



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA**  
**COPEPTİN VE PRO-BNP DÜZEYLERİNİN**  
**İNCELENMESİ**

(Proje no:TTU-2013-4668)

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. Mehmet Tuğrul İNANÇ**

**Dr. Nebi CERİT**

**KAYSERİ-2014**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALİ**

**GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA  
COPEPTİN VE PRO-BNP DÜZEYLERİNİN  
İNCELENMESİ**

(Proje no:TTU-2013-4668)

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nebi CERİT**

**Danışman**

**Doç. Dr. Mehmet Tuğrul İNANÇ**

**KAYSERİ-2014**

**TTU-2013-4668 nolu bu proje Erciyes Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir. Bu projenin yürütülmesinde desteğini esirgemeyen BAP birimine ve her konuda yardımcı olan BAP birimi çalışanlarına, bu tezin yürütülmesinde emeğini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Mehmet Tuğrul İNANÇ ve Doç.Dr. Aysun ÇETİN'e sonsuz teşekkürler....**

T.C.  
ERCTVES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nebi CERİT'e ait "GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN  
HASTALARDA COPEPTİN VE PRO-BNP DÜZEYLERİNİN  
İNCELENMESİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ Anabilim  
Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 26/02/2014

Başkan *Abdullahhan Oğuzen*..... İmza *[Signature]*  
Üye *Ali Emin Güler*..... İmza *[Signature]*  
Üye *Mehmet Kalay*..... İmza *[Signature]*

## TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında yanımda olan ve asistanlık günlerimde beni sabırla destekleyen biricik eşime, mutluluk kaynağım oğluma;

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma;

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlık süresince gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı tüm kardiyojoloji çalışanlarına;

TEŞEKKÜRLER.....

**Dr.Nebi CERİT**

**Őubat 2014, KAYSERİ**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	vii
<b>ÖZET</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi .....	3
2.2. Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım .....	3
2.3. Göğüs Ağrısı Ayırıcı Tanısı .....	4
2.3.1. Pulmoner Emboli .....	4
2.3.2. Aort Diseksiyonu .....	5
2.4. Stabil Anjina Pektoris (Kararlı Anjina).....	6
2.5. Miyokard enfarktüsü yeni tanımı.....	8
2.6. Akut Koroner Sendromların Tanımı .....	9
2.7. AKS'ye Yaklaşım ve Risk Değerlendirmesi.....	10
2.8. Akut Koroner Sendrom Tipleri .....	11
2.8.1. NSTEMI-AKS (ST Elevasyonu Olmayan) .....	11
2.8.1.1. Unstabil Anjina Pektoris (Kararsız Anjina).....	11
2.8.1.2. NONSTEMI (ST Elevasyonu Olmayan MI) .....	12
2.8.2. STEMI (ST Elevasyonlu MI) .....	13
2.9. Kardiyak Belirteçler ve Akut Koroner Sendromda Rollerini.....	14
2.10.1. Troponinler .....	14
2.10.2. Total Kreatinin Kinaz ve İzoenzimleri .....	15

2.10.3. Miyogloblin.....	16
2.10.4. Laktat Dehidrogenaz.....	16
2.10.5. Copeptin.....	16
2.10.6. Pro-BNP.....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACC</b>	: American Collage of Cardiology
<b>AD</b>	: Aort Diseksiyonu
<b>AHA</b>	: Amerikan Heart Association
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>AS</b>	: Acil Servis
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>AVP</b>	: Arjinin Vazopressin
<b>BNP</b>	: Beyin(B-tip) Natriüretik Peptid
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CCS</b>	: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>CK-MB</b>	: Kreatin kinaz – Miyokardiyal Band
<b>cTnC</b>	: Cardiac Troponin C
<b>cTnI</b>	: Cardiac Troponin I
<b>cTnT</b>	: Cardiac Troponin T
<b>ÇKBT</b>	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DVT</b>	: Derin Ven Trombozu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ELISA</b>	: Enzim Linked Serum İmmunoassay
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GA</b>	: Göğüs Ağrısı



<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>KABG</b>	: Koroner arter bypass grafi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KYBÜ</b>	: Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>MI</b>	: Miyokard enfarktüsü
<b>MRG</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>NSGA</b>	: Nonspesifik Göğüs Ağrısı
<b>NSTEMI</b>	: ST Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü
<b>NT-proBNP</b>	: BNP' nin öncü hormonunun (proBNP) N-Terminal fragmanı
<b>NYHA</b>	: New York Heart Association
<b>PKG</b>	: Perkütan koroner girişim
<b>PTCA</b>	: Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
<b>PTE</b>	: Pulmoner Tromboemboli
<b>SAP</b>	: Stabil Angina Pectoris
<b>STEMI</b>	: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüs
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler hastalık
<b>TEE</b>	: Transözefageal Ekokardiyografi
<b>TTE</b>	: Transtorasik Ekokardiyografi
<b>USAP</b>	: Unstabil Anjina Pectoris
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: World Health Organization

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Göğüs ağrısında ayırıcı tanı .....	4
<b>Tablo 2:</b> Göğüs ağrısının klinik sınıflaması .....	7
<b>Tablo 3:</b> MI klasifikasyonu .....	9
<b>Tablo 4:</b> Grace risk skorlaması.....	11
<b>Tablo 5:</b> USAP'ta Braunwald sınıflaması.....	12
<b>Tablo 6:</b> MI lokalizasyonuna göre EKG bulguları.....	13
<b>Tablo 7:</b> Bazal Karakteristik Özellikler .....	25
<b>Tablo 8:</b> Gruplar arası bazal hemodinamik parametreler.....	26
<b>Tablo 9:</b> Gruplar arası transtorasik EKO parametreleri .....	27
<b>Tablo 10:</b> Grupların biyokimyasal parametreler ortalama değerleri.....	27

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil-1:</b> AVP'nin nörohipofizden salınımı.....	17
<b>Şekil-2:</b> Preprovazopressinin salınımı .....	17
<b>Şekil-3:</b> BNP'nin sentez ve sekresyonu.....	19
<b>Şekil-4:</b> Başvuruya göre hastaların gruplandırılması .....	23
<b>Şekil-5:</b> Grupların hasta dağılımı.....	24
<b>Şekil-6:</b> Grupların klinik öyküye göre dağılımı.....	26
<b>Şekil-7:</b> Copeptin, Pro-BNP ve Troponin değerlerinin karşılaştırılması.....	28
<b>Şekil-8:</b> STEMI ve NONSTEMI'de Copeptin düzeyi.....	28
<b>Şekil-9:</b> NONSTEMI ile USAP, SAP ve NKA arasındaki copeptin düzeyi ilişkisi .....	29
<b>Şekil-10:</b> STEMI ve USAP, SAP, NKA arasındaki Pro-BNP düzeyi.....	30
<b>Şekil-11:</b> Copeptinin troponin ile korelasyonu.....	30
<b>Şekil 12:</b> Copeptinin MI'da sensitivite ve spesifitesi .....	31
<b>Şekil-13:</b> Copeptin ve ciddi lezyon sayısı arasındaki korelasyon .....	31
<b>Şekil-14:</b> Pro-BNP ile EF arasındaki korelasyon .....	32
<b>Şekil-15:</b> Copeptin ile Pro-BNP arasındaki korelasyon .....	32

**GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA MİYOKARD  
ENFARKTÜSÜ TANISI İÇİN YENİ BİR BELİRTEÇ OLARAK COPEPTİN VE  
PRO-BNP DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**ÖZET**

**Giriş:** Göğüs ağrısı ülkemizde ve tüm dünyada sık karşılaşılan bir semptomdur. Göğüs ağrısı acil servislere başvurunun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda, kardiyak ve non-kardiyak çok sayıda hastalık bulunmaktadır. Akut koroner sendrom tanısını dışlayabilmek için seri kan ölçümleri gerekmektedir. Bu nedenle güvenilirliği yüksek, hızlı sonuç alınabilen yeni kardiyak biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz bu çalışmada troponin (+) ve (-) akut koroner sendrom hastalarında kan Copeptin ve Pro-BNP düzeyleri arasında bir fark olup olmadığını ve miyokard enfarktüsünün erken tanısında veya dışlanmasında kullanılabilirliğini araştırdık.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışmaya; Mayıs 2012- Temmuz 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesine 12 saat içerisinde tipik göğüs ağrısı olan 132 hasta alındı. Dışlama kriterleri nedeni ile 12 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 120 hasta 2 gruba ayrıldı. Grup 1 troponin (+) hastalardan; Grup 2 troponin (-) hastalardan oluşturuldu. Grup 1; STEMI ve NONSTEMI olarak altgruplara ayrıldı. Grup 2; USAP, SAP ve NKA (normal koroner arterler) olarak altgruplara ayrıldı. Hastalardan; CK, CK-MB, Troponin I, Pro-BNP ve Copeptin biyokimyasal parametreleri içinkan örneği çalışıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmanın sonucunda Grup 1’de ortalama Copeptin ve Pro-BNP düzeyi Grup 2’den belirgin yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). STEMI’de Copeptin düzeyleriNONSTEMI’den anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). MI’lı hastalardaCopeptin %91 sensitif, %79 spesifik olarak bulundu. Troponin ile Copeptin arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0,001$ ) ( $r=0,397$ ). Copeptin ile Pro-BNP arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0,001$ ) ( $r=0,307$ ). Pro-BNP ile ejeksiyon fraksiyonu arasında

negatif korelasyon saptandı ( $p<0,001$ ) ( $r=0.353$ ). Copeptin ile ciddi lezyon sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0,001$ ) ( $r=0.439$ ).

**Sonuç:** Copeptin troponin pozitif olan ve MI tanısı alan hastalarda %91 sensitif, %79 spesifik bulunmuştur. Copeptin strese yanıt olarak hızlı bir şekilde kana salınmaktadır. Bu nedenle göğüs ağrısı gibi bir stres durumunda erken dönemde kanda yüksek düzeyde saptanacaktır. Bu durumda göğüs ağrısı ile acil servislere başvuran ve akut koroner sendrom düşünülen hastalara copeptinin tek başına veya troponin ile kombine edilerek MI'nin erken tanısında veya dışlanmasında kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Göğüs ağrısı, Copeptin, Pro-BNP

**EXAMINATION OF COPEPTIN AND PRO-BNP LEVELS IN PATIENTS  
WITH CHEST PAIN AS A NOVEL MARKER FOR THE DIAGNOSIS OF  
MYCARDIAL INFARCTION**

**ABSTRACT**

**Aim:** Chest pain is a common symptom in our country and all over the world. Admission to the emergency department with chest pain constitute the vast majority. There are many cardiac and non-cardiac diseases in the differential diagnosis of chest pain. To exclude the diagnosis of acute coronary syndrome, serial blood measurements are required. Therefore, high reliability and faster resulting novel cardiac biomarkers are needed.

In this study we proposed, troponin (+) and (-) patients whether there is a difference between blood Copeptin and Pro-BNP levels and rule out of MI or early diagnosis of MI.

**Material and Method:** The study population consist of 132 patients with typical chest pain occured within 12 hours were enrolled prospectively at the Erciyes University School of Medicine from May 2012 - July 2013. 12 patients were excluded from the study. 120 patients were divided into 2 groups remaining. Group 1 consisted of patients with troponin (+). Group 2 consisted of patients with troponin (-). Group 1 was divided into subgroups as STEMI and NONSTEMI.

Group 2 was divided into the subgroups as USAP, SAP and NCA(normal coronary arteries). In order to evaluate the levels of biochemical parameters such as CK, CK-MB, troponin I, Pro-BNP and Copeptin, blood sample was obtained for one time from the patients.

**Results:** Copeptin and Pro-BNP levels were significantly different between Group 1 and Group 2 ( $p < 0,001$ ). Copeptin levels were significantly higher in STEMI groups than NONSTEMI ( $p < 0,001$ ). Copeptin was determined sensitivite %91 and specific %79 for the MI patients. Positive correlation was found between Copeptin and troponin levels ( $p < 0,001$ ) ( $r = 0.397$ ). Positive correlation was found between Copeptin and Pro-BNP

levels ( $p=0,001$ ) ( $r=0,307$ ). Positive correlation was observed between Copeptin and number of severe lesions ( $p<0,001$ ). Pro-BNP demonstrated negative correlation with the ejection fraction ( $p<0,001$ ).

**Conclusions:** Copeptin was determined sensitive %91 and specific %79 for the MI patients. Copeptin is released into the blood in response to stress. Thus; if a stress such as chest pain, high blood levels will be determined at an early stage. In this case admitted to the emergency department with chest pain and suspected acute coronary syndrome in patients Copeptin alone or in combination with troponin will be used for early diagnosis or exclusion of MI

**Key words:** Chest pain, Copeptin, Pro-BNP

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler tıptaki büyük ilerlemelere karşın, kararsız angina pektoris (USAP), ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsünü (STEMI) kapsayan, akut koroner sendromlar (AKS) tüm dünyada mortalite ve morbiditenin ana sebebidir. AKS'li hastaların %20'sinde, EKG değişikliğinin oluşmasında ve kardiyak enzimlerin yükselmesindeki gecikme nedeniyle tanı gecikir (1,2). Çalışmalar, acil servislere gelen AKS'li hastaların %4-6'sının doğru teşhis konulamaması sonucu acil servislerden yanlışlıkla taburcu edildiğini göstermiştir (3,4).

Kardiyak belirteçlerin kombine olarak ve seri ölçümlerle kullanılması halen geçerliliğini korumakta ancak daha erken cevap veren daha özgün ve hassas belirteçlerin ortaya çıkarılması için yoğun çalışmalar devam etmektedir. Yeni belirteçlerin kullanılması ile daha önce USAP olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde miyokard hasarı saptanmıştır (5). Yüksek riske sahip akut koroner sendromlu hastaların birçoğunda, miyokard nekrozu olmadığından, serum troponinleri ile bu hastaların belirlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle, AKS'li hastalarda miyokard hücre hasarını gösteren geleneksel belirteçlerden daha önce ya da bu belirteçlerin yükselmediği durumlarda; risk değerlendirmesi amacı ile hızlı ve kesin tanıyı sağlamaya yardımcı olacak, yeni kardiyak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Arjinin-vazopressin sistemi endojen stres cevabında rol oynayan önemli bir düzenleyicidir.



Copeptin arjinin-vazopressin prekürsörünün stabil derivasyonudur. Direkt olarak arjinin-vazopressin düzeyini yansıtır ve basit immünolümetrik yöntemle kolayca ölçülebilir (6,7).

