



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SERUM COPEPTİN DÜZEYLERİNİN UNSTABİL ANJİNA PEKTORİS
(USAP)'DE KLİNİK ROLÜ VE KISA DÖNEM PROGNOZDA
DEĞERLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Kenan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**SERUM COPEPTİN DÜZEYLERİNİN UNSTABİL ANJİNA PEKTORİS
(USAP)'DE KLİNİK ROLÜ VE KISA DÖNEM PROGNOZDA
DEĞERLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Kenan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Özlem KÖKSAL

Bursa-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
Kısaltmalar	III
Tablolar Listesi	IV
Şekiller Listesi	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı.....	3
2.2. Göğüs Ağrısı	4
2.2.1. Stabil Angina Pektoris.....	5
2.2.2. Unstabil Angina Pektoris (USAP).....	6
2.2.3. Kardiyak Olmayan Göğüs Ağrıları	7
2.2.4. Göğüs Ağrısı ile Başvuran Olgulara Yaklaşım	8
2.2.5. Göğüs Ağrısında Ayırıcı Tanı.....	9
2.2.5.1. Anamnez	9
2.2.5.2. Fizik Muayene	10
2.2.5.3. Elektrokardiyografi (EKG)	10
2.2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.3. Akut Koroner Sendrom (AKS)	13
2.3.1. AKS Epidemiyolojisi.....	14
2.3.2. AKS Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler.....	16
2.3.2.1. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	17
2.3.2.2. Miyogloblin	17
2.3.2.3. Kreatin Kinaz	18
2.3.2.4. Troponin/High Sensitive Troponin	18
2.3.2.5. Copeptin	20
2.3.3. Risk Değerlendirmesi.....	21
2.3.3.1. HEART Risk Skoru	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26

3.1.	Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	26
3.2.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	26
3.3.	Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı	26
3.4.	Etik Konular ve İzinler.....	28
3.5.	İstatistiksel Analiz	28
4.	BULGULAR	30
4.1.	USAP Olgularının Sonuçlarının Değerlendirmesi	30
4.2.	USAP Olguları ile Kontrollerin Sonuçlarının Karşılaştırması	36
4.3.	HEART Skoruna Göre Düşük, Orta ve Yüksek Riskli Grupların Karşılaştırması.....	39
4.4.	Copeptin Düzeyine Göre Sonuçların Değerlendirmesi	45
5.	TARTIŞMA.....	50
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	57
	KAYNAKLAR.....	58
	Ekler.....	71
	TEŞEKKÜR.....	82

Kısaltmalar

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
DM	: Diabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
GİS	: Gastrointestinal sistem
KAH	: Koroner arter hastalığı
NSTEMI	: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü
STEMI	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
TÜİK	: Türkiye istatistik kurumu
USAP	: Unstabil Angina Pectoris

Tablolar Listesi

Tablo-1: Braunwald USAP sınıflaması	7
Tablo-2: EKG'de derivasyonların temsil ettiği kardiyak dokular.....	12
Tablo-3: AHA Kılavuzunu göre risk sınıflaması	22
Tablo-4: HEART skorunun belirlenmesinde kullanılan parametreler ve puanlar	24
Tablo-5: Olguların cinsiyet ve EKG sonuçlarının dağılımı.	31
Tablo-6: Olguların yaş, kan basıncı, nabız, O ₂ satürasyonu, troponin, copeptin ve HEART skor değerlerinin dağılımı.	32
Tablo-7: HEART skoruna göre olguların risk gruplarının dağılımı.	33
Tablo-8: Olguların ek hastalıklarının dağılımı.....	34
Tablo-9: Olguların sonlanma şekli.....	35
Tablo-10: USAP olguları ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımının karşılaştırması.....	36
Tablo-11: USAP olguları ile kontrol grubu arasında yaş, başvuru troponin ve copeptin düzeyinin karşılaştırması.	36
Tablo-12: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında cinsiyet ve EKG sonuç dağılımının karşılaştırması.	39
Tablo-13: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında yaş, kan basıncı, nabız, O ₂ satürasyonu, troponin, copeptin değerinin karşılaştırması.....	40
Tablo-14: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında ek hastalıkların dağılımının karşılaştırması.	41
Tablo-15: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında sonuçlanma ve 1 ay içinde yapılan tedavi veya girişimlerin karşılaştırması.	42
Tablo-16: Copeptin düzeyinin cinsiyet, EKG ve HEART skoru risk gruplarına göre dağılımı	45
Tablo-17: Copeptin düzeyinin ek hastalık varlığına göre dağılımı.	46
Tablo-18: Copeptin düzeyinin sonuçlanma şekli ve 1 ay içinde yapılan tedavi veya girişim durumuna göre dağılımı.	47

Tablo-19: Başvuru anında kaydedilen troponin, copeptin ve HEART skorunun diğer parametreler ile korelasyon ilişkisi.....	48
---	----

Şekiller Listesi

Şekil-1: Akut myokard infarktüsünde saptanan EKG bulgular.....	12
Şekil-2: TEKHARF çalışması sonuçları (2007-2008).	15
Şekil-3: TÜİK verilerine göre KKH kaynaklı ölümler (2009-2018).....	16
Şekil-4: AMI tanısında kullanılan biyobelirteçler ve kullanıma girdiği dönemler.	17
Şekil 5: hs-cTn T değerinin yüksekliğine göre olası tanılar	20
Şekil-6: Başvuru anında alınan kanda belirlenen copeptin düzeyinin USAP olgularını saptayabilirliğine yönelik yapılan ROC analiz grafiği.	37
Şekil-7: Başvuru anında alınan kanda belirlenen troponin düzeyinin USAP olgularını saptayabilirliğine yönelik yapılan ROC analiz grafiği.	38
Şekil-8. Başvuru anında değerlendirilen copeptin ve troponin düzeyi arasında korelasyon grafiği.	49

ÖZET

Serum Copeptin Düzeylerinin Unstabil Angina Pektoris (USAP)'de Klinik Rolü ve Kısa Dönem Prognozda Değerliliğinin Araştırılması

Bu çalışmanın amacı acil servis (AS)'te Unstabil Angina Pektoris (USAP) düşünülen hastalarda, copeptin düzeyi ve HEART skrolama sisteminin birlikte kullanılmasının klinik özellikleri öngörmedeki değeriğinin saptanmasıdır.

Bu çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi AS'ine Eylül 2020 – Mart 2021 tarihleri arasında kardiyak tipte göğüs ağrısı ile başvuran ve USAP düşünülen erişkin hastalar (n=65) ve hastane çalışanlarından oluşan sağlıklı kontroller (n=45) dahil edilmiştir.

Olguların %81.5'i erkekti, yaş ortalaması 51.17 ± 14.77 yılı. Çalışmaya alınan olguların ortalama HEART skorları 3.51 ± 1.71 idi (%32.3'ü düşük, %36.9'u orta, %30.8'i yüksek risk grubu). Olguların %83.1'i taburcu edilirken, %16.9'una yatış önerildi/sevk edildi, %3'ü opere edildi, %47.7'si kardiyoloji bölümüne konsülte edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; USAP grubunda erkek cinsiyet sıklığı, yaş ve başvuruda kaydedilen troponin değeriğleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlayken, başvuruda kaydedilen copeptin düzeyi anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.001$). Başvuru copeptin düzeyinin sağlam olguları belirleme açısından 3.86 pmol/L kesim noktasında %57.8 sensitif, %95.4 spesifik olduğu, troponin düzeyinin ise USAP olgularını belirleme açısından 1.1 ng/mL kesim noktasında %64.6 sensitif, %80.0 spesifik olduğu belirlendi ($p<0.001$). HEART skoruna göre düşük riskli grupla karşılaştırıldığında orta ve yüksek riskli grupta yaş, başvuru (0. saat) ve 3. saat troponin düzeyi ve kronik hastalık sıklığı (Hipertansiyon ve Koroner Arter Hastalığı) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0.05$). HEART skoruna göre risk arttıkça taburcu edilme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmakta; kardiyolojiye konsültasyon, hastaneye yatış ve 1 ay içinde girişim/tedavi uygulanma sıklığı ise artmaktaydı ($p<0.05$).

Başvuru anında kaydedilen troponin ve copeptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde ($r = -0.288$, $p = 0.020$), HEART skoru ile başvuru troponin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon ilişkisi saptandı ($r = 0.396$, $p = 0.001$).

Copeptin düzeyi ile nihai sonuç ve HEART skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı. USAP olgularında sadece copeptin düzeyinin nihai sonucu öngörmeye yeterli olmadığı, HEART skorunun ise bu açıdan klinik pratikte daha kullanışlı olabileceği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Unstabil angina pectoris, Copeptin, Prognoz.

SUMMARY

Investigation of the Clinical Role of Serum Copeptin Level in Unstable Angina Pectoris (USAP) and its Validity in Short Term Prognosis

The aim of this study was to determine the value of the combined use of copeptin levels and HEART scoring system in predicting clinical features in patients who were thought to have Unstable Angina Pectoris (USAP) in the emergency department (ED).

Adult patients who admitted to the ED of Bursa Uludag University Medical Faculty Hospital with cardiac chest pain between September 2020 and March 2021 were included as; USAP group (n=65) and healthy control group (n = 45) which consisted of the hospital staff.

81.5% of the cases were male and the mean age was 51.17 ± 14.77 years. The mean HEART scores of the subjects included in the study were 3.51 ± 1.71 (32.3% low risk, 36.9% moderate risk, 30.8% high risk). 83.1% of the cases were discharged, hospitalization was recommended/referred for 16.9%, 3% were operated and 47.7% of the cases were consulted to the cardiology department. Compared to the control group, the frequency of male gender, age, and troponin values recorded at admission were statistically significantly higher in the USAP group, while copeptin levels at admission were significantly lower ($p<0.001$). Copeptin level at admission was 57.8% sensitive and 95.4% specific at the cut-off point of 3.86 pmol/L in terms of identifying healthy cases, whereas the troponin level was 64.6% sensitive and 80.0% specific at the cut-off point of 1.1 ng/mL for detecting USAP cases ($p<0.001$). Compared to the low-risk group according to the HEART score, age, admission (0. hour) and 3rd hour troponin level, and the frequency of chronic diseases (Hypertension and Coronary Artery Disease) were statistically significantly higher in the intermediate and high-risk group ($p<0.05$). As the risk increased according to the HEART score, the frequency of discharge decreased statistically significantly, and the frequency of consultation with the cardiology department, hospitalization, and intervention/treatment within 1

month increased ($p < 0.05$). There was a weak negative correlation between troponin and copeptin levels recorded at admission ($r = -0.288$, $p = 0.020$), and a weak positive correlation between HEART score and troponin level at admission ($r = 0.396$, $p = 0.001$).

No significant correlation was found between the levels of copeptin and the final result and HEART score. It was determined that the use of copeptin level alone in USAP cases were not sufficient to predict the final result and the HEART score could be more beneficial in clinical practice in this respect.

Keywords: unstable angina pectoris, copeptin, prognosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Göğüs ağrısı, ülkemizde ve tüm dünyada acil servis (AS) başvuruları içerisinde sık karşılaşılan semptomlardan birisidir. Ayırıcı tanıda kardiyak ve nonkardiyak birçok hastalık akılda tutulmalıdır. Kardiyak hastalıklar grubu içerisinde önemli bir grubu oluşturan akut koroner sendromlar (AKS); kararsız (unstabil) anjina pectoris (USAP), ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) şeklinde sınıflandırılmaktadır (1).

