

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Hayatı tehdit eden göğüs ağrısı ayırıcı tanısında Copeptinin değeri

Proje No: 2977

Proje Türü
Tıpta Uzmanlık

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Seda Özkan
Tıp Fakültesi/Acil Tıp

Araştırmacının Adı Soyadı
Ali Duman
Tıp Fakültesi/Acil Tıp

Ocak/2012
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana ışık tutup yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Seda ÖZKAN' a, Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm hocalarım Sayın Doç. Dr. Ö. Levent Avşaroğulları'na ve Doç. Dr. Polat Durukan'a, Tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteklerini esirgemeyen Uz. Dr. Murat Koyuncu ve ailesine, Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, Asistanlığım süresince gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlar için tüm acil servis çalışanlarına, Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili annem, babam ve kardeşime, asistanlığımın en zorlu günlerinde sürekli yanımda olan, bana destek veren sevgili eşim Fatma Duman'a, dünya tatlısı, mutluluk kaynağım kızım Hatice Ceren Duman'a, Sonsuz teşekkürler.

Dr. Ali DUMAN

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
Kısaltmalar	iv
Tablo Listesi.....	vi
Grafik Listesi.....	vii
Özet	viii
Abstract	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GÖĞÜS AĞRISI PATOFİZYOLOJİSİ.....	3
2.2. ACİL SERVİSTE GÖĞÜS AĞRILI HASTAYA YAKLAŞIM	3
2.3. GÖĞÜS AĞRISI AYIRICI TANISI	4
2.4. AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ	5
2.4.1.Akut miyokard enfarktüsünde semptomlar	6
2.4.2.Akut miyokard enfarktüsünde tanı.....	7
2.4.3.Akut miyokard enfarktüsü komplikasyonları.....	8
2.4.4.Akut miyokard enfarktüsü tanısında enzimler	8
2.4.4.1Troponinler.....	8
2.4.4.2.Total Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri.....	9
2.4.4.3.Miyogloblin.....	10
2.4.4.4.Laktat Dehidrogenaz	11
2.4.4.5.Aspartat Aminotransferaz (AST).....	11
2.4.5. Akut miyokard enfarktüsünde tedavi	12

2.5.PULMONER TROMBOEMBOLİ	13
2.5.1. Pulmoner tromboemboli epidemiyoloji	13
2.5.2. Pulmoner tromboemboli etiyoloji ve risk faktörleri.....	13
2.5.3. Pulmoner tromboemboli kliniği	14
2.5.4. Pulmoner tromboemboli tanısı.....	15
2.5.5. Pulmoner tromboemboli tedavisi	16
2.6.AORT DİSEKSİYONU	17
2.6.1. Aort Anatomisi.....	17
2.6.2. Aort diseksiyonu tanımı ve epidemiyoloji	17
2.6.3. Aort diseksiyonu etiyoloji ve risk faktörleri	18
2.6.4. Aort diseksiyonu patofizyoloji.....	19
2.6.5. Aort diseksiyonu sınıflaması.....	19
2.6.6. Aort diseksiyonu klinik belirti ve bulgular	20
2.6.7. Aort diseksiyonu tanı yöntemleri.....	22
2.6.8. Aort diseksiyonu tedavi yöntemleri	24
2.7.COPEPTİN.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	37
Kaynaklar	43
Kabul Onay Sayfası	52

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: American collage of Cardiology
AD	: Aort diseksiyonu
AHA	: Amerikan Heart Association
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
AS	: Acil servis
AST	: Aspartat aminotransferaz
AVP	: Arjinin vazopressin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CK	: Kreatin kinaz
cTnC	: Cardiac Troponin C
cTnI	: Cardiac Troponin I
cTnT	: Cardiac Troponin T
DM	: Diyabetüs mellitus
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
GA	: Göğüs ağrısı
GÖRH	: Gastroözefageal reflü
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KYBÜ	: Koroner yoğun bakım ünitesi

LDH	: Laktat dehidrogenaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NSGA	: Nonspesifik göğüs ağrısı
PE	: Pulmoner tromboemboli
PTCA	: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
STEMI	: ST elevasyonlu miyokard infarktüs
TEE	: Transözefageal ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
ASAP	: Anstabil anjina pectoris
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organisation

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Göğüs ağrısı nedenleri	4
Tablo 2: İnfarktüs lokalizasyonuna göre EKG değişikliği oluşan derivasyonlar (ST Segment Elevasyonu).....	7
Tablo 3: Miyokard hasarında kullanılan enzimlerin özellikleri	12
Tablo 4: PTE’de klinik belirti ve bulguların sıklığı	14
Tablo 5: Grupların yaş ortalaması.....	30
Tablo 6: Grupların cinsiyet dağılımı	30
Tablo 7: Grupların öyküdeki kronik hastalıkları.....	33
Tablo 8: Grupların biyokimyasal parametreler ortalama değerleri.....	34
Tablo 9: Grupların ortalama copeptin değerleri.....	36

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Grupların hasta dağılımı	29
Grafik 2: Grupların cinsiyet dağılımı.....	30
Grafik 3: Grupların öyküde HT durumları	31
Grafik 4: Grupların öyküde DM durumları	31
Grafik 5: Grupların öyküde KOAH durumları	32
Grafik 6: Grupların öyküde KAH durumları	32
Grafik 7: Grupların biyokimyasal parametreler ortalama değerleri	35
Grafik 8: Grupların ortalama copeptin değerleri	36

HAYATI TEHDİT EDEN GÖĞÜS AĞRISI AYIRICI TANISINDA COPEPTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Göğüs ağrısı, acil servislerde sık karşılaşılan ve değerlendirilmesi zor bir klinik problemdir. Ayırıcı tanıda akut koroner sendrom, pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi hayatı tehdit eden durumların saptanması ve acil tedavilerinin planlanması ilk adım olmalıdır. Hayatı tehdit eden göğüs ağrısı ayırıcı tanısında CK, CK-MB, troponin, D-Dimer gibi birçok belirteç halen kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmada kan copeptin düzeyi ile hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenleri arasında ilişki olup olmadığını ve kan copeptin düzeyinin acil serviste hayatı tehdit eden ile etmeyen göğüs ağrıların ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya; 1 Eylül 2010 ve 28 Şubat 2011 tarihleri arasında göğüs ağrısı şikayeti ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran 150 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1'e hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenlerinden olan Akut Miyokard İnfarktüsü, Pulmoner Tromboemboli ve Aort Diseksiyonu tanısı alan 90 hasta alındı. Grup 2'ye ise hayatı tehdit etmeyen, non spesifik göğüs ağrısı tanısı alan 60 hasta alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenede patolojik bulgu saptanmayan, 30 sağlıklı kişi alındı.

Hastalardan; CK, CK-MB, Troponin I, D-Dimer ve Copeptin biyokimyasal parametreleri için bir defa kan örneği alındı.

Bulgular: Biyokimyasal parametreler (CK, CK-MB, troponin, D-Dimer, AST, LDH) istatistiksel olarak incelendiğinde Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Grupların copeptin düzeyi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1 de $1,03 \pm 0,56$ ng/ml iken, Grup 2 de $0,50 \pm 0,32$ ng/ml ve Kontrol Grubunda ise $0,48 \pm 0,27$ ng/ml olarak bulundu. Copeptin düzeyi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Kontrol Grubu arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), Grup 2 ile Kontrol Grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

SONUÇ: Elde ettiğimiz bulgulara göre; hayati tehdit eden göğüs ağrıları ile tehdit etmeyen göğüs ağrılarının ayırıcı tanısında plazma copeptin değeri diğer parametrelere ek olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Copeptin, göğüs ağrısı, troponin, D-Dimer.

EVALUATION OF THE LEVEL OF COPEPTIN IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LIFE THREATENING CHEST PAIN

ABSTRACT

Aim: Chest pain in emergency departments is a problem frequently encountered and difficult to evaluate. In the differential diagnosis; life-threatening situations such as acute coronary syndrome, pulmonary embolism and aortic dissection must be considered and detection and emergency treatment planning should be the first step. Many markers such as CK, CK-MB, troponin, D-dimer, are still used for the differential diagnosis of life-threatening chest pain.

In this study we aimed to show whether or not there is a relationship between plazma copeptin levels and life-threatening chest pain and to determine whether we can use the levels of copeptin as a marker in the differential diagnosis of life-threatening causes of chest pain and non the life-threatening causes of chest pain in the emergency room.

Patients and Methods: One hundred fifty patients with complaints of chest pain who were admitted to the Emergency Department of Erciyes University Faculty of Medicine, between 1 September 2010 and 28 February 2011 were included in the study. The patients were divided into two groups. The group 1 included 90 patients with diagnosed with life-threatening causes of chest pain such as acute myocardial infarction, pulmonary thromboembolism, and aortic dissection. The group 2 included 60 patients with non-life-threatening and non-specific chest pain.the control group included 30 healty subjects who had no history of any disease and no patholigical findings in physical examinanon.

In order to evaluate the levels of biochemical parameters such as CK, CK-MB, Troponin I, D-dimer, and Copeptin blood sample was obtained for one time from the patients.

Results : When the biochemical parameters (CK, CK-MB, troponin, D-dimer, AST, and LDH) were analysed statistically it was found that there was a significant difference between Group 1 and Group 2 ($p < 0,001$). When the groups were evaluated in respect of copeptin levels, it was copeptin levels were $03 \pm 0,56$ ng/ml for group 1, $0,50 \pm 0,32$ ng/ml for group 2 and $0,48 \pm 0,27$ ng/ml for the control group. Statistical evaluation

of the level of Copeptin showed that there was a statistically significant difference ($p < 0,05$) and no statistically significant difference between the control group and Group 2 ($p > 0.05$).

Conclusion: According to the findings we have obtained; it can be concluded that plasma copeptin can be used as a biomarker in differential diagnosis of chest pain with life-threatening and non-life-threatening causes in addition to other biomarkers.

Key words: Copeptin, chest pain, troponin, D-dimer.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Göğüs ağrısı (GA), acil servislerde (AS) sık karşılaşılan ve değerlendirilmesi zor bir klinik problemdir. AS başvurularının %5'ini GA şikayeti oluşturmaktadır (1,2,3). Ayırıcı tanıda kullanılabilecek birçok tetkike rağmen GA, AS hekimlerini oldukça zorlayan bir yakınmadır. AS'te göğüs ağrılı hastalar değerlendirilirken karşılaşılan zorlukların başında bu semptomu neden olabilecek çok sayıda hastalık olması ve ayırıcı tanının her zaman kolay yapılamaması yer alır (3,4).

Ayırıcı tanıda akut koroner sendrom (AKS), pulmoner emboli (PE), aort diseksiyonu (AD) gibi hayatı tehdit eden durumların saptanması ve acil tedavilerinin planlanması ilk adım olmalıdır. Akut koroner sendromlar hala tüm dünyada birinci ölüm nedenidir ve GA şikayeti ile başvuran her hastada ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Acil servise GA ayırıcı tanısında hızlıca tanınması ve derhal tedavi başlanması gereken nedenlerin yanında düşük mortaliteye sahip pek çok neden de bulunmaktadır. Bu gruptaki göğüs ağrıları genellikle kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve psikojenik kaynaklı olabilir. Bu tanılar genellikle AS'de ayrıntılı bir şekilde tetkik edilemez ve hayatı tehdit eden durumlar dışlandıktan sonra nonspesifik göğüs ağrısı tanısı (NSGA) ile taburcu edilirler (1,3). AS'e GA ile başvuran hastaların yaklaşık %40-60'ı NSGA tanısıyla taburcu edilmektedir (3,5,6,7).

Arjinin-vazopressin sistemi endojen stres cevabında rol oynayan önemli bir düzenleyicidir. Arjinin-vazopressin düzeyi ölçümü anstabil olduğundan dolayı oldukça güçtür. Copeptin provazopressin'in C-terminal parçasında bulunan 39 amino asitten oluşan glikopeptit'dir. Moleküler ağırlığı 5 kDa'dır. Copeptin arjinin-vazopressin

prekürsörünün stabil derivasyonudur. Direkt olarak arjinin-vazopresin düzeyini yansıtır ve basit immünolümetrik yöntemle kolayca ölçülebilir. Son yapılan çalışmalarda copeptin düzeyinin MI, çoklu yaralanma, sepsis gibi durumlarda arttığı tespit edilmiştir (9,10).

Biz bu çalışmada kan copeptin düzeyi ile hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenleri arasında ilişki olup olmadığını ve kan copeptin düzeyinin acil serviste hayatı tehdit eden ile etmeyen göğüs ağrılarının ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GÖĞÜS AĞRISI PATOFİZYOLOJİSİ

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, ağırlık veya sızlama şeklinde tanımlanır ve visseral liflerden kaynaklanan ağrının tanımlanması ve lokalize edilmesi zordur (11). Cins, yaş, eşlik eden hastalıklarda, ilaçlar, alkol, çok sayıda fizyolojik, psikolojik ve kültürel faktörler ağrının algılanmasını ve tarif edilmesini etkilemektedir (12).

2.2. ACİL SERVİSDE GÖĞÜS AĞRILI HASTAYA YAKLAŞIM

Tüm göğüs ağrılı hastalar, triyajda birinci önceliği almalı ve değerlendirmede gecikme olmamalıdır. Akut 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 hikaye 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 bakı yapılmalıdır. Bunların sonucunda oluşan ön tanılara uygun laboratuvar testleri ve diğer diyagnostik testler kullanılmalıdır (1).

2.3. GÖĞÜS AĞRISI AYIRICI TANISI

Göğüs ağrısı yakınmasına neden olan pek çok hastalık durumu vardır. Hastaların ilk değerlendirilmesi sırasında hayatı tehdit eden durumların saptanması çok önemlidir. Ayırıcı tanıda kullanılabilecek birçok teste rağmen göğüs ağrısı AS hekimlerini oldukça zorlayan bir şikâyettir. Göğüs ağrısına neden olabilecek hastalıklar Tablo 1’de verilmiştir (1,4).