Kardiyak iskemi BNP ve NT-ProBNP' nin salınımı için önemli bir tetikleyicidir. BNP ve onun öncü hormonunun N-terminal fragmanı (NT-ProBNP), AKS' li hastalarda risk değerlendirmesi için önemli biyokimyasal belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda B tipi natriüretik peptitler akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde de faydalı bir biyobelirteç olarak tanımlanmaktadır (8,9,10). Serum NT-ProBNP seviyelerinin hem sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde miyokardial hasarı olup olmadığını göstererek AKS'nin teşhisine olanak sağlayabileceği, hem de AKS geçirmiş olan olguların kısa ve uzun vadeli prognozlarında yol gösterici olabileceği bildirilmektedir.

Biz bu çalışmada kan Copeptin ve Pro-BNP düzeylerinin MI'ın erken tanısında veya dışlanmasında yeni kardiyak bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını araştırmayı planladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi**

Visseral ve somatik afferent ağrı liflerinin uyarılması iki farklı ağrıyı oluşturmaktadır. Pariyetal plevra ve dermis somatik ağrı lifleri tarafından innerve edilirken, bu ağrı liflerinden kaynaklanan ağrı iyi lokalize edilip, kolay tanımlanır ve daha keskin hissedilir. Visseral ağrı lifleri; visseral plevra, kan damarları, kalp ve özefagus gibi iç organlarda bulunurlar.Visseral ağrı sıklıkla rahatsızlık hissi,ağırılık veya sızlama şeklinde tanımlanır ve visseral liflerden kaynaklanan ağrının tanımlanması ve lokalize edilmesi zordur. Cins,yaş, eşlik eden hastalıklarda, ilaçlar, alkol, çok sayıda fizyolojik, psikolojik ve kültürel faktörler ağrının algılanmasını ve tarif edilmesini etkilemektedir.

### **2.2. Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım**

Akut göğüs ağrısı (GA) ile başvuran hastalarda ilk yaklaşımda yaşamı tehdit eden nedenleri saptamak ve hızlı, dikkatli müdahale ederek mortalite ve morbiditeyi önlemek gerekmektedir. Amaç; çok kısa süre içerisinde hastaların havayolu, solunum ve dolaşım kontrolünün ardından vital bulgularının alınmasının, kardiyak monitorizasyonlarının, damar yolu girişimlerinin, oksijen tedavisinin ve 12 kanallı ilk EKG'lerinin çekilmesinin tamamlanmasıdır. Bunun ardından göğüs ağrısına odaklı kısa bir hikâye alınmalı (GA'nın özellikleri, eşlik eden semptomları ve kardiyopulmoner hastalık öyküsü) ve kardiyak, pulmoner ve vasküler kısa fizik muayene ile hayatı tehdit eden durum varlığı araştırılmalıdır. Hastanın ilk değerlendirilmesinde hayatı tehdit eden bir durum saptanmazsa, daha ayrıntılı anamnez alınmalı ve ayrıntılı fizik muayene

yapılmalıdır. Bunların sonucunda oluşan ön tanılara uygun laboratuvar testleri ve diğer diagnostik testler kullanılmalıdır.

### 2.3. Göğüs Ağrısı Ayırıcı Tanısı

Göğüs ağrısı yakınmasına neden olan pek çok hastalık durumu vardır. Ayırıcı tanıda kullanılabilecek birçok teste rağmen göğüs ağrısı hekimleri oldukça zorlayan bir şikâyettir. Göğüs ağrısına neden olabilecek hastalıklar Tablo 1’de verilmiştir (11).

**Tablo-1:** Göğüs ağrısında ayırıcı tanı

<b>Kardiyak</b>	<b>Pulmoner</b>	<b>Hematolojik</b>	<b>Vasküler</b>	<b>Gastrointestinal</b>	<b>Ortopedik</b>
Miyokardit	Pulmoner Emboli	Orak hücreli anemi	Aort diseksiyonu	Özafagus spazmı	Servikal diskopati
Perikardit	Pulmoner infarktüs		Aort anevrizması	Özafajit	Kaburga kırığı
Myoperikardit	Pnömoni		Aort koarktasyonu	Peptik ülser	Kas hasarı/ inflamasyonu
Kardiyomyopati	Pnömotoraks		Serebrovasküler hastalıklar	Pankreatit	Kostokondrit
Valvüler Hastalıklar				Kolesistit	

#### 2.3.1.Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve dallarının çeşitli maddelerin yerleşmesi ile tıkanması sonucunda ortaya çıkan klinik durumdur. En sık olarak sistemik venlerden kopan bir trombüsün pulmoner arteriyel yatağı kısmen ya da tam olarak tıkanması sonucu meydana gelir. Ayrıca travma sonucu oluşan doku parçacıkları, yağ damlacıkları, amnion sıvısı, parazitler, tümör veya enfekte trombüsler ve venöz sisteme girmiş herhangi bir yabancı cisim de PTE’ye yol açabilir (12).

PTE, Amerika Birleşik Devletleri’nde 1/1000’den yüksek insidansa sahiptir. Tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde mortalite oranı %15’ten fazladır. Saptanmış olan bu risk faktörleri ve çalışmalara rağmen PTE ve DVT’si olan hastaların yarısında, altta yatan ve emboliye zemin hazırlayan faktör tespit edilememektedir (13). PTE’de en sık görülen

linik durum açıklanamayan dispne veya taşikardidir. Şok veya senkop, gallo ritmi, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinin artışı sıklıkla masif PTE'yi akla getirmekle birlikte plöretik ağrı, öksürük ya da hemoptizi küçük segmental veya subsegmental damarları tutan PTE ile ilişkilidir. Masif PTE'de; pulmoner arter sisteminin en az %50'si tıkanmıştır. Pıhtı çoğunlukla iki taraflıdır. Kardiyojenik şok, akut sağ kalp yetmezliği, senkop ve ciddi nefes darlığı görülür. Submasif PTE'de; normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır. PTE tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Biyokimyasal testler içinde fibrin yıkım ürünlerinden D-dimer ölçüm testi en önemlisidir.

PTE'den şüphelenilen hastaların hikayeleri, fizik muayene bulguları, semptomları ve taşıdıkları risk faktörlerinden faydalanılarak puanlandırıldıkları ve bunun sonucunda düşük, orta ve yüksek klinik olasılıklı olarak sınıflandırıldıkları skorlama yöntemleri mevcuttur. Bu amaçla iki skorlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan ilki; Well skorlaması olup, "Canadian" skorlaması olarak da bilinir. İkinci skorlama ise modifiye Geneva skorlamasıdır (14,15). Hızlı risk sınıflaması yapılmalı, tedavi ona göre düzenlenmelidir. Destek olarak oksijen verilmeli, ağrı kontrolü sağlanmalı, gerekiyorsa inotropik destek sağlanmalı ve mekanik ventilasyon için hazır olunmalıdır.

### **2.3.2.Aort Diseksiyonu**

Aort diseksiyonu (AD), kan basıncı ve aort duvarının yapısal anomalileri başta olmak üzere çeşitli mekanizmaların ortak katkısıyla aort intimasında meydana gelen yırtık sonucu aortun tunica medyasının ayrılması ve kanın aort duvarının içine dolması olarak tarif edilir. DeBakey ve arkadaşlarına göre, aort diseksiyonu başlangıcından itibaren ilk 14 gün akut diseksiyon, 14 gün - 2 ay arası dönemde subakut diseksiyon, 2 aydan sonra ise kronik diseksiyon olarak adlandırılır. Tanı konamaması veya tıbbi tedaviye başlanamaması halinde mortalitenin ilk 14 günde %80-90, ilk birkaç günde ise saat başına %1-3 arttığı gösterilmiştir. Aort diseksiyonu görülme oranı erkeklerde, kadınlara göre 2 ile 5 kat arası fazladır.

Aort diseksiyonunun sınıflaması, tutulan segmenti referans alan iki farklı sistem ile yapılır. DeBakey sınıflamasında Tip-1 diseksiyonlar çıkan aorta, arkus aort ve inen aortu

kapsayan diseksiyonlardır. Tip-2 diseksiyonlar çıkan aorttan köken alıp çıkan aorta sınırlı olan lezyonlardır. Tip-3 diseksiyonlar inen aorttan köken alarak distale doğru ilerlerler. Tip-3 diseksiyonlar kendi içinde abdominal aorta uzanıp uzanmamalarına göre a ve b olarak ayrılırlar.

Stanford sisteminde ise diseksiyonlar ikiye ayrılır: Tip-A diseksiyonlar inen aortun etkilenip etkilenmemesine bakılmaksızın çıkan aort ve arkus aortu kapsayan diseksiyonlardır. Tip-B diseksiyonlar sol subklavian arterin distalinden başlayıp inen aortu etkileyen diseksiyonlardır (16). Akut aort diseksiyonuyla başvuran hastaların büyük bölümü ani başlayan yırtılır tarzda bir göğüs ağrısı tarif ederler. Aort diseksiyonu ile gelen olguların yaklaşık 2/3'ü proksimal segmenti yani asendan ve arkus aortayı ilgilendirmekte, 1/3'ünde ise distal tutuluş yani desendan ve torakoabdominal aortu ilgilendirmektedir. BT, günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT'nin duyarlılığı %95'in üzerinde olup özgüllüğü %85-100 arasında değişir (17).

Akut aort diseksiyonunda tanı konduktan sonra hızlıca cerrahi karar verilmelidir. Fakat cerrahi öncesi medikasyonda hem hastayı operasyona hazırlama ve cerrahiden daha fazla yarar sağlanması açısından önemlidir. Arteriyel kan basıncının hızlı olarak kontrol edilmesinde vazodilatör ajanlar ve beta blokerler oldukça faydalıdır. Beta blokerler aort diseksiyonunda kanbasıncı kontrolünde yaygın olarak kullanılır.

#### **2.4.Stabil Anjina Pektoris (Kararlı Anjina)**

Kararlı angina, tipik olarak efor veya duygusal stresle ortaya çıkan ve istirahat ya da nitrogliserinle geçen, göğüs, çene, omuz, sırt ya da kollarda ağrı hissedilen bir klinik sendromdur. Bu terimi, sendromun miyokard iskemisine atfedilebildiği vakalarla sınırlandırmak olağansa da, özofagus, akciğerler ve göğüs duvarındaki hastalıklar da tümüyle aynı semptomlara neden olabilmektedir.

Her iki cinsiyette angina prevalansı yaşla birlikte hızla artmakta, 45-54 yaşlarındaki kadınlarda %0.1-1'den, 65-74 yaşta kadınlarda %10-15'e, 45-54 yaşlarındaki erkeklerde %2-5'ten, 65-74 yaşlarındaki erkeklerde %10-20'ye çıkmaktadır. Buna göre, çoğu

Avrupa ülkesinde genel nüfusun her bir milyonunda 20 ile 40 bin kişide angina bulunduğu hesaplanabilir.

Miyokard iskemisiyle ilişkili rahatsızlığın (angina pectoris) özellikleri ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır ve dört kategoride ele alınabilir: yeri, özelliği, süresi ve eforla ilişkisi ve ortaya çıkartan ve rahatlatan diğer faktörler. Göğüs ağrısı klinik sınıflaması Tablo-2’de yapılmıştır.

**Tablo-2:** Göğüs ağrısının klinik sınıflaması

Tipik angina (kesin)	Aşağıdaki özelliklerden üçü bulunur. Karakteristik kalite ve süreli substernal göğüs ağrısı Eforla ya da duygusal stresle ortaya çıkar İstirahat ve/veya GTN ile geçer
Atipik angina (olası)	Yukarıdaki özelliklerden ikisi vardır
Kardiyak olmayan göğüs ağrısı	Yukarıdaki özelliklerden biri vardır veya hiçbiri yoktur

**Görüntüleme Yöntemleri:** En yerleşik stresli görüntüleme teknikleri ekokardiyografi ve perfüzyon sintigrafisidir. Stresle görüntüleme tekniklerinin, geleneksel egzersiz EKG testine göre obstruktif koroner arter hastalığını saptamada daha üstün tanısal performansı, iskemi alanlarının yerini ve miktarını belirleyebilme yeteneği, istirahat EKG’sinde anormallikler bulunduğu veya hasta egzersiz yapamadığında tanısal bilgiler sağlama yetisini de içeren birkaç avantajı söz konusudur. Kararlı angina tanı koyma amacıyla koroner anjiyografi şu durumlarda uygulanır.

- Şiddetli kararlı angina (Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırması Sınıf 3 veya üzeri), özellikle semptomlar tıbbi tedaviye yeterli yanıt vermiyorsa, test öncesinde hastalık olasılığı yüksek olan hastalar
- Kardiyak arrest geçirip sağ kalanlar
- Ciddi ventriküler aritmileri bulunan hastalar
- Daha önce miyokard revaskülarizasyonu (PKG, KABG) uygulanan, erken olarak orta şiddette-şiddetli angina pectoris yinelemesi görülen hastalar

## 2.5.MYOKARD ENFARKTÜSÜ YENİ TANIMI

3.uluslararası MI tanımı ESC 2012 kılavuzunda yayınlanmıştır.

**AKUT MI KRİTERLERİ:**Akut MI terimi; klinik olarak akut miyokardiyal iskemiye eşlik eden miyokardiyal nekroz kanıtı varlığında kullanılmalıdır.Bu koşullar altında aşağıdakilerden herhangi biri MI tanımını karşılar.

