- BNP >500 pg/dL veya NT-proBNP >1,000 pg/dL olması akut kalp yetmezliği tanısını destekler.

Kalp yetmezliğinde yüksek BNP değerlerinin pozitif prediktif değeri düşükken, negatif prediktif değeri oldukça yüksektir (Tablo 1). Birçok çalışma BNP için sınır değerini farklı söylese de rakamlar çok farklı olmamakla birlikte yaklaşık 76-100 pg/dL civarındadır.^[5-8]

Kalp yetmezlikli hastalarda hastaneye başvuru anındaki BNP değerleri ölüm ve yeniden hastaneye yatmanın güçlü prediktörüdür. Acil servislerde yapılan çalışmalarda akut dönemde tekrarlayan BNP veya NT-proBNP ölçümlerinin şüpheli olgularda tanıyı doğrulama, ilaç tedavisinin etkinliğini takip etme, hastanın yeterli stabilize edilip edilme-

Tablo 1. Kalp yetmezliğinde BNP değerlerinin duyarlılık, özgüllük ve negatif-pozitif prediktif değerleri.

	BNP (pg/dL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Negatif prediktif değeri (%)	Pozitif prediktif değeri (%)
Cowie	76	97	84	98	70
Dao Q	80	98	92	98	90
Mccullough	100	90	73	90	75
Maisel	80	93	74	92	77

diğini değerlendirme ve hastanın hastaneye yatma ihtiya-cını belirlemede kullanılabileceğini desteklemektedir.^[8-10] Yoğun diüretik tedavi alan hastalarda NTproBNP seviye-lerinin giderek düşmesi hastaneden taburculuk oranları-nı arttırmaktadır. Bazı çalışmalar acil servise nefes darlığı ile gelen hastalarda 4., 12. ve 24. saatlerde seri ölçüm ya-pılmasının akut kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akci-ęer hastalığı ayırımında faydalı olduğunu belirtmektedir.^[9]

Dünyada halen birçok ülkede kolay ve hızlı bir şekilde BNP ve NT-proBNP düzeyleri ölçülebilmektedir. Kalp yetmezliği tanısı ve takibinde ilk basamakta kullanılabilecek hızlı, ucuz, güvenilir ve kolay ulaşılabılır bir test olan BNP'nin, kılavuzlarda önerilmesine rağmen ülkemizdeki birçok hastanede ölçülememesi günlük pratikte hak ettiği yerde olmadığını göstermektedir.

Miyokardiyal Hasar Göstergesi h-FABP:

Akut koroner sendrom (AKS) akut miyokardial iske-mi nedeni ile oluşan semptomlar topluluğudur ve Ame-rika Birleşik Devletleri verilerinde her beş ölümden biri-nin koroner kalp hastalığı nedeniyle olduğu bildirilmek-te-dir. Amerikan Kalp Derneği, Akut Miyokard İnfarktüsü-lü (AMİ) hastaların bakımında erken dönem risk belirlen-me-sinin önemini vurgulamaktadır.^[11] Göğüs ağrısı ve elekt-rokardiyografi (EKG) bulguları tanısal olmayan hastalar-da klinik olarak AMİ tanısı konması için kalp kası hücre-sinin hasarının gösterilmesi gerekir. Doğru ve erken tanı ve tedavi, hem hayati rol oynar hem de AMİ tanısının er-ken dışlanması gereksiz hasta yatışlarını önler.

Troponin AKS tanısında halen altın standart tanı testi-dir. Troponin düzeyi aynı zamanda ölüm ve yeniden en-farktüs geçirme riski ile de ilişkilidir. Ancak, laboratuvar-da troponin sonuçları en iyi ihtimalle yaklaşık 40 dakika-kada çıkmaktadır. Ayrıca Troponin T hasar sonrası 4 sa-atte yükselir ve AMİ sonrası 4-8 gün yüksek kalır. An-cak, bazı hastalarda şikâyetlerden 10 saat sonrasında ka-dar yükselmeyebilir. Troponin I ise hasar sonrası 4-6 sa-atte yükselir, 12-18 saatte tepe yapar ve 6 gün kadar yük-sek kalır. Kardiyak özgülük en çok troponin I'da belir-gindir. şikâyetler başladıktan sonra duyarlılığı ilk 4 saat-te %50, ilk 6 saatte %75, 12 saatte %100'e yakındır. Akut kardiyak bir olay sonrası serumda yavaş yükselmesi acil serviste AMİ tanısını dışlamadaki faydasını ciddi şekilde kısıtlamaktadır.^[12] Sonuçta göğüs ağrısı ve EKG bulguları tanısal olmayan hastalarda klinik olarak AMİ tanısı kon-