Tablo 1: Göğüs Ağrısı Nedenleri (1)

Kardiyovasküler	İskemik Kalp Hastalıkları	Aort Diseksiyonu	Perikardit	Mitral valv Prolapsusu	Aort Stenozu
Pulmoner	Pulmoner Emboli	Pnömotoraks	Pnömoni	Plörit	Plörezi
Gastrointestinal	Özefageal Rüptür	Özefagial reflü / Özefagial spazm	Peptik Ülser	Pankreatit	Kolesistit / Kolelithiazis
Kas-İskelet Sistemi	Kostakondrit	Herpes Zoster	Torasik Çıkış Sendromu	Kot Kırığı	Myalji
Psikojenik	Anksiyete bozuklukları	Depresyon	Somatoform bozukluklar		

İskemik kalp hastalıkları dünyada en sık ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Acil servise GA ile başvuran hastaların ancak %30'u AKS tanısı almakta iken, %2-10'u ise aslında AKS olmalarına rağmen yanlış tanıları alarak evlerine gönderilmektedir (13). Bu nedenle GA'nın değerlendirilmesi AS hekimleri için önemini korumaktadır. Göğüs ağrısı ile başvuran ve AKS düşünülen her hastada benzer yakınmalara neden olabilecek ve atlanması halinde AKS kadar yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olabilecek diğer durumlar da göz önünde tutulmalıdır. Bu durumlar pulmoner tromboemboli, aort diseksiyonu, pnömotoraks, perikardit, pnömoni, perforan peptik ülser ve özefagus rüptürüdür. Bazı yazarlar bu durumlara aort stenozu, akut kolesistit ve akut pankreatiti de eklemektedirler. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda bu durumların hepsi akla getirilmeli ve ayırıcı tanıya gidilmelidir (1).

Tablo 1'de GA'ya neden olabilecek nedenler arasında, acil olarak tanınması ve hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gereken nedenler yanında düşük mortaliteye sahip pek çok neden sıralanmıştır. Bunlar kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve psikojenik kaynaklı olabilir. Bu tanıları genellikle AS'de ayrıntılı bir şekilde aranmaz (1). Bu hastalar hayatı tehdit eden durumları dışlandıktan sonra NSGA tanısı ile taburcu edilirler. Göğüs ağrısının ayırıcı tanısını yapmak için pek çok laboratuvar testi olmasına rağmen hikaye tartışmasız en değerli tanı yöntemidir (14).

Göğüs ağrısının değerlendirilmesinde ilk adım ağrının ayrıntılı tanımlanmasıdır. Göğüs ağrısının beş bileşeni sorulmalıdır: Ağrının karakteri, lokalizasyonu, süresi, provake eden faktörler, rahatlatan faktörler. Aynı zamanda GA'nın sıklığı, yayılımı, göğüs ağrısına eşlik eden semptomları ayırıcı tanıya yardımcı olacaktır. Ayrıntılı anamnez alındıktan sonra, ayrıntılı fizik bakı yapılmalı ve bunların sonucunda oluşan ön tanılarına uygun laboratuvar testleri ve diğer diyagnostik testler kullanılarak ayırıcı tanıya gidilmelidir (14).

2.4. AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

Akut miyokard enfarktüsü (AMI), ciddi ve uzun süreli iskemisinin yol açtığı geri dönüşümsüz miyokard hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tarif edilir (15). Miyokard enfarktüsünün en sık sebebi, anstabil ya da rüptüre olmuş bir aterosklerotik plak üstüne oturmuş bir trombustür (16). Koroner arterler içindeki otonöregülatuar mekanizmalar, aterosklerotik plaklar bulunsun bile miyokardda yeterli oksijen sunumunu genellikle

devam ettirirler. Ancak bu koruyucu mekanizmalar bozulduğunda uzamış iskemi veya miyokard enfarktüsü gelişebilir (17).

Miyokard iskemisi veya enfarktüsü segmental bir hastalık olup üç büyük koroner damar veya kollarından sadece birinin total oklüzyonuyla gelişir. İnfarktüs sonrası oluşan kontraktilite bozukluğu saniyeler içinde gelişir ve başlangıçta sadece tutulan segmentle sınırlıdır. Miyokard iskemisi veya enfarktüsü genellikle endokarddan başlar ve epikarda doğru yayılır. Akut koroner oklüzyon 15-20 dakikadan fazla sürecek olursa geri dönüşümsüz kardiyak yaralanma başlar. İrreversibil yaralanmanın endokardtan epikarda doğru yayılması 4-6 saatte tamamlanır. Bu nedenle koroner kan akımının ilk 4-6 saatte düzeltilmesi miyokard dokusunda nekrozun yayılmasını önlemektedir. Miyokard enfarktüsünde mortalitenin ve morbiditenin major belirleyicisi enfarkt alanının büyüklüğüdür (18).

2.4.1. Akut miyokard enfarktüsünde semptomlar

Akut miyokard enfarktüsü öncesi prodromal semptomlar sıktır ve hastaların en az % 60'ında mevcuttur. AMI vakalarının en az %8-10'u ağrısız olmakta ve birçok iskemik epizod sessiz geçirilmektedir (19). Koroner arter hastalığı olduğu bilinen kişilerde genellikle klasik angina benzeyen ancak ya istirahatte ya da eskiye oranla daha küçük eforda ortaya çıkan ve daha uzun sürede geçen ağrıların başlaması akut miyokard enfarktüsüne öncülük eder. Miyokard enfarktüsünde ağrı değişken olabilmekle birlikte çoğu zaman şiddetlidir ve en az 30 dakika devam eder, saatlerce de sürebilir. Genellikle baskı tarzında, ezici-boğucu nitelikte bir ağrıdır. Nadiren bıçak saplanması veya oyucu tarzda ağrı olabilir. Genellikle retrosternal lokalizasyonludur ve sol taraf başta olmak üzere göğsün her iki tarafını da içine alır. Sol kolun ulnar yüzüne yayılarak kol, bilek, el ve parmaklarda uyuşmaya yol açar. Küçümsenmeyecek sayıda hasta grubunda ise ağrı epigastrik bölgede başlar ve bu nedenle hazımsızlık bulgusu olarak düşünülüp tanının atlanmasına yol açabilir. AMI geçiren hastaların %50'sinden çoğunda bulantı-kusma ağrıya eşlik eder. İleri derecede halsizlik, soğuk terleme, çarpıntı ve ölüm korkusu ağrıya eşlik eden diğer semptomlardır. Tüm ölümcül olmayan miyokard enfarktüslerinin % 20-60'ının hasta tarafından fark edilmeden geçirildiği, daha sonraki dönemlerde çekilen EKG ile tesadüfen tanı konulduğu gözlenmiştir. Hastaların yeniden sorgulandığında yapıldığında bu enfarktüslerin %50'sinin (tüm vakaların %25'i) hiçbir bulgu vermeksizin geliştiği, kalan kısmının ise atipik prezentasyon nedeniyle hasta tarafından fark edilmediği ortaya çıkmıştır (20).

Hastalar endişeli ve streslidir, buna bağlı olarak kederli bir yüz ifadeleri vardır. Soluk cilt ve soğuk terleme sıktır. Kalp hızı, derin bradikardiden taşikardiye kadar değişen aralıkta olabilir. Enfarktüsün erken dönemlerinde ağrı ve anksiyeteye bağlı olarak artış gösteren solunum sayısı giderek normale döner. (20).

2.4.2.Akut miyokard enfarktüsünde tanı

Miyokard enfarktüsü tanısı için klasik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılır. Aşağıdaki kriterlerinin ikisi varsa büyük ihtimalle, üçü varsa kesin olarak miyokard iskemisi tanısı konur:

1. 20 dakikadan uzun süren iskemik tipte göğüs ağrısı olması
2. Seri EKG çekimlerinde değişiklikler olması
3. Kreatin Kinaz, Troponin-I ve Laktat Dehidrogenaz gibi kalp için spesifik enzim ve belirteçlerde artış ve düşüşler (21).

Tablo 2: Enfarktüs lokalizasyonuna göre EKG değişikliği oluşan derivasyonlar (ST Segment Elevasyonu) (17)

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)

2.4.3.Akut miyokard infarktüsü komplikasyonları

1. Kalp yetmezliği
2. Miyokard rüptürü
3. Sol ventrikül anevrizması
4. Sistemik emboliler
5. Venöz tromboz ve pulmoner tromboemboli
6. Reinfarktüs ve rekürren iskemi
7. Perikardiyal efüzyon
8. Perikardit
9. Aritmiler (22).

2.4.4.Akut miyokard enfarktüsü tanısında enzimler

Akut miyokard enfarktüsünün klinik prezentasyonunda tipik göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri her zaman gözlenmez ve sıklıkla tanı konabilmesi için kalp kası nekrozunun göstergesi olan bazı belirteçlerin serumda ölçülmesi ihtiyacı doğar. Miyositlerde nekroz oluşunca sarkolemmal membranın bütünlüğü bozulur ve intrasellüler makromoleküller interstisyuma, oradan da infarktüs bölgesindeki mikrovasküler yapı ve lenfatiklere diffüze olarak dolaşıma katılırlar (20). Aspartat transaminaz ölçümleri (AST) bugün artık tanı koymada daha az kullanılmaktadır (23).

2.4.4.1.Troponinler

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradığında membran bütünlüğü bozulur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma, oradan da dolaşıma geçerler (24). Bu belirleyicilerin dolaşıma geçmesi düzeylerinin saptanmasına olanak sağlar. Bu makromoleküllere serum kardiyak belirleyicileri denir. Kardiyak troponinler, kalp kasındaki yapısal ve düzenleyici proteinler arasında yer almakta olup yüksek klinik sensitivite ve spesifisitelerinin olması troponinleri akut koroner sedromlarda tanı, risk belirleme ve tedavi yaklaşımında tercih edilen markerlar haline getirmektedir. Kardiyak troponinler; Troponin I (cTnI), troponin T (cTnT) ve troponin C (cTnC) olmak üzere 3 alt birimden oluşur (25). 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 (26).

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 sensitivitelerinin yüksek olması; kalp dokusunda diğer belirteçlere kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır. Spesifisitelerinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır. Kardiyak troponinlerin dolaşımdaki düzeylerinin 7-14 gün gibi uzun sayılabilecek bir süreç boyunca yüksek seyretmesi, akut miyokard enfarktüsü tanısı yanı sıra subakut miyokard enfarktüsü tanısında da kullanımlarına olanak sağlamakta ve laktat dehidrogenaz (LDH) izoenzimlerine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır (27).

2.4.4.2.Total Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri

Kreatin kinaz (CK) 2 alt üniteden oluşan bir dimerdir. Monomerler B (Brain=Beyin) ve M (Muscle=Kas) harfleri ile tanımlanmaktadır. Enzimin dimer şekli aktiftir. Monomerler üç farklı şekilde bağlanarak farklı kreatin kinaz izoenzimlerini oluşturur (28). Bu izoenzimler CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2), CK-MM (CK-3)'tür (29,30). CK-BB (CK-1) beyin, prostat, kalın barsak, akciğer, mesane, uterus, plasenta ve tiroid bezinde fazla miktarda bulunmaktadır. CK-MM (CK-3) daha çok iskelet ve kalp kaslarında bulunmaktadır. CK-MB (CK-2) farklı derecelerde kalp kasında (CK aktivitesinin %16-24'ü) ve iskelet kasında (%5'den az) bulunur (29). Ayrıca CK-MB formu ince bağırsaklar, dil, diyafragma, uterus ve prostat bezinde de küçük oranlarda bulunur (30). Serumda CK-MB aktivitesinin varlığı her zaman miyokard hasarını göstermez. Birçok yöntem, sağlıklı kişilerde de CK-MB'yi saptayacak kadar hassastır. Ayrıca CK-MB miyokard dışındaki dokulardan da kaynaklanabilir. İltihabi ve dejeneratif kas hastalıkları, travmatik lezyonlar, kardiyoversiyon, kardiyak kateterizasyon, cerrahi olaylar, zehirlenmeler, deliryum tremens, hipotiroidi, akut psikozda ve kadınlarda doğumdan hemen sonra %6'dan düşük CK-MB aktivitesi tayin edilebilir. Bu nedenle miyokard hasarı tanısı klinik bulgulara, CK-MB aktivitesindeki yükselmenin derecesine ve paternine bakarak konmalıdır. CK-MB total CK

aktivitesinin %5-6'sından düşükse miyokard hasarı düşünülmez (17,31,32). Üç enzim karşılaştırıldığında en yüksek substrat affinitesine sahip olanı CK-BB (CK-1)'dir. En düşük olanı ise CK-MM (CK-3)'tür. CK-MB (CK-2) daha çok CK-BB (CK-1)'ye yakın affiniteye sahiptir (28). Kreatin kinaz aktivitesi çizgili kasta, beyin ve kalp dokusundan daha fazladır. Karaciğer ve eritrositlerde kreatin kinaz aktivitesi hemen hemen hiç yoktur (32). Miyokard infarktüsü sonrasında serumda total CK aktivitesi 4-6 saat içinde yükselmeye başlar. Serumdaki CK'nın çoğu CK-3'ten oluşmaktadır. CK-3'teki artış 18. ve 30. saatlerde doruk değere ulaşır ve daha sonra 3. gün hızla normale döner. Total CK aktivitesinin ortalama yükselişi referans üst sınır düzeyinin 7-12 katı kadardır. Total serum CK aktivitesi aynı zamanda serum CK-MB (CK-2) aktivitesinin de artması ile beraber bulunur ve göğüs ağrısı başladıktan yaklaşık 10-20 saat sonra maksimum düzeye ulaşır. CK-MB (CK-2)'nin yarı ömrü CK-3'ten daha kısa olduğundan total CK'dan daha hızlı azalır. Bundan dolayı CK-3 aktivitesinde infarktüstten sonraki 48 saatte bir artma oluşmayabilir. Miyokard enfarktüsünden sonra serum CK-MB (CK-2) aktivitesinin ortalama yükselişi referans üst sınırın düzeyinden 10-25 kat daha yüksektir (32). CK-MB (CK-2) enziminin MB-1 ve MB-2 formu vardır. Miyokard infarktüsünde MB-2 formu salınır. Miyokard infarktüsünün erken dönemlerinde MB-2 plazmaya çok az salındığından total CK düzeyi normaldir. İlerleyen saatlerde MB-2 düzeyi yükselir. Miyokard enfarktüsünün erken tanısında en önemli bulgu CK MB-2 / MB-1 oranıdır, bu oran MB-2 lehine artmıştır (33). CK-MB/CK oranının >%5 olmasının kalp kaynaklı CK yükselmesini iskelet kaynaklı yükselmeden ayırt etmede faydalı olacağı kabul edilmekle birlikte bu her zaman geçerli değildir. CK-MB ayrıca dil, incebarsak, diyafram, uterus ve prostatta da mevcuttur. Hipotiroidi durumunda klirensin azalmasına bağlı olarak CK-MB plazmada yükselir (20).