Kararsız anjina pectoris, 20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anjinası olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden “infarktüs öncesi angina”, “akut koroner yetersizliği”, “gittikçe şiddetlenen anjina” olarak tarif edilen tabloların tümü günümüzde, USAP tanımı içinde yer almaktadır. USAP; bir arterin pıhtı tarafından tam veya kısmi tıkanması sonucu ortaya çıkar. Hastanın istirahatte veya uyurken ağrısının olması, ağrının stabil anjinadan uzun sürmesi, istirahatte geçmemesi ve zaman içerisinde kötüleşip miyokard infarktüsü şeklinde sonuçlanması ile kendini gösterebilir (2,3).

Kardiyak hasarın belirlenmesi amacıyla kullanılan biyobelirteçler günümüzde halen üzerinde çalışılan bir konu olup, daha özgün ve hassas biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kullanıma giren yeni biyobelirteçler ile daha önceden USAP olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık 1/3’ünde miyokard infarktüsü geliştiği saptanmıştır (2,3).

Copeptin anjinin vazopressin ilişkili bir glikopeptit olup, ilk kez 1972 yılında Holwerda tarafından tanımlanmıştır. İnsan plazma ve serumundaki vazopressin konsantrasyonunu gösterir. Kadınlarda ve çok su içenlerde daha düşük miktarlarda ölçülmüş olup; açlıkta, egzersiz sonrasında ve stres durumlarında arttığı görülmüştür (4,5). Akut miyokard infarktüsünde erken dönemde artması kardiyak baroreseptörlerin uyarılması ve vazopressin sisteminin aktive edilmesi ile ilişkilendirilmiştir (6–12). Buna ek olarak; kalp

yetmezliği, hipertansiyon, inme, metabolik sendrom, pulmoner hastalıklarda ve hiponatremi durumlarında da arttığı gör÷lmektedir (6,13–22).

Göğüs ağrısı ile AS'e başvuran hastaların prognozunu öngörmeye biyobelirteçlere ek olarak, çeşitli skarlama sistemlerinin kullanımı önerilmektedir. Hikaye (H), Elektrokardiyografi (E), Yaş (A), Risk faktörü (R) ve Troponin (T) değerlerine bakılarak yapılan bir puanlamadan oluşan HEART Skoru, AKS düşündüren semptomlarla gelen ≥ 21 yaş hastalarda kullanılır. Bu skor; ≥ 1 mm yeni ST elevasyonu ya da başka yeni elektrokardiyografi (EKG) değışikliği, hipotansiyon, beklenen yaşam süresi 1 yıldan az olması, yatış gerektiren başka nonkardiyak kökenli dahili, cerrahi, psikiyatrik sorun varlığında kullanılmaz. Skor hesaplanmasında; hastanın hikayesi, yaşı, EKG bulguları, risk faktörleri (aile öyküsü, sigara, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi) ve ilk Troponin seviyesi değerlendirilir. Buna göre hastalar; düşük riskli (0-3 puan), orta riskli (4-6 puan), yüksek riskli (7 puan ve üzeri) olarak 3 gruba ayrılır (23,24).

Çalışmamızın amacı AS'e kardiyak tipte göğüs ağrısıyla başvuran ve yapılan değerlendirme sonrasında USAP düşün÷len hastalarda, Copeptin düzeyi ve HEART skarlama sisteminin birlikte kullanılmasının taburculuk sonrası 1 ay içinde hastalarda gelişebilecek majör kardiyak olumsuz olayları (miyokart infarktüsü, koroner arter bypass greft operasyonu, revaskülarizasyon, ölüm vb) öngörmedeki değeriğinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Dokularda ya da organlarda meydana gelen kimyasal ve mekanik travma sonrasında ortaya çıkan mediyatörlerin vücutta oluşturduğu hisse ağrı ismi verilmektedir. Bu duyu medulla spinaliste ağrı lifleri aracılığı ile taşınmaktadır. Bu lifler medulla spinaliste somatik ve visseral olmak üzere ikiye ayrılır. Somatik ağrıyı taşıyan somatik lifler, cilt ve parietal plevranın ağrı duyusunu taşımaktadır. Bu ağrı net olarak lokalize edilebilir ve genellikle belirli bir noktada hissedilir. Organlardan gelen ağrı duyusunu taşıyan visseral lifler ise kardiyovasküler ağrılar, gastrointestinal sistem ağrıları ve plevra visseralis gibi çeşitli organlar kaynaklı ağrıların iletiminde görev almaktadır. Visseral ağrıyı taşıyan bu liflerin medulla spinalise girişi farklı bölgelerden toplu şekilde gerçekleşmektedir. Bu nedenle visseral liflerin taşıdığı visseral ağrının net olarak lokalizasyonunun belirlenmesi zordur. Genellikle visseral ağrı bir noktadan ziyade bir bölge olarak tarif edilir (25). Bu durum hastaların visseral semptomlarını kendilerine rahatsızlık veren bir his, batma, yanma gibi farklı şekillerde ifade etmesine neden olmaktadır.

Visseral ağrının bir diğer özelliği ise komşu bölgede yer alan somatik lifler vasıtasıyla diğer bölgelerde de hissedilebilmesidir. Buna yansıyan ağrı ismi verilir. Bu duruma örnek olarak akut miyokard infarktüsü (AMI) kaynaklı diyafram kasında meydana gelen irritasyonun omuzda oluşturduğu ağrı hissi veya kolda oluşan ağrı olarak kendini göstermesi verilebilir. Olguya spesifik özellikler (cinsiyet, yaş, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, alkol kullanımı, psikolojik, ekonomik, sosyal ve kültürel parametreler) hissedilen ağrının ifade biçimini değiştirebilmekte ve bu konuda standart kılavuzların oluşturulabilmesini sınırlandırmaktadır (26).

2.2. Göğüs Ağrısı

Kardiyak ya da kardiyak olmayan nedenlerle göğüs bölgesinde oluşan ağrı hissine genel olarak göğüs ağrısı denilmektedir. Oluşan göğüs ağrısı ciddi hastalıkların bir göstergesi olabildiği gibi, bu durumun farkındalığının toplumda yer alan bireyler arasında yaygın olması nedeniyle AS başvurularının önemli bir kısmını göğüs ağrılı olgular oluşturmaktadır. Hastanelerde AS'e başvuran ve göğüs ağrısı tarif eden olguların ayırıcı tanısı ve tedavi süreci klinisyenleri zorlayan, oldukça karmaşık bir konudur (27). Etkili sevk zincirinin işlediği ve toplumun AS kullanımı konusunda bilinçli olduğu gelişmiş ülkelerde AS'e başvurularının önemli bir kısmını göğüs ağrılı olgular oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yıllık 6.5 milyon göğüs ağrılı olgunun AS başvurusu yaptığı öngörülmektedir (28). Her ne kadar gelişmişlik AS'e başvuran hasta yelpazesini değiştirse de, göğüs ağrısı ile başvuran bu olguların büyük bir çoğunluğunda önemli bir sorun bulunmamakta ve hatta herhangi bir tanı almadan semptomatik tedavi ile taburcu edilmektedir (28).

Göğüs ağrılı olgular AS'e başvurduktan sonra ağrılarının niteliği sorgulanarak göğüs ağrılı olguların gözlendiği ünitelerde takip edilmekte, bu sırada ağrının nedeni araştırılmakta ve farklı testler yapılmaktadır. Göğüs ağrısı ile başvuran olgular arasında ciddi bir patolojiye sahip olmayanlar daha kötü bir klinik ile başvurabilirken, AKS gibi hayatı tehdit eden bir patolojiye sahip olgular daha iyi bir klinikle gelebilmektedir. AS'de yapılan bütün çabalara rağmen halen AKS olgularının yaklaşık %5'inin tanısının konulamadan taburcu edildiği bilinmektedir. Hastane AS'inde çalışan hekimlere açılan her 3 malpraktis davasından biri atlanılan AKS tanısı ve gelişen AMI tablosu kaynaklıdır (29).

Göğüs ağrısı hasta tarafından toraks bölgesinde tarif edilen rahatsızlık verici herhangi bir his olarak tarif edilebilir. Göğüs ağrısının sınırları tarif edilecek olursa; üst tarafta incisura suprasternalis, alt tarafta ksifoid, önde kaburgalar ve her iki tarafta aksiller bölgenin çevrelediği alandır (30). Torakal bölgede yer alan vital organlarda görülen patolojiler visseral liflerle taşınan visseral ağrıya neden olduğu için, epigastrik bölge, kol, çene, boyun, omuz gibi

göğüs çevresinde yer alan anatomik bölgelerde hissedilen rahatsızlıklarda toraks içi vital organlarda da sorun olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu patolojiler açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır (30,31).

Göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 24 saat geçmediyse bu ağrı “akut göğüs ağrısı” olarak isimlendirilmektedir (30,32). Klinisyenler aldıkları eğitim ve yaşadıkları tecrübelerle birlikte olguların hissettiklerini ifade etme biçimini daha iyi anlamakta ve buna göre hasta kliniğini yönetmektedirler. Örneğin; daha yaşlı ve diabetes mellitus (DM) hastalığına sahip bireyler ağrı hissini net olarak belirtememekle beraber, hissettikleri ağrının genel olarak yayılımını lokalize edebilir. Kadınlar tipik olmayan şikayetlerle daha sık başvurabilirken, erkekler hissettikleri göğüs ağrısını daha sık tipik olarak ifade edebilirler (33–35).

2.2.1. Stabil Angina Pectoris

Klinikte en sık karşılaşılan göğüs ağrısı tipi stabil angina pektoristir. Stabil angina pektoriste göğüs bölgesinde görülen baskı ve sıkışma hissi genel olarak hastanın eforu ile gelişmekte ve artmaktadır. Sıklıkla tarif edilen ağrı üst göğüs bölgesinde olsa da, orta hattın altında/ortasında ya da toraksın sol yarısında da olabilir. Eforla artan ağrı istirahat sırasında azalmakta ya da ortadan tamamen kaybolmaktadır. Ağrının süresi 5-10 dakika arasındadır. Daha öncede belirtildiği üzere visseral kaynaklı bu ağrı epigastrik bölgeye, omuza, kollara, boyun ve çeneye yayılabilir. Hatta ağrının yayılımı bilek bölgesi ve parmak uçlarına kadar tarif edilebilmektedir. Tarif edilen ağrı hastadan hastaya değişen boyutta ve bölgede olabilmektedir. Bazı olgular sadece göğüste ağrı tarif edebilir, bazıları sadece kolda ağrı tarif edebilir, bazıları ise bütün bu bölgelerde aynı anda şikayetlerini dile getirebilir. Olguların efor düzeyi ile hissedilen ağrının düzeyi koreledir ve genellikle hasta ne kadar efor sarfederse ağrı o düzeyde artmaktadır. Efor haricinde olguların stres düzeyi, stres/öfke durumları, psikolojik durumları, aşırı yeme içme davranışları ve hava durumundaki değişimler stabil angina pektoris ağrısının ortaya çıkmasına ya da artıp azalmasına neden olabilir (36).

2.2.2. Unstabil Angina Pektoris (USAP)

Stabil olmayan, anstabil, kararsız angina gibi farklı isimlerle anılan USAP'ta tanının konması karmaşık bir süreçtir. Stabil angina tipik olarak 5-10 dakika arasında devam eden, istirahatle ya da nitrogliserin kullanımı ile gerileyen, efor ya da duygusal olumsuzluklar ile kliniği şiddetlenen, toraks bölgesinde derin lokalizasyonlu ya da kola vuran ağrı şeklinde tanımlanır. USAP ise, AMI ile süregelen stabil angina arasında bir klinik durum olarak değerlendirilebilir (37). AKS'nin iki alt başlığı olan AMI ve süregelen stabil anginanın klinik tablosu ve patolojisi tatmin edici düzeyde açıklanabilmişken, belirtilen bu durumların ortasında yer alan USAP'ın klinik ve patolojik özelliklerinin ortaya konması uzun süren çabalar gerektirmiştir. USAP'ın etyopatogeneze yönelik gelişmelerle birlikte bu hastalığın yönetiminde de önemli gelişmeler olmuştur. USAP'ın kliniği, atesklerez gelişen damar plağının rüptüre olması ya da erozyona uğraması, buna farklı şiddetlerde trombozun eklenmesi ve distal emboli gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bu durumların USAP patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Klinik ve damar görüntüleme sonuçları doğrultusunda USAP ile AMI'nin farklı durumlar olduğu ortaya konmuştur (38).