ması için hücreyel hasarın gösterilmesi saatler sürebilir. Kaybedilen bu süreçte yapılacak erken damar açıcı tedavi ölüm ve sakatlığı önemli ölçüde azaltır.

Yağ asidi bağlayan proteinler [*Fatty-acid-binding-proteins* (FABP)], ilk olarak 1972 yılında Ockner tara-fından yağ asitlerinin bağırsaktan emilimini inceleyen bir çalışma esnasında bulundu.^[13] Diğerlerine göre yeni bir kalp kası hücresi hasarı belirteci olan kalp kasına özgü Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (h-FABP), düşük molekül ağırlıklı (15kDA) bir protein olup kalp kası hücre sitoplas-masında bol miktarda bulunur. Kalp kasına özgü olan tipi aynı zamanda iskelet kasında, böbreğin distal tübül hü-c-relerinde ve beyinde de bulunur. Ancak, kalp kasının her bir gram dokusu yaklaşık 0,57 mg h-FABP içerirken is-kelet kası ise her bir gram dokuda sadece 0,04-0,14 mg H-FABP içerir.^[14]

Kalp kası hücre hasarı sonrasında dolaşıma hızla salınır ve ilk 1-3 saatte yükselir, tepe değerine hasarın 6-8. saatinde ulaşır ve 24-30 saatte normal seviyesine döner.^[15] h-FABP miyokardial iskemi dışında böbrek hastalığı, karaciğer has-talığı, iskelet kası hastalığı veya travması olan hastalarda yanlış olarak yüksek saptanabilmektedir. h-FABP'nin hasarlı miyokarddan salınımı ve eliminasyon süresi miyoglo-bine benzerdir. Bununla birlikte genellikle koroner yoğun bakım ünitelerinde yapılan klinik çalışmalarda FABP'nin miyoglobine üstün olduğu vurgulanmaktadır.^[16-19]

h-FABP'nin dolaşımda erken dönemde yükselmesi ve hızlı böbrek atılımı nedeni ile AMİ olan hastaların erken dönemde tanınması ve dışlanmasında pratik ve kullanıla-bilir olduğunu göstermektedir.^[15,20-22]

Bazı çalışmalarda FABP'nin, AMİ hastalarının erken sap-tanmasında CK ve Troponin I'dan da daha hızlı ve üstün olduğu gösterilmiştir.^[15,23] McCann ve ark., 24 saatin al-tında iskemik tipte göğüs ağrısı ile kardiyoloji kliniğine yatırılan hastalarda ilk dört saatte bakılan Troponin T ve H-FAB duyarlılığını sırasıyla %55 ve %73 olarak bulmuş-lardır. Aynı çalışmada h-FABP'nin ilk 4 saatteki özgülü-ğü %71 iken bu değer Troponin T için %95 olarak bildi-rilmiştir.^[22] Buna rağmen, bu çalışmalar ya yoğun bakım ünitelerinde yapılmış ya erken dönem olarak ilk 24-36 sa-atlik süre kullanılmış ya da alınan hasta sayısı istenen dü-zeyde olmamıştır.

h-FABP teorik olarak erken dönemde yükselmesi ve AMİ

tanısının daha erken konulmasında faydalı olacağı düşünülmese de günlük kullanıma girmesi için yeterli kanıt yoktur.