2.4.4.3.Miyogloblin

Miyoglobin, 153 aminoasitten oluşan ve merkezinde hem grubu içeren tek zincirli bir protein olup molekül ağırlığı 16700 dalton büyüklüğündedir ve kas hücrelerine oksijen taşır (34). Kalp ve iskelet kaslarında bulunur. Kalbe spesifik değildir fakat nekrotik miyokardiyumda CK-MB'den daha erken salınır ve 2 saat içinde dolaşımda artar. Serumdaki yüksekliği kısa sürer (24 saat). Bu nedenle nondiyagnostik EKG'si olanlarda, göğüs ağrısının ilk 4-8 saatinde miyoglobin yüksekliği diğer belirleyicilerle kombine edilmedikçe AMI lehine yorumlanmamalıdır (35). İlk 2-3 saatte başvuran hastalarda özellikle miyoglobin, CK-MB izoformları MI'ın erken tanısı için en yararlı

testlerdir. Kardiyak spesifik troponinler göğüs ağrısının ilk 6 saatinde yükselmeyebilirler (36). Kardiyak spesifik olmaması ve maliyetinin yüksekliği, miyoglobinin yaygın kullanımını engellemektedir.

2.4.4.4.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. LDH-1 enzimi miyokard infarktüsünde ve lösemi gibi durumlarda yükselir. LDH-2 iskelet kası hariç vücudun diğer bütün dokularından ama en belirgin olarak kalpten salınır (37). 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 sınırının 3-4 katı olmakla birlikte 10 katı kadar da olabilir. LDH-1 izoenzimi kalp kasına daha spesifik olduğundan tanı koymada daha yararlıdır. LDH-1 / LDH-2 oranı 1'den büyükse miyokard nekrozunu gösterir (17). Normalde serumda LDH-2, LDH-1'den daha fazla miktarda bulunur. Miyokard enfarktüsü durumunda ise LDH-1, LDH-2'den daha fazla yükselir. Bu durum 7-10 gün içinde normale döner (38).

2.4.4.5.Aspartat Aminotransferaz (AST)

Miyokard enfarktüsünün 8-12. saatlerinde yükselmeye başlar, 24-72 saatte zirve yapar ve 2-5 gün yüksek olarak devam eder. Serum seviyeleri KKY'de, karaciğer hastalığı durumunda, iskelet kası hasarında, miyokarditte, paroksizmal taşikardi ataklarında, dissekan anevrizmada ve pankreatitte de yükseldiği için çok spesifik değildir (17). Aspartat aminotransferaz ölçümleri (AST) bugün artık tanı koymada daha az kullanılmaktadır (39).

Tablo 3: Miyokard hasarında kullanılan enzimlerin özellikleri (40)

GÖSTERGE	Moleküler ağırlık (Da)	İlk değerlendirme (st)	Zirve değere ulaşma zamanı (st)	Normale dönüş zamanı
Miyoglobin	17800	1-4	6	12-24 saat
CtnI	23500	3-12	24	7-10 gün
CTnT	37000	3-12	12-48	10-14 gün
CK-MB	86000	3-12	24	48-72 saat
CK-MM (doku)	86000	1-6	12	38 saat
CK-MB (doku)	86000	2-6	18	Bilinmiyor
AST	-	8-12	24-72	2-5 gün
LDH	-	8-12	24-48	7 gün

2.4.5. Akut miyokard enfarktüsünde tedavi

AMI nedeniyle meydana gelen ölümlerin yarısı, hastaneye ulaşmadan olmaktadır. Hastane öncesi acil tedavi ilkeleri; ağrının azaltılması ve hayatı tehdit eden aritmilerin önlenmesidir. AMI’da ilk saatlerde başlıca ölüm nedeni ventriküler fibrilasyondur. Bu nedenle ilk saatlerde monitorizasyon ve defibrilatörün hazır tutulması önemlidir (17).

Acil servise başvuran hastalara süratle hikaye, fizik muayene, EKG yardımı ile tanının konması gerekir. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) yatırılmalıdır. Kardiyak belirtiçlere bakılmalı ve 4-6 saat aralıklarla EKG-kardiyak belirtiç takibi yapılmalıdır. İlk 4-6 saat içinde başvuran, EKG’de ST elevasyonlu miyokard enfarktüs (STEMI) olan hastalara trombolitik tedavi verilmelidir. Trombolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda primer PTCA yapılmalıdır (17).

2.5.PULMONER TROMBOEMBOLİ

Pulmoner tromboemboli, 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 (41).

2.5.1.Pulmoner tromboemboli epidemiyoloji

Günümüzde PTE bir hastalık değil derin ven trombozu (DVT) komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. DVT geçiren hastaların yaklaşık %10'unda PTE gelişmekte ve bu hastalarında %10'u hayatını kaybetmektedir (42). PTE, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1/1000'den yüksek insidansa sahiptir. Tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde mortalite oranı %15'ten fazladır. Mortalitede hesaba katılmayan durum PTE hastalarında ilk klinik bulgunun %25'inde ani ölüm olmasıdır. Bu hastalarda tanı postmortem konmaktadır (43). İnsidans her iki cinsde de yaşla doğru orantılı olarak artar ve 7. dekatta zirve yapar. Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta görülür ve erkek/kadın oranı 1.24'tür (44).

2.5.2.Pulmoner tromboembolide etiyoloji ve risk faktörleri

Pulmoner tromboemboli olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir. Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir. Alt ekstremitelerin distal kısımlarında sınırlı trombüsü olan olgularda PTE genelde gözlenmez. Sık gözlenmeyen diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilir (44,45). Damar yatağını tıkanmasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin serotonin gibi mediyatörlerin salınımına bağlı bronkokonstrüksiyon, ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve şant sonucu hipoksemi gelişir (46,47,48). Bir iki gün içinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içinde büyük ölçüde tamamlanır. Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur (49,50). Saptanmış olan tüm bu risk faktörleri ve yapılan tüm çalışmalara rağmen PTE ve DVT'si olan hastaların yarısında, altta yatan ve emboliye zemin hazırlayan faktör tespit edilememektedir (51).

2.5.3.Pulmoner tromboemboli kliniği

Pulmoner tromboembolide klinik görünüm bir hastadan diğerine çok farklı olabilir ve tanı koymak zorlaşabilir. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişkenlik gösterir. PTE’de en sık görülen klinik durum açıklanamayan dispne veya taşipnedir. Bu durum PTE’nin her tipinde ve şiddetinde görülür. Dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal olan hastalarda bu durumun başka bir nedenle açıklanamaması halinde PTE’den kuşulanılmalıdır. 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. PTE’de görülen belirtiler ve bulguların sıklığı tabloda gösterilmiştir (47,52,53) (Tablo 4).

Pulmoner tromboemboli olgularında klinik tıkanan arter yatağının büyüklüğüne bağlı olarak masif ve masif olmayan olarak sınıflandırılabilir. 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. Non-masif PTE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur (54) (Tablo 4).

Tablo 4: PTE’de klinik belirti ve bulguların sıklığı (54)

Klinik Belirtiler		Klinik Bulgular	
Nefes darlığı	%80	Taşipne (>20/dk)	%70
Plöretik göğüs ağrısı	%52	Taşikardi (>100/dk)	%26
Substernal göğüs ağrısı	%12	DVT bulguları	%15
Öksürük	%20	Ateş (>38.5°C)	%7
Hemoptizi	%11	Siyanoz	%11
Senkop	%19		

2.5.4. Pulmoner tromboemboli tanısı

Pulmoner tromboembolide klinisyenin şüphesi tanı konulmasında en temel noktadır. Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi PTE’de de hayat kurtarıcıdır. Hastalara zamanında ve doğru tanı konduğunda mortalite %10’un altına düşmektedir. PTE tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür (55). Biyokimyasal testler içinde fibrin yıkım ürünlerinden D-dimer ölçüm testi en önemlisidir. ELISA yöntemi ile sensitivitesi ve negatif prediktif değeri yüksek görülmektedir (49). 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 (56,57).

Noninvazif tanı stratejilerinin ana hedefi, PTE kuşkulu hastalarda invazif ve pahalı bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğu kadar azaltmaktır. Bu amaçla ayaktan başvuran ve stabil hastalarda, hastanede yatan ve altta yatan hastalığı olan hastalarda ve masif PTE düşünülen hastalarda farklı tanı algoritmaları uygulanır. Ayaktan başvuran ve stabil hastalarda ilk aşamada D-dimer düzeyi ölçülür ve klinik olasılık değerlendirmesi yapılır. Yüksek klinik şüphe durumunda D-dimer normal saptansa bile tedavi başlanır. Düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda, yüksek duyarlılıklı ELISA ve turbidimetrik testlerle bakılan D-dimer normal sınırlarda saptanırsa PTE tanısı dışlanabilir. PTE’nin dışlanamadığı veya klinik olasılığın yüksek bulunduğu durumlarda ikinci aşama görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Çekilen akciğer grafisinin normal bulunması durumunda V/P sintigrafisi öncelikli inceleme olabilir. Akciğer grafisinde anormallik saptandığında öncelikli olarak çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir. Bu ilk iki aşamada tanının konulamadığı veya dışlanamadığı durumlarda pulmoner anjiyografi ve venografi gibi ileri incelemelere başvurulur (57).

Masif PTE’de klinik şüphe yüksek ise antikoagulan tedavi başlanıp ekokardiyografi istenir. Ekokardiyografinin pozitif bulgu verdiği durumda alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi ve/veya toraks spiral BT yapılır. Bunlarda pozitif bulgu saptanması durumunda trombolitik tedavi başlanır. Ekokardiyografinin normal olduğu durumlarda masif PTE dışlanabilir. Hastanede yatan, yaşlı ve altta yatan ek hastalığı olan PTE

kuşkulu hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır. Bu hastalarda ilk inceleme olarak çok dedektörlü BT önerilir (57).

2.5.5. Pulmoner tromboemboli tedavisi

Hastalar farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle doğru ve hızlı tanı ile birlikte doğru ve 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. Embolinin tedavisinde 3 temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

- **Antikoagulan tedavi:** Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler (fraksiyone olmamış heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri). Fraksiyone olmamış heparin var olan trombüsün çözünmesinde herhangi bir katkısı yoktur ancak daha fazla trombüs oluşumunu önleyerek var olan fibrinolitik mekanizmalar ile oluşmuş olan trombüsün lizisine olanak tanır. Antikoagulan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin biyoyararlanımı daha yüksek, yarı ömürleri daha uzun ve daha öngörülebilir doz yanıt ilişkisi vardır. FXa'yı daha fazla inhibe ederler. Oral antikoagulanlar K vitaminine bağlı faktörler olarak bilinen FII, FVII, FIX ve FX'un aktivasyonu için gerekli olan gama karboksilasyonu önleyerek etki gösterir. Oral antikoagulan tedaviye genellikle heparin başlandıktan birkaç saat sonra başlanır ve heparin ile üç-beş gün birlikte kullanılarak etkin INR düzeyi elde edildikten sonra tek başına devam edilir.
- **Reperfüzyon tedavisi:** Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve katater trombektomiyi içerir. Trombolitik tedavinin ana endikasyonu, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik basınç <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre 40 mmHg'dan fazla düşmesi) geliştiği masif PTE'dir. Embolektomi anstabil hastada fibrinolitik tedavi kontrendike veya başarısız olmuşsa düşünülmektedir.

- **Vena cava inferior filtreleri:** Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller. Antikoagulan tedavi kontrendike veya uygulama sırasında kanama gelişmiş ise ya da yeterli antikoagulasyona rağmen tekrarlayan embolileri olan hastalarda vena cava inferiora filtre takılması önerilmektedir (57,58).

2.6.AORT DİSEKSİYONU

2.6.1.Aort Anatomisi

Aort, dolaşım sisteminin ana damarıdır. Sol ventrikülden başlayan aortun çapı yaklaşık 3 cm'dir. Bir miktar yukarıya uzandıktan sonra, sola ve arkaya doğru yön değiştirir. Göğüs boşluğunun arka duvarında ve omurganın sol tarafında olmak üzere aşağı doğru iner. Karın boşluğunda 4. lumbal omurun alt kenarı hizasında terminal dalları olan arteria iliaca communis dextra ve sinistraya ayrılır. Başlangıçta 3 cm olan çapı azalarak 1.75 cm'ye kadar iner. Aort, çıkan aorta, arcus aorta ve inen aorta olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Çıkan aorta'nın göğüs boşluğunda bulunan bölümüne torasik aorta, karında bulunan bölümüne de pars abdominal aorta denilir (59).