İlk olarak 1920'li yıllarda otopsi serilerinde AMI tanısı alan olguların öncesinde birçok defa angina geçirdiği ve bunların uyarı semptomu olabileceği ileri sürülmüştür (39). 1930'lu yılların sonlarında progresif uzamış angina pektoris AMI'den farklı bir durum olarak ifade edilmiş ve ilerleyen yıllarda çeşitli terimlerle bağdaştırılmıştır (40). Bu ifadeler arasında ilk defa "unstabil angina pektoris" terimi 1971 yılında telaffuz edilmiştir (41).

İncelenen olgunun USAP olarak tanımlanması için bazı kriterler geliştirilmiştir. Belirlenen bu üç kriterden en az birinin bulunması USAP tanısı için gereklidir. Bu kriterler şu şekildedir (42):

- 1) Hissedilen ağrının zamanla artması ve her an bir öncekinden daha şiddetli ağrı hissedilmesi,
- 2) Şiddeti oldukça yüksek olan ve iç bölgeden gelen ağrı,

3) Stabil angina pektoris'in aksine ağrının dinlenme sırasında ya da çok az efor ile dahi ortaya çıkması, 20 dakikadan fazla sürmesi, nitrogliserin ile hafiflememesi.

Belirtilen bu kriterlerden herhangi birinin bulunduğu her üç USAP olgusundan ikisine ST elevasyonu olmayan MI (NSTEMI) tanısı konmaktadır (2). USAP sınıflamasında Braunwald sınıflaması (Tablo-1) sıklıkla kullanılmakta olup kliniğin ciddiyeti, tedavi ve klinik özelliklere göre grupta yapılmaktadır (3).

Tablo-1: Braunwald USAP sınıflaması (3).

Sınıflama	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Angina şiddetine göre	2 aydan daha kısa süredir olan angina (istirahatte olmaması)	İstirahat halinde olan ama son 48 saattir olmayan angina	Son 48 saatte görülen istirahat anginası
Klinik patofizyolojiye göre	İskemiyi artıran sekonder nedenlerin varlığı (ateş, anemi gibi)	Primer unstabil angina	AMI sonrası ilk 2 hafta içinde gelişen unstabil angina
Aldığı tedavi yoğunluğuna göre	Tedavi almayan hasta	Standart oral tedavi alan hasta	Maksimum, parenteral antianginal tedavi alan hasta

2.2.3. Kardiyak olmayan göğüs ağrıları

Nefes alıp vermek ile şiddetlenen ağrı plevral ya da perikardial patolojilerden kaynaklanabilmektedir. Bu duruma ek olarak ağrının pozisyonel olması perikardial patolojileri akla getirmelidir. AKS'a benzer şiddette ağrı kliniği akut pulmoner emboli olgularında da görülebilmektedir. Hastanın tarif

ettiği ağrının şiddeti çok fazla, yırtıcı tarzda ve sırt bölgesine yayılıyorsa aort diseksiyonu kaynaklı ağrı olabilir. Göğüs bölgesinde bulunan kaslar, kemikler ve eklemlerden kaynaklanan ağrıların palpasyonla şiddeti değişebilir, kızarıklık, ateş gibi ek semptomları olabilir ve bu ağrılar fizik tedavi uygulamaları (masaj, lokal kas gevşetici, analjezik gibi) ile hafifleyen bir kliniğe sahip olabilir. Koroner kaynaklı ağrılar ise genellikle fizik tedavi uygulamaları ile ortadan kalkmamaktadır (2).

2.2.4. Göğüs Ağrısı ile Başvuran Olgulara Yaklaşım

Hastanelerin AS'lerinde düzenli olarak işleyen bir triyaj sistemi oluşturulmalıdır. Bu sistemde göğüs ağrısı nedeniyle başvuran olgular önceliklendirilmeli ve yüksek riskli olduğundan şüphelenilen olgulara ivedilikle ileri tetkikler yapılmalıdır (35). Trijaj sırasında ciddi olguların daha hafif klinikle başvurabileceği ya da diğer hastalık kliniklerini taklit edebileceği, diğer taraftan daha az ciddi hayati tehlikesi bulunmayan olguların daha egzajere / abartılı bir klinik tablo ile hastaneye başvurabileceği unutulmamalıdır (43).

Göğüs ağrısı ile hastanenin AS'ine başvuran bütün olgulara sonraki 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi önerilmektedir. Çekilen EKG deneyimli bir klinisyen tarafından önceliklendirilerek incelenmelidir. Dispne ve şok tablosu ile başvuran olgular öncelikle monitörize edilmeli, gerekiyorsa tedaviye yönelik ilaçlar başlanmalı ve kliniğe neden olan asıl patolojinin ortaya konması sağlanmalıdır (44).

Göğüs ağrısı ile başvuran olgunun kliniği stabil ise; inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon yapılmalı, hastanın hikayesi kaydedilmeli, olası tanılar açısından gerekli tetkiklerin yapılması için hasta yönlendirilmelidir. Detaylı fizik muayene, hikaye ve özgeçmiş, EKG ve diğer testler ile göğüs ağrılı olguların yaklaşık %90'ına tanı konabilmektedir (44–46).

Acil servise başvuran göğüs ağrılı olgular ilk olarak ciddi morbidite ve mortalitesi olan klinik durumlar açısından değerlendirilmelidir. Bu tanılar dışlandıktan sonra ayırıcı tanıda düşünülen diğer durumlara yönelik çabalar sarfedilmelidir (47).

2.2.5. Göğüs ağrısında ayırıcı tanı

2.2.5.1. Anamnez

Hastaneye başvurarak göğüs ağrısı tarif eden olguların anamnezinin alınması sırasında ilk olarak ağrısının diğer ağrılardan ayırt edilebilir yönlerinin ortaya konması gereklidir (45,47). Titizlikle sorgulanan hasta hikayesi hem tanı hem de yapılacak risk hesaplamasında oldukça önemlidir (48).

Tipik olarak sıkıştırıcı karakterde olan göğüs ağrısı kalpte gelişen iskemi kaynaklı olabilir. Bu olgular tipik olmasa da, gastrointestinal sistem (GİS)'i işaret eden (özofagusta, midede yanma, dispepsi ya da şişkinlik gibi) şikayetlerle de gelebilirler. Hastanın ağrıyı tarif etme şekli de önemlidir. Daha önce de belirttiğimiz gibi göğüsün ön tarafından arka tarafına ya da tam tersi yayılan yırtılma hissi aort diseksiyonu işaret ediyor olabilir (44,45).

Diğer bir ağrı ifade şekli ise, ağrının keskin bir şekilde bıçak saplanıyor gibi hissedilmesidir. Bu durum genellikle kas ve kemiklerden ya da plevradan kaynaklanan ağrıları işaret etmektedir. GİS semptomları tarif edildiğinde ise, öncelikle GİS patolojileri akla gelmektedir. Fakat unutulmamalıdır ki; belirtilen bu ağrıların hiçbirisi tanı spesifik değildir ve çeşitli nedenlerle olgunun tarif ettiği klinik semptomlar klinisyeni asıl tanıdan uzaklaştırıyor olabilir (44,45).

Ağrının ne zamandan beri devam ettiği, vücudun hangi bölgelerine yayıldığı, hangi hareketlerle arttığı ya da azaldığı, ağrıya ek olarak belirtilen şikayetler hikayede kaydedilmelidir. Olguya spesifik diğer risk faktörleri de kaydedilerek bütün parametreler bir arada değerlendirilmelidir (45,49,50).

Bölgesi tam olarak tarif edilen ve net bir noktayı gösteren ağrı genellikle somatiktir. Retrosternal karakterli ve epigastrik bölgede odaklanan ağrılar kardiyak kaynaklı olabilir. Göğüsün periferik bölgesinde görülen ve göğüs duvarı civarında ifade edilen ağrıların kaynağı genellikle akciğerlerdir (45).

Yansıyan ağrı tarif eden olguların belirlenmesi daha zor olmaktadır. Kol, epigastrik bölge, çene ve boyuna yayılan göğüs ağrısı tarif edildiğinde kardiyak iskemi akla gelmelidir (25,49). Eğer ağrının süresi 5 dk'dan daha kısa ise bu ağrının kardiyak olma olasılığı düşüktür (50). Fazla miktarda terlemenin

görülmesi durumunda ağrı visseral kaynaklı olabilir (45). Göğüs bölgesinde ciddi ağrı ve hemoptizinin beraber görüldüğü durumlarda pulmoner emboli düşünülmelidir. Nefes darlığı, bayılma gibi semptomlar akciğer ya da kalbi işaret edebilirken, hiperemezis GİS ya da kalp kaynaklı ortaya çıkabilmektedir (45,51). Anamnezde önceki tetkikler detaylı olarak sorulmalı ve şu anki klinik tablo eksiksiz değerlendirilmelidir.

2.2.5.2. Fizik Muayene

Genel olarak AS'e göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran olguların fizik muayenesinde herhangi anormallik saptanamamaktadır. Yapılan fizik muayenede asıl amaç, kardiyak kaynaklı olmayan hastalıkların saptanmasıdır. Ayrıca iskemik olmayan kalp damar hastalıkları da bazı fizik muayene bulguları verebilmektedir. Bu hastalıklar arasında valvüler hastalıklar, emboli, perikardit ve aort diseksiyonu sayılabilir. Kardiyak nedenli olmayan nedenler arasında ise; efüzyon, pnömotoraks ve akciğer enfeksiyonları göğüs ağrısına neden olabilir. Özellikle oskültasyon sırasında saptanan üfürümler, ral, ronküs, wheezing gibi bulgular, palpasyon yapılması sırasında ağrı şiddetinin değişmesi, ekstremiteler arasında kan basıncı farklılıkları, ele gelen kitleler, nabızın düzenli olmaması kardiyak iskemi kökenli olmayan hastalıkları akla getirmelidir. Ek şikayetler arasında olan ve fizik muayenede saptanabilen tremor, soğukluk, fazla terleme, siyanoz gibi bulgular kardiyak iskemiye neden olabilecek tiroid hastalıklarının ya da aneminin varlığını işaret ediyor olabilir. Hemodinamik stabilitenin bozulması ve kardiyak yetmezlik semptomları klinisyeni ivedilikle doğru tanı ve uygun tedaviye yönlendirmelidir (2,52).

2.2.5.3. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi hemen bütün sağlık kuruluşlarında ulaşılması kolay olan, çıktıları geniş olarak yorumlanabilen, oldukça ucuz bir yöntemdir. EKG sadece mevcut tanının konması amacıyla değil, tedavilerin etkinliğinin takibinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlık kuruluşuna göğüs ağrısı

yakınması ile gelen olgulara, başvuruyu takiben 10 dk içerisinde EKG çekilmesi önemlidir (53).