1-Kardiyak biomarkerlerde(tercihen troponin ve en az bir değer üst referans limitin (99 persentil) üzerinde olacak) bir artış ve/veya düşme ile aşağıdakilerden enaz birinin varlığında;

a)İskemik semptom

b)Yeni veya yeni varsayılan önemli ST-T dalga değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu(LBBN)

c)EKG’de patolojik Q dalgaları gelişmesi

d)Görüntüleme yöntemleri ile yeni gelişen canlı miyokard dokusu kaybı veya duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi

e)Anjiografi veya otopsi ile intrakoronar trombüsün tanımlanması

2-Miyokardiyal iskemiye düşündürülen semptomlar ile birlikte ölüm gerçekleşti ve yeni gelişen EKG değişiklikleri veya LBBN varlığında(fakat ölüm kardiyak biomarkerlerin elde edilmesinden veya yükselmesinden önce gerçekleşti ise)

3-PCI ile ilişkili MI; troponin değerinin normal bazal değere göre üst referans limitinin üzerinde 5 kat artması veya normalden yüksek( stabil veya düşme eğiliminde) olan troponin değerinde %20’den fazla artış ve buna ek olarak; İskemik semptom , yeni veya yeni varsayılan önemli ST-T dalga değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu(LBBN), EKG’de patolojik Q dalgaları gelişmesi, görüntüleme yöntemleri ile yeni gelişen canlı miyokard dokusu kaybı veya duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi, görüntüleme yöntemleri ile yeni gelişen canlı miyokard dokusu kaybı veya duvar hareket bozukluğunun gösterilmesinden birinin olması

4-Stent trombozu ile ilişkili MI;koronar anjiografi veya otopsi ile miyokardiyal iskeminin kanıtlandığı ve kardiyak biomarkerlerde URL’nin üzerinde artma ve/veya düşmenin saptandığı enaz bir değer varlığında

5-CABG ile ilişkili MI; troponin değerinin normal bazal değere göre üst referans limitinin üzerinde 10 kat artması ve buna ek olarak;yeni patolojik Q dalgası veya LBBN,anjiyografik olarak yeni greft veya nativ koroner oklüzyonun gösterilmesi veya canlı miyokard dokusunun yeni gelişen kaybı / yeni gelişen duvar hareket bozukluğundan birinin olması olarak tanımlanır.

**GEÇİRİLMİŞ MI KRİTERLERİ:**Aşağıdakilerden herhangi biri geçirilmiş MI tanısını karşılar.

1-Önceki MI'a ait patolojik bulgular

2-Patolojik Q dalgası ile birlikte veya değil noniskemik nedenlerin dışlandığı semptomlar

3-Noniskemik nedenlerin yokluğunda azalmış canlı miyokard dokusunun bölgesel kaybının görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi olarak tanımlanır.

MI'a neden olabilecek çeşitli mekanizmalar mevcuttur.Bunlar klinik,patolojik ve prognostik olarak çeşitli farklılıklar gösterirler.Bunun için MI'ın uluslararası klafikasyonu tanımlanmıştır.(Tablo-3)

**Tablo-3: MI'ın klasifikasyonu**

**Tip 1:**

Plak erozyonu, rüptürü, fissürü ve diseksiyonu gibi primer koroner olay sonucu oluşan iskemi nedeni ile olan spontan miyokard infarktüsü

**Tip 2:**

Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipertansiyon, hipotansiyon gibi oksijen ihtiyacının arttığı veya dokuya gelen oksijen miktarının azaldığı durumlarda oluşan iskemi sonucu gelişen miyokard infarktüsü

**Tip 3:**

Ölümün kan alınmadan veya kardiyak biyomarkerların, kanda ortaya çıkmasından daha önce olduğu, genelde miyokard iskemisine ait semptomların, yeni olduğu kabul edilen ST elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğunun eşlik ettiği veta koroner anjiografi veya otopside taze trombüs varlığının saptandığı, kardiyak arresti de içeren, ani beklenmedik ölüm

**Tip 4a:**

Perkutan koroner girişim ile ilişkili miyokard infarktüsü

**Tip 4b:**

Anjiografi veya otopsi ile gösterilebilen stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü

**Tip 5: Koroner arter by-pass grefti ile ilişkili miyokard infarktüsü**

**2.6.Akut Koroner Sendromların Tanımı**

AKS tanım itibarıyla, koroner artere kan akımının azalması sonucu miyokardiyal iskeminin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade etmektedir. Akut koroner sendrom; kararsız anjina (USAP), ST elevasyonlu MI (STEMI), ST elevasyonu olmayan MI (NSTEMI) ve ani iskemik ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içermektedir. Bugün, gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan ölüm nedeni;



koroner arter hastalığı (KAH)'dır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.300.000 kişi NONSTEMI veya USAP tanısı ile, 350.000 kişi de STEMI tanısı ile hastanelere yatırılmaktadır.

AKS yol açtığı yatış oranının yüksekliği ve işgücü kaybı, morbidite ve mortalite nedeniyle günümüz toplumunun en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. % 4–6 oranında MI'lı hasta acil servislerden (AS) gönderilmemesi gerektiği halde taburcu edilmektedir. Yanlış tanı ile evine gönderilen MI'lı hastaların mortalitesi ise % 26'dır (18,19). Hastane kayıtlarından elde edilen veriler NSTEMI-AKS'nin STEMI-AKS'den daha sık görüldüğünü göstermektedir (20).

### **2.7.AKS'ye Yaklaşım ve Risk Değerlendirmesi**

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Fizik muayenenin önemli bir hedefide göğüs ağrısı yapan; iskemiye bağlı olmayan kalp bozukluklarının (örn; aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenlerinin (örn; akciğer embolisi, pnömotoraks, pnömoni, plevral effüzyonu) dışlamaktır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir.

İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) EKG çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır (21). NSTEMI-AKS'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (22).

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. Kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE (Tablo-4) ve TIMI risk skorları kullanılmaktadır. Doğrudan karşılaştırmalara dayanan GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır. TIMI risk skorunun kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre

daha düşüktür (23,24). Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasında yatmaktadır (25).

**Tablo-4:** Grace risk skoru

<b>Risk Kategorisi</b>	<b>GRACE risk skoru</b>	<b>Hastane-İçi Ölüm</b>		
<b>Düşük</b>	≤108	<1		
<b>Orta</b>	109–140	1–3		
<b>Yüksek</b>	>140	>3		
		<b>Tavsiye</b>		
<b>Risk Derecelendirmesi</b>		<b>Sınıf</b>	<b>Kanıt</b>	<b>Ref.</b>
Prognoz için risk skorlamaları (GRACE)		I	B	I

## **2.8.Akut Koroner Sendrom Tipleri**

### **2.8.1.NSTE-AKS(ST Elevasyonu Olmayan)**

AKS kliniği olan, fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar USAP veya Q dalgasız MI'dır. EKG' de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitrogliserinle geçebilen ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş MI bulgusu ve sol dal bloğu örneği olabilir. USAP veya Q dalgasız MI' lı hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca yaklaşık % 10' dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS' lilerin yaklaşık % 35-50' si medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemiyle karşılaşabilir.

#### **2.8.1.1.Unstabil Anjina Pektoris (Kararsız Anjina)**

20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anjinası olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden “infarktüs öncesi angina”, “ akut koroner yetersizliği”, “gittikçe şiddetlenen anjina” olarak tarif edilen tabloların tümü günümüzde, USAP içinde yer almaktadır. USAP' ın tanımlanmasında en fazla kabul gören sınıflandırma, hastalığın şiddetine, klinik durumuna, tedavi yoğunluğuna ve EKG değişikliklerine göre inceleyen “Braunwald sınıflaması” dır(Tablo-5).

**Tablo-5:** USAP'ta Braunwald sınıflaması

<b>1. Şiddetine Göre</b>	a) Klas I: Yeni başlayan şiddetli anjina b) Klas II: Son ay içinde istirahat anjinası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok. c) Klas III: Son 48 saat içinde olan istirahat halinde anjina
<b>2. Klinik Duruma Göre</b>	a) A (sekonder anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut b) B (primer anjina): Myokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok c) C (postinfarkt anjina): AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina
<b>3. Tedavi Yoğunluğuna Göre</b>	a) Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina b) Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina c) İntravenöz nitrat dahil maksimal antisemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar

### **2.8.1.2.NONSTEMI (ST Elevasyonu Olmayan MI)**

MI' ın klinik belirtilerinin olduğu ve buna miyokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak EKG' de patolojik Q dalgalarının bulunmadığı MI tipini tanımlamak için kullanılır. Nekrozun subendokardiyal bölgede sınırlı kalması yani transmural olmaması, EKG' de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine sebep olur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılmakta olan non-transmural veya subendokardiyal MI gibi tanımlar yerine bugün Q dalgasız MI deyimini tercih edilmektedir. Q dalgasız MI tablosu, trombusun koroner arteri tamamına yakın tıkadığı, ancak kısa sürede kendiliğinden veya tedavi ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. Q dalgasız MI' lı olguların % 13' ünden azında tam tıkanmaya neden olan trombus saptanmıştır. Q dalgasız MI vakaları tüm infarktüs olgularının yaklaşık % 30-50' sini meydana getirmektedir.

## 2.8.2.STEMI (ST Elevasyonlu MI)

Olguların çoğunda STEMI'ne majör koroner arterlerden birinin tıkanması neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akımındaki azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak ayrılması sonucu tıkaçıcı trombüs oluşmasına bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon da bir ölçüde bulunabilir. Daha seyrek olarak, endotel çeperindeki yüzeysel bir erozyona bağlı trombüs oluşabilir. STEMI'nin sirkadyen değişkenlik göstermesi ve sabahın erken saatlerinde daha sık görülmesi, beta-adrenerjik uyarı (vasküler tonus ve kan basıncı artışı), kanda hiperkoagülabilitate ve trombosit hiperreaktivitesinin ortak etkisiyle açıklanabilir. Fiziksel ve duygusal stres gibi sempatik uyarı ve vazokonstriksiyonda artışla bağlantılı aktivitelerde plak yırtılmasını ve koroner trombozu tetikleyebilir. Tam koroner arter tıkanmaya bağlı miyokard nekrozu 15–30 dakika süren şiddetli iskeminin ardından gelişmeye başlar ve zamana bağlı bir biçimde endokarddan subepikarda doğru ilerler. Birincil perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastaların yaklaşık %25–30'unda ilk anjiyografide enfarktla ilişkili arterin açık olduğu saptanır (26). Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede muazzam bir düşüş gerçekleşmiştir. Miyokard enfarktüsü segmental bir hastalık olup üç büyük koroner damar veya kollarından sadece birinin total oklüzyonuyla gelişir. Bu oklüzyona göre klinik sınıflaması yapılır (Tablo-6). İlk tıbbi temas(İTT) sonrası mümkün olduğunca çabuk monitörizasyon yapılmalı, 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir.

**Tablo-6:** MI lokalizasyonuna göre EKG bulguları

Enfarktüs Lokalizasyonu	EKG Değişikliği
Anteroseptal	V1–3
Anteroapikal	V2–4
Lateral	D1. aVL. V6
Yüksek Lateral	D1. aVL
Anterolateral	D1. aVL. V3–6
Yaygın Anterior	D1. aVL. V1–6
İnferior	D2, D3 ve Avf
Posterolateral	D2, D3, aVF + V5–6
Sağ Ventrikül	V1, V3R, V4R
Posterior	V1–2 (ST depresyonu)

## **2.9.Kardiyak Belirteçler ve Akut Koroner Sendromda Roller**

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküler yapı, lenfatikler ile dolaşıma geçerler. Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” denir. Optimal bir özgünlük için; biyokimyasal belirteçlerin myokartta yüksek oranda bulunması, buna karşılık başka dokuda ve serumda hiç bulunmaması gerekir. Bu belirleyicilerin dolaşımda görülme hızı ve zamanları, hücre içi lokalizasyonları, molekül ağırlıkları, lokal mikro dolaşım, kandan eliminasyon hızları gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Proteinin hücre içindeki yerleşimi miyokardiyal hasar sonrası dolaşıma katılım hızını etkiler. Bu nedenle hücre içerisinde serbest halde bulunan sitozolik proteinler, miyositlerdeki hasarı takiben dolaşımda daha erken belirir ve daha erken pik değerine ulaşır (27,28).

Miyokardiyal proteinin kardiyomiyosit, kardiyak interstisyum ve kandaki konsantrasyon farkı ne kadar çoksa hasar sonrası geçirgenliği artmış plazma membranından dolaşıma geçmesi de o kadar hızlı olmaktadır. Buna karşılık bağlı olarak bulunan proteinlerin dolaşıma geçmeleri için önce hücre içinde proteoliz ile serbestleşmeleri gerekir. Bu nedenle sitozolik proteinlere göre kana geçme hızları daha yavaştır ve pik değerine daha geç ulaşırlar (27,28,29).

### **2.10.1.Troponinler**

Troponinler sadece çizgili kaslarda bulunur ve çizgili kasın kalsiyuma bağlı kasılma sürecinin regülasyonunda rol oynar. Üç çeşit kardiyak troponin mevcuttur: kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin C (cTnC)

- Troponin C, Ca<sup>++</sup>'u bağlayan komponent
- Troponin I aktine bağlanan, aktomyozin ATP'azı inhibe ederek aktin miyozin etkileşimini engelleyen komponent
- Troponin T ise tropomyozine bağlanarak troponin kompleksini ince flamene bağlayan komponent

Kardiyak spesifik troponinler (cTnT ve cTnI) normalde sağlıklı bireylerin serumlarında bulunmadığından minimal yükselmeler bile anormal olarak kabul edilir ve minimal miyokardiyal nekrozu tespit etmeye olanak sağlarlar (30). Kalp kası hasarından 4-8 saat sonra yükselmeye başlayan troponinler, 12-24 saatler arasında en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır. cTnT dolaşımında 10-14 gün süre ile yüksek saptanırken, cTnI de görülen yüksek değerler 5-7 gün kadar devam etmektedir. Klinik sensitivitelevlerinin yüksek olması; kalp dokusunda diğer belirteçlere kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır. Spesifisitelevlerinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Troponin yüksekliği süresi ve enfarkt büyüklüğü, enfaktın tipi ve terapinin tipi arasında bir ilişki bulunmamaktadır (31).

### **2.10.2.Total Kreatinin Kinaz ve İzoenzimleri**

Kreatin kinaz, herbiri 43.000 dalton ağırlığında iki monomerden oluşan bir enzimdir. Elektroforetik yöntemle 3 izoenzimi tanımlanmıştır.

1- MM izoenzimi: İskelet kası ve miyokardda

2- MB izoenzimi: Çoğunluğu miyokardda, %1–3 iskelet kasında

3- BB izoenzimi: Beyin ve böbreklerde bulunur.

Normal miyokardın CK-MB aktivitesi ise iskelet kasıyla aynıdır. Bu nedenle tanısal duyarlılığı düşüktür. CK-MB ölçümleri miyokard hasarı için spesifik olmakla birlikte iskelet kasında yaklaşık %3 oranında CK-MB izoenzimi de bulunabilmektedir.