2.6.2. Aort diseksiyonu tanımı ve epidemiyoloji

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. Yani, aort duvarının tabakalarının ayrılmasıdır (60). Farklı olarak aortun travmatik rüptüründe intima ve media lasere olmuştur, ancak mediada herhangi bir ikinci lümen yoktur (61). Diseke olan aort içinde kanın aktığı iki ayrı lümen oluşur. Bunlar gerçek ve yalancı lümandır. Birbirinden “flep” denilen intimal membranla ayrılırlar. Ayrılma sonrası kan lokalize olarak toplanırsa buna “intramural hematoma” denir (60). 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 (62). Aort diseksiyonlarının gerçek insidansını bulmak, çoğu hastanın tanı konamadan kaybedilmesinden dolayı mümkün olmamaktadır. 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. Yine De Bakey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Tip-1 aort

diseksiyonu 53, Tip-2 aort diseksiyonu 42, Tip-3 aort diseksiyonu 65 yaşlarında en sık görülmektedir (62).

2.6.3. Aort diseksiyonu etiyoloji ve risk faktörleri

Aort anevrizması veya diseksiyonu gelişiminde birçok risk faktörü bulunur (63,64).

Aort Diseksiyonu Gelişimindeki Risk Faktörleri

1.Uzun süreli arteriyel hipertansiyon

2.Ateroskleroz

3.Vasküler inflamasyon

- Endovasküler Girişimler
- Behçet Hastalığı
- Kapak ve Aort Cerrahisi
- Dev Hücreli Arterit
- Sifilitik Aortit
- Takayasu Arteriti

4.Konjenital hastalıklar

- Biküspit Aorta Kapağı
- Aort Koarktasyonu
- Ehler-Danlos Sendromu
- Marfan Sendromu
- Turner Sendromu
- Feokromasitoma
- Noonan Sendromu
- Cushing Sendromu
- Ailesel Annulaoortik Ektazi
- Ailesel Aortik Diseksiyon

- Familial Hiperkolesterolemi

5.Travma

6.İyatrojenik

7.Gebelik

8.Enfeksiyon

- S.aureus
- S.epidermidis
- Salmonella
- Streptokoklar
- Treponema pallidum

9.Diğer

- Sigara kullanımı
- Obezite

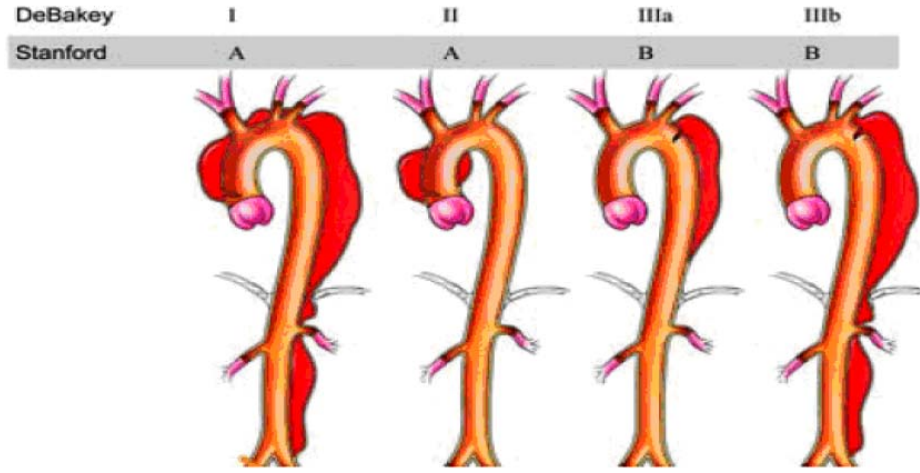
2.6.4. Aort diseksiyonu patofizyoloji

Aort diseksiyonları, aort duvarının dejeneratif değişiklikleri sonucu oluşurlar. Bu dejenerasyona neden olan temel faktörler aortu fokal ya da diffüz olarak etkileyen yaş, ateroskleroz, hipertansiyon, enfeksiyöz, inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklar ile gelişmekle birlikte 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. Yani, aort duvarının tabakalarının ayrılmasıdır (60).

2.6.5. Aort diseksiyonu sınıflaması

Aort diseksiyonunun sınıflaması, tutulan segmenti referans alan iki farklı sistem ile yapılır. De Bakey 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 (64) (Şekil-1).



Şekil 1: Aort Diseksiyonu DeBakey ve Stanford sınıflaması (64)

2.6.6.Aort diseksiyonu klinik belirti ve bulgular

Akut aort diseksiyonuyla başvuran hastaların büyük bölümü ani başlayan yırtılır tarzda bir göğüs ağrısı tarif ederler. Göğüs ağrısının yırtıcı tarzda olması, göğüsten sırtta ve bazen bele doğru yırtılır şekilde yayılması önemli bir klinik bulgudur. Genellikle göğsün ön tarafında hissedilen ya da göğsün ön tarafında başlayan ağrıların proksimal aort diseksiyonuyla, interskapüler bölgede hissedilip bele doğru yayılan ağrıların ise distal aort diseksiyonlarıyla ilgili olduğu düşünülürse de bu bir kural değildir. Asendan aortaya sınırlı olan Tip-2 diseksiyonlarda ağrılar sadece suprasternal bölgede olabilir. Göğüs ağrısının göğsün ön bölgesinde suprasternal bölgeden başlayarak subskapular bölgeye ve daha sonra bele doğru yayılması Tip-1 aort diseksiyonları için spesifiktir. Aort diseksiyonu ile gelen hastalarda renal ve visseral iskemi oluşmuşsa şiddetli karın ağrısı tabloya eklenebilir. Mezenterik ve visseral iskeminin olduğu olgularda erken müdahale yapılırsa ve mezenterik sahadaki iskemi ortadan kaldırılırsa bile reperfüzyon hasarı ve bu zamana kadar oluşan iskemi nedeniyle intestinal mukozanın bozulması sonucunda hastada postoperatif devrede sıklıkla sepsis ve multipl organ yetersizliği görülmektedir. İliak arterlerin olaya katıldığı ya da iliak damarlarda yalancı lümenin gerçek lümenine basarak iliak kan akımını bozduğu hastalarda alt ekstremitelerde, subklavian ve innominant arterlerin akımının bozulduğu olgularda ise üst ekstremitelerde periferik iskemiye bağlı ağrılar ve akut arter bulgularına rastlanabilir. Ağrısız aort diseksiyonları çok nadir de olsa rastlanılabilen bir klinik tablodur. Bunlar

genelde daha önceden var olan aort anevrizması zemininde gelişen diseksiyonlardır. Kronik distal diseksiyonlar genelde asemptomatiklerdir. Çoğunlukla diske segmentin başka bir nedenle araştırılması sonucu tanınırlar (65). Bununla birlikte aort çapının artması ve çevre dokulara bası yapması sonucu, sırt ağrısı ve vertebralarda erozyon oluşturmaları sonucu, bel ağrısına neden olabilirler. Sol ana bronşa bası sonucu akciğerlerle ilgili sorunlar yaratabilirler. Ayrıca çap artışında, yapılan batin muayenesinde karında pulsatil kitle şeklinde tanınabilir (66).

Aort diseksiyonu ilk olarak nörolojik tablolarla da ortaya çıkabilir. Bu tablolar arasında senkop, inme, Horner Sendromu ve iskemik paraparezi veya paralizi olabilir. Akut serebrovasküler tıkanıklıklar proksimal aort diseksiyonlu olguların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Bu tür olgularda inme oluşumu sonrası serebral beslenmenin tekrar sağlanmasının klinik olarak yarar sağlama şansı olsa bile gelişen reperfüzyon hasarı ciddi intraserebral hemoraji ve ödeme yol açarak koma ve beyin ölümüyle sonuçlanabilir (67). Aort diseksiyonu ile gelen hastalarda klinikte nadir rastlanan bazı bulgular da izlenebilir. Bunlar arasında sternoklaviküler eklemlerde anormal pulsasyonlar, genişleyen asendan aortun basısı altında kalan vena cava superior nedeniyle gelişen Vena Cava Superior Sendromu, nervus laringeus rekurensin bası altında kalması sonucu meydana gelen vokal kord paralizisi ve ses değişiklikleri, trakea ve bronş basısı sonucu oluşan akciğer ateletazisi ve hemoptizisi, özefagusta erozyon sonucu gelişen hematemez ve boyunda hissedilen pulsatil kitle sayılabilir. Bu bulgular, genellikle genişleyen yalancı lümenin komşu yapılara yaptığı bası ile oluşmaktadır. 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. Aort diseksiyonlu hastaların hemen hemen hepsinde hipertansiyon anamnezi vardır. Proksimal aort diseksiyonlu hastaların çoğu normotansif veya orta derece hipertansiftirler. Oysa distal diseksiyonlu hastaların hemen hemen hepsi hipertansiftir (66). Bir ya da iki subklavian arterin yalancı lümeninin basısı sonucu malperfüzyona uğradığı hastalarda koldan kan basıncı ölçüldüğünde psödohipotansiyon durumu ile karşılaşılabilir (68). Distal diseksiyonda hipotansiyon genelde nadir bir durumdur, ancak fark edilirse genelde rüptüre işaret eder. Hastalarda pulsus paradoksus bulunması perikardiyal tamponadın bir bulgusudur. Kardiyak oskültasyonda aort yetmezliği üfürümünün duyulması diseksiyon için önemli bir bulgudur (69). Akut gelişen masif aort yetmezliklerinde sol ventrikül enddiastolik

basıncı yükselerek birinci kalp sesinin şiddetinde azalmaya neden olabilir. Devamlı üfürümün duyulması, diseksiyonun pulmoner artere, sağ ventriküle veya sağ atriuma açıldığının göstergesidir (70).

2.6.7.Aort diseksiyonu tanı yöntemleri

Aort patolojisinden şüphelenilen hastalarda görüntüleme yöntemleri, tanının konulması, intimal yırtık lokalizasyonunun belirlenmesi, aort diseksiyonun yayılımının saptanması, tiplendirilmesi ve acil cerrahi endikasyonun araştırılması açısından önemli bir yere sahiptir (71).

- **Göğüs radyogramı:** Tip-A diseksiyonlarda göğüs filmlerinde mediastinal genişleme %60-90 oranında izlenir (63). Grafide, üst mediastinum ve aortun genişlemesi, çıkan ve inen aort ölçülerinde uyumsuzluk, birbirini takip ederek çekilen filmlerde aort şeklinde ve kalsifiye plaklarda değişiklikler görülebilir. Aort topuzunun kalsifikasyonunda intimal kalsifikasyonun adventisyal sınırdan mesafesinin bir cm'yi aşması (kalsiyum belirtisi) patognomonik bulgudur (63). Ayrıca aort topuzundaki genişlemeye bağlı trakeal deviasyon izlenebilen bulgulardandır. Torakal aorta anevrizmalarında sternumda basınç erozyonuna bağlı defekt, komşu vertebra korpuslarında çanaklaşma izlenebilir (72).
- **Elektrokardiografi:** Diseksiyonlu hastalarda EKG bulguları, genellikle nonspesifiktir. Sinüs taşikardisi ve non-spesifik ST-T değişiklikleri bulunabilir. EKG'de miyokard infarktüsü bulgularının bulunmaması, yırtıcı göğüs ağrısı bulunan bir hastada diseksiyonu akla getirmelidir (63).
- **Ekokardiografi:** Aort patolojilerinin değerlendirilmesinde TTE (Transtoraksik Ekokardiografi) veya TEE (Transözefajial Ekokardiografi)'nin her ikisinden de yararlanılabilir.
 - o **Transtoraksik Ekokardiografi:** TTE, proksimal aort diseksiyonların saptanmasında yararlı bir yöntemdir. Ayrıca transtoraksik ekokardiografi ile aort yetmezliği, kardiyak tamponad gibi komplikasyonlar saptanabilir (63).
 - o **Transözefageal Ekokardiografi:** Transtoraksik görüntüleme yöntemini kısıtlayan obezite, amfizem, hastanın mekanik ventilasyonda olması, göğüs duvarı anomalileri ve dar interkostal aralık gibi durumlar özefagustan yapılan TEE ile dezavantaj olmaktan çıkmaktadır. Transözefageal problemler aortun görüntülenmesi yanı sıra, sol ventrikül fonksiyonu, aort yetmezliği, mitral

yetmezliği şiddeti, bölgesel duvar hareketleri ve proksimal ana koroner arterler gibi hastaların preoperatif değerlendirilmesine katkı sağlayan verilere de ulaşmamızı sağlar (73). TEE ayrıca TTE'den farklı olarak distal, çıkan, transvers ve inen aortun gösterilmesinde yararlıdır TEE ile intimal yırtık, hastaların %61'inde saptanabilir. Gerçek-yalancı lümen ayırımı yapılabilir ve intramural hematoma, penetran ülserler saptanabilir (63).