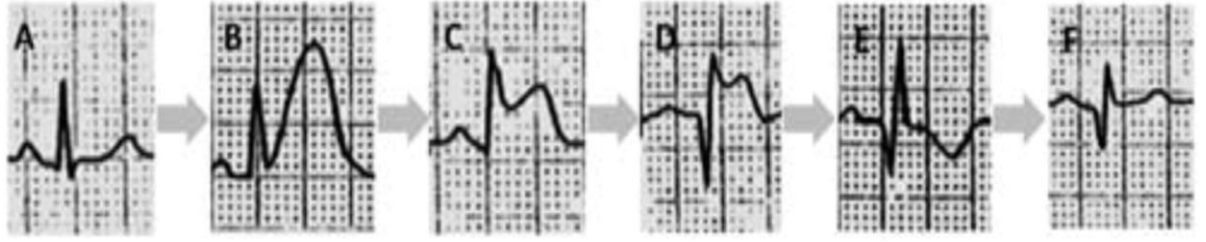
Özellikle ileri yaşta ve AMI kliniğini işaret eden, dispne, mental bozukluklar, bayılma, göğüs ağrısı, angina pectoris ile uyumlu yansıyan ağrı tarif eden olgularda 12 derivasyonlu EKG sonucu incelenmelidir. Acil serviste ivedilikle 12 derivasyonlu EKG çekilmesini gerektiren önemli ipuçları şu şekildedir (54):

- 30 yaş ve üzeri için sadece göğüs ağrısının varlığı,
- 50 yaş ve üzeri için nefes darlığı, mental durum değişiklikleri, üst ekstremité ağrısı, senkop veya yaygın güçsüzlük,
- ≥80 yaş ve üzeri için karın ağrısı veya mide bulantısı / kusma varlığı.

Olguların klinik bulguları azaldığı ya da tamamen gerilediği durumlarda EKG tekrarlanmalıdır. Yapılan tekrar EKG'nin sonuçları titizlikle incelenmeli ve semptomlar aktif iken çekilen EKG ile karşılaştırılmalıdır (55). EKG'de geçici olarak ST segmentinde yükselme ya da ST segmentinde çökme ve T dalga invazyonu NSTEMI ve USAP'ı işaret eden önemli bulgulardır. Belirlenen ST çökmesinin boyutu ve yaygınlığı durumun ciddiyetini gösterebilmektedir (55,56).

Akut miyokard infarktüsü (AMI), kardiyak iskeminin uzamasından kaynaklanan ve nekrozun geliştiği klinik tablodur. Gelişen nekroz çeşitli belirteçlerin artması ve EKG anormallikleri olarak kendini gösterilebilmektedir (31). AMI EKG'de saptanan bulgulara ve biyobelirteç değişimine göre STEMI ve NSTEMI olmak üzere kategorize edilmektedir (57).

Ardışık en az 2 derivasyonda ST yükselmesinin (en az 1 mm) saptanması ile STEMI, ST çökmesinin saptanması ile NSTEMI tanısı konmaktadır (58). Kararsız koroner arter hastalığında da T dalgasında anormallikler ve ST çökmesi görülebilir (59). AKS kliniği ile uyumlu olgularda ise ST çökmesinin daha az olması da (0.5 mm) NSTEMI tanısı açısından değerlidir (55).



Şekil-1: Akut myokard infarktüsünde saptanan EKG bulguları (60).

A: Normal QRS. **B:** Koroner arterde gelişen stenoz sonrasında dakikalar içerisinde ortaya çıkan hiperakut T dalgaları (genel olarak ilk yarım saatte gelişir). **C:** ST elevasyonu hiperakut T dalgaları beraberinde ya da birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve 3 gün içinde geriler. **D:** Q dalgası 60 dakika içinde görülür ve evolüsyonu 8-12 saat içinde tamamlanır. **E:** T dalga negatifliği beraberinde ST elevasyonu 48-120 saat arasında ortaya çıkabilir. **F:** T dalgasının yeniden pozitif olması haftalar ya da birkaç ay sürebilir.

Tablo-2: EKG’de derivasyonların temsil ettiği kardiyak dokular (61).

Myokardiyal alan	Derivasyon
Anteroseptal	V1, V2, V3
Anterior	V1, V2, V3, V4
Anterolateral	V1-V6 ve D1, aVL
Lateral	D1, aVL
İnferior	D2, D3 ve aVF
İnferolateral	D2, D3, aVF ve V5, V6
Sağ ventrikül	D2, D3, aVF ve V3R, V4R
Posterior	Derivasyonlarda Q dalgası anormallikleri görülmez. V1,V2’ de yüksek R dalgasının varlığı ile tanı alır (R/S oranı ≥ 1)

2.2.5.4. Görüntüleme yöntemleri

Koroner anjiyografi: AKS tanısı ve tedavisinin yapılmasında kullanımı açısından koroner anjiyografi altın standart yöntemdir. Klinik bulgulara rağmen yapılan diğer işlemlerle AKS tanısı konulamamışsa ya da AKS tanısı dışlanamıyorsa hayati önem taşıyan bu hastalığın ayırıcı tanısı amacıyla koroner anjiyografi yapılmaktadır. 12 derivasyonlu EKG’de herhangi anormallik saptanmayan fakat semptomları süren olguların tanısında anjiyografi önemli bir yöntemdir. Yapılan iki geniş kapsamlı çalışmada (FRISC-2, TIMI-3B) USAP ile uyumlu olguların yaklaşık %40’ında bir damarda stenoz (>%50) saptanırken, yaklaşık yarısında 2 ve daha fazla damarda stenoz olduğu rapor edilmiştir (62,63).

Ekokardiyografi (EKO): Ekokardiyografi anjiyografiye göre daha ulaşılabilir ve daha ucuz bir yöntemdir. Bu nedene göğüs ağrılı olgularda sık kullanılan bir diğer metottur. EKO çıktılarından prongoz ile ilişkisi en fazla olan parametre sol ventrikülün fonksiyon değeridir. Hastane AS’lerinde yapılan EKO ile göğüs ağrılı olgularda iskemi bulguları saptanabilir (akinezi, hipokinezi). Ayrıca EKO çeşitli hastalıkların AKS ile ayırıcı tanısında da (emboli, efüzyon, diseksiyon, kardiyomyopati) değerlidir (59).

Stres görüntüleme testleri: Klinisyenlerin AKS tanısına yönlendiği durumlarda yapılan bütün testler normalse bu testler uygulanabilir (64).

2.3. Akut Koroner Sendrom (AKS)

Akut koroner sendrom, kardiyak dokuların dolaşımında akut gelişen anormalliklere bağlı oluşan iskemi tablosudur. Bu sendromda tipik klinik bulgu olan göğüs ağrısına ek olarak nefes darlığı, yansıyan ağrı, bulantı ve kusma eşlik etmekte ve EKG’de değişiklikler saptanmaktadır (1).

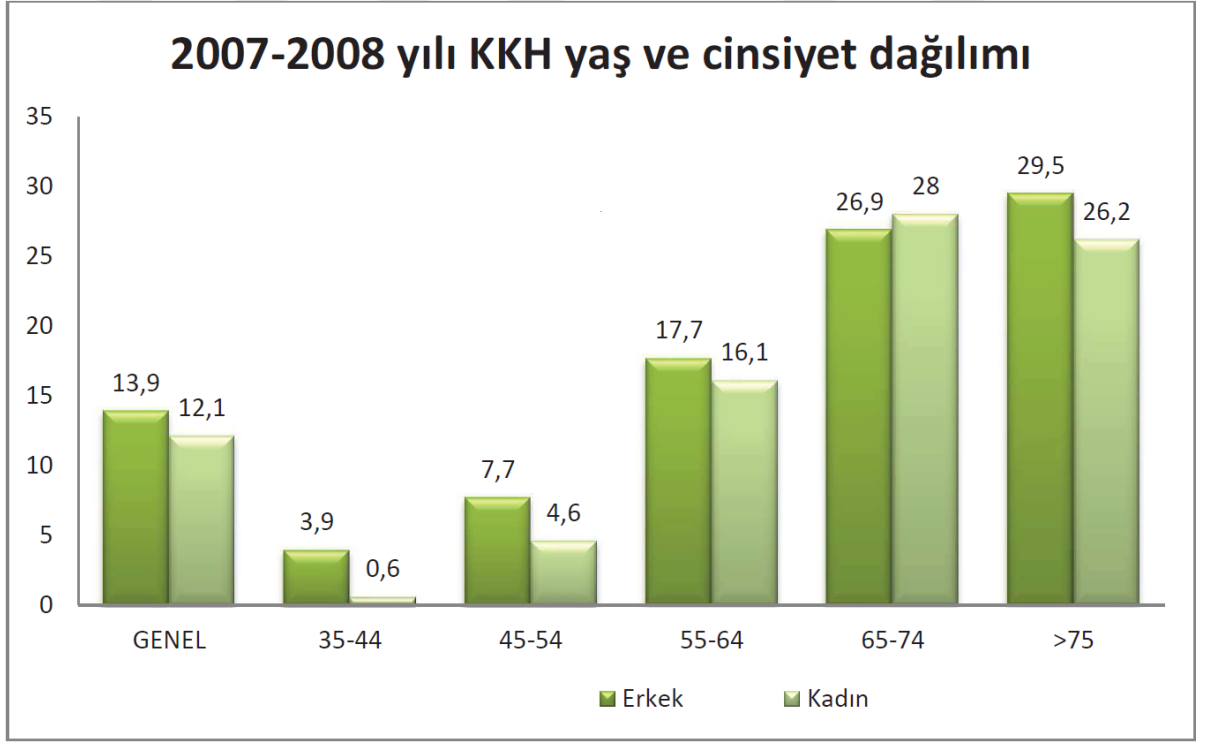
Genel olarak AKS şu alt başlıklara ayrılmaktadır (1):

- 1) Karasız anjina pectoris (USAP)
- 2) ST elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMI)
- 3) ST elevasyonsuz miyokart infarktüsü (NSTEMI)

2.3.1. AKS epidemiyolojisi

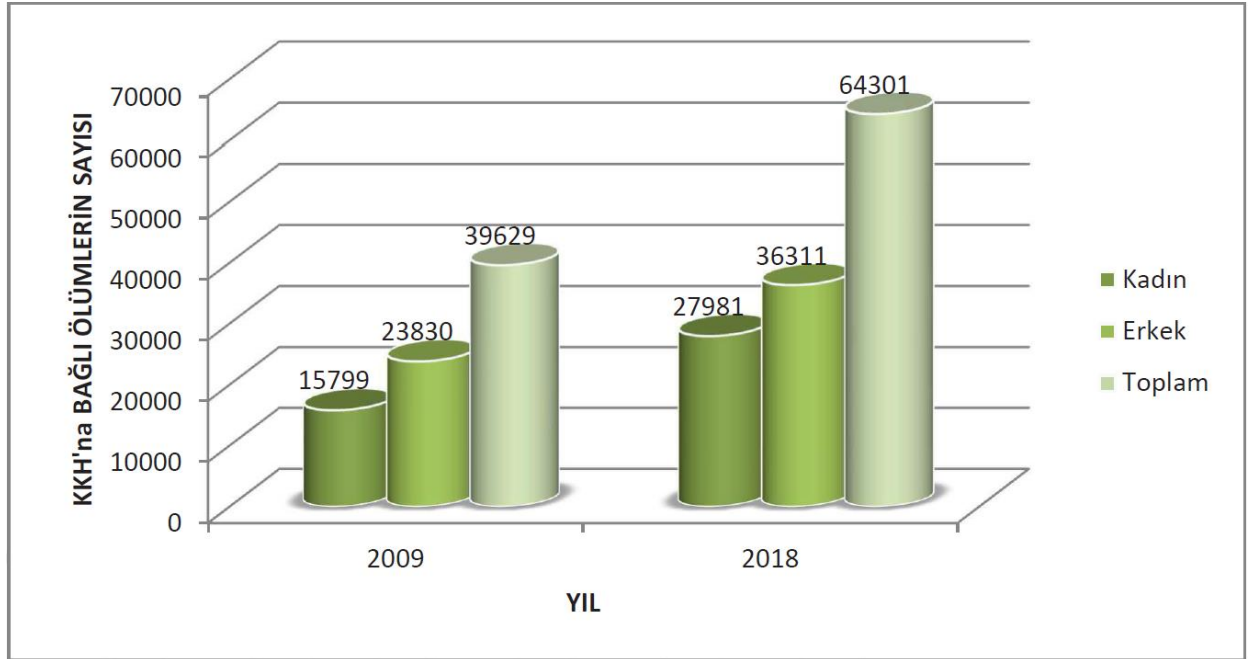
Koroner arter hastalığı (KAH) Türkiye ve Dünya’da önde gelen mortalite nedenlerindendir. Sıklıkla göğüs ağrısı ile kendini göstermektedir. ABD’de AS’e başvuran her 8 göğüs ağrılı olgunun 1’inin AKS olduğu rapor edilmiştir. AKS tanısı alan her 3 hastadan 1’isi AMI, 2’si ise USAP olgularından oluşmaktadır (61). AKS sadece ABD’de yıllık 1.000.000’den fazla kişinin hayatını kaybetmesine neden olmaktadır. AKS nedeniyle hayatını kaybeden her 10 kişiden 2’si hastaneye gelmeden, 5’i ise ilk bir ay içerisinde ölmektedir. Özellikle klinik tablonun ortaya çıkmasından itibaren ilk 2 saat hayati riskin en fazla olduğu dönem olup, bu dönemde gelişen aritmiler oldukça tehlikelidir (65). Güncel raporlarda aspirin ve kolesterol ilaçlarının kullanımının yaygınlaşması, farkındalığın artması, kardiyak spesifik biyobelirteçlerin erken dönemde NSTEMI tanısını koydurması gibi parametreler nedeniyle NSTEMI tanılı olgu sayısı artmışken, STEMI tanılı olgu oranı azalmıştır (66).