CK-MB aktivitesi kardiyak hasarda CK-MB kütle ölçümüne göre daha özgün ve daha duyarlı bulunmuştur. MI da göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 4–10 saat içinde yükselmesi ve miyokard hasarına daha özgün olması geçmişte MI' da CK-MB'nin altın standard olmasını sağlamıştır. CK-MB pik serum değerlerine 24 saatte yükselir ve 2-3 gün içinde normale döner. Bu nedenle 4–6 saatte bir kardiyak enzim takibi yapılması uygun yaklaşımdır. Birçok durumda da serum CK-MB değerleri yükselmektedir (kas hastalıkları, travma, renal klerensin düşük olduğu durumlar, peripartum evre, bazı

akciğer, tiroid ve prostat tümörleri, vb.). CK-MB kalbe özgün olmayıp, ideal bir belirteç değildir.

### **2.10.3.Miyogloblin**

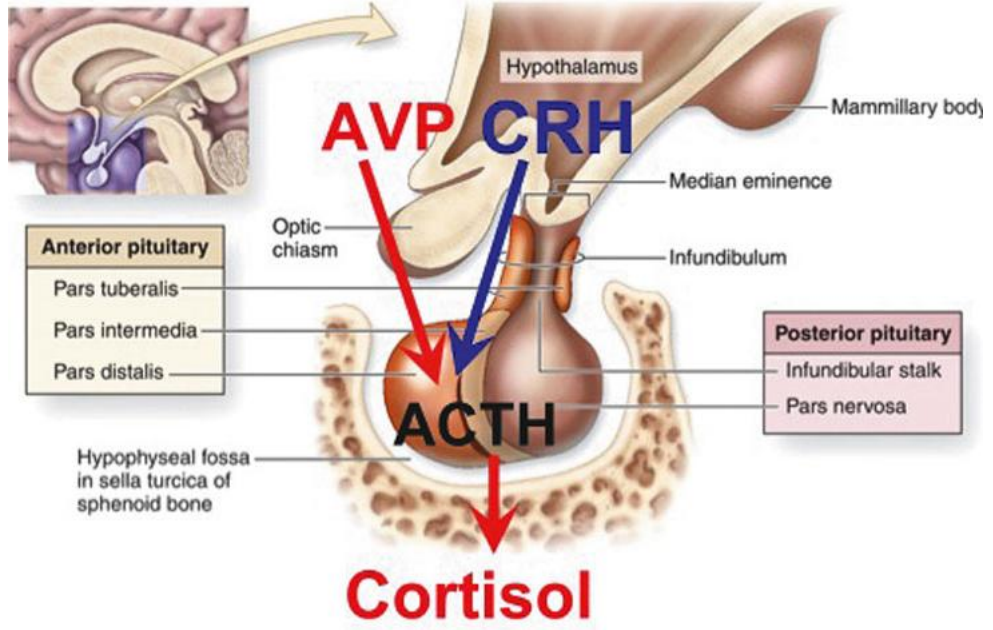
Miyogloblin, 153 aminoasitten oluşan ve merkezinde hem grubu içeren tek zincirli bir protein olup molekül ağırlığı 16700 dalton büyüklüğündedir ve kas hücrelerine oksijen taşır. Kalp ve iskelet kaslarında bulunur. Kalbe spesifik değildir fakat nekrotik miyokardiyumda CK-MB'den daha erken salınır ve 2 saat içinde dolaşımda artar. Hızla böbreklerden atılır ve 24 saat sonra normal seviyelerine döner. Bu nedenle nondiyagnostik EKG'si olanlarda, göğüs ağrısının ilk 4-8 saatinde miyogloblin yüksekliği diğer belirleyicilerle kombine edilmedikçe Mİ lehine yorumlanmamalıdır. Kardiyak spesifik troponinler göğüs ağrısının ilk 6 saatinde yükselmeyebilirler. Kardiyak spesifik olmaması ve maliyetinin yüksekliği, miyogloblinin yaygın kullanımını engellemektedir.

### **2.10.4.Laktat Dehidrogenaz**

Laktat dehidrogenaz, CK enzimi gibi kalp dışında böbrekler, eritrositler, beyin, mide ve iskelet kasında yaygındır. LDH'nin 5 izoenzimi vardır, bunlardan LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri miyokard iskemisi tanısında kullanılır. Serum total LDH aktivitesi göğüs ağrısı başladıktan 8-12 saat sonra yükselir, 24-48 saat sonra zirve değerine ulaşır, yedi gün veya daha uzun süre yüksek kalır. Aktivitedeki artış genellikle referans değerinin üst sınırınının 3-4 katı olmakla birlikte 10 katı kadar da olabilir.

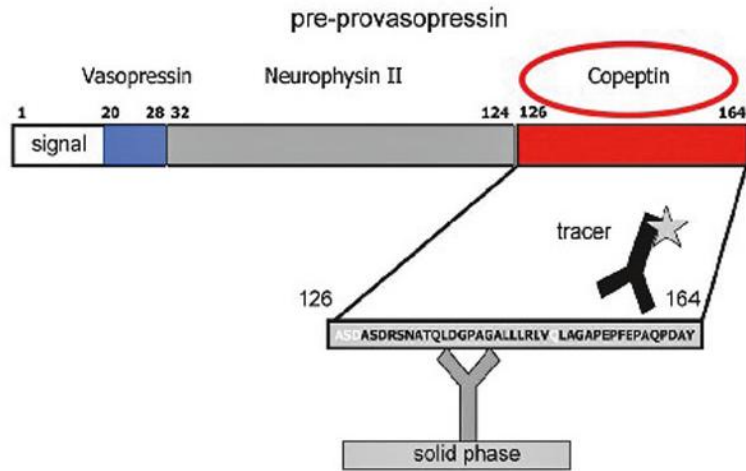
### **2.10.5.Copeptin**

Arjinin vazopressin (AVP) ilişkili glikopeptit olarak bilinen copeptin ilk olarak 1972 yılında Holverda tarafından tanımlanmıştır. Copeptin AVP prekürsörünün C-terminal parçasıdır ve 39 aminoasit uzunluğunda glikolize, lösinden zengin çekirdek segmenti olan bir peptiddir (Şekil-1).



Şekil-1: AVP'nin nörohipofizden salınımı

Copeptin AVP ile birlikte sinyal peptid, AVP, nörofizin II ve copeptidten oluşan preprovasopressin olarak adlandırılan 164 amino asitlik prekürsörden elde edilir (6)(Şekil 2). Boyut çıkarma kromatografide moleküler ağırlığı 5 kDa'dur (32).



Şekil-2: Preprovasopressinin salınımı

Copeptinin fizyolojik fonksiyonlarından birisi, AVP'nin dolaşıma salınmadan önce doğru yapısal oluşumuna destek olmaktır. Copeptin inaktif hormonların oluşumunu



azaltan ve aktif hormonların oluşumunu artıran kalneksin-kalretikülin sistemi ile etkileşir (7). Copeptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C’de 14 gün stabil kalabilir (7,33). Copeptin vazopressinle eş zamanlı olarak posterior hipofizden salgılanır ve dolaşımdaki vazopressin miktarını gösterir fakat copeptin plazma ve serumda daha stabildir. Volüm bozukluğunda copeptin seviyesinde vazopressinle benzer değişiklikler tespit edilmiştir. Sağlıklı kişiler ve durumu kritik hastalarda copeptin ile vazopressin seviyeleri arasında direkt ilişki tespit edilmiştir. Son 2 yılda copeptin pnömoni, kalp yetmezliği, hemorajik ve septik şok gibi birçok farklı hastalıkta tanısal ve prognostik faktör olarak araştırılmıştır ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği tespit edilmiştir (7). Diabetes insipidus copeptinin tanıda en fazla kullanılan endikasyonlarından biridir. Sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya kalp ameliyatı sonrası yoğunbakıma alınan hastalarda ilk 24 saatte plazma copeptin seviyelerinin normal sağlıklı kişilere göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (34).

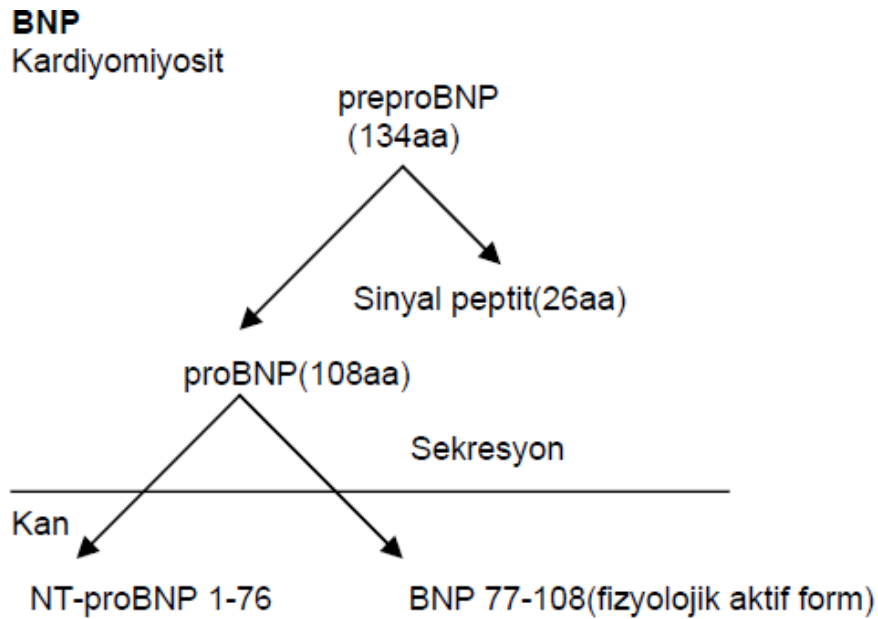
Copeptin AVP prekürsörünün stabil bir parçasıdır. Copeptin ölçümleri rutin uygulamalarda direkt tespit edilemeyen AVP’nin plazma konsantrasyonlarını yansıtan ve klinikle ilişkisi olan bir biyogöstergedir. Özellikle vazopresinerjik sistem bozukluğuna yol açan primer (örneğin elektrolit bozukluğu) veya sekonder (örneğin kardiyovasküler bozukluklar, kronik kalp yetmezliği, sepsis) hastalıkların patogenezini açıklamada faydalı olabilir.

#### **2.10.6.Pro-BNP**

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial / A tipi Natriüretik peptid (ANP), Brain / B tipi Natriüretik peptid (BNP), C tipi Natriüretik peptiddir (CNP). Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP’yi kodlar. BNP’nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP’nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda miyokartta bulunur. Natriüretik peptitler (NP) prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar.

NP'ler; aşırı su ve tuz tutulmasına, vazokonstriktör peptitlerin sentezlenmesine ve damar gevşemesine neden olurlar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler; periferde ise glomerül filtrasyon hızı, diürez ve natriürez arttırıp, sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut volüm yüklenmelerinde kalbi korurlar.

Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR' yi (Glomerül filtrasyon hızı) arttırırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını artırır. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar (35). BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP' nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Myosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminositten oluşur (Şekil-3). Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır.



**Şekil-3:** BNP'nin sentez ve sekresyonu

Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç ile doğru orantılı olarak artar. Pro-BNP, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece; BNP konsantrasyonları, ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler

genişleme ve basınç artışı olduğunda Pro-BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP' ye parçalanır.

Pro-BNP' nin C-terminal-BNP ve NT-ProBNP parçalarına ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-ProBNP' nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Invitro deneylerde Pro-BNP' nin NT-ProBNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır. B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. BNP, sol ventrikül işlev yetersizliğinde ve Mİ sonrası subakut fazda tanı ve prognoz tayininde diğer nörohormonlardan üstündür. Yüksek riskli hastalarda negatif prediktif değeri mükemmeldir.

BNP ve NT-ProBNP'nin AKS' li hastalarda yükseldiğini ve önemli prognostik değere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen, bu peptidlerin AKS' li hastalardaki tanısal değerini araştıran çalışma sayısı daha azdır (36,37).

Son yıllarda BNP ve NT-ProBNP' nin sol ventrikül disfonksiyonunu, MI sonrası remodellingi öngörmeye önemli bir parametre olduğu, yüksek BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlanan çalışmalar giderek artmıştır (36,37).

Natriüretik peptidlerin prognostik değerini inceleyen mevcut çalışmaların meta-analizine göre; natriüretik peptidlerin prognostik değerleri; hem kısa, hem uzun dönemde, hasta ilk başvurduğunda ya da hastanede yatış sırasında, BNP ya da NT-ProBNP için STEMI ya da NSTEMI'li hastalarda benzerdir. Plazmada natriüretik peptid düzeyi ölçümünün AKS'li hastaların rutin değerlendirmesinde kullanımı önerilmektedir (38).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile (Proje no:TTU-2013-4668) etik kurul izni alınarak (Karar No:2012/352) Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Gülser-Dr.Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında yapıldı. Mayıs 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında Kardiyoloji veya Acil servise semptomların başlamasından itibaren ilk 12 saat içinde tipik göğüs ağrısı semptomları ile başvuran 132 hasta alındı.

Tüm hastalar monitorize edilerek seri 12 derivasyonlu EKG takibine alınarak izlendi.Ağrının niteliği ve başlangıç saati önemle sorgulandı. Hasta ve/veya yakınlarından (onam formu okutulup) onay alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.Çalışmaya alınan hastalar için oluşturulan standart formlar doldurularak (hikaye, risk faktörleri, özgeçmişleri, fizik muayene, laboratuvar, EKG ve Eko bulguları, anjiyografi raporları) hasta bilgileri kayıt altına alındı.