- **Bilgisayarlı Tomografi:** Bilgisayarlı tomografi, günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT incelemesi ile anevrizmanın yeri, büyüklüğü, yayılımı, kalsifikasyon, diseksiyon ve mural trombüsler saptanabilir. BT incelemesi ile elde edilecek üç boyutlu görüntüler tedavi planlanmasında önemlidir (63). BT ile diseksiyonun aortada yayılımı, visseral ve iliak arterlerin tutulumu saptanır. BT'nin duyarlılığı %95'in üzerinde olup özgüllüğü %85-100 arasında değişir (74). Aort diseksiyonların BT ile tanısında kullanılan ana noktalar arasında; artmış aort çapı, intimal kalsifikasyonların lümen içinde yer değiştirmesi, aort duvarında kalınlaşma ve lümen içi bir membranın varlığının gösterilmesi sayılabilir (75). Supraaortik dalların gösterilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve TEE'den daha duyarlıdır. Ayrıca tanı almış anevrizmaların tedavi öncesi ve sonrası takibinde ve tedavi yöntemi seçimi ve planlamasında BT incelemesi değerlidir. Temel dezavantajları pahalı olması, zor ulaşılabilir olması, X-ışını varlığı ve kontrast madde kullanımıdır (71).
- **Manyetik Rezonans Görüntüleme:** Aortun MRG ile değerlendirilmesinde, BT'de saptanan bulgulara benzer bulgular yanında damarlardaki kan akımıyla ilgili detaylar da elde edilebilir. Böylece patolojik anatomi kadar fonksiyonel anatomi hakkında da bilgi alınır. Günümüzde geliştirilen MRG cihazları kan ile trombüsü, yalancı ve gerçek lümeni birbirinden ayırabilmesi yanında diseksiyon lokalizasyonunu ve yayılımını kolaylıkla saptayabilir. En önemli avantajı ise tüm bu bilgilerin ağrısız, noninvaziv bir şekilde, kontrast madde kullanılmadan ve iyonize radyasyon gerektirmeden elde edilmesidir (71). MR yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte inceleme süresinin uzunluğu, klostrafobik hastalarda ve "pacemaker"ı bulunan hastalarda uygulanamaması nedeniyle ikincil tanısal görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (63).
- **Ultrasonografi:** Abdominal ultrasonografi (USG) anevrizma taramasında kullanılabilecek en pratik yöntemdir. Ucuz olması, noninvaziv olması, X-ışını

olmaması ve kontrast madde kullanılmaması önemli avantajlardır. USG'nin duyarlılığı %100'e yakındır (76,77,78). Obez hastalarda, batında aşırı gaz bulunduğunda ve periaortik hastalıkların varlığında güvenilirliğinin azalması temel dezavantajlarıdır. Bununla birlikte, USG yöntemi ile anevrizmanın uzanımlarının ve visseral dallarının değerlendirilmesi kısıtlıdır. Ultrasonografik incelemede anevrizma çapı BT incelemesine göre daha düşük olarak saptanır ve bu fark anevrizma çapına bağlı olarak 3-9 mm arasında değişir. BT ile anevrizma çapı ultrasonografiye oranla daha kesin olarak saptanır (76).

- **Anjiyografi:** Anjiyografi, aort diseksiyonu tanısı koymada ve tedavi yolunu belirlemede en iyi bilgi veren yöntem olarak kabul edilmekte olup, %95-99'luk doğruluğa sahiptir. Sensitivitesi %88, spesifitesi ise %94'tür. Retrograd aortografi tercih edilen yöntemdir. Aortografideki direkt bulgular patognomoniktir ve çift lümen veya intimal yaprakçığın gösterilmesini içerir. İndirekt bulgular ise diseksiyonu destekleyici bulgular olup, bunlar; gerçek lümenin kompresyonu, aort duvarının kalınlaşması, aort yetmezliği, aort dal anormallliği veya aort duvarında küçük ülser benzeri görüntülerdir. Anjiyografide kontrast materyalle dolu gerçek lümen gösterilir ve bu lümen mediada bulunan hematoma ile sıklıkla baskıya uğrar. Kontrast materyal intimal yırtıkla yalancı kanala girebilir. Bu uygulama aort yetmezliği, aortadan çıkan kononik arterler ve diğer damarların tutulumu hakkında önemli bilgiler verir. İnvaziv olması, X-ışını alımı, süresinin uzunluğu, kontrast madde alımı, yalancı negatif sonuçlara sahip olması ve tromboze yalancı lümenin gözden kaçabilir olması dezavantajlarıdır (76).

2.6.8.Aort diseksiyonunda tedavi yöntemleri

- **Medikal Tedavi:** 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 oldukça faydalıdır. Bu nedenle antihipertansif tedaviye öncelikle intravenöz nitrogliserinle başlatılmalıdır. Nitrogliserin bir vazodilatördür ve önyükü(preload) azaltır. Dozu kan basıncına göre ayarlanmalıdır. Eğer yetersiz kalırsa kalsiyum kanal blokerleri eklenmelidir. Kalsiyum düz kas ve kalp kası hücrelerine girerek kaslarda gevşemeye ve vazodilatasyona neden olur. Diğer bir ajan ise çok güçlü, hızlı ve kısa süre etkili vazodilatör olan sodyum nitroprusiddir. Bu ilaç invaziv olarak monitorize edilen

hastalarda kullanılabilir. Metabolizması sırasında tiyosiyanat açığa çıkar ve 2 günü geçen kullanımında siyanit toksitesi ortaya çıkar. Sodyum nitroprusid tek başına kullanıldığında arteriyel vazodilatasyonla oluşan refleks sempatik uyarı ve buna bağlı artmış katekolamin sentezi nedeniyle ardyükü(afterload) hızla azaltarak pulsatil yükü artırabilir. Bu durum teorik olarak diseksiyonu arttırabilir. Beraberinde beta bloker ajan kullanımı bu durumu önler. Antihipertansif tedavinin yanında ağrı azaltılmalı ve idrar çıkışı 1 cc/kg'ın altına indirilmemelidir (79).

- **Cerrahi Tedavi:** Bütün yapılan çalışmalarda akut proksimal diseksiyonlu hastaların %50 den fazlasının ilk 48 saat içinde kaybedildiği saptanmıştır Bu saat başına % 1-3 arasında değişen mortalite riski demektir. Zaman prognozu belirleyen en önemli faktördür. Hayat kurtarıcı olan cerrahi sadece malignite ve kronik senil demansta kontrendikedir (79).

2.7.COPEPTİN

Arjinin vazopressin (AVP) ilişkili glikopeptit olarakta 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 (80). Copeptin AVP ile birlikte sinyal peptid, AVP, nörofizin II ve copeptidten oluşan preprovazopressin olarak adlandırılan 164 amino asitlik prekürsörden elde edilir (81). Boyut çıkarma kromatografi moleküler ağırlığı 5 kDa'dur (80). 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-kalretikülün sistemi ile etkileşir (82). Copeptin ex-vivo ortamda serum ve plazmada oda sıcaklığında 7 gün ve 4°C'de 14 gün stabil kalabilir (82,83). 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 (82).

Westermann ve arkadaşları çoklu yaralanmalı 87 hastada yaptıkları çalışmada hastaların acil servise başvuru sırasındaki copeptin değerlerini kontrol grubuna göre yüksek ve 24. saat copeptin değerlerini ilk değere göre belirgin düşük ölçmüşlerdir (10). Chai ve arkadaşları copeptin seviyesini koroner kalp hastalığı olan hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek tespit etmişlerdir (84). Khan SQ ve arkadaşları AMI (akut miyokard enfarktusu) geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesini yüksek bulmuşlardır (9).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu ileriye dönük klinik çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği (TSU-10-2977) ile etik kurul izni (2009/174) alınarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Gülser-Dr.Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında yapıldı.

1 Eylül 2010 ve 28 Şubat 2011 tarihleri arasında göğüs ağrısı şikayeti ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran hastalar, hasta ve/veya yakınlarından (onam formu okutulup) onay alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma ölçütleri;

1. 18 yaşından küçük hastalar,
2. Böbrek yetmezliği veya böbrek klerensini bozan herhangi bir böbrek hastalığı olanlar
3. Konjestif kalp yetmezliği tanısı almış hastalar
4. Malignite tanısı almış hastalar
5. Karaciğer yetmezliği tanısı almış hastalar
6. Gebe ve gebelik ihtimali olan hastalar

Çalışmaya 150 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1'e hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenlerinden olan Akut Miyokard Enfaktüsü, Pulmoner Tromboemboli ve Aort Diseksiyonu tanısı alan 90 hasta alındı. Grup 2'ye ise hayatı tehdit etmeyen, nonspesifik

göğüs ağrısı tanısı alan 60 hasta alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenede patolojik bulgu saptanmayan, 30 sağlıklı kişi alındı.

Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların; ilk olarak solunum, dolaşım ve havayolu güvenliği alındıktan sonra değerlendirildi. Hastalara damar yolu açıldı, monitörize edildi, oksijen verildi. Hastaların EKG'si çekilerek yorumlandı. Akciğer grafileri çekilerek değerlendirildi. Hastalardan; CK, CK-MB, Troponin I, D-Dimer ve Copeptin biyokimyasal parametreleri için bir defa kan örneği alındı.

CK, CK-MB, Troponin I, D-Dimer hemen Gülser-Dr.Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Copeptin: 3 ml venöz kan EDTA' lı tüpe alındı. Tüp çalkalandıktan sonra kan santrifüj tüpüne alınarak 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Numuneler test öncesine kadar -70°C de muhafaza edildi.

Hastaların göğüs ağrısı ayırıcı tanısı için ileri tetkikler uygulandı. Hayatı tehdit eden göğüs ağrısı tanısı alan hastalar ilgili bölüm konsültasyonu neticesi, ilgili bölüm servisine yatırılarak takip ve tedavileri yapıldı.

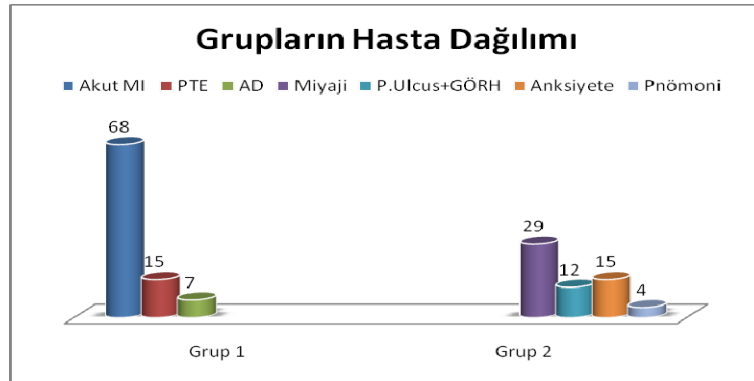
Copeptin çalışma gününde numuneler oda ısısında çözüldü. Gülser-Dr.Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında, Alpina firmasının EK-065-32 Human Copeptin EIA test kiti kullanılarak sandwich ELİSA yöntemiyle el ile çalışılarak değerler kantitatif olarak ölçüldü.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5 İstatistik Paket Programları'nda değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak yüzde değer, ortalama, standart sapma, medyan, 25-75 persentil değerleri, minimum ve maksimum değerler verildi. Verilerin normal dağılımına Shapiro Wilk normallik testi ile bakıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren yaş değişkeni için Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılım göstermeyen diğer tüm değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç grup içeren normal dağılım göstermeyen copeptin değişkeni için Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. Kruskal Wallis Analizi'nde fark çıkan grupların karşılaştırılmasında Dunn Yöntemi kullanıldı. Grupların nitel değişkenlere göre karşılaştırmasını yapmak için Ki kare testinin Exact yönteminden yararlanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 150 hastanın 90 tanesi Grup 1'e, 60 tanesi Grup 2'ye alındı. Grup 1'deki 90 hastanın 68 (%75,55)'ine akut miyokard enfarktüsü, 15 (%16,67)'ine pulmoner tromboemboli ve 7 (%7,78)'ine aort diseksiyonu tanısı kondu. Grup 2'deki 60 hastanın 29 (%48,33)'una miyalji, 12 (%20)'sine peptik ülser ve gastroözefageal reflü (GÖRH), 4 (%6,67)'üne pnömoni ve 15 (%25)'ine anksiyete tanısı kondu (Grafik 1)



Grafik 1: Grupların hasta dağılımı

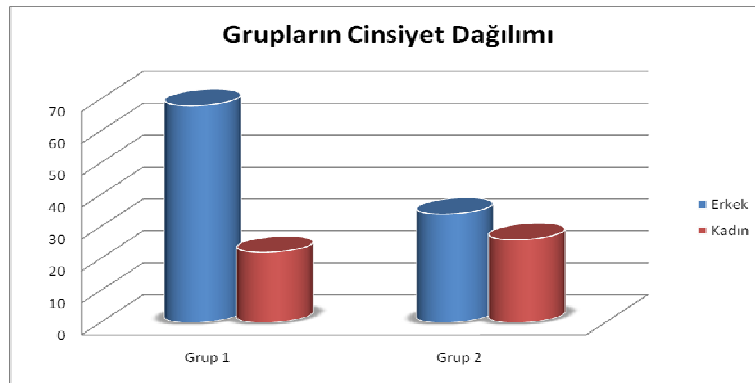
Çalışmaya alınan 150 hastanın yaş ortalaması $57,40 \pm 15,12$ idi. Grupların yaş ortalaması ise Grup 1 de $61,40 \pm 13,31$, Grup 2 de ise $51,41 \pm 15,80$ idi. Hastaların 102 (%68)'si erkek iken 48 (%32)'i kadın idi. Grup 1 de 68 (%45,33)'i erkek iken 22 (%14,67)'si kadın, Grup 2'de ise 34 (%22,67)'ü erkek iken 26 (%17,33)'sı kadın idi. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 5). Gruplar arası cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,20$) (Tablo 56) (Grafik 2).