Türkiye’de yapılan TEKHARF çalışmasının 1990 yılı verilerine göre KKH sıklığı %3.8’dir. Çalışmanın devamında 2007-2008 yıllarına ait veriler değerlendirilmiş ve KKH sıklığının %10.5 düzeyine geldiği rapor edilmiştir. Bu kohortun 26 yıllık sonuçlarına göre meydana gelen ölümlerin %42’si koroner kalp hastalıkları kaynaklıdır (%61’i erkek, %39’u kadın) (67).



Şekil-2: TEKHARF çalışması sonuçları (2007-2008) (67).

Türkiye istatistik kurumu (TÜİK) 2009 yılı içerisinde kardiyak iskemiye bağlı gelişen mortalite sayısının 39.629 olduğunu bildirmiştir (%60 erkek, %40 kadın). 2018 yılında ise aynı nedenli ölüm sayısı yaklaşık 2 kat artarak 64301'e yükselmiştir (Erkek %57, kadın %43) (68).



Şekil-3: TÜİK verilerine göre KKH kaynaklı ölümler (2009-2018) (68).

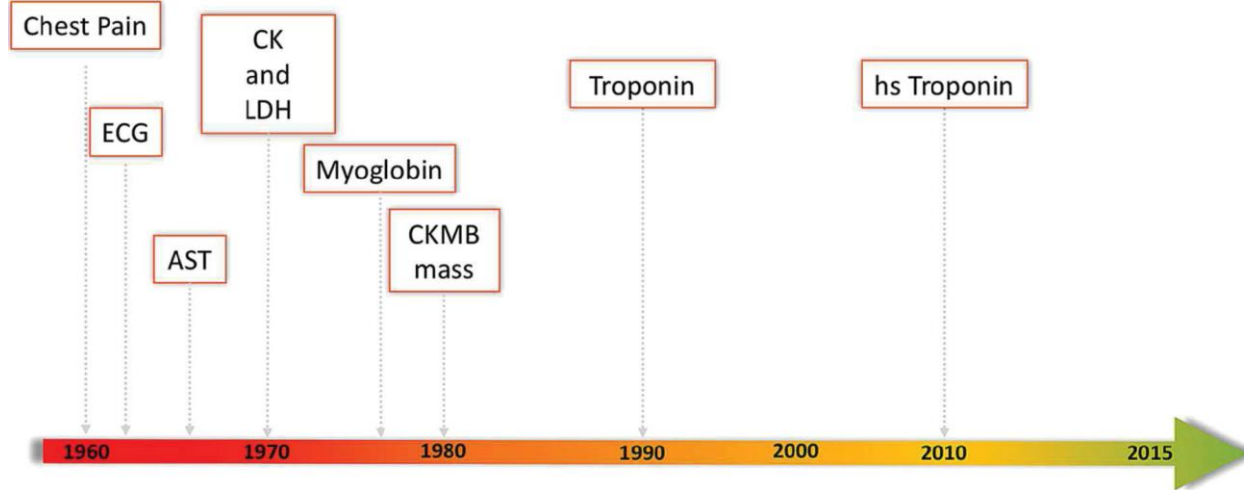
2.3.2. AKS tanısında kullanılan biyobelirteçler

Akut koroner sendrom olgularının tanısının desteklenmesi amacıyla birçok biyobelirteç kullanılmıştır. Gerek AKS tanısı gerekse prognozunu gösterebilecek belirteçler konusunda yapılan çalışmalar halen devam etmektedir (69). İncelenen biyobelirteçlerde ideal olarak aranan özellikler şu şekildedir (70):

- 1) Kalbe spesifitesi yüksek olmalı ve miyokartta hasar gelişmeyen olgularda bu biyobelirteç artmamalı,
- 2) Hassasiyeti yüksek olmalı; görece olarak daha küçük olan miyokardiyal hasarı belirleyebilmeli,
- 3) Gelişen infaktın boyutu ve prognozu konusunda ipucu verebilmeli,
- 4) Tedavi sonrası reperfüzyonun sonuçlarını gösterebilmeli,

- 5) Kolay ulaşılabilir, çabuk sonuç veren, uygulanması kolay ve ucuz bir yöntem olmalıdır.

Tarihsel olarak AMI'yi saptamak amacıyla birçok enzim kullanılmıştır (Şekil-4).



Şekil-4: AMI tanısında kullanılan biyobelirteçler ve kullanıma girdiği dönemler (71).

2.3.2.1. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Bu enzim vücutta karaciğer, kas hücreleri, renal sistem, merkezi sinir sistemi, kan hücreleri ve kalp olmak üzere birçok farklı sistemde yer almaktadır ve 5 tip izoenzimi bulunmaktadır. Belirtilen bu dokuların çoğunda bu alt tiplerin tümü bulunmaktadır. LDH-1 diğer organlara göre kalpte daha fazla iken, LDH-5 diğer kas hücreleri ve karaciğer hücrelerinde daha fazla bulunur. Bununla birlikte LDH-1 diğer birçok hücrede de bulunduğu için kardiyak özgüllüğü düşüktür ve tanıda yeri bulunmamaktadır (72).

2.3.2.2. Miyoglobin

Miyokard ve diğer çizgili kaslarda bulunmaktadır. Miyoglobin AMI'nin erken dönemlerinde yükselir, fakat miyokarda özgüllüğü oldukça düşüktür.

Göğüs ağrısı sonrasında ilk yarım saatte yükselmeye başlar ve 12. saatte en yüksek değerine ulaşır. Her ne kadar erken dönemde yükseliyor olsa da, sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle AKS tanısında yeri yoktur (73).

2.3.2.3. Kreatin Kinaz

Kreatinin kinaz (CK) enzimi yüksek enerjili fosfor transferinde görev almaktadır. Beyin (brain: B), ve kas (muscle: M) olmak üzere iki tipi vardır. Ayrıca CK-MM, CK-MB, CK-BB şeklinde 3 izoformu vardır. Diğer iki izoforma göre CK-MB'nin kalp kasına özgüllüğü daha fazladır. Bununla birlikte iskelet kas hücrelerinde de bulunur. CK-MB önceki dönemlerde AMI tanısında sıklıkla kullanılmış, hatta Dünya Sağlık Örgütü'nün AMI kriterleri arasında yer almıştır (71). CK-MB gelişen kardiyak nekroz sonrasındaki ilk 4-6 saat içerisinde yükselir ve 1. günün sonunda en yüksek değerlerine ulaşarak, 2-3 güne kadar normalin üzerinde seyrederek. Kalp kasının yanında diğer çizgili kas hücrelerinde bulunması nedeniyle, çizgili kasları etkileyen rabdomiyoliz, miyopati, travma, stres, renal yetmezlik gibi farklı durumlarda da serum düzeyi artmaktadır. Bu nedenle CK-MB'nin kalbe özgüllüğü düşüktür ve ardışık ölçümleri gerektirir (74).

2.3.2.4. Troponin/High Sensitive Troponin

Kalp ve iskelet kas hücrelerinde bulunan troponin kalsiyum ile beraber aktin ve miyozin etkileşimini düzenleyen bir proteindir. Şu şekilde 3 alt başlıktan oluşmaktadır (71,75).

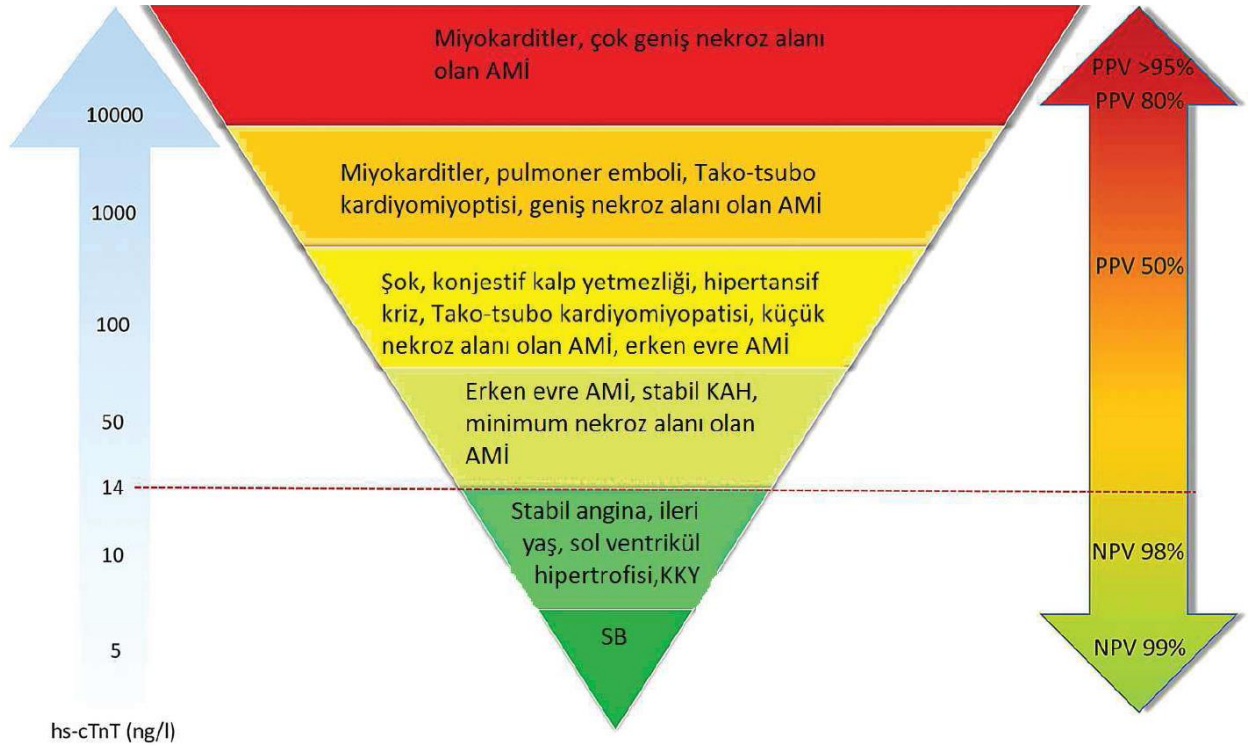
- 1) Troponin T (Tn T): Tropomiyozinin bağlanmasını sağlayan,
- 2) Troponin C (Tn C): Kalsiyumun bağlandığı,
- 3) Troponin I (Tn I): Aktin ile miyozinin etkileşimini engelleyen birim.