Hastalardan; rutin biyokimya ve tam kan tetkikleri,CK, CK-MB, Troponin I,Pro-BNP ve Copeptin parametreleri için bir defa kan örneği alındı. CK, CK-MB, Troponin I, Pro-BNP hemen Gülser-Dr.Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Copeptin: 3 ml venöz kan EDTA' lı tüpe alındı. Tüp çalkalandıktan sonra kan sanrifüj tüpüne alınarak 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Numuneler test öncesine kadar -80°C de muhafaza edildi. Copeptin çalışma gününde numuneler oda ısısında çözüldü. Gülser-Dr.Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında, Phoenix Pharmaceuticals firmasının (Almanya menşeli) EK-065-32 Human Copeptin EIA test kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle el ile çalışılarak değerler kantitatif olarak ölçüldü. Troponin,CK-MB, CK'nın referans değerleri Gülser-Dr.Mustafa Gündoğdu

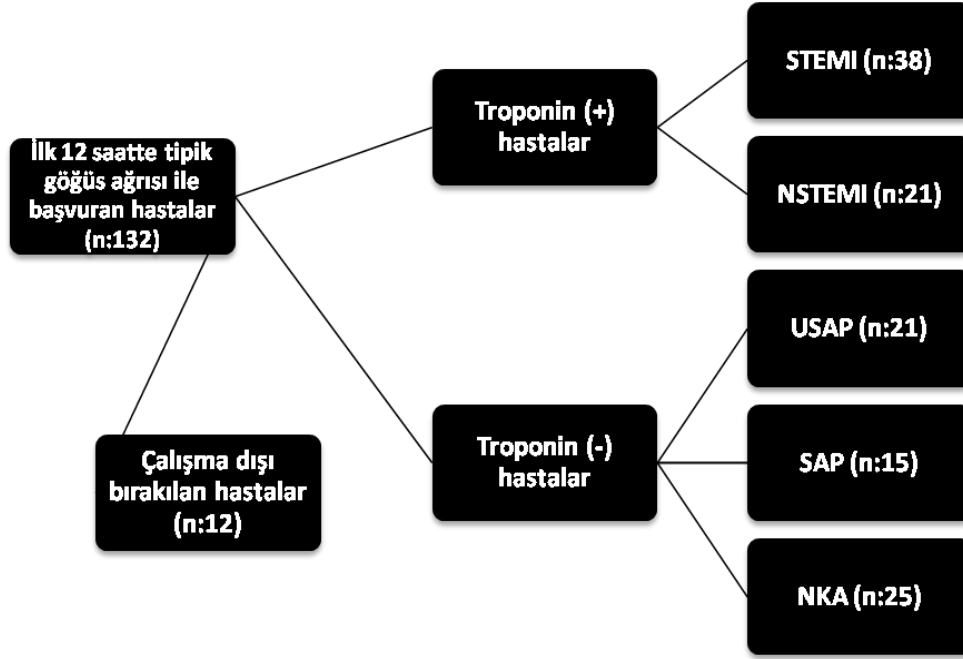
Merkez Laboratuvarında kullanılan değerler olarak kabul edildi ve Troponin I için 0,04 ng/mL, CK-MB için 24 ng/mL, CK için 145 ng/mL üzeri pozitif (anlamlı) olarak kabul edildi.

**Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- 25 yaşından küçük,80 yaşından büyük hastalar
- Böbrek yetmezliği veya böbrek klirensini bozan herhangi bir hastalığı olanlar
- Konjestif kalp yetmezliği tanısı almış hastalar
- Malignite tanısı almış hastalar
- Karacięer yetmezliği tanısı almış hastalar
- Pulmoner tromboembolisi olan hastalar
- Kapak hastalığı mevcut olan hastalar
- Son 7 gün içinde travma yada iskelet kası injurisi geçirmiş olan hastalar
- Son 1 ay içinde PTCA veya CABG yapılan hastalar
- Son 1 ay içinde STEMI veya NSTEMI geçiren hastalar
- Gebe ve gebelik ihtimali olan hastalar
- Aort diseksiyonu tanısı alanlar

**Hastaların sınıflandırılması:** Çalışmaya semptomların başlamasından itibaren ilk 12 saat içinde tipik göğüs ağrısı semptomları ile başvuran 132 hasta alındı. Hastalardan 12 tanesi dışlama kriterlerine göre çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 120 hasta 2 gruba ayrıldı. **Grup 1** göğüs ağrısı ile başvuran troponin(+) hastalardan; **Grup 2** göğüs ağrısı ile başvuran troponin(-) hastalardan oluşturuldu. Grup 1 kendi içerisinde STEMI ve

NONSTEMI olarak altgruplara ayrıldı. Grup 2 kendi içerisinde USAP, SAP ve NKA(normal koroner arterler) olarak altgruplara ayrıldı (Şekil-4).



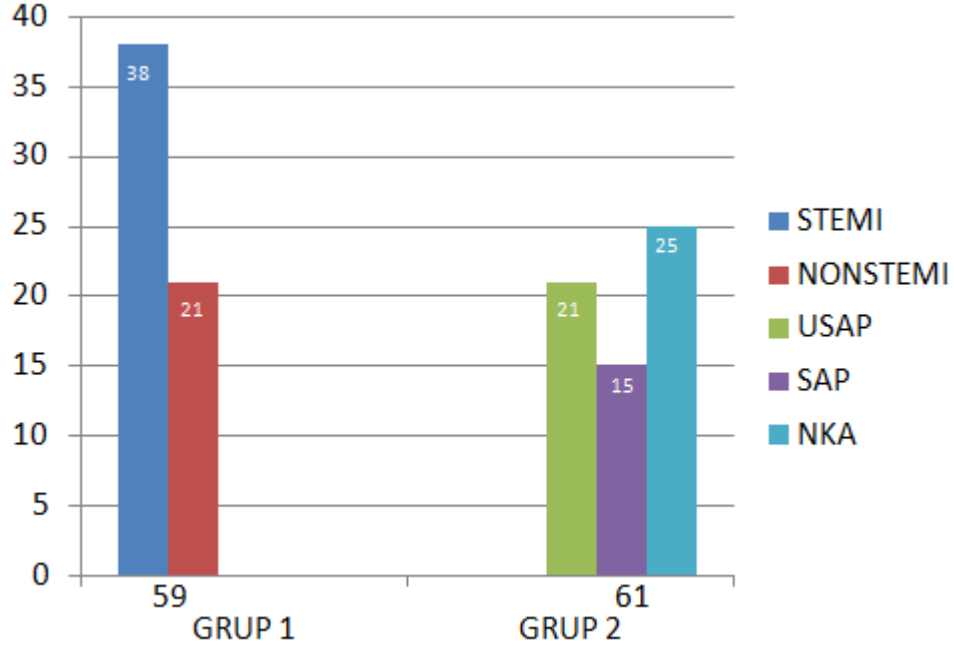
Şekil-4: Başvuruya göre hastaların gruplandırılması

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler 'SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayılabilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere, logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra nonparametrik testler, normal dağılım gösterenlere parametrik testler uygulandı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma (ort.±SS) şeklinde ifade edildi. Sayısal dağılımı normal olan değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmak için ikili t-testi, dağılımı normal olmayan verilerde ise Wilcoxon rank testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analiziyle incelendi. Copeptin ölçümlerinin tanısal değerini belirlemek için 'receiver operating characteristic' (ROC) analizi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 120 hastanın 59 tanesi Grup 1'e, 61 tanesi Grup 2'ye alındı. Grup 1'deki 59 hastanın 38'ine STEMI,21'ine NONSTEMI tanısı konuldu. Grup 2'deki 61 (%50,9) hastanın 21'ine USAP,15'ine SAP tanısı konuldu. 25 hastada normal koroner arterler (NKA) saptandı (Şekil-5).



Şekil-5: Grupların hasta dağılımı

Çalışmaya alınan 120 hastanın yaş ortalaması 59.8 idi. Grupların yaş ortalaması ise Grup 1'de 61.9±11.7,Grup 2'de ise 57.7±10.8 idi. Hastaların 83'ü erkek iken 37'si

kadıdı. Grup 1’de hastaların 43’ü erkek iken 16’sı kadın,Grup 2’de ise hastaların 40’ı erkek iken 21’i kadındı. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ) (Tablo-7). Gruplar arası cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Gruplar arası BMI, Hb, Htc, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, glukoz gibi bazal karakteristik özellikler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Buna karşın heriki grup arasında beyaz küre( $p<0.001$ ) ve CRP ( $p<0.05$ ) değerlerinde anlamlı fark saptandı (Tablo-7). KAG sonrası Grup 1’de 59 hastanın 34’ünde tek, 25’inde birden çok;Grup 2’de 15 hastada tek, 6 hastada birden çok ciddikoroner lezyon saptandı (Tablo-7).

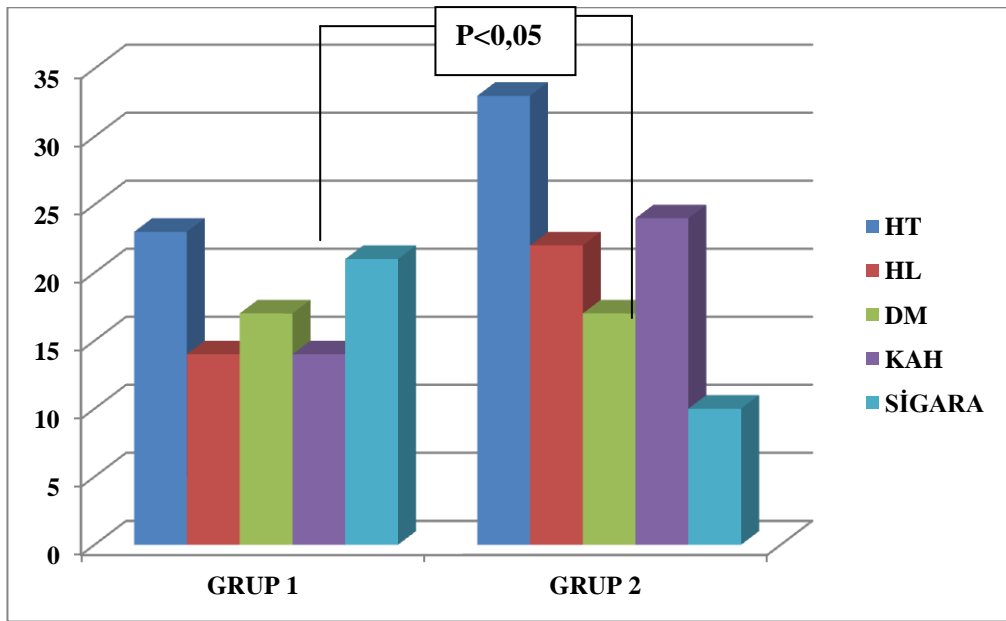
**Tablo-7:** Bazal Karekteristik Özellikler

	<b>Grup 1</b> <b>n=59</b>	<b>Grup 2</b> <b>n=61</b>	<b>pdeğeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	61.9 ± 11.7	57.7 ± 10.8	<b>0.045</b>
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	43/16	40/21	0.390
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.3 ± 5.1	29.2 ± 2.5	0.630
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	13.9 ± 1.9	14.2 ± 1.5	0.435
<b>Hematokrit (%)</b>	41.3 ± 6.2	42.8 ± 5.9	0.431
<b>Beyaz küre (10<sup>3</sup>µL)</b>	9.7 ± 3.0	7.5 ± 1.6	<b>0.001</b>
<b>CRP</b>	17.8 ± 4.3	6.7 ± 4.9	<b>0.007</b>
<b>Platelet sayısı (10<sup>3</sup>µL)</b>	257.5 ± 74.6	253.3 ± 68.7	0.720
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.193
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	127 ± 13	122 ± 18	0.366
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	193.2 ± 42.6	203.1 ± 39.7	0.288
<b>LDL (mg/dl)</b>	114.7 ± 31.2	121.0 ± 28.2	0.339
<b>HDL mg/dl)</b>	43.7 ± 8.2	45.0 ± 8.3	0.343
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	165.9 ± 71.4	185.8 ± 77.6	0.341
<b>Ciddi koronerlezyon sayısı</b>	34 hastada=1 25 hastada>1	15 hastada=1 6 hastada>1	<b>0,001</b>



Gruplar arası HT öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Gruplar arası DM öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Gruplar arası KAH öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Gruplar arası hiperlipidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Şekil-6).

Grup 1’de 21 hastada sigara içiciliği mevcutken, 38 hastada sigara öyküsü yoktu. Grup 2’de 10 hastada sigara içiciliği mevcutken, 51 hastada sigara öyküsü yoktu. Gruplar arası sigara öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil-6).



Şekil-6:Grupların klinik öyküye göre dağılımı

Gruplar arası bazal hemodinamik parametreler incelendiğinde (kalp hızı,sistolik ve diastolik kan basınçları) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ )(Tablo-8).

Tablo-8: Gruplar arası bazal hemodinamik parametreler

	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
<b>Kalp Hızı (atım/dk)</b>	77 ± 10	75 ± 10	0.457
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	141.3 ± 10.6	139.7 ± 11.9	0.295
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>	74.2 ± 10.1	75.7 ± 10.1	0.164

Gruplar arası transtorasik EKO parametreleri incelendiğinde LVEF ( $p<0.001$ ) hariç diğer parametrelerde (Sistolik PAB, LVSD, LVDD) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ) (Tablo-9).