Tablo 5: Grupların yaş ortalaması

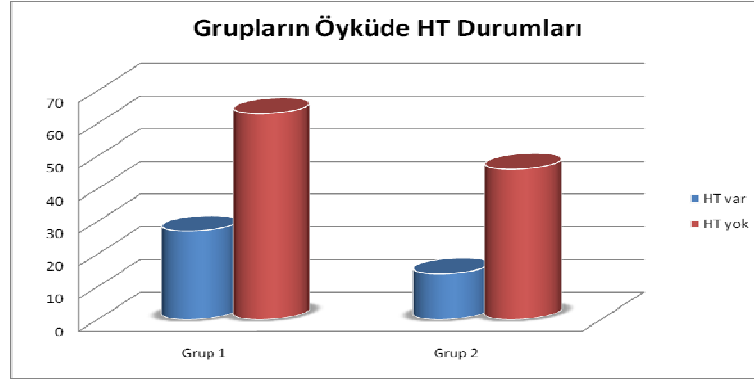
	Grup 1	Grup 2	p
YAŞ ORTALAMASI $\pm$ SD	61,40 $\pm$ 13,31	51,41 $\pm$ 15,80	p<0,001

Tablo 6: Grupların cinsiyet dağılımı

	Erkek		Kadın		TOPLAM		p
GRUPLAR	n	%	n	%	n	%	
Grup 1	68	45,33	22	14,67	90	60	P=0,200
Grup 2	34	22,67	26	17,33	60	40	
TOPLAM	102	68	48	32	150	100	

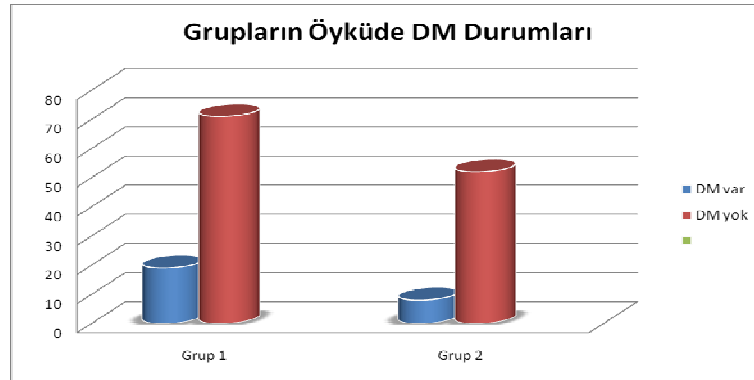
**Grafik 2:** Grupların cinsiyet dağılımı

Gruplar öyküsünde hipertansiyon (HT) olup olmasına göre değerlendirildiğinde; Grup 1 de 27 (%18) hastada HT mevcut iken, 63 (%42)'ünde HT öyküsü yok idi. Grup 2 de 14 (%9,33) hastada HT mevcut iken, 46 (%30,67)'sinde HT yok idi. Tüm hasta gruplarına baktığımızda 41 (%27,33)'inde HT mevcut iken, 109 (%72,67)'unda HT öyküsü yok idi. Gruplar arası HT öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 7) (Grafik 3).



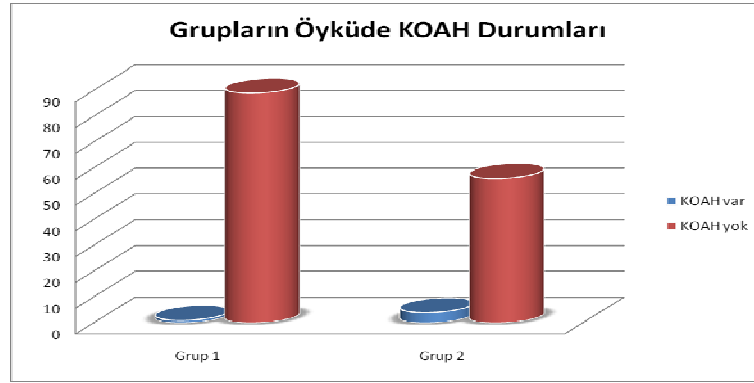
Grafik 3: Grupların öyküde HT durumları

Gruplar öyküsünde diyabetes mellitus (DM) olup olmasına göre değerlendirildiğinde; Grup 1 de 19 (%12,67) hastada DM mevcut iken, 71 (%47,33)'ünde DM öyküsü yok idi. Grup 2 de 8 (%5,33) hastada DM mevcut iken, 52 (%34,67)'sinde DM yok idi. Tüm hasta gruplarına baktığımızda 27 (%18)'inde DM mevcut iken, 123 (%82)'unda DM öyküsü yok idi. Gruplar arası DM öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ($p>0,05$) (Tablo 7) (Grafik 4).



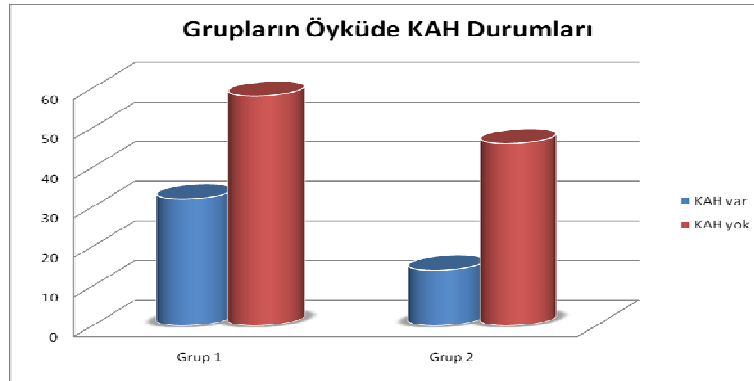
Grafik 4: Grupların öyküde DM durumları

Gruplar öyküsünde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olup olmasına göre değerlendirildiğinde; Grup 1 de 1 (%0,67) hastada KOAH mevcut iken, 89 (%59,33)'ünde KOAH öyküsü yok idi. Grup 2 de 4 (%2,67) hastada KOAH mevcut iken, 56 (%37,33)'sinde KOAH yok idi. Tüm hasta gruplarına baktığımızda 5 (%3,34)'inde KOAH mevcut iken, 145 (%96,66)'unda KOAH öyküsü yok idi. Gruplar arası KOAH öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7) (Grafik 5).



Grafik 5: Grupların öyküde KOAH durumları

Gruplar öyküsünde koroner arter hastalığı (KAH) olup olmasına göre değerlendirildiğinde; Grup 1 de 32 (%21,33) hastada KAH mevcut iken, 58 (%8,67)'ünde KAH öyküsü yok idi. Grup 2 de 14 (%9,33) hastada KAH mevcut iken, 46 (%30,67)'sinde KAH yok idi. Tüm hasta gruplarına baktığımızda 46 (% 30,66)'inde KAH mevcut iken, 104 (%69,34)'unda KAH öyküsü yok idi. Gruplar arası KAH öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7) (Grafik 6).



Grafik 6: Grupların öyküde KAH durumları

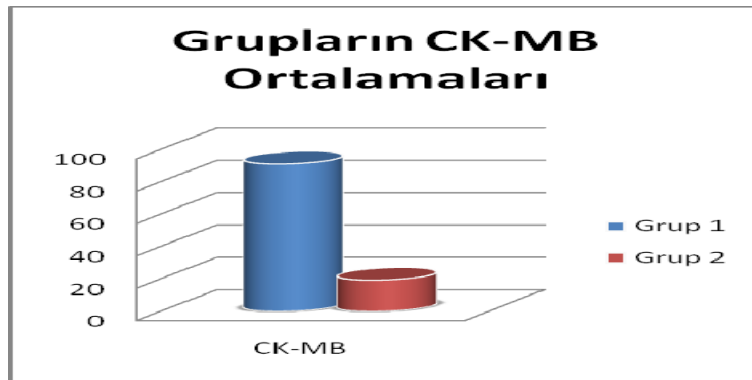
Tablo 7: Grupların öyküdeki kronik hastalıkları

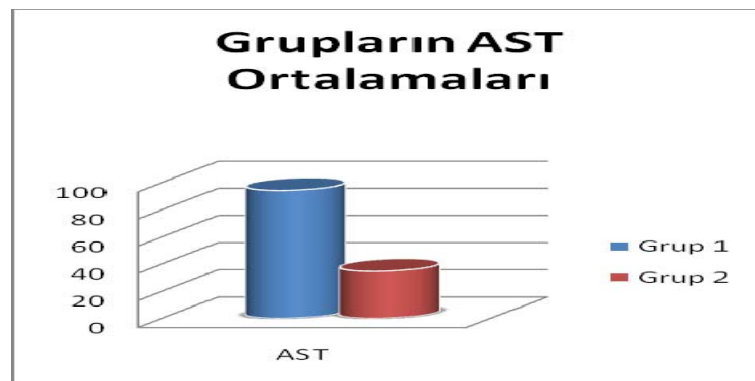
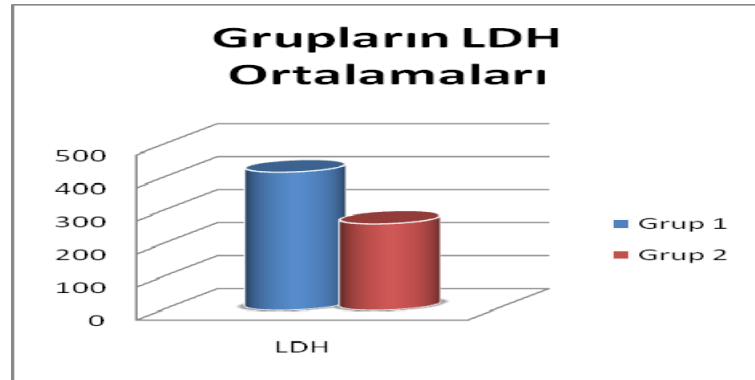
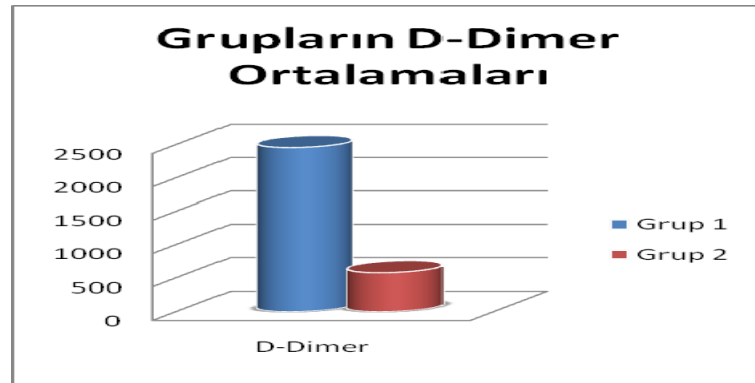
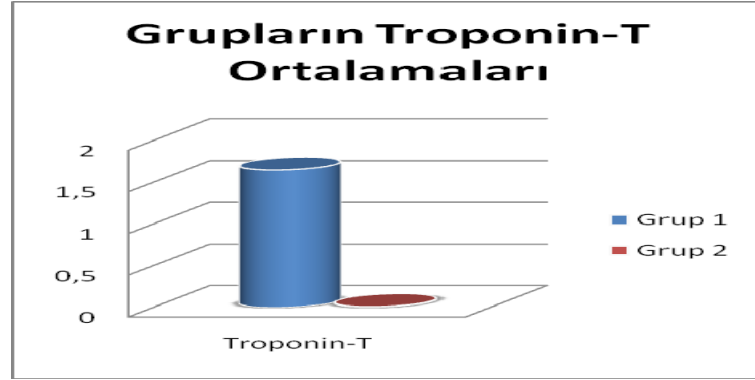
ÖYKÜ	GRUP 1		GRUP 2		p
	Var	%	Var	%	
HT	27	18	14	9,33	p=0,455
DM	19	12,67	8	5,33	p=0,280
KOAH	1	0,67	4	2,67	p=0,158
KAH	32	21,33	14	9,33	p=0,148

Hastaların biyokimyasal parametrelerin ortalama $\pm$ SD değerleri incelendiğinde; Grup 1 CK $653,20 \pm 1044,43$ μ /L iken Grup 2 CK $107,15 \pm 134,90$ μ /L idi. Gruplar arası CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. CK-MB değeri ise Grup 1’de $91,13 \pm 124,49$ μ /L bulunurken, Grup 2’de $19,23 \pm 11,49$ μ /L bulundu. . Gruplar arası CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Troponin-T değeri Grup 1’de $1,65 \pm 3,70$ ng/L iken Grup 2’de $0,01 \pm 0,01$ ng/L bulundu. . Gruplar arası troponin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. D-Dimer değerine bakıldığında Grup 1’de $2457,22 \pm 4637,59$ μ g/L bulunurken Grup 2’de $578,33 \pm 817,67$ μ g/L bulundu. Gruplar arası D-Dimer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. LDH değeri ise Grup 1’de $418,36 \pm 337,02$ μ /L iken Grup 2’de $262,60 \pm 83,23$ μ /L bulundu. . Gruplar arası LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. AST değeri incelendiğinde Grup 1’de $94,27 \pm 274,30$ μ /L bulunurken, Grup 2’de $34,68 \pm 78,85$ μ /L bulundu. . Gruplar arası AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Biyokimyasal parametreler istatistiksel olarak incelendiğinde Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 8) (Grafik 7).

Tablo 8: Grupların biyokimyasal parametreler ortalama değeri

	Grup 1 Ortalama $\pm$ SD	Grup 2 Ortalama $\pm$ SD	P
CK (μ /L)	653,20 $\pm$ 1044, 43	107,15 $\pm$ 134,90	p<0,001
CK-MB (μ /L)	91,13 $\pm$ 124,49	19,23 $\pm$ 11,49	p<0,001
Troponin-T (ng/L)	1,65 $\pm$ 3,70	0,01 $\pm$ 0,01	p<0,001
D-Dimer (μ g/L)	2457,22 $\pm$ 4637,59	578,33 $\pm$ 817,67	p<0,001
LDH (μ /L)	418,36 $\pm$ 337,02	262,60 $\pm$ 83,23	p<0,001
AST (μ /L)	94,27 $\pm$ 274,30	34,68 $\pm$ 78,85	p<0,001





Grafik 7: Grupların biyokimyasal parametreler ortalamaları

Hasta grupları ile kontrol Grubunun Copeptin düzeyi ortalama $\pm$ SD açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de $1,03 \pm 0,56$ ng/mL iken, Grup 2’de $0,50 \pm 0,32$ ng/mL ve Kontrol Grubunda ise $0,48 \pm 0,27$ ng/mL olarak bulundu. Copeptin düzeyi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 1 ile Kontrol Grubu arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$), Grup 2 ile Kontrol Grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9) (Grfaik 8).