Troponin C kalp kasına spesifik olmayıp, iskelet kasında da bulunmaktadır. Bunun aksine Tn T ve Tn I'nın büyük kısmı kalp kası hücrelerinde yer almaktadır (71). Kardiyak spesifik izoformlar cTn T ve cTn I olarak isimlendirilmektedir (75).

Kardiyak spesifik Tn T ve Tn I'nın belirli bir kısmı kalp kası hücrelerinin sitozolünde yer almaktadır (%2-8). Akut hasarda ilk salınan troponinler bunlardır. Sonraki süreçte ise miyofilamentlere bağlı olarak bulunan kısım salınır. Troponinler iskeminin başladığı andan itibaren 3. saatte yükselmekte ve en yüksek değerlere ilk günün sonunda ulaşmaktadır. Fakat salınımı sonraki süreçte de devam edebildiği için, 2 haftaya kadar kanda yüksek olarak saptanabilir. Bu süreçte yapılan başvurularda dahi troponin düzeylerinin CK-MB'ye kıyasla daha spesifik olduğu bildirilmiştir (75). Bu gerekçelerle AKS tanısı için cTn düzeyinin belirlenmesi oldukça değerlidir. Bu biyobelirteçlerin hassasiyeti ve özgüllüğü yüksekse de, aritmiler, kalp yetmezliği, ciddi hipertansiyon, sepsis, endokardit, böbrek yetmezliği, kardiyak girişimler, tiroid fonksiyon bozuklukları, kas hastalıkları, infiltrasyonla seyreden hastalıklar gibi farklı nedenlerle de serum düzeyleri yükselebilir (76).

Kalbe spesifik troponinlerin kullanılmasında en önemli sınırlılıklardan birisi serum düzeylerinin artışının AMI kliniği başladıktan sonra birkaç saat sürmesidir. Bu süreçte ardışık kan örnekleri alınır ve tanı gecikerek ek durumların ortaya çıkmasına neden olabilir (77).

Belirtilen bu kısıtlılıklar nedeniyle sonraki süreçte “yüksek duyarlıklı kardiyak troponinler” (hs-cTn) tanımlanmıştır. hs-cTn düzeyleri AMI'nın erken tespiti açısından oldukça önemlidir ve kalp hücrelerinde gelişen iskeminin az olduğu durumlarda dahi tanıyı destekleyebilmektedir. hs-cTN düzeyindeki artışın ilk 3 saatte cTn'den daha değerli olduğu gösterilmiştir (78). hs-cTn düzeyindeki artışın ciddiyeti AMI tanısını desteklemektedir (71).



Şekil 5: hs-cTn T değerinin yüksekliğine göre olası tanılar (71).

2.3.2.5. Copeptin

Bir diğer ismi antidiüretik hormon olan arginin-vazopressin (AVP), endokrinolojik, hemodinamik ve osmoregülatör etkilere sahiptir. Bu hormon nanopeptid yapıdadır (4,5). Hipotalamusta üretilerek nörofizin-2 vasıtasıyla posterior hipofize taşınır ve sonrasında hemodinamik ya da ozmotik reseptörlerden gelen uyarılarla dolaşıma aktarılır. Periferde etkilerini V1a, V1b ve V2 reseptörleri üzerinde gerçekleştirmektedir (79,80). AVP'nin C terminal ucunda bulunan copeptin, çoğunluğu lösinden oluşan bir yapıdır. 39 amino asitten oluşmakta olup uzun bir glikozile peptittir (81). Dolaşımdaki düzeyi AVP'ye göre daha fazla stabildir, saptanması daha basittir ve bu gerekçelerle klinik pratikte daha sık kullanılır (82). Serum copeptin düzeyinin farklı hastalıkların tanısı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Önceki araştırmalarda copeptinin AMİ, kalp yetmezliği, hiponatremi, sepsis ve septik

şok, alt solunum yolu enfeksiyonları, akut dispne, vazodilatör şok, diabetes insipidus, böbrek hastalıkları, diabetes mellitus, metabolik sendrom, santral sinir sistemi hastalıkları gibi hastalıkların tanı ve prognozu ile ilişkili olabileceği bildirilmiş ve buna ek olarak daha fazla sayıda çalışma yapılmasının gerekliliğinin altı çizilmiştir (7-23,84–88).

Yapılan birçok güncel klinik çalışmada ve bu araştırmaların genel bir değerlendirilmesinin yapıldığı sistematik derleme ve metaanalizlerde göğüs ağrısı ile başvuran olgularda başvuru anında kaydedilen copeptin düzeyinin prognoz ve mortaliteyi öngörebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda copeptinin troponin T'ye göre prognozu göstermede daha üstün olduğu bildirilmiş ve klinik kullanım açısından yaygınlığının artırılması önerilmiştir (88–94).

2.3.3. Risk Değerlendirmesi

Akut koroner sendrom kliniğinde kardiyak biyobelirteçler artmakta ve EKG'de spesifik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Fakat serumda artması beklenen biyobelirteçlerin normal seviyede olması ya da EKG'de anormallik saptanamaması AKS tanısının dışlanması için yeterli değildir. Bu gerekçeyle AS'e başvuran göğüs ağrılı olgularda AKS ekarte edilememekte ve uzun süre takipleri yapılmaktadır. Yayınlanan güncel klavuzlarda erken dönemde başlanan tedavinin başarı olasılığını arttırdığı vurgulanmakta ve prognoz açısından daha yüksek riske sahip olguların belirlenmesine yönelik tanımlamalar yapılmaktadır.

Tablo-3: AHA Kılavuzunu Göre Risk Sınıflaması (95).

Olasılık	Anamnez	Fizik muayene	EKG	Biyobelirteç
Yüksek	- Göğüs ağrısı - Eski koroner arter hastalığı	- Geçici hipotansiyon - Ral - Terleme - Akciğer ödemi	- ST yükselmesi - ST çökmesi - T değişikliği	- Tn I artması - Tn T artması - CK-MB artması
Orta	- Göğüs ağrısı - Erkek cinsiyet - DM >70 yaş	Kalp dışı hastalık bulguları	- Q dalgası - Eski ST-T değişiklikleri	Normal
Düşük	- İskemik semptom - Kokain kullanımı	Dokunma ile ağrı olması	Normal	Normal

Acil serviste görev alan klinisyenler non-kardiyak göğüs ağrısını AKS'den ayırt edebilmelidir. Bu doğrultuda göğüs ağrısına neden olan ve AKS kliniğine benzer kliniğe sahip diğer hastalıklar iyi bilinmelidir. Göğüs ağrılı olgularda STEMI tanısı nispeten daha kolay koyulabilmektedir; fakat bu olgular arasında STEMI sıklığı azdır (26,96).

Göğüs ağrılı olguların mevcut riskinin belirlenmesinde en büyük uğraş yüksek riskli olguları saptamaktan ziyade, riski daha az olan ya da hastalığı bulunmayan olguların saptanabilmesidir. Ciddi bir hastalığı bulunmayan bu olguların tespit edilememesi, uzun süreler AS'de takip edilmelerine ve bu olgulara gereksiz yere birçok tetkik yapılmasına neden olmaktadır. Bu durum hem ciddi olgulara ayrılan süreyi azaltmakta, hem de maddi yük

oluşturmaktadır. Ayrıca yapılan ileri tetkiklerde olguların maruz kaldığı radyasyon miktarı da artmaktadır (31).

Göğüs ağrısı ile AS'e başvuran olguların hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi ve doğru karar verilebilmesi amacıyla erken dönemde uygulanabilen risk skrolama sistemleri geliştirilmiştir (97). Özellikle AKS açısından daha düşük riske sahip olguların saptanması amacıyla kullanılan bu risk skrolama sistemlerinin, klinik uygulamalarda kolaylıkla kullanılabilir olması önemlidir. Bu amaçla GRACE, PURSUIT, TIMI gibi farklı skrolamalar tasarlanmış olsa da, bu skrolama sistemlerinin sensitivite ve spesifitesi halen farklı çalışmalarda incelenmeye devam edilmektedir (98).

Bu risk skrolama sistemleri arasında yer alan HEART skoru da AS'e göğüs ağrısıyla başvuran olgulara uygulanmak üzere geliştirilmiş olup, bu skrolamanın amacı ileri tetkiklere gerek olmadan, AS'de oluşan gereksiz yoğunluğu ve hasta maruziyetini azaltmak, erken dönemde taburculuğu sağlamaktır (99,100).

2.3.3.1. HEART Risk Skoru

Hollanda'da 2008 yılında geliştirilen HEART (History-EKG-Age-Risk-Troponin) risk skoru göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran olguları AS şartlarında değerlendirmeyi amaçlamaktadır (23,24). Bu skrolama sisteminde hastanın yaşı, göğüs ağrısı tipi, EKG'de saptanan anormallikler, koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri ve serum troponin değeri değerlendirilmektedir. Toplam puan 0-10 arasında değişmektedir (Tablo-4) (23).

Tablo-4: HEART skorunun belirlenmesinde kullanılan parametreler ve puanlar.

Parametre	Puanlama
Anamnez	Şüphe seviyesine göre gruplandırılır 0: Düşük 1: Orta 2: Yüksek
Elektrokardiyografi	0: Normal EKG bulguları 1: Spesifik olmayan repolarizasyon 2: ST’de çökme
Yaş	0: <46 1: 46 – 64 2: >64
Risk faktörleri	0: Risk faktörü bulunmayan 1: Risk faktörü sayısı 1-2 2: Risk faktörü sayısı 3’ün üzerinde
Troponin düzeyi	0: Normal aralıkta 1: Normal limitin 3 katından daha az artmış 2: Normal limitin 3 katından daha fazla artmış

HEART skoru göğüs ağrısı şikayeti ile AS’e başvuran olguların 6 hafta içerisindeki riskleri hakkında öngöründe bulunmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda bu skorun etkililiği gösterilmiştir. Skorlama yaptıktan sonra riski düşük olan (0-3 puan) olgular için erken dönemde taburculuk önerilirken, riski yüksek olan (7-10 puan) olguların hastanelerin yoğun bakım ünitesine yatırılması önerilmektedir. HEART skoruna göre riski yüksek olan olguların %65’inde, riski orta düzeyde olan olguların %12’sinde, riski düşük olan olguların %0,9’unda kötü sonlanım bildirilmiştir. Bu skarlama sisteminin kötü sonlanım açısından riskli olan olguları saptamada değerli olduğu gösterilmiştir. Buna göre skor arttıkça kötü sonlanım olasılığı da artmaktadır. Ek olarak bu sistemin kullanımının kolay olması acil servislerde yaygınlığını arttırmaktadır (23,24).

HEART skorunun hesaplanmasında kullanılan parametreler:

HEART skorunun ismi, bu skorlamada kullanılan History-ECG-Age-Risk-Troponin kelimelerinin baş harflerinin kısaltılması ile oluşturulmuştur.

Hikaye: Hikayede yer alan parametreler sorgulanarak AKS’den şüphelenme düzeyi belirlenir. Göğüs ağrısının, yeri, eşlik eden semptomlar,

efor, stres ya da soğukla ilgisi, nasıl başladığı ve ne kadar sürdüğü, nitrata cevap verme durumu sorgulanarak; bu ve benzeri parametreleri içeriyorsa, son derece şüpheli olarak sınıflandırılır ve 2 puan verilir. Bu parametrelerin saptanmaması durumunda ise 0 puan verilir. Bütün parametrelerin karşılanmadığı durumlarda ise orta derecede şüphe duyularak 1 puan verilir.