**Tablo-9:** Gruplar arası transtorasikEKO parametreleri

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
<b>LVEF (%)</b>	52.2 ± 7.8	57.7 ± 7.4	<b>0.001</b>
<b>Sistolik PAB (mmHg)</b>	32.9 ± 11.9	32.1 ± 10.7	0.267
<b>LVSD (cm)</b>	4.6 ± 0.6	4.3 ± 0.7	0.312
<b>LVDD (cm)</b>	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.4	0.201

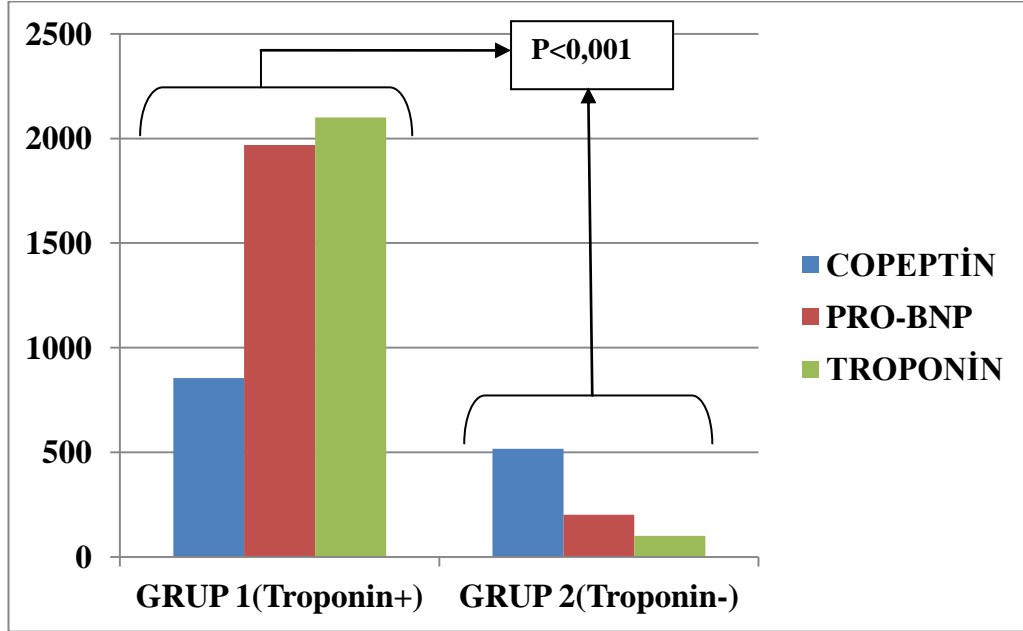
Hastaların biyokimyasal parametrelerin ortalama ± SS (standart sapma) değerleri incelendiğinde; Grup 1 CK 969.9±156.3 iken; Grup 2 de CK 99.5±11 idi. Gruplar arası CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. CK-MB değeri ise Grup 1’de 100.4±16.7 bulunurken, Grup 2’de 12.9±1.7 bulundu. Gruplar arası CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Troponin-I değeri Grup 1’de 21.43±20.69 iken Grup 2’de 0.010±0.08 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,001$ ) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Grupların biyokimyasal parametreler ortalama değerleri

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
<b>CK (µ/L)</b>	969.9±156.3	99.5±11.2	<b>&lt;0,001</b>
<b>CK-MB (µ/L)</b>	100.4±16.7	12.9±1.7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Troponin-T (ng/L)</b>	21.43±20.69	0.010±0.08	<b>&lt;0,001</b>
<b>Copeptin(ng/ml)</b>	0.855±0.279	0.516±0.127	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pro-BNP(pg/ml)</b>	1969.15±4950.829	201.76±269.65	<b>&lt;0,001</b>

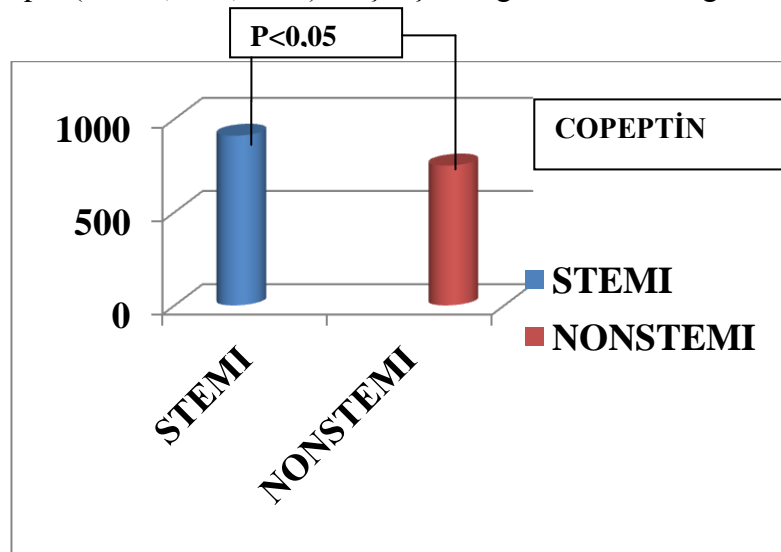
Copeptin düzeyi ortalama ± SS açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 0.855±0.279 ng/ml iken, Grup 2’de 0.516±0.127 olarak bulundu. Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ) (Şekil-7).

Pro-BNP düzeyi ortalama  $\pm$  SS açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de  $1969.15 \pm 4950,829$  iken, Grup 2’de  $201.76 \pm 269.65$  olarak bulundu. Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ) (Şekil-7).



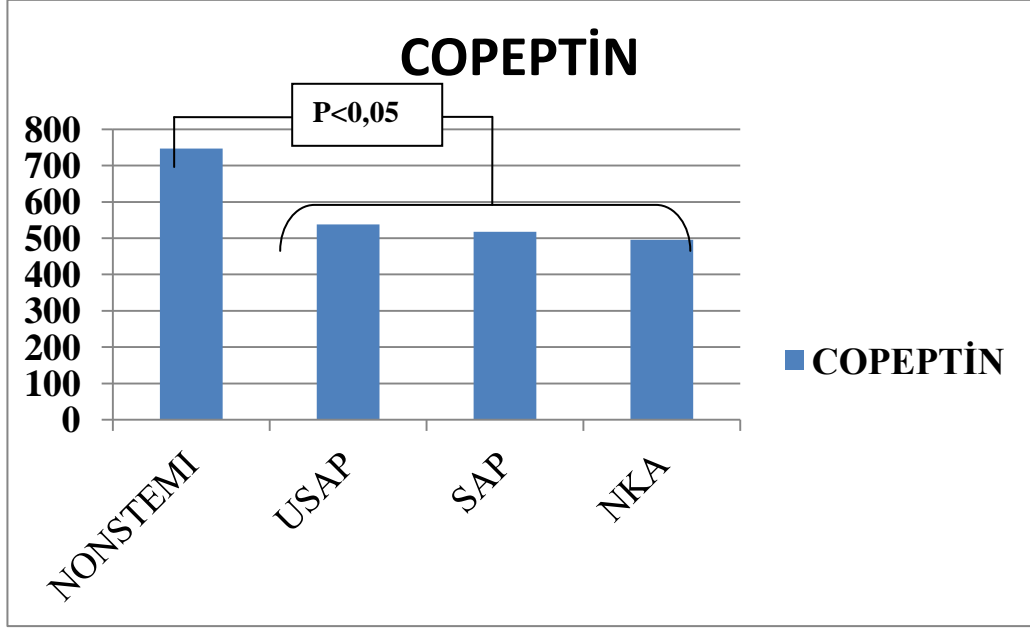
Şekil-7: Copeptin, Pro-BNP ve Troponin değerlerinin karşılaştırılması

Grup 1’in kendi içerisinde altgrup analizi yapıldığında ortalama copeptin değeri STEMI grubunda  $0.910 \pm 0.300$ ; NONSTEMI grubunda  $0.747 \pm 0.198$  saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0,05$ ) (Şekil-8). Bu farklılık STEMI ile Grup 2 (USAP, SAP, NKA) karşılaştırıldığında daha belirgindi ( $p < 0,001$ ).



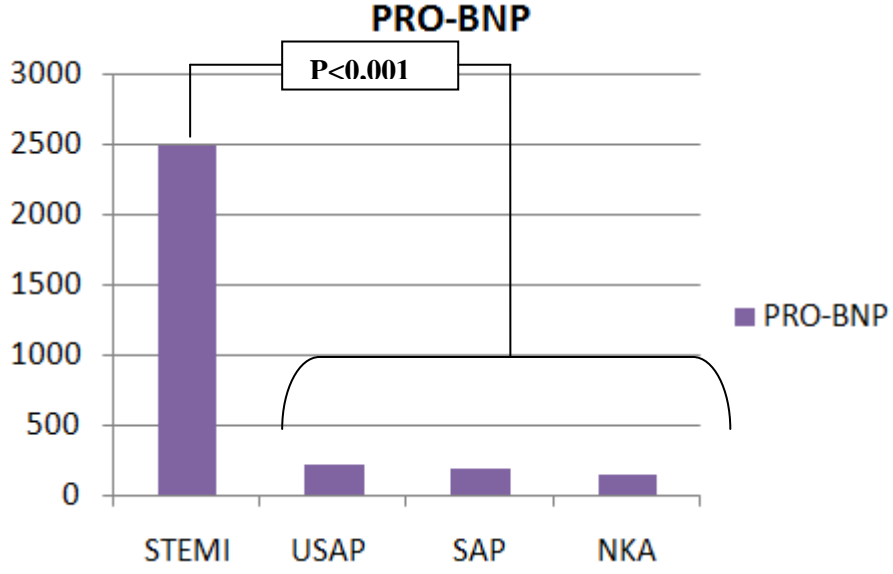
Şekil-8: STEMI ve NONSTEMI’de Copeptin düzeyi

Ortalama copeptin değerleri USAP'ta  $0.538 \pm 0.092$ , SAP'da  $0.518 \pm 0.113$ , NKA'da  $0.496 \pm 0.159$  saptandı. USAP,SAP ve NKA arasında copeptin düzeyleri açısından istatistiksel anlam saptanamadı ( $p > 0,05$ ). NONSTEMI ile Grup 2 (USAP,SAP ve NKA) copeptin düzeyi açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında her birinde anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ) (şekil-9).



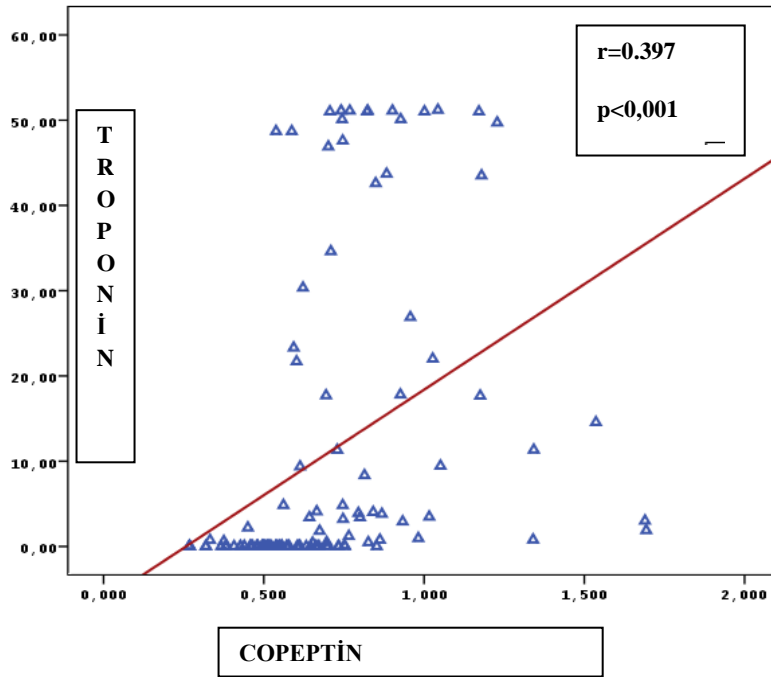
**şekil-9:** NONSTEMI ileUSAP,SAP ve NKAarasındaki copeptin düzeyi ilişkisi

Pro-BNP için yapılan analizde STEMI ile NONSTEMI arasında istatistiksel anlam tespit edilmedi ( $p = 0,07$ ). STEMI ile Grup 2 (USAP,SAP,NKA) arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ( $p < 0,001$ ) (şekil-10). NONSTEMI ile USAP, SAP ve NKA arasında anlamlı farklılık saptanamadı ( $p > 0,05$ ). USAP, SAP, NKA arasında da anlamlı farklılık saptanamadı ( $p > 0,05$ ).



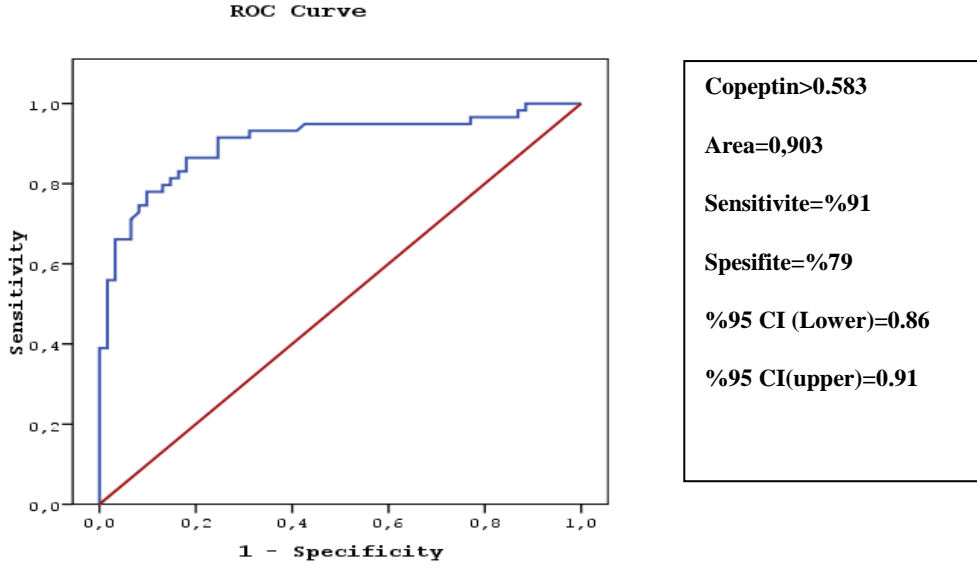
**Şekil-10:** STEMI ve USAP, SAP, NKA arasındaki Pro-BNP düzeyi

Troponin ile Copeptin arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Heriki parametre kıyaslandığında range aralığı 0.397 saptandı (Şekil-11).



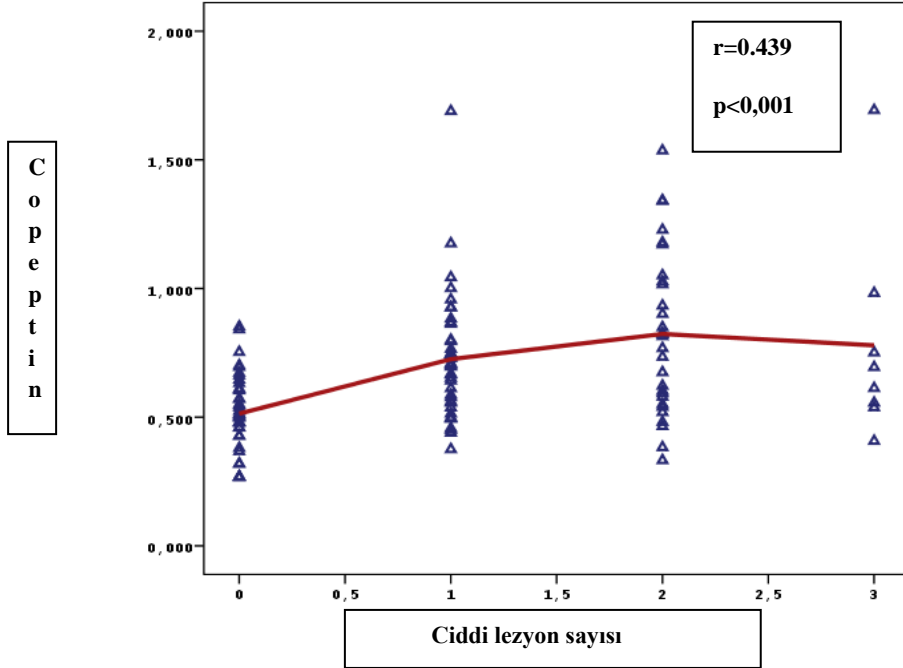
**Şekil-11:** Copeptinin troponin ile korelasyonu

ROC eğrisi analizi yapıldığında copeptin için 0.583'ün üzerindeki değerlerde sensitivitesi %91,spesifitesi %79 saptandı (Şekil-12).