Aort Diseksiyonu ve D-dimer

Aort diseksiyonu hayatı tehdit eden, tüm ileri tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen ölüm ve sakatlık oranı yüksek olan kardiyovasküler acil bir durumdur. Hastalar sıklıkla göğüs ve sırt ağrısı ile başvururlar. Hastaların %20'si tipik olmayan yakınmalarla başvurduğu ve akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, perikardit, pulmoner emboli gibi diğer tanılarla da karışabildiği için tanı koymak güçtür. Tanıda gecikme ölüm oranlarında artış ile sonuçlanır. Tanıda akciğer grafisi, transtorasik ekokardiyografi, kontrastlı bilgisayar tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme, anjiyografi kullanılmaktadır.^[24] Bu tanı yöntemlerinin çoğu zaman gerektirmeleri, her zaman ulaşılabilir olmamaları ve kimisinin de kontrast gerektirmesi nedeniyle dezavantajlıdır. Laboratuvar tetkiklerinin tanıya katkısı ise oldukça sınırlıdır.

Bir fibrin yıkım ürünü olan d-dimer, fibrinin plazmin tarafından yıkılması aşamasında oluşur. D-dimer ölçümü birçok farklı yöntemle yapılabilmektedir: *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELİSA), immünoturbidimetrik yöntem ve lateks aglütinasyonu.

D-dimer damar içi koagülasyonun aktive olduğu pulmoner emboli, derin ven trombozu, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, dissemine intavasküler koagülasyon, ciddi sistemik enfeksiyonlar, siroz, karaciğer bozuklukları, maligniteler, yanıklar gibi durumlarda yüksek ölçülür. Yüksek duyarlılığı ve negatif prediktif değeri nedeniyle acil servislerde venöz tromboz, pulmoner emboli gibi trombüle seyreden hastalıkların tanısında d-dimer yaygın olarak kullanılmaktadır.^[25]

Yapılan çalışmalar d-dimer'in aort diseksiyonu tanısında da kullanılabilirliğini desteklemektedir. Birçok çalışmada d-dimer yüksekliğinin aort diseksiyonunda duyarlılığı %88-100 özgüllüğü ise %40-100 arasında gösterilmiştir.^[26-32] Yapılan iki metaanalizde özgüllüğü düşük, duyarlılığı yüksek olduğu için aort diseksiyonu düşünülen hastalarda tanı koymak için değil de tanıyı dışlamak için kullanılabilirliği belirtilmiştir.^[33-34] Farklı bir görüş olarak Hazui ve ark. ise genç ve kısa diseksiyon lümeni olan hastalarda d-dimer'in yanlış negatif olabileceğini bildirmişlerdir.^[31]

Aort diseksiyonlu hastalarda d-dimer düzeyi ile hastane içi ölüm oranları da ilişkilidir. Yüksek düzeyler kötü prognostik göstergedir. Yine lezyonun genişliği ile d-dimer düzeyleri arasında doğru orantı vardır.^[28,35] Kimi çalışmalarda da şikayetlerin başlama süresi ile d-dimer düzeyleri arasında korelasyon olduğunu gösterilse de bu konudaki kanıtlar yeterli değildir.^[26,32]

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda d-dimer için sınır değeri 500 µg/L olarak belirlenmiştir.^[26,27,29,30,36] Ancak, birçok farklı d-dimer ölçüm yöntemi kullanıldığı ve küçük sayılı hasta gruplarında yapıldığı için eşik değeri ile ilgili kesin bir değer vermek mümkün değildir ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, aort diseksiyonu erken tanı ve tedavinin hayatı öneme sahip olduğu bir durumdur. Göğüs veya sırt ağrısı ile gelen hastalarda aort diseksiyonundan şüphelenilmelidir. Şüpheli hastalarda aort diseksiyonu tanısını dışlamak amacıyla hızlı, ucuz ve kolay bir tetkik olması nedeniyle d-dimer testi güvenle kullanılabilir.

Sepsis ve Prokalsitonin

Sepsis, tanı ve tedavisindeki gecikmelerin hastalığın hızla ilerlemesine, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olduğu önemli bir klinik durumdur.^[37] Kritik hastalarda sepsis tanısı koymada tek bir altın standart tanı testi yoktur. Ayrıca sepsis tanısının karmaşık birçok durumu içermesi tek ve standart bir tanı testini imkansız kılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılmakta olan ateş, C-reaktif protein (CRP) ve lökositoz, enfeksiyon tanısındaki özgüllükleri düşük olduğu için sepsis tanı ve takibinde kullanım için yeterli belirteçler değildirler. Enfeksiyon olmadan da ateş, lökositoz veya yüksek CRP düzeyleri ortaya çıkabilmektedir. Mikrobiyal kültür ise faydalı ancak sonuçlarının çıkması 24 saatten uzun sürdüğü için kullanışlı bir araç değildir. Yapılan metaanalizlerde prokalsitonin ölçümünün, sepsisin tanımlanmasında CRP'den üstün olduğu gösterilmiştir.^[38,39] Aynı zamanda, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılabilirliğini belirten çalışmalar vardır.^[38,40]