EKG: Digoksin kullanımı ya da sol ventrikülde bilinen hipertrofi olmadığı durumlarda gelişen dal bloğu, anlamlı düzeyde ST çökmesi ya da yükselmesi durumlarında 2 puan verilir. Anlamlı düzeyde ST segment çökmesi olmaksızın repolarizasyon varlığında, sol ventriküler hipertrofi, muhtemel digoksin kullanımı nedeniyle repolarizasyon anormallikleri ya da değişmediği bilinen repolarizasyon bozuklukları varlığında 1 puan verilir. Normal sinüs ritmi saptandığında ise 0 puan verilir.

Yaş: olguların yaşı 65'in üzerinde ise 2, 45-65 yaş arasında ise 1, <45 yaş ise 0 puan verilir.

Risk faktörleri: tanı almış hipertansiyon, diabetes mellitus, kolesterol yüksekliği, sigara içimi, KAH soygeçmişi, obezite risk faktörleri sorgulanmaktadır. Bu faktörlerden hiçbirinin bulunmaması durumunda 0, 1-2 risk faktörünün varlığında 1, >2 risk faktörü varlığında 2 puan verilir. Ek olarak, hikayede AMİ, koroner revaskülarizasyon, stroke ya da periferik arter hastalığı varsa 2 puan verilir.

Troponin I: Göğüs ağrılı olguların başvuru sırasında değerlendirilen troponin düzeyi, sınır değerlerden daha düşük ise 0, sınır değer 3 katına kadar yüksekse 1, 3 katından daha yüksekse 2 puan verilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi AS'inde gerçekleştirilen bu çalışmaya 1 Eylül 2020 – 1 Mart 2021 tarihleri arasında kardiyak tipte göğüs ağrısı ile başvuran ve USAP düşünülen 21 yaş ve üstü erişkin hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini ilgili tarihlerde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine kardiyak tipte göğüs ağrısı ile başvuran ve USAP düşünülen 21 yaş ve üstü erişkin hastalar oluşturmaktadır (n = 65). Araştırmada örneklem seçilmemiş olup, olguların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Ayrıca ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllü (acil servis dışı hastane çalışanları) katılımcılardan oluşan bir kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir (n = 45).

3.3. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

İncelenen parametreler

Çalışmada kaydedilen parametreler şu şekildeydi:

Olgu grubunda:

- Hasta özellikleri (cinsiyet, yaş)
- Klinik özellikler (başvuru şikayeti, tansiyon, nabız, O₂ satürasyonu, ek hastalıkları, EKG sonucu, HEART skoru, kardiyolojiye konsültasyon durumu, hasta sonlanım şekli),
- High sensitive Troponin I ve copeptin düzeyleri (0-3.saat),
- Bir ay içinde yapılan girişim

Kontrol grubunda ise cinsiyet ve yaş ile troponin ve copeptin değerleri kaydedildi.

Prosedür

Kardiyak tipte göğüs ağrılı hastalardan istenen rutin tetkiklere ek olarak; olguların acil servise gelişlerinde ve 3 saat sonra olmak üzere toplam iki kez 5 ml venöz kan örnekleri alınırken, kontrol grubundan sadece bir kez 5 ml venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar santrifüj edilerek merkez biyokimya laboratuvarında -80 derecede dondurucuda saklanmıştır. Çalışmaya hasta alımı tamamlandıktan sonra, merkez biyokimya laboratuvarında saklanan tüm kan örneklerinden Copeptin düzeylerine toplu olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar taburculuklarından bir ay sonra iletişim numaralarından aranarak, hasta ve/veya hasta yakınlarından durumları öğrenilerek kaydedilmiştir. Taburculuk sonrasında bir ay içinde gelişebilecek majör kardiyak olaylar (AMI, ölüm vb) ya da kardiyak nedenli girişimler (Primer koroner anjiyografi, koroner artere bypass greft, efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi) sorgulanmıştır.

Son olarak ise hastaların kısa dönem prognoz açısından sonlanmaları, copeptin düzeyleri, kardiyak enzimleri (CK-MB, Troponin vb) ve HEART risk skorlamaları belirlenmiştir.

Serum Copeptin düzeyinin belirlenmesi

- Serum Copeptin düzeyleri, "Bioassay Technology Laboratory - Human Copeptin ELISA Kiti" ile micro-ELISA yöntemiyle ölçüldü.
- Kit içinde hazır bulunan standart çözülerek, diluenti ile değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi.
- Kit prosedürüne uygun olarak çalışılan örneklerin absorbansları "Analytic Jena AG Flash Scan 12" cihazında 450 nm'de ölçüldü.
- Standart eğri grafiği yardımıyla elde edilen formül ile tüm absorbansların karşılık geldiği ng/mL cinsinden konsantrasyonlar hesaplandı.

HEART risk skorlaması

HEART hastanelerin acil servisine göğüs ağrısı şikayeti nedeniyle başvuran olguları değerlendirmek amacıyla oluşturulmuş ve geçerlik güvenilirliği yapılmış bir skorlama sistemidir (101). Hastaların öyküsünden şüphe duyma, EKG bulgusu, yaşı, sahip olduğu risk faktörleri, serum troponin düzeyi kullanılarak HEART skoru hesaplandı.

Hastalar HEART risk skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrılmıştır. 0-2 puan düşük, 3-4 puan orta risk, 5-10 puan yüksek risk olarak kabul edildi.

3.4. Etik Konular ve İzinler

Çalışmanın yapılabilmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izni (2020-14/10) alındı. Olgular ve kontrol grubuna dahil edilen kişiler çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. Çalışmanın verileri çalışmanın amacı dışında kullanılmamış ve diğer kişi, kurum ve kuruluşlarla paylaşılmamıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütleri ile gösterilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile istatistiksel olarak ve histogram ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli sayısal değişkenlerin ikili gruplar arasında karşılaştırmasında independent sample (student) t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup arasında karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve ANOVA testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Sayısal veriler arasında ilişki varlığı Spearman korelasyon testi ile

incelenmiştir. Sayısal parametrelerin sonuç çıktısını öngörebilirliği açısından sensitivite ve spesifite belirlenmesi amacıyla ROC analizi gerçekleştirilmiştir. ROC analizinde ideal kesim noktası Youden İndeksine göre belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0.05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. USAP Olgularının Sonuçlarının Değerlendirmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi AS'inde gerçekleştirilen bu çalışmada kardiyak tipte göğüs ağrısı ile başvuran ve USAP düşünülen 65 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan olguların %81.5'i erkekti ve tamamının başvuru şikayeti göğüs ağrısıydı. Olguların %12.3'ünde anormal EKG bulgusu saptandı. 6 olguda T negatifliği görüldü. Olgularda T negatifliğinin saptandığı derivasyonlar şu şekildeydi;

- Olgu 1: D1, AVL, V1-3
- Olgu 2: D2, D3, AVF
- Olgu 3: D1, AVL
- Olgu 4: V1
- Olgu 5: V1-2
- Olgu 6: V3-6

Ek olarak 1 olguda V1-6'da ST depresyonu saptandı.

Tablo-5: Olguların cinsiyet, baş vuru şikayeti ve EKG sonuçlarının dağılımı.

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	53	81.5
Kadın	12	18.5
Başvuru şikayeti		
Göğüs ağrısı	65	100.0
EKG sonucu		
Normal sinüs ritmi	57	87.7
Anormal bulgu	8	12.3
T negatifliği	6	9.2
Atriyal fibrilasyon	2	3.1
Sağ dal bloğu	2	3.1
Sol dal bloğu	1	1.5
ST depresyonu	1	1.5
Supraventriküler taşikardi	1	1.5

Tablo-6: Olguların yaş, kan basıncı, nabız, O₂ satürasyonu, troponin, copeptin ve HEART skor değerlerinin dağılımı.

Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS	Median (min - max)
Yaş (yıl)	51.17 $\pm$ 14.77	51 (22-80)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.78 $\pm$ 23.17	130 (75-200)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76.85 $\pm$ 15.15	80 (8-111)
Nabız (/dk)	82.18 $\pm$ 18.98	77 (54-167)
O ₂ satürasyonu (%)	97.32 $\pm$ 1.24	97 (93-100)
Troponin (ng/mL)		
Başvuruda (0.saat)	4.33 $\pm$ 6.69	2 (0-33.2)
3.saat	5.07 $\pm$ 7.61	2.2 (0-35)
Copeptin düzeyi (pmol/L)		
Başvuruda (0.saat)	1.76 $\pm$ 1.85	1.4 (0.1-12.5)
3. saat	1.86 $\pm$ 2.2	1.4 (0.2-16.0)
HEART Skoru	3.51 $\pm$ 1.71	3 (0-7)

Olguların yaş ortalaması 51.17 $\pm$ 14.77 yıl, HEART skor ortalaması 3.51 $\pm$ 1.71 idi. Başvuru anı troponin ve copeptin düzeylerinin 3.saat kontrol kanında anlamlı düzeyde değişmediği belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0.130, p=0.439). Olgulara ait diğer değişkenler Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-7: HEART skoruna göre olguların risk gruplarının dağılımı.

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
HEART skoruna göre risk (3'lü)		
Düşük (skor: 1-2)	21	32.3
Orta (skor: 3-4)	24	36.9
Yüksek (skor: 5-7)	20	30.8

HEART skoruna göre belirlenen risk açısından olgular düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrıldığında; %32.3'ü düşük, %36.9'u orta, %30.8'i yüksek risk grubunda yer aldı (Tablo-7).

Tablo-8: Olguların ek hastalıklarının dağılımı.

Ek hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	20	30.8
Var*	45	69.2
Hipertansiyon	25	38.5
Koroner arter hastalığı	18	27.7
Diabetes mellitus	11	16.9
Ritim bozukluğu	5	7.7
Hiperlipidemi	4	6.2
Konjestif kalp yetmezliği	4	6.2
Astım	3	4.6
Anevrizma	2	3.1
Atriyal fibrilasyon	2	3.1
Serebrovasküler olay	2	3.1
Akciğer kanseri	1	1.5
Aort darlığı	1	1.5
Ateroskleroz	1	1.5
Glomerulonefrit	1	1.5
Karaciğer yetmezliği	1	1.5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1	1.5
Meme kanseri	1	1.5
Mitral valv prolapsusu	1	1.5
Myokardit	1	1.5
Panik bozukluk	1	1.5
Romatoid artrit	1	1.5
Vertigo	1	1.5
Wolf-Parkinson-White sendromu	1	1.5

*Olguların birden fazla ek hastalığı bulunabilir.

Olguların %69.2'sinde en az bir kronik hastalık, %49,2'sinde birden fazla kronik hastalık vardı. En sık saptanan kronik hastalıklar %38.5 hipertansiyon, %27.7 koroner arter hastalığı ve %16.9 diabetes mellitus idi (Tablo-8). Olguların %4.6'sında aile öyküsü vardı ve %4.6'sı daha önce bypass operasyonu geçirmişti.

Tablo-9: Olguların sonlanma şekli.

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sonuç		
Taburcu	54	83.1
Yatış/Sevk*	10	16.9
1 ay içinde yapılan tedavi veya girişim		
Yok	31	47.7
Var	34	52.3
Medikal tedavi	13	20.0
Koroner anjiyografi	13	20.0
Efor testi	3	4.6
Miyokard perfüzyon sintigrafisi	2	3.1
Ekokardiyografi	2	3.1
Operasyon	2	3.1
Kardiyoloji konsültasyonu		
Var	31	47.7
Yok	34	52.3

*YBÜ'ye yatırılarak tedavi edilmeyi reddeden 3 olgu bu grupta değerlendirilmiştir

Olguların %83.1'i taburcu edilirken, %1.5'i göğüs hastalıkları kliniğine, %12.3'ü koroner yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldı, %1.5'ine yatış önerildi fakat tedaviyi reddetti ve %1.5'i sevk edildi. Vakaların %3'üne koroner YBÜ, %1.5'ine tedavi amacıyla kliniğe yatış önerilse de olgular tedaviyi reddetti, %1.5'i sevk edildi. Olguların %1.5'i aort koarktasyonu, %1.5'i asendan aort anevrizması nedeniyle opere edildi. Olguların %47.7'si kardiyoloji bölümüne konsülte edildi.