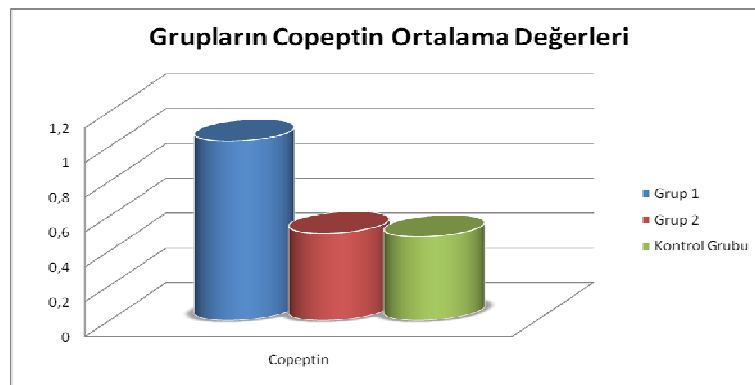
Tablo 9: Grupların ortalama copeptin değerleri

	Copeptin (ng/ml) $\pm$ SD
Grup 1	$1,03 \pm 0,56$ ^{a,b}
Grup 2	$0,50 \pm 0,32$ ^a
Kontrol Grubu	$0,48 \pm 0,27$ ^b

$p < 0.05$ istatikselsel olarak anlamlıdır.

a: Grup 1 ve Grup 2 arasındaki istatikselsel farkı göstermektedir.

b: Grup 1 ve kontrol grubu arasındaki istatikselsel farkı göstermektedir.



Grafik 8: Grupların ortalama copeptin değerleri

5. TARTIŞMA

Göğüs ağrısına bağlı başvurular tüm acil servis başvurularının %5'ini oluşturmaktadır (1,2). Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların çoğu NSGA tanılarıyla taburcu edildiği gibi, hastaneye AKS ön tanısıyla yatırılıp tetkik edilen hastaların çoğunun göğüs ağrısını açıklayacak bir patolojiye sahip olmadığı gösterilmiştir (3,85,86). 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 (3,6,7,87). Yapılan çalışmalarda göğüs ağrısı ile gelen hastaların %40–60'ının nonspesifik göğüs ağrısı kategorisinde değerlendirildiği görüldü (5,6,7).

Bu çalışmada da acil servise göğüs ağrısı ile gelen hastaların %60'ı hayatı tehdit eden göğüs ağrısı tanısı alırken, %40'ı hayatı tehdit etmeyen göğüs ağrısı tanısı almıştır.

Hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenlerinden pulmoner emboli erişkinlerde hemen her yaş grubunda görülebilir, ancak hastaların %63'ü 60 yaş üzeridir. Bu yaş üzerinde hastalığın insidansı erkeklerde daha fazla olmak üzere her iki cinsten de yaş ilerledikçe artar. 65-69 yaş aralığında insidans 130/100000 iken, 85-89 yaş aralığında 280/100000'dur (88,89,90). Aort diseksiyonu'nda ise literatürde erkek kadın oranı 3:1 ve pik yaşı 6. ve 7. dekat aralığı olduğu belirtilmektedir (91,92).

Akut koroner sendroma bakıldığında ise etkilenen yaş grubu açısından cinsiyete göre bazı farklılıklar gösterir. Kadınlarda AKS erkeklere göre daha geç yaşta gelişmektedir ve semptomlar daha geç ortaya çıkmaktadır (93,94). Erkeklerde ilk kalp krizi geçirme yaşı ortalama 65,87 yıl iken kadınlarda 70,4'tür (95). Türkiye verilerine göre KAH

nedeniyle yıllık ölüm oranları erkeklerde %0,52, kadınlarda %0,32 olarak saptanmıştır (96). 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 (97).

Reichlin ve arkadaşları yaptıkları akut MI'ı dışlamada copeptin kullanımı ile ilgili çalışmada 487 hasta almışlardır. Bu hastaların yaş ortalaması 62 ± 17 'dir. Akut MI tanısı alan 81 hastanın yaş ortalaması 68 ± 15 ve NSGA tanısı alan 406 hastanın yaş ortalaması 61 ± 17 idi. Bu hastalardan 321 (%66) tanesinin erkek, 166(%44) tanesinin kadın olduğu görülmüştür (98). Khan ve arkadaşlarının akut MI hastalarında copeptinin prognostik değeri ile ilgili çalışmasında toplam 980 hasta alınmışlardır. Bu hastaların yaş ortalaması 66 ve 718 (%73) hasta erkek, 262 (%27) hasta kadındır (9). Chai ve arkadaşları KAH olanlarda plazma copeptin düzeyi baktıkları çalışmalarına 21 hasta almışlardır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 61 ± 11 ve 13 hasta erkek ve 8 hasta kadındı (84).

Bu çalışmada hayatı tehdit eden göğüs ağrısı grubunda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu tespit edildi. Yaş ortalamalarına bakıldığında hayatı tehdit eden göğüs ağrısı grubunda $61,40 \pm 13,31$, iken hayatı tehdit etmeyen göğüs ağrısı grubunda ise $51,41 \pm 15,80$ olduğu görüldü. Yani hayatı tehdit eden göğüs ağrısı ileri yaş grubunda ve erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Bu da literatürdeki verilerle uyumludur.

Akut koroner sendrom şüphesi bulunanlarda özgeçmişte altta yatan hastalıklar, ailede KAH öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. HT, hiperlipidemi, sigara içimi gibi klasik risk faktörleri, akut iskemi lehine zayıf prediktif değere sahip olup, DM ve kalp dışı vasküler hastalıklar, prognostik öneme sahip majör risk faktörleridir. DM ve HT öyküsünün olması kötü klinik seyir ile ilişkilidir (99,100).

Pulmoner emboli; travma, cerrahi, inme, immobilizasyon, ileri yaş, DVT öyküsü, obezite, malignite, kemoterapi, kalp yetmezliği, HT, KOAH, DM, santral venöz kateter, kronik venöz yetersizlik, sigara içimi, gebelik/lohusalık, oral kontroseptifler/hormon preparatları, lupus antikoagulanları, prostetik kalp kapağı, kalp operasyonu, uzun süreli seyahat, crohn hastalığı, nefrotik sendrom, hipervisköz durumlar, trombosit anormallikleri gibi durumlarda sık görüldüğü bilinmektedir (101).

Aort diseksiyonu için en önemli risk faktörü HT'dur. Arteriyel hipertansiyon 40 yaş üzeri diseksiyon hastalarının çok büyük kısmında bulunmaktadır. HT'de, aort duvarında

aşırı mekanik ve metabolik yük olur. Özellikle tunika media şiddetli mekanik basınca maruz kalmakta ve etkilenmektedir (68,102).

Reichlin ve arkadaşlarının yaptıkları akut MI'ı dışlamada copeptin kullanımı ile ilgili çalışmada 81 akut MI tanısı alan hastanın öyküsünde; 54(%67) tanesinde HT, 13 (%16) tanesinde DM, 27 (%33) tanesinde KAH tespit edilmiştir (98). Khan ve arkadaşlarının akut MI hastalarında copeptinin prognostik değeri ile ilgili çalışmasında toplam 980 hastanın öyküsünde; 250(%25.5) tanesinde KAH, 214(%21.8) tanesinde DM, 429 (%43.8) tanesinde HT olduğu görülmüştür (9).

Bu çalışmada hayatı tehdit eden göğüs ağrısı grubunda yer alan hastalarda HT, DM, ve KAH sayısı hayatı tehdit etmeyen göğüs ağrı grubundan daha fazla bulundu. KOAH öyküsü ise hayatı tehdit etmeyen göğüs ağrısı grubundan fazla idi. Ancak gruplar arasında bu hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatür incelendiğinde hayatı tehdit eden hastalıkların risk faktörlerinde HT, DM, KOAH ve KAH önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. Bu çalışmada anlamlı fark görülmemesinin sebebi kısıtlı hasta sayısı olması ve hastalarımızın düzenli sağlık kontrolü ve sağlık kayıtlarının olmamasından kaynaklanmış olabilir.

Hayatı tehdit eden göğüs ağrılarının tanısında belli kan parametreleri kullanılmaktadır. Akut koroner sendromda günümüzde rutin olarak kullanılmakta olan kardiyak troponinler, CK ve CK-MB, AMI tanısında yararlı olmasına karşın, AMI'nın ilk saatlerinde kanda yükselmezler. Bu nedenle erken tanıda yararları sınırlıdır (103). Geçmişte AMI tanısında biyokimyasal belirteç olarak CK, LDH, AST kullanılmaktaydı (104). AST, AMI tanısında kullanılan ilk belirteçtir ancak kalbe özgün değildir ve günümüzde AMI tanısında kullanılmamaktadır. Günümüzde LDH'nın da AMI tanısında kullanımı daha özgün ve hızlı belirteçlerin ortaya çıkışıyla terk edilmiştir (105). 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 (106,107). PTE tanısında laboratuvar tetkiklerinden sedimentasyon, lökosit ölçümü, LDH, AST, bilirubinlerin ölçümü tanıyı destekleyebilir ancak spesifik değildir. D-Dimer spesifik fibrin yıkım ürünüdür. PTE olgularında D-Dimer düzeyi 8 kata kadar artabilmektedir. D-Dimer düzeyinin PTE'yi saptamadaki hassasiyeti 500 ng/mL üzerinde %97–100 olarak bildirilmektedir. Ancak D-Dimer testleri %35–45 düzeyinde düşük bir sensitivite oranına sahiptir (108). Çünkü

postoperatif olgularda, kanser olgularında, enflamasyon ve enfeksiyonlarda yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır (52). Klinik olarak yüksek PTE olasılığı bulunan hastalarda D-Dimer'in negatif öngörülebilir değeri, PTE'nin güvenli bir şekilde ekarte edilmesine yetmeyecek kadar düşüktür (109). Aort diseksiyonunda ise son zamanlarda üzerinde çok miktarda çalışmaların yapıldığı D-dimerin da özellikle aort diseksiyonlu hastalarda arttığı gösterilmiştir (110).

Bu çalışmada hayatı tehdit eden göğüs ağrısında CK, CK MB, LDH, troponin, D-dimer ve AST çalışılmıştır. Hayatı tehdit eden göğüs ağrısı grubundaki biyokimyasal parametrelere bakıldığında CK $653,20 \pm 1044,43 \mu/L$, CK-MB $91,13 \pm 124,49 \mu/L$, Troponin $1,65 \pm 3,70 \text{ ng/L}$, D-Dimer $2457,22 \pm 4637,59 \mu\text{g/L}$, LDH $418,36 \pm 337,02 \mu/L$, AST $94,27 \pm 274,30 \mu/L$ bulunurken iken hayatı tehdit etmeyen göğüs ağrısı grubunda ise CK $107,15 \pm 134,90 \mu/L$, CK-MB $19,23 \pm 11,49 \mu/L$, troponin $0,01 \pm 0,01 \text{ ng/L}$, D-dimer $578,33 \pm 817,67 \mu\text{g/L}$, LDH $262,60 \pm 83,23 \mu/L$, AST $34,68 \pm 78,85 \mu/L$ olarak bulundu. Gruplar arası biyokimyasal parametreler istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Hayatı tehdit eden hastalıklarda CK, CK-MB, Troponin-T, D-Dimer, LDH ve AST düzeyinin NSGA olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu da literatür bilgileri ile uyumludur (106,108,110,111,112).

Arjinin-vasopresin nörohipofizden salgılanır. Böbrek sıvı dengesinde, osmoregülasyon ve kardiyovasküler homeostaz açısından önemlidir (113). AVP; konjestif kalp yetmezliğinde ve akut MI'da artış göstermektedir. AVP seviyesinin ölçülmesinde ve belirlenmesinde bazı zorluklar bulunmaktadır (114). Copeptin seviyesinin ölçümü daha kolay ve çabuk yapılmaktadır. Copeptin seviyesinin belirlenmesi AVP'nin direkt ölçümü için bir alternatiftir (83).

Son zamanlarda, yeni bir belirteç olan copeptinin çeşitli hastalıklardaki (AMI, KOAH, sepsis, şok gibi) düzeyini değerlendirmek amaçlı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Litaratürde hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenlerini kapsayan geniş bir çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde ise copeptin ile ilgili çalışma fazla bulunmamaktadır.

Westemann ve arkadaşları travma hastalarında yaptıkları çalışmada hastaların acil servise başvuru sırasındaki copeptin değerlerini kontrol grubuna göre yüksek ve 24. saat copeptin değerlerini ilk değere göre belirgin düşük ölçmüşlerdir (10).

Morgenthaler ve arkadaşları babunlarda yaptıkları çalışmada hemorajik şok oluşturduktan sonra ölçtükleri copeptin değerinin normal değerlerden 30 kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada kritik hastaları da incelemişler ve copeptin seviyesinin hastalığın şiddetine göre (SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şok) dereceli olarak arttığını tespit etmişlerdir (83).

Jochberger S ve arkadaşları yaptıkları çalışmada copeptin seviyesini kritik hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek bulmuşlardır. Ayrıca kardiyak cerrahi geçiren hastalardaki copeptin seviyesini sepsis ve SIRS olan hastalardan yüksek bulmuşlardır (115).

Katan ve arkadaşları iskemik inme hastalarında kan copeptin değerlerinin NIHSS tarafından tanımlanan inme şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Copeptin seviyesini, akıbeti kötü olan hastalarda akıbeti iyi olan hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (116).

Müller ve arkadaşları copeptin seviyesini alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Copeptin seviyesini hastalığın şiddeti ile doğru orantılı yükseldiğini tespit etmişlerdir. Copeptin seviyesini ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır (117).

Khan ve arkadaşları akut miyokard infarktusu geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği gelişen ve ölen hastalarda kan copeptin seviyesini yüksek bulmuşlardır (9).

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 (84).

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 sensivitesinin daha anlamlı olduğunu göstermiştir (98).