Prokalsitonin, normalde tiroid C hücrelerinden salgılanan bir kalsitonin propeptididir. Normal plazma düzeyi 5-50 pg/ml'dir. Ancak enfeksiyon durumunda tiroid dışı kaynaklardan da salgılanır. Bakterilerin uyarısı ile mononükleer hücrelerden ve TNF-alfa, IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile de karaciğer hücrelerinden sentez-

lenmeye başlar. Uyarıdan 3-4 saat sonra artmaya başlar ve 6 saatte tepe değere ulaşır. Yarılanma ömrü, 25-30 saattir. Böbrek yetmezliğinde yarılanma ömrü uzar.^[41,42]

Sepsis durumunda prokalsitonin düzeyi yükselir. Sepsis dışında nöroendokrin tümörler, travma, yanıklar, cerrahi, enfeksiyöz olmayan enflamasyon (inhalasyon yaralanmaları, akciğer aspirasyonu, pankreatit, mezenterik infarkt gibi) durumlarda da düzey artar.^[42]

Prokalsitonin değerine göre sepsisin sınıflandırılarak sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak ayrılabilceğini belirten çalışmalar olsa da hepsi farklı nitelikteki çalışmalar olduğu için kesin tanı koydurucu değer vermek mümkün değildir. Ancak, genel olarak hastalığın şiddeti arttıkça prokalsitonin seviyesi de artmaktadır.^[43,44] Viral enfeksiyonlar, enflamatuvar olaylar ve lokalize bakteriyel enfeksiyonlar hafif artışa yol açarken sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda miktarında ciddi artış olur.^[42]

Birçok çalışma prokalsitonini, sepsis tanısında ve enfeksiyon kaynaklı olmayan sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ile sepsis ayırımında kullanışlı bir belirteç olarak tanımlasa da 2007'de Lancet'te yayınlanan metaanaliz bu görüşü desteklememektedir. Çünkü incelenen çalışmalar medikal ve cerrahi nedenlerin yanı sıra, yoğun bakım ve acil servis gibi birçok farklı bölümdeki hastaları içeren ve tam standardizasyonu yapılamayan çalışmalardır.^[38,45] Ayrıca, hasta grupları ve sınır değerlerdeki bu farklılıklardan dolayı yapılan çalışmalarda birçok farklı sonuç bulunmuş ve sepsis tanısında PKT duyarlılığı %65-97 özgülüğü %48-94 arasında hesaplanmıştır.^[38,43,46]

Prokalsitoninin bakteriyemideki rolü incelendiğinde ise çok sayıda çalışmanın metaanalizinde yalnızca ılımlı bakteriyemi durumlarında tanı değerinin olduğu ve bu nedenle bakteriyemi tanısında rutin kullanılmasının önerilmediği belirtilmektedir. Şüpheli bakteriyemi olgularında klinik bulgular ve diğer laboratuvar incelemeleri ile birlikte kullanılması gerekmektedir.^[46]

Ciddi sepsisli hastaların tanısında belirteçlerin rolü net olarak tanımlanmamıştır. Ancak, sepsiste erken tanı koyma ve tedaviye başlama hayati öneme sahiptir. Erken tanı sayesinde doğru endikasyonla antimikrobiyal tedavi başlanarak, tedavi etkinliği artırılabilir ve bağlantılı olarak hastanede kalış süresi ve maliyet azalabilir. Bu nedenle, prokalsitonin, altın standart olmasa da özellikle acil ser-

vislerde şok ve sistemik enflamasyon tanısında kısa sürede sonuç vermesi, hasta başında semikantitatif olarak kolayca ölçülebilmesi, pahalı olmaması nedeniyle tercih edilebilir bir testtir.