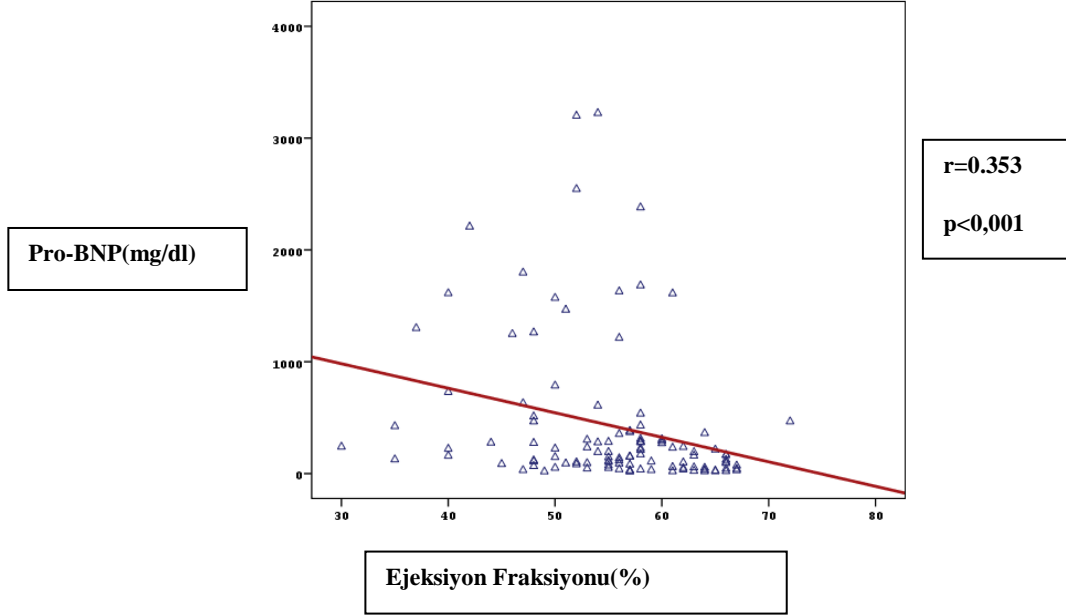
**Şekil-12:** Copeptinin MI'da sensitivite ve spesifitesi

KAG sonrası ciddi lezyon sayısı ile copeptin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Bu pozitif korelasyon ciddi lezyon sayısı 2 olana kadar liner artış gösterdi (Şekil-13).



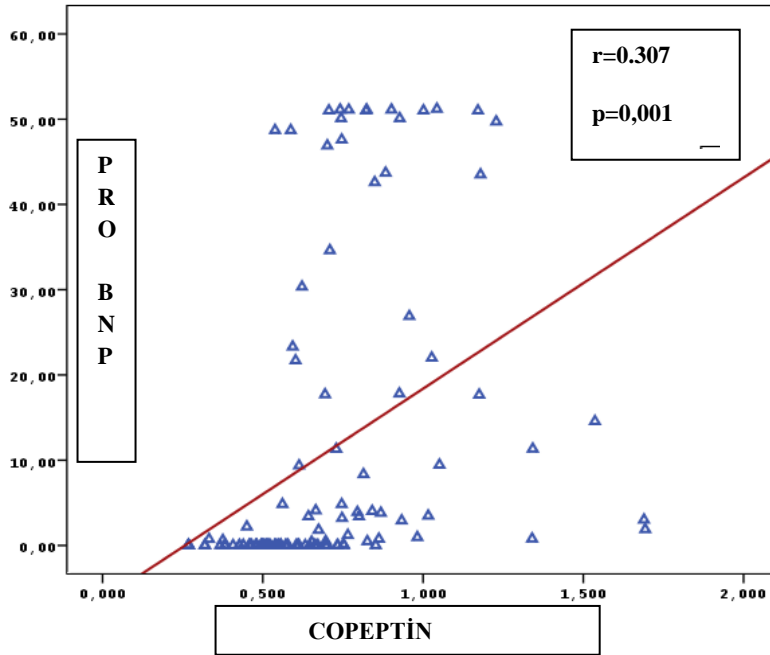
**Şekil-13:** Copeptin ve ciddi lezyon sayısı arasındaki korelasyon

Pro-BNP düzeyi artışı ile EF’de belirgin düşme gözlemlendi. Pro-BNP ile EF arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon gösteren anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ).



Şekil-14: Pro-BNP ile EF arasındaki korelasyon

Copeptin ile Pro-BNP arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,307$ ) ( $p=0,001$ ) (Şekil-15).



Şekil-15: Copeptin ile Pro-BNP arasındaki korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Göğüs ağrısı ile hastaneye başvuran bir hastada tanı genellikle, klinik hikâye, EKG ve biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi ile konulur (39). Klinik hikayenin tanıda önemli bir yeri olmasına rağmen, bazı kişilerde, özellikle yaşlılarda (40,41) ve kadınlarda, göğüs ağrısı tipik olmayabilir. Hastanelere başvuran hastaların %5-8'inde başvuru nedeni göğüs ağrısıdır. Bu şikayetle başvuran hastaların üçte ikisinin hastaneye yatırıldığı, ancak bunların sadece % 15' inde Akut MI teşhisi konulduğu görülmüştür (42,43). Non-spesifik göğüs ağrısı tanısıyla taburcu edilen hastalar, düşük mortalite oranına sahip olmakla birlikte, yapılan çalışmalar bu hastaların hastanelere sık başvuran ve tekrarlayan tanı testlerinin uygulandığı bir hasta grubu olduğunu göstermiştir (44-46). Hastaneye yatırılmayan % 40 hastanın % 2-10' unda ise gerçekte akut MI olduğu halde tanı konmadan acil servisten taburcu edildiği tespit edilmiştir (47,48).

Kadınlarda AKS erkeklere göre daha geç yaşta gelişmektedir ve semptomlar daha geç ortaya çıkmaktadır (49). Erkeklerde ilk kalp krizi geçirme yaşı ortalama 65,8 yıl iken kadınlarda 70,4'tür (50). Türkiye verilerine göre KAH nedeniyle yıllık ölüm oranları erkeklerde %0,52, kadınlarda %0,32 olarak saptanmıştır (51). ABD verilerine göre menopoz öncesi KAH görülme oranı erkeklerde kadınlara göre 7 kat daha yüksektir. Bu fark yaş ilerledikçe kapanır, 75 yaş ve üstünde kadın erkek oranları eşitlenir (52).

Hastanelerde gereksiz süre beklemelerini önleyecek, daha erken taburculuğu sağlayacak ve gereksiz hospitalizasyonu önleyerek hem maliyetin düşürülmesini hem



de hekimlerin iş yükünün hafiflemesini sağlayacak, ancak AKS hastalarını atlamayacak doğru, etkili ve hızlı tanı yöntemlerine ihtiyaç olduğu açıktır (53).

EKG ucuz, invaziv olmayan, objektif bilgi sunan bir testir, ancak akut MI'ın özellikle erken dönemlerinde duyarlılığı düşüktür (54). Göğüs ağrılarının tanısında belli kan parametreleri kullanılmaktadır. İdeal bir belirteç yüksek klinik duyarlılık ve özgüllük ile akut MI'ın erken dönemlerinde yükselerek erken tanıyı sağlamalı, akut MI sonrası birkaç gün yüksek kalmalı, hızlı çalışmalı ve ucuz olmalıdır. Bu özelliklerin tamamını kapsayan belirteç henüz mevcut değildir. Akut koroner sendromda günümüzde rutin olarak kullanılmakta olan kardiyak troponinler, CK ve CK-MB, AMI tanısında yararlı olmasına karşın, MI'ın ilk saatlerinde kanda yükselmezler. Bu nedenle erken tanıda yararları sınırlıdır. Geleneksel belirteçler ile (CK, CK-MB gibi) miyokardiyal hasarın tespiti veya dışlanması ancak seri ölçümlerle tespit edilebilir. Bu ise zaman kaybettirici bir protokoldür. Bunun için AMI'yı erken dönemde belirleme ve dışlama kabiliyeti yüksek olan yeni belirteçlere ihtiyaç vardır (55,56).

Bu çalışmada göğüs ağrısı ile hastaneye başvuran hastalarda Copeptin ve Pro-BNP gibi yeni biyobelirteçler, akut MI'ı erken dönemde tespit etme ve dışlama kabiliyetleri araştırıldı. Akut MI olmadığı halde bu belirteçlerin yükselebildiği yani yalancı pozitif sonucu veren durumlar (akut iskelet kası injürileri, kronik hemodiyaliz hastaları, kapak patolojisi olan hastalar, kalpyetmezliği olan hastalar..gibi) itina ile dışlanarak belirteçlerin göğüs ağrısı sonrası mümkün olan en erken dönemde akut MI'yı tespit etme (sensitivite) ve dışlama kabiliyetlerinin belirlenmesi hedeflendi.

Arjinin-vasopresin(AVP) nörohipofizden salgılanır. Böbrek sıvı dengesinde, osmoregülasyon ve kardiyovasküler homeostaz açısından önemlidir (57). AVP; konjestif kalp yetmezliğinde ve akut MI'da artış göstermektedir. AVP seviyesinin ölçülmesinde ve belirlenmesinde bazı zorluklar bulunmaktadır (58). Copeptin seviyesinin ölçümü daha kolay ve çabuk yapılmaktadır. Copeptin seviyesinin belirlenmesi AVP'nin direkt ölçümü için bir alternatiftir (59).

Son zamanlarda, yeni bir belirteç olan copeptinin çeşitli hastalıklardaki (MI, KOAH, sepsis, şok, PTE gibi) düzeyini değerlendirmek amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizde ise copeptin ile ilgili çalışma fazla bulunmamaktadır.

Chai ve ark. yaptıkları çalışmada plazma copeptin seviyesini KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Plazma copeptin seviyesi PTCA ve stent tedavisinden 1 gün sonra anlamlı yüksektir. Tedaviden sonra 3. ve 5. günde plazma copeptin seviyesinde düşme olmasına rağmen kontrol grubuna göre hala yüksek bulunmuştur (60). Khan ve arkadaşları akut MI geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesini yüksek bulmuşlardır (61).

Reichlin T. ve ark. yaptığı çalışmada akut MI'ı dışlamada plazma copeptin seviyesi ve troponin T'nin kombine kullanımın; sadece troponin T kullanımına göre spesifite ve sensitivitesinin daha anlamlı olduğunu göstermiştir (62).

Camille Chenevier-Gobeaux ve ark. yaptıkları çalışmada copeptinin troponin ile kombinasyonunun akut MI tanısını dışlama olasılığı değerlendirmişlerdir. İlk 6 saatlik göğüs ağrısı ile başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan ve AKS düşünülen 317 hasta AKS olasılığı açısından 3 gruba ayrılmıştır. 148 hasta düşük, 110 hasta orta, 49 hasta yüksek olasılıklı gruba dahil edilmiştir. Bu hastalardan 45 tanesine akut MI tanısı konulmuştur. Akut MI tanısı alan hastalarla diğer grup karşılaştırıldığında MI grubunda ortalama copeptin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya paralellik göstermiş ve MI grubunda copeptin düzeyleri diğer gruba göre belirgin yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada Copeptinin tek başına sensitivitesi %81, spesifitesi %53 bulunmuş olup (63) bizim çalışmamızda ise copeptinin tek başına sensitivitesi (%91) ve spesivitesi (%79) bu çalışmaya göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 10.7 pmol/L'nin üzerindeki copeptin değerinin Troponin ile kombinasyonu, tek başına Troponine göre sensitivitesi belirgin yüksek bulunmuştur (%98'e karşı %71) (63).

Tobias Reichlin ve ark. yaptığı çalışmaya göğüs ağrısı ile başvuran 487 hasta alınmıştır. 81 hasta MI tanısı almış ve MI grubu ile diğer grup arasında copeptin düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan hastaların bazal karakteristik özellikleri bizim çalışmamızdaki hastaların bazal karakteristik özellikleri ile benzerlik göstermekteydi. Sadece yaş MI olan ve olmayangrup arasında istatistiksel farklılık göstermiştir (64). Bizim çalışmamızda ise yaşa ek olarak sigara içiciliğide başlangıçta anlamlı istatistiksel fark oluşturmuştur. Fakat bu çalışmadabaşlangıç bazal karakteristik özellikler copeptin

düzeğine göre tüm hastalar 4 gruba katagorize edilerek yeniden incelendiğinde yaşta anlamlı farklılık devam ederken, sigara içiciliği ve HT anlamlı değilken Copeptin düzeyine göre 4 grup arasında da anlamlılık kazanmıştır. Bu çalışmada ROC analizi sonrası Copeptinin tek başına sensitivitesi % 75 bulunurken Troponin ile kombinasyonu sonrası %97 saptanmıştır (64). Bizim çalışmamızda ise yine Copeptinin tek başına sensitivitesi (%91) bu çalışmadan yüksek bulunmuştur.

Biz çalışmamızda literatürden farklı olarak STEMI ve NONSTEMI gruplarını Copeptin düzeyi açısından kendi içerisinde karşılaştırdık. STEMI grubunda Copeptin düzeyini anlamlı yüksek bulduk ( $p<0,05$ ). Yine literatürde yer almayan Copeptin düzeyi ile KAG yapılan ve kritik lezyonu olan hastaları karşılaştırdık. Copeptin düzeyi artışı ile ciddi lezyon arasında pozitif korelasyon saptadık ( $p<0,001$ ). Bu çalışmanın sonucunda troponinin Copeptin ile kombinasyonu göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda MI tanısında hızlı ve güvenilir bir dışlama sağlayabilir sonucuna varılmıştır.