4.2. USAP Olguları ile Kontrollerin Sonuçlarının Karşılaştırması

Tablo-10: USAP olguları ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımının karşılaştırması.

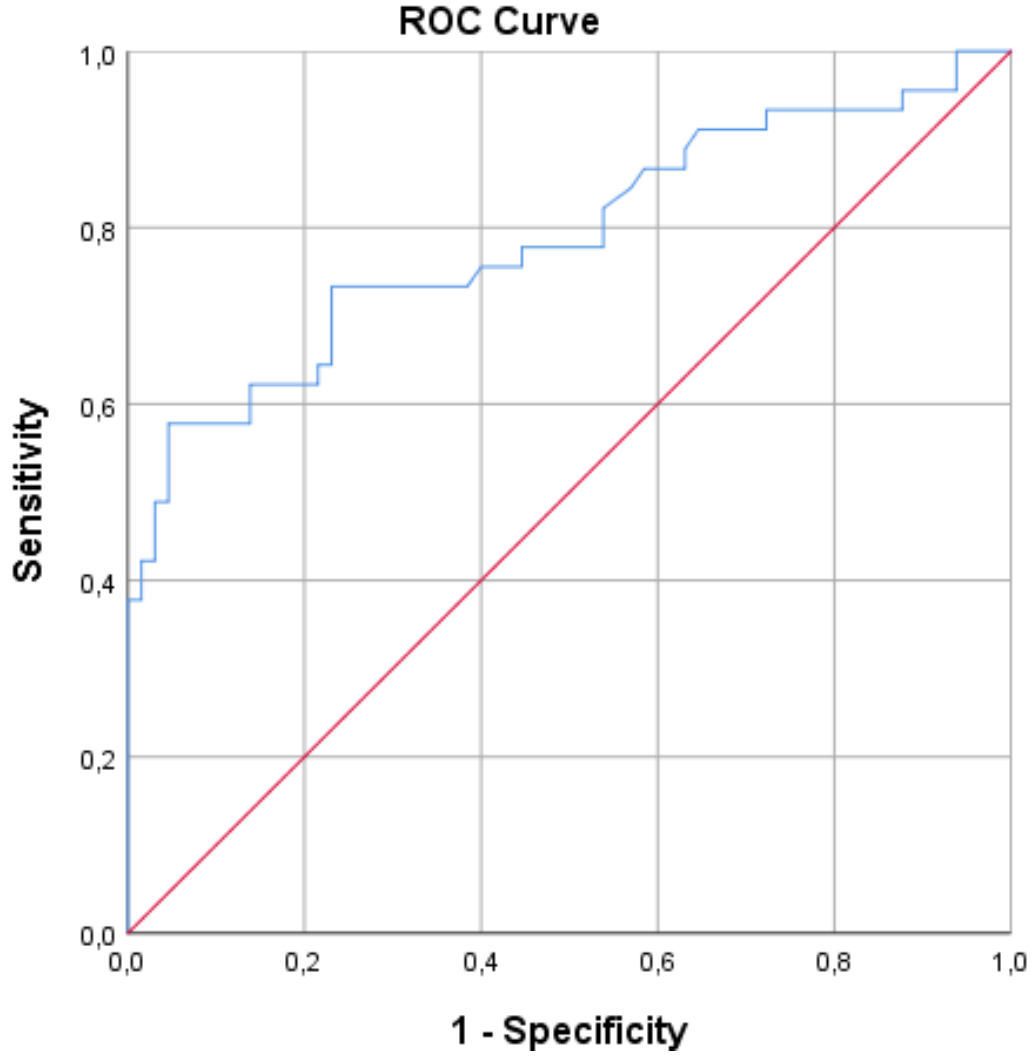
Değişkenler	USAP (n = 65)		Kontrol (n = 45)		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	<i>p</i>
Erkek	53	81.5	28	62.2	0.024
Kadın	12	18.5	17	37.8	

USAP olgularının %81.5'i, kontrol grubunun %62.2'si erkekti. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında USAP grubunda erkek cinsiyet sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p= 0.024$).

Tablo-11: USAP olguları ile kontrol grubu arasında yaş, başvuru troponin ve copeptin düzeyinin karşılaştırması.

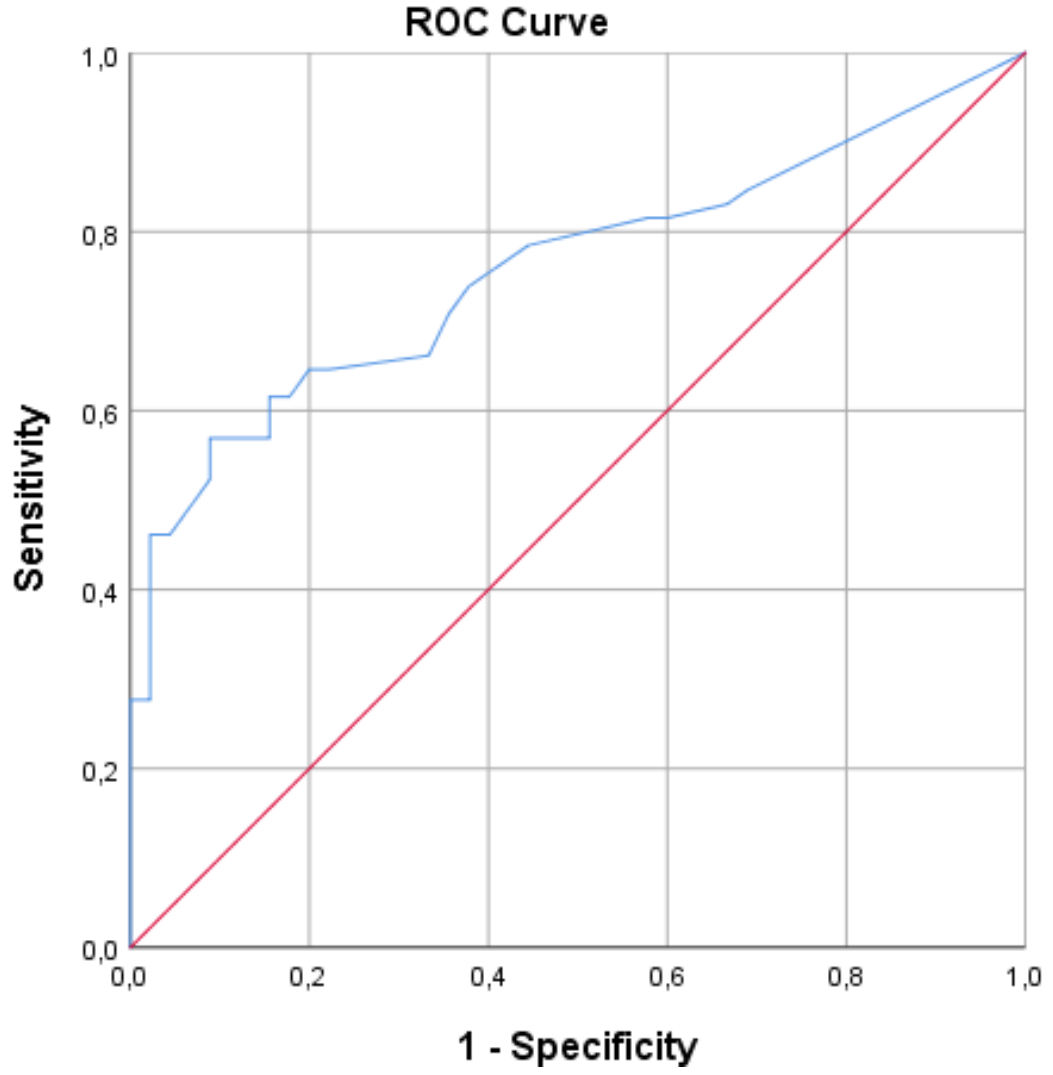
Değişkenler	USAP (n = 65)	Kontrol (n = 45)	<i>p</i>
Yaş	51.17 ± 14.77	31.69 ± 8.7	<0.001
Başvuruda troponin düzeyi (ng/mL)	4.33 ± 6.69	0.65 ± 0.83	<0.001
Başvuruda copeptin düzeyi (pmol/L)	1.76 ± 1.85	8.67 ± 7.99	<0.001

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında USAP olgularının yaş ve başvuruda kaydedilen troponin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlayken, başvuruda kaydedilen copeptin düzeyi anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.001$).



Şekil-6: Başvuru anında alınan kanda belirlenen copeptin düzeyinin USAP olgularını saptayabilirliğine yönelik yapılan ROC analiz grafiği.

Başvuru copeptin düzeyinin sağlam olguları belirleme açısından en ideal olarak 3.86 pmol/L kesim noktasında %57.8 sensitif, %95.4 spesifik olduğu görülmüştür (AUC = 0.789 (%95 GA: 0.696 – 0.881), $p < 0.001$).



Şekil-7: Başvuru anında alınan kanda belirlenen troponin düzeyinin USAP olgularını saptayabilirliğine yönelik yapılan ROC analiz grafiği.

Başvuru anında alınan troponin düzeyinin USAP olgularını belirleme açısından en ideal olarak 1.1 ng/mL kesim noktasında %64.6 sensitif, %80.0 spesifik olduğu belirlenmiştir (AUC= 0.758 (%95 GA: 0.670 – 0.847), $p<0.001$).

4.3. HEART Skoruna Göre Düşük, Orta ve Yüksek Riskli Grupların Karşılaştırması

Tablo-12: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında cinsiyet ve EKG sonuç dağılımının karşılaştırması.

Değişkenler	HEART skoruna göre risk						p
	Düşük (n = 21)		Orta (n = 24)		Yüksek (n = 20)		
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Erkek	19	90.5	18	75.0	16	80.0	0.401
Kadın	2	9.5	6	25.0	4	20.0	
EKG							
Normal sinüs ritmi	21	100	20	83.3	16	80	0.107
Anormal bulgu	0	0	4	16.7	4	20	

HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında cinsiyet ve EKG sonuçlarının dağılımı bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-12).

Tablo-13: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında yaş, kan basıncı, nabız, O₂ satürasyonu, troponin, copeptin değerinin karşılaştırması.

Değişkenler	HEART skoruna göre risk			p
	Düşük (n = 21)	Orta (n = 24)	Yüksek (n = 20)	
Yaş (yıl)	37.05 ± 8.69	54.67 ± 13.43	61.8 ± 9.06	<0.001
Sistolik (mmHg)	129.38 ± 19.8	129.21 ± 23.58	140.65 ± 25.08	0.302
Diastolik (mmHg)	77.05 ± 12.97	77.63 ± 11.53	75.70 ± 20.82	0.956
Nabız (dk)	80.14 ± 13.68	83.04 ± 22.01	83.30 ± 20.57	0.942
O ₂ satürasyonu (%)	97.71 ± 0.78	97.17 ± 1.49	97.10 ± 1.25	0.226
Troponin (ng/mL)				
Başvuru (0.saat)	2.96 ± 7.25	3.39 ± 4.04	6.9 ± 8.08	0.007
3.saat	3.23 ± 7.04	5.02 ± 6.92	7.07 ± 8.77	0.047
p	0.876	0.053	0.663	
Copeptin (pmol/L)				
Başvuru	1.89 ± 1.19	1.63 ± 2.41	1.77 ± 1