Bizde literatürdeki bu çalışmaların ışığında copeptinin hayatı tehdit eden göğüs ağrısı ile hayatı tehdit etmeyen göğüs ağrısının ayırıcı tanısında kullanılabileceğini düşünerek planladığımız bu çalışmada; hayatı tehdit eden göğüs ağrılarında plazma copeptin seviyesinin yükseldiğini tespit ettik. Plazma copeptin seviyesindeki yükseklik hem kontrol grubuna hem de hayatı tehdit etmeyen göğüs ağrısı grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlı farklı bulundu. Bu da yukarda yapılan diğer çalışmaların bulguları ile uyumludur.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgulara göre; hayati tehdit eden göğüs ağrıları ile tehdit etmeyen göğüs ağrılarının ayırıcı tanısında plazma copeptin değeri diğer parametrelere ek olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In; Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 5th ed. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). North Carolina: McGraw-Hill, 1999;341-51.
2. Weingarten SR, Ermann B, Riedinger MS. Selecting the best triage rule for patients hospitalized with chest pain. Am J Med 1989;87:494.
3. Sönmez Demiryöğüran N, Topaçoğlu H., Karcıoğlu Ö. Nonspesifik Göğüs Ağrılı Hastalarda Anksiyete Bozukluğu. DEÜ Tıp Fakültesi Derg. 2005;19(2):127 – 32.
4. O'Rourke RA, Shaver JA, Silverman ME. Hikaye, Fizik Muayene ve Oskültasyon. In; Hurst's The Heart, 10. baskı,Türkçe. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds) (çeviri ed: Yılmaz Y, Şahinbaş E) McGraw-Hill 2002;193-281.
5. Solinas L, Raucci R, Terrazzino S et al. Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in north-eastern Italy. Ital Heart J 2003;4:318-24.
6. Eslick GD, Fass R. Noncardiac chest pain: Evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32:531-52.
7. 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.
8. Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SC. Regulatory Mechanisms of Corticotropin-releasing Hormone and Vasopressin Gene Expression in The Hypothalamus. J Neuroendocrinol 2004;16:348-55.
9. 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.
10. Westermann I, Dünser MW, Haas T, Jochberger S, Luckner G, Mayr VD, et al. Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients. Shock 2007; 28:644-9.
11. Hecht HS, DeBord L, Sotomayor N, et al. Truly silent ischemia and the relationship of chest pain and ST segment changes to the amount of ischemic myocardium:

- evaluation by supine bicycle stress echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1994; 23(2):369-76.
12. Hamilton GC. Acute chest pain. In Emergency Medicine an approach to clinical problem-solving. Hamilton G, Sanders AB, Strange GR, Trott A (eds). WB Saunders Company; Philadelphia (3th ed) 1991,pp.173-195.
 13. Noeller T.P. Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes. In; Hoekstra J.W. "Handbook of Cardiovascular Emergencies" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2nd ed.) 2001; 111:118-20.
 14. Braunwald E. Examination of the patient: The History. In: Braunwald E. eds; Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (5th ed.) Pennsylvania: W.B. Saunders Company 1997,pp.1-15.
 15. İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S. Akut Miyokart İnfarktüsü. İç Hastalıkları, İkinci Baskı,Güneş Kitabevi Ankara; Cilt:1,2003, s.474-95.
 16. DeWood M.A., Stifter W.F., Simpson C.S. et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1986;315:417-23.
 17. Gök H.:Akut Miyokard İnfarktüsü. Klinik Kardioloji İkinci baskı,İstanbul 2002;273-321.
 18. Erol Ç., Döven O. Miyokard infarktüsü patolojisi. Galenos Tıp der. 1998; 21: 3-6.
 19. Fuster V.,Alexander R.W., O'Rourke R.A. Akut Miyokard İnfarktüsü Hastaların Tanı ve Tedavisi. Hurst.s The Heart, 10. baskı,2002, 3.cilt. Çeviri Ed.:Ali Metin Esen.: s.1275-1359.
 20. Ömürlü K., Oral D. Akut miyokard enfarktüsünün klinik ve laboratuvar bulguları. Galenos tıp der. 1998; 21; 10-15.
 21. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36:959-69.
 22. Tutar E. and Alpman A. Akut miyokard infarktüsünün komplikasyonları. Galenos Tıp Der.1998;21:16-25.
 23. Moss D.W., Henderson A.R. Enzymes. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Second Ed.,Eds. C.A. Burtis and E.R. Ashwood. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994;735-896.
 24. Ellis A.K. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation. 1991; 83:1107-9.

25. Mair J., Morandell D., Genser N., Lechleitner P., Dienstl F. and Puschendorf B. Equivalently sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction.: Clin. Chem. 1995; 41:1266-72.
26. Hamm C.W., Goldmann B.U., Heeschen C., Kreyman 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.
27. Habib S.: Kardiyak Troponinler. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.: Cilt(23); Sayı(1) 2003; 74-80.
28. Harnemann T., Rutishauser D. and Wallimann T. Why is creatine kinase is a dimer? Evidence for cooperativity between two subunits. Biochimica et Biophysica Acta. 2000;365-73.
29. Bhagavan N.V. Medical Biochemistry. Chapter 21.3: Energy supply in muscle. 4th Ed. Acad.Pres. Kanada. 2002; s.122.
30. Tsung S.H. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. Am. J. Clin. Pathol. 1981;75(5): 711-5.
31. Antman E.M., Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Edition, McGraw-Hill Companies; Vol:1 1997, pp.1352-65.
32. Özgönen T. and Üstüdal M. Hekimlikte Biokimya. Hangi test istenmeli? Barış kitabevi, İstanbul. 1997, s.190-1.
33. Dolar E. Akut Miyokard İnfarktüsü. İç Hastalıkları. Bursa. 2005, s. 67-72.
34. Ordway G.A. and Garry D.J. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. Journal of Experimental Biology. 2004; 207: 3441-6.
35. Kontos M.C., Anderson F.P., Schmidt K.A., Ornato J.P., Tatum J.L. and Jesse R.L. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. Am. J. Cardiol. 1999;83: 155-8.
36. Gazes P.C., Mobley M., Faris H.M. ve ark. Preinfarctional (Unstable) anginaa prospective study- Ten year follow up. Circulation. 1973; XLVIII: 331-7.
37. Adams J.E., Abendschein D.R. and Jaffe A.S. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990 Circulation. 1993;88:750-63.
38. Owen A. Tracking the rise and fall of cardiac enzymes. Nursing. 1995; 25(5): 34-8.
39. Moss D.W., Henderson A.R. Enzymes. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Second Ed.,Eds.:C.A. Burtis and E.R. Ashwood. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994;735-896.

40. Rheroux P, Waters D. Diagnosis and management of patients with unstable angina. In: R. Wayne Alexander, Robert C. Schlant, Valentin Fuster (ninth eds) *Hurt's The Heart*. MC Graw Hill, New York 1998, pp. 1307-43.
41. Yardan T. Pulmoner Embolide Sağ Ventrikül Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde BTipi Natriüretik Peptid'in Yeri (tez). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005.
42. Moser KM. Venous Thromboembolism. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
43. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114:28-32.
44. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: Epidemiology. *Chest* 1995;107:3-10.
45. Perincek G. Pulmoner Tromboemboli Sıklığı ve Mortalitesinin Meteorolojik Parametreler ile İlişkisi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
46. Muhl D, Furedi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogár L, Borsiczki B et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22(3):221-8.
47. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
48. Hatipoglu ON, Hanci E, Tabakoglu E, Altıay G, Cermik TF, Caglar T. A new clinical model in pulmonary embolism and its correlation with V/P scan results. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:344-51.
49. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal Ddimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1475-8.
50. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.

51. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J*. 1997;18:685-91.
52. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
53. Hyers TM. Diagnosis of pulmonary embolism. *Thorax* 1995;50:930-2.
54. Kelley MA, Abbuhl S. Massive pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1994;15:547-60.
55. Okyay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:221-6.
56. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
57. Turk Toraks Dernegi. Pulmoner Tromboembolizm Tani ve Tedavi Uzlası Raporu. *Turk Toraks Dergisi* 2009;10 Suppl 11:1-47.
58. Aslan ED. Angiotensin Dönüştürücü Enzim Düzeyinin Akut Pulmoner Emboli Tanısını Belirlemedeki Değerinin Araştırılması (tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
59. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 2*. Cilt Ankara, 1995;21-97
60. Robbins RC, McManus RP, Mitchell RSet al: Manangment of patients withintramural hematoma of the Thoracic aorta. *Circulation*, suppl. II, 1993; 88:1.
61. Murray CA, Edwards JE et al. The morphology of ascending aortic aneurysms. *Hum pathol* 1983; 14:810.
62. De Bakey ME, beall AC Jr, Cooley DA et al. Dissecting aneursym of the aorta . *Surg Clin North Am* 1966; 46:1045.
63. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult* (3rd ed.) McGraw-Hill (2008).
64. Smith AD, Schoenhagen P. CT imaging for acute aortic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(1):7-24.
65. Doroghazi RM, Slater EE. *Aortic dissection*. McGraw-Hill, New York 1983.
66. Pomerance A, Yacoub MH, Gala G: The surgical Pathology of aortic aneursym. *Histopathology* 1977;1:227. . Hirst AE, Johns VJ, Kime SW: Dissecting aortic aneursym aorta: a review of 505cases. *Medicine* 1958; 37:217.
67. Miller DC, Mitchell RS, Oyer PE et al. Independent determitants of operative mortality for patients with aortic dissection . *Circulation* 1984; 70:1153-54.

68. Eagle KA, DeSanctis RW: Aortic dissection. *Curr Probl Cardiol* 1989; 14:225.
69. Hirst AE, Johns VJ, Kime SW. Dissecting aortic aneurysm aorta: a review of 505 cases. *Medicine* 1958; 37:217.
70. Millward DK, Robinson NJ, Cragie E. Dissecting aortic aneurysm diagnosed by echocardiography in a patient with rupture of the aneurysm into the right atrium. Rare cause for continuous murmur. *Am J Cardiol* 1972; 30:427.
71. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005;112(24):3802-13.
72. Von Schulthess GK, Augustiny N. Calculation of T2 values versus phase imaging for the distinction between flow and thrombus in MR imaging. *Radiology* 1987; 164:549-55.
73. Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, Eagle KA. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions. *N Engl J Med* 1993; 328:35.
74. 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.
75. Petasnic JP. Radiologic evaluation of aortic dissection. *Radiology* 1991; 180:297.
76. Almahameed A, Latif AA, Graham LM. Managing abdominal aortic aneurysms: Treat the aneurysm and the risk factors. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2005;72(10):877-88.
77. Isselbacher EM. Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation* 2005;111:816-28.
78. Powell JT, Brady AR. Detection, management, and prospects for the medical treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):241-45.
79. Glower DD, Fann JI, Sperier RH, et al. Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated descending aortic dissection. *Circulation* 1990; 82:39.
80. 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.
81. Land H. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginin vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 295:199-303.

82. 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.
83. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MV. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; Mar, 19, (2): 43-9.
84. Chai SB, Hui YM, Li XM, et al. Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease. *Heart Vessels* 2009;24:79–83.
85. Kontos MC. Evaluation of the Emergency Department chest pain patient. *Cardiol Rev* 2001; 9:266-275.
86. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995;25: 1.
87. 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.
88. Feied C. Pulmonary embolism. Rosen P Barkin R, Daniel DF, editors. *Emergency medicine: concepts and clinical practice*: St Louis (MO): Mosby-Year Book. 1998.p p.1770-2.
89. Kniffin WD, Baron JA et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thromboembolism in the elderly. *Arch Int Med*. 1994; 154: 861-6.
90. Blann AD, Lip GYH. Venous thromboembolism. *BMJ* 2006; 332: 215-9.
91. Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection: a review of the literature. *Ann Emerg Med*. Oct 2008;52(4):339-43.
92. Von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, Schwartz AG, Hofmann T, Brekenfeld C, et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med*. Jan 15 2004;116(2):73-7.
93. Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. *Circulation* 2004;109:558-60.
94. Charney P. Coronary artery disease in young women: the menstrual cycle and other risk factors. *Ann Intern Med* 2001;135: 1002-4.
95. 2006 Heart and Stroke Statistics For Women American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics — 2006 Update.
96. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, et al. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. *Argos İletişimHizmetleri Reklamcılık ve Ticaret , Anonim Şirketi*. Temmuz 2003, İstanbul.

97. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association 2003.
98. 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.
99. Gibbons RJ, Antman EM, et al. 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; 40:1366-74.
100. Bertrand ME, Simoons ML, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-40.
101. Kolsuz M. Venöz trombus ve Tromboemboli Risk Faktörleri. (ed: MetintasM). Pulmoner Tromboemboli, Eskisehir: Anadolu Solunum Derneği Toraks 2001;21-41.
102. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part II: therapeutic management and follow-up. *Circulation*. 2003;108(6):772-8.
103. 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.
104. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83:1107-9.
105. Lee TH, Goldmann L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986; 105:221-33.
106. Storrow AB, Gibler WB. Chest Pain Centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 449-61.
107. Zimmerman J, Fromm, Mayer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of minfarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
108. De Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated d-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996; 75(1): 11– 3.

109. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353(9148):190–5.
110. Suzuki T, Distant A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*. May 26 2009;119(20):2702-7.
111. Zimmerman J, Fromm, Mayer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-7.
112. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller M. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78-81.
113. Robertson GL (2001) Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:671-694, vii ; Singer R (2000) the physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int J Clin Pract* 56:777-82.
114. Lejtemel TL, Serro C (2007) vasopressin dysregulation: hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure. *Int J Cardiol* 120:1-9.
115. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(11):4381–6.
116. Katan M, Fluri F, MD, Morgenthaler NG, et al. Copeptin: A novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of Neurology* 2009;66(6).
117. Müller B, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *European Journal of Clinical Investigation* 2007;37:145–52.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali DUMAN'a ait **"HAYATI TEHDİT EDEN GÖĞÜS AĞRISI AYIRICI TANISINDA CO-PEPTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ "** adlı çalışma, jürimiz tarafından ACİL TIP Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza:

Başkan Prof. Dr. Karamehmet Yıldız  İmza

Üye Doç. Dr. Levent Avcıoğlu  İmza

Üye Doç. Dr. Polat Durukan  İmza

Üye Doç. Dr. M. Tugrul İnanc  İmza

Üye Doç. Dr. Seda Özkan  İmza