B tipi natriüretik peptidler artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon BNP ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-ProBNP olarak ayrılmaktadırlar. Ventriküler duvar stresi odacık çapı ve transmural basınçla doğru, duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Bu yüzden transmural infarktüstten sonraki yeniden yapılanmada sol ventrikülden gerek çap gerekse basınç artışı veya iskemik hasarı takip eden değişimler, myokard infarktüsünde görülen yüksek natriüretik peptid düzeylerinden sorumlu tutulmaktadır. Duvar geriliminde artma, remodellingin erken döneminde başlayan, önemli bir komponentidir. Dolayısıyla sol ventrikül kavitesi genişlemeden önce remodellingin öngörülmesinde, BNP ve NT-ProBNP düzeyleri yol gösterici olabilir. Ek olarak ventrikül relaksasyonunun bozulması miyokard iskemisinde en erken değişimlerden biridir. Bu fizyopatolojik değişiklikler ve USAP'lı hastalarda mortalite ile yakın ilişkileri olması nedeni ile B tipi natriüretik peptidlerin nekroz olmaksızın dahi miyokard iskemisinde yükselebileceği hipotezini doğrulamaktadır. BNP ve NT-ProBNP'nin AKS' li hastalarda yükseldiğini ve önemli prognostik değere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen, bu peptidlerin AKS' li hastalardaki tanılal değerini araştıran çalışma sayısı daha azdır.

Son yıllarda BNP ve NT-ProBNP' nin sol ventrikül disfonksiyonunu, MI sonrası remodellingi öngörmeye önemli bir parametre olduğu, yüksek BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlanan çalışmalar giderek artmıştır. AKS' de BNP ile ilgili olarak, başlangıçta ST elevasyonlu MI' lı hastalarda küçük vaka kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bassan ve ark, göğüs ağrısı ile acile başvuran NSTEMI' lı 72 hastada özellikle CK-MB ve/veya Troponin I tanı koydurucu olmadığında, BNP' nin standart kardiyak belirteçlere ek bir yardım sağladığını göstermişlerdir (65). BNP için 80 pg/ml eşik değer olarak alındığında, sonradan NSTEMI tanısı alan hastaların yaklaşık % 70' inin BNP değerleri yüksekken, sadece % 50' inde CK-MB ya da troponin I yüksekliği bildirilmiştir. İnfarktüs için BNP' nin spesifitesi, CK-MB ve Troponin I' ya göre oldukça düşüktü. (% 98'e % 70)Bu durum BNP' nin myokardial stres artışına neden olan diğer durumlarda salınmasından dolayıdır. MI' ın erken tanısında BNP ölçümünün bazı avantajları vardır. Birincisi; başvuruda BNP, CK-MB ve troponinin düşük olması MI riskinin de düşük olduğunu düşündürür. Bassan ve ark, yaptıkları çalışmada riski % 2-3 olarak belirtmişlerdir. İkincisi; MI tanısı doğrulanmasa bile yüksek plazma BNP seviyesi, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği için, güçlü bağımsız bir göstergedir.

Morita ve ark,STEMI' lı 50 hastada seri olarak serum BNP düzeylerini tayin etmişlerdir.BNP düzeylerinin, MI sonrası direkt myokard hasarı ve kompensatuar sistemin bir parçası olarak yükselmeye başladığını, 16-21. saatte bir zirve yaptıktan sonra hafif bir azalma periyoduna girdiğini ve 5. gün ikinci bir zirve yaptığını gözlemlediler. Bazı hastalarda ise, monofazik bir BNP patterni elde edilmiştir. Bu hastalarda 16. Saatteki zirve sonrasında ikinci bir pik izlenmemiştir. Bifazik pattern daha çok anterior infarktüslerde, düşük ejeksiyon fraksiyonunda, kalp yetersizliği gelişenlerde ve plazma kreatin kinaz düzeyleri yüksek olan hastalarda gözlenmiştir (66).

Talwar ve ark, MI geçiren 60 hastada 14-48. saat, 49-72. saat, 73-120. saat, 121-192. saatte ve hayatta kalanlarda 6. haftada NT-ProBNP ölçümü yapmışlardır. İnferior infarktüsle karşılaştırıldığında, anterior infarktüse oranla daha yüksek(p<0,05), NT-ProBNP seviyeleri bütün örneklerde yüksek bildirilmiştir (67). Çalışmamızda ise sadece STEMI'de NKA ile karşılaştırıldığında daha yüksek ve anlamlı Pro-BNP düzeyleri saptanmıştır (p<0,001).

De Lemos ve ark. iskemi belirtilerinin saptanmasını takip eden ilk günlerde yapılacak B tipi natriüretik peptid ölçümlerinin, AKS'de risk açısından belirleyici bilgi sağladığına dikkat çekmektedirler (68). Gill D ve ark. (69) MI' lı hastalarda NT-ProBNP düzeyleri artışının, diğer natriüretik peptidlerden daha mutlak ve orantısal olduğunu bildirmektedirler.

Luchner A ve ark. MI' lı hastalarda artmış NT-ProBNP ve IL-6 düzeylerine dikkat çekmekte EF ile ilişki gösterdiğinden NT-ProBNP' nin sol ventrikül yetmezliğinde daha faydalı bir biyokimyasal belirteç olduğunu bildirmektedirler (70). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak Pro-BNP düzeyi ile EF arasında negatif anlamlı korelasyon izlenmiştir.

Galvani ve ark, 1756 hastada, göğüs ağrısının başlamasından ortalama 3 saat sonra plasma NT-ProBNP seviyelerini tayin etmişlerdir. 113 hastanın 30 gün içinde öldüğü (%6.4) bu çalışmada, ortalama NT-ProBNP seviyeleri 353 ng/L (107-1357 ng/L) idi. NT-ProBNP seviyelerine göre belirlenen en düşük çeyrekle karşılaştırıldığında, ikinci, üçüncü ve dördüncü çeyrekteki hastaların sonraki relatif ölüm riskleri sırasıyla %2.94, %5.32 ve %11.5' di. Bu çalışmanın sonucunda, AKS' li hastaların erken risk değerlendirmesinde başvuruda NT-ProBNP ölçümünün tedavi stratejileri belirlemek için gerekli olduğu ileri sürülmektedir. (71)

Natriüretik peptidlerin prognostik değerini inceleyen mevcut çalışmaların meta-analizi: Natriüretik peptidlerin prognostik değerleri; hem kısa, hem uzun dönemde, hasta ilk başvurduğunda ya da hastanede yatış sırasında, BNP ya da NT-ProBNP için ST-elevasyonlu ya da non-ST elevasyonlu hastalarda benzerdir. Plazmada natriüretik peptid düzeyi ölçümünün AKS'li hastaların rutin değerlendirmesinde kullanımı önerilmektedir (72).

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 120 hastanın 59'unda troponin(+), 61'inde (-) saptandı. Troponin(+) grupta STEMI'li 38, NONSTEMI'li 21 hasta mevcuttu. Troponin(-) grupta 21 hastaya USAP, 15 hastaya SAP ve 25 hastaya NKA tanısı konuldu.
2. Troponin (+) hastalarda Copeptin düzeyi (-) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
3. Troponin (+) hastalarda Pro-BNP düzeyi (-) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
4. STEMI grubundaki hastaların ortalama Copeptin düzeyleri NONSTEMI grubundakilerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti.
5. NONSTEMI grubundaki hastaların ortalama Copeptin düzeyleri ile USAP, SAP, NKA grubundaki hastaların ortalama Copeptin düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında NONSTEMI grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.
6. ROC analizi ile copeptinin AKS'de sensitivitesi %91, spesifitesi %79 saptandı.
7. Troponin ile Copeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0.397$ ).

- 8.** Pro-BNP ile EF arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (r=0.397).
- 9.** Kritik koroner lezyon sayısı arttıkça copeptin seviyesinde anlamlı artış saptandı.
- 10.** Copeptin ile Pro-BNP arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı (r=0,307) (p=0,001).

## KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline.U.S. Department of Health and Human Services 1994.
2. Gibbons RJ, Antman EM. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.J Am Coll Cardiol 2002; 40:1366–1374.
3. Falk JL, Brein JF. Acute sign and symptoms in adult. The The United States of America, 1996.
4. Collinson P.O, Premachandram S, Hashemi K, et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. BMJ 2000; 324
5. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatin kinaze. J Clin Invest 1978;6:1048–1056.
6. Land H. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arjinin vasopressin-neurophysin II precursor. Nature 295199-303.
7. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. Biochemistry 2004;43:8191-203.
8. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology betweenheart failure and acute coronary syndromes. Rev Cardiovasc Med 2003; 4Suppl 4: S29-36
9. Ekmekçi H, Balcı Ö. Konjestif kalp yetersizliği ve B-tipi natriüretik peptid.Sendrom 2002; 48-53
10. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. New Engl J Med1998; 321-328



11. O'Rourke RA, Shaver JA, Silverman ME.. In; Hurst's The Heart, Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA 2002;193-281.
12. Yardan T. Pulmoner Embolide Sağ Ventrikül Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde BTipi Natriüretik Peptid'in Yeri (tez). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005.
13. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease.Eur Heart J. 1997;18:685-91.
14. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-52.
15. Turk Toraks Dernegi. Pulmoner Tromboembolizm Tani ve Tedavi Uzlaşi Raporu. Turk Toraks Dergisi 2009;10 Suppl 11:1-47.
16. Smith AD, Schoenhagen P. CT imaging for acute aortic syndrome. Cleve Clin J Med. 2008;7-24.
17. Brown PM, Pattenden R, Vernoooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. J Vasc Surg. 1996;23(2):213-20.
18. Falk JL, Brein JF. Acute sign and symptoms in adult. İn: Judith E. Tintinalli, Ernest Ruiz (eds) Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. The McGraw-Hill Companies, The United States of America, 1996.
19. Collinson P.O, Premachandram S, Hashemi K, et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. BMJ 2000; 324: 1702-1705.
20. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 362:2155-2165.
21. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency of recording an electrocardiogram.10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). Am J Cardiol 2006;97:437-442.

22. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Widimsky P, Zamorano JL Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
23. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872.
24. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
25. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290
26. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
27. Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:793-803.
28. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, et al. Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coronary Artery Dis* 1994; 5:865-872.
29. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-1109.
30. Hamm C.W., Goldmann B.U., Heeschen C., Kreymann G., Berger J. and Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I.: *N. Engl. J. Med.* 1997;337:1648-53.

31. Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker of ischemic heart diseases. *Clin Chem* 1995; 41:1228-1233.
32. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;26:2500-4.
33. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MV. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; Mar, 19: 43-9.
34. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4381-6.
35. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:261-268
36. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assesment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Cardiol* 2003; 42: 1917-20
37. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptid on admission for early risk stratification of patiens with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 437-45
38. Galvani M, Ferini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification for patient with acute coronary syndromes. *Eur Heart Fail J* 2004; 6: 327-333
39. Karlson BW, Herlitz J, Wiklund O et al. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrokardiogram in the emergency room. *Am J Cardiol* 1991;68: 171-175
40. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS. Et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 657-62
41. Maynard C, Litwin PE, Martin JS. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1992;152:972-6
42. Kontos MC, Jesse LR. Evaluation of the emergency department chest pain patient. *Am J Cardiol* 2000; 85: 32-39

43. Sönmez Demirydoğan N, Topaçoğlu H., Karcıoğlu Ö. Nonspesifik Göğüs Ağrılı Hastalarda Anksiyete Bozukluğu. DEÜ Tıp Fakültesi Derg. 2005;19(2):127 – 32.
44. Eslick GD, Fass R. Noncardiac chest pain: Evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32:531-52.
45. Karlson BW, Wiklund I, Bengtson A, Herlitz J. Prognosis and symptoms one year after discharge from the emergency department in patients with acute chest pain. Chest 1994;105:1442-7.
46. Wong WM, Lam KF, Cheng C et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. World J Gastroenterol 2004; 10:707-12.
47. McCarthy BD, Beshansky JR et al. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. Ann Emerg Med 1993; 22: 579-582
48. Pope JH, Ruthazer R, Fedman J et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Eng J Med 2000; 1163-70
49. Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. Circulation 2004;109:558-60.
50. Charney P. Coronary artery disease in young women: the menstrual cycle and other risk factors. Ann Intern Med 2001;135: 1002-4.
51. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, et al. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret, Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
52. 2006 Heart and Stroke Statistics For Women American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics — 2006 Update.
53. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2003.
54. Storrow AB, Gibler WB. Chest Pain Centers: diagnosis of acute coronary syndromes. Ann Emerg Med 2000; 35: 449-461.
55. Zimmerman J, Fromm, Mayer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of infarction. Circulation 1999; 99: 1671-1677.

56. Alhadi HA, Fox KAA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty acid binding protein. *QJ Med* 2004; 97: 187–98.
57. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:671-694, vii; Sing Ranger g (200) the physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int j Clin Pract* 2001;56: 777-82.
58. Lejemtel TL, Serro C vasopressin dysregulation: hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2007;120:1-9.
59. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MV. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008
60. Chai SB, Hui YM, Li XM, et al. Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels* 2009;24: 79–83
61. 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. *Circulation* 2007;115:2103-10.
62. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig Z et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 60-8.
63. Camille Chenevier-Gobeaux, Yonathan Freund, Yann-Erick Claessens, Sylvie. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *International Journal of Cardiology*(2011) IJCA-14094-7
64. Tobias Reichlin, Willibald Hochholzer, Claudia Stelzig, Kirsten Laule, Heike Freidank, Nils G. Morgenthaler, Andreas Bergmann. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2009. ISSN 0735-1097/09
65. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura Bernardo, Villacorta H, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005; 26: 234-240

66. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91
67. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1490-2
68. Lemos JA, Morrow DA, Bently JH, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-1021
69. Gill D, Seidler T, Troughton RW, Yandle TG; Frampton CM; Richards M, Lainchbury JG, Nicholls G. The vigorous response in plasma NT-BNP to acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Sep 15.
70. Luchner A; Hengstenberg C, Loewel H; Riegger G, Holmer S. Superiority of N-terminal pro-brain natriuretic peptide over interleukin-6 as marker of left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *ESC Vienna 2003; Europe Heart J* : 24 : Abstract P441.
71. Galvani M, Filippo O, Luigi O, Diego A, Gian Franco G, Aldo PM, Pier Mannuccio M, Nicola M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes.
72. Hyungseop Kim, Dong Heon Yang, Hyunsang Lee. Incremental Prognostic Value of C-Reactive Protein and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Acute Coronary Syndrome *Circ J* 2006; 70: 1379–1384

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Nebi CERİT'e ait "**Göğüs Ağrısı İle Başvuran Hastalarda Copeptin ve Pro-BNP Düzeylerinin İncelenmesi**" adlı çalışma, jürimiz tarafından **Kardiyoloji** Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:26/02/2014

Başkan : .....

Üye : .....

Üye : .....