Kaynaklar

1. Silvers SM, Howell JM, Kosowsky JM, Rokos IC, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute heart failure syndromes. *Ann Emerg Med* 2007;49:627-69.
2. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
3. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1794-800.
4. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745-51.
5. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-53.
6. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirmovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
7. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
9. Disomma S, Magrini L, Pittoni V, Marino R, Peacock WF, Maisel A. Usefulness of serial assessment of natriuretic peptides in the emergency department for patients with acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2008;14:21-4.
10. Peacock WF, Mueller C, Disomma S, Maisel A. Emergency department perspectives on B-type natriuretic peptide utility. *Congest Heart Fail* 2008;14:17-20.
11. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Car-

- diovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148-304.
12. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:321-37.
 13. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science* 1972;177:56-8.
 14. Glatz JFC, Van der Voort D, Hermens WT. Fatty acid-binding protein as the earliest available plasma marker of acute myocardial injury. *J Clin Ligand Assay* 2002;25:167-177.
 15. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol* 2004;93:388-97.
 16. Sohmiya K, Tanaka T, Tsuji R, Yoshimoto K, Nakayama Y, Hirota Y, et al. Plasma and urinary heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in coronary occlusion and reperfusion induced myocardial injury model. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:1413-26.
 17. Tsuji R, Tanaka T, Sohmiya K, Hirota Y, Yoshimoto K, Kinoshita K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993;41:209-17.
 18. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995;92:2848-54.
 19. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Takahashi T, Kyuma M, Hase M, et al. Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room. *Circ J* 2006;70:419-25.
 20. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, Gonzalo FE, Sanchez MS, Oliva LI. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 2008;15:140-4.
 21. Alhashemi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2006;24:149-55.
 22. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008;29:2843-50.
 23. Wodzig KW, Kragten JA, Hermens WT, Glatz JF, van Diejen-Visser MP. Estimation of myocardial infarct size from plasma myoglobin or fatty acid-binding protein. Influence of renal function. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:191-8.
 24. Patel PD, Arora RR. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:439-68.
 25. Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med* 2008;40:594-605.
 26. Weber T, Högl S, Auer J, Berent R, Lassnig E, Kvas E, et al. D-dimer in acute aortic dissection. *Chest* 2003;123:1375-8.
 27. Perez A, Abbet P, Drescher MJ. D-dimers in the emergency department evaluation of aortic dissection. *Acad Emerg Med* 2004;11:397-400.
 28. Ohlmann P, Morel O, Radulescu B, Kindo M, Faure A, Billaud P, et al. D-Dimer in ruling out acute aortic dissection: sensitivity is not 100%. *Eur Heart J* 2008;29:828-9.
 29. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, Kröger K, von Birgelen C, Schmermund A, et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:804-9.
 30. Akutsu K, Sato N, Yamamoto T, Morita N, Takagi H, Fujita N, et al. A rapid bedside D-dimer assay (cardiac D-dimer) for screening of clinically suspected acute aortic dissection. *Circ J* 2005;69:397-403.
 31. Hazui H, Nishimoto M, Hoshiga M, Negoro N, Muraoka H, Murai M, et al. Young adult patients with short dissection length and thrombosed false lumen without ulcer-like projections are liable to have false-negative results of D-dimer testing for acute aortic dissection based on a study of 113 cases. *Circ J* 2006;70:1598-601.
 32. Wiegand J, Koller M, Bingisser R. Does a negative D-dimer test rule out aortic dissection? *Swiss Med Wkly* 2007;137:462.
 33. Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, Ehrlich MP, Endler G, Herkner H, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:3067-75.
 34. Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: a pooled meta-analysis. *J Emerg Med* 2008;34:367-76.
 35. Paparella D, Malvindi PG, Scerascia G, de Ceglia D, Rotunno C, Tunzi F, et al. D-dimers are not always elevated in patients with acute aortic dissection. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:212-4.
 36. Alshakarchi JS, Høst NB. D-dimer in acute aortic dissection. *Ugeskr Laeger* 2005;167:3194-5.
 37. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28-54.
 38. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003.
 39. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
 40. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363(9409):600-7.
 41. Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, Fanos V, Plebani M. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother* 2007;19 Suppl 2:35-8.
 42. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-52.
 43. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit*

Care Med 2001;164:396-402.

44. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.
45. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin

for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.

46. Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:34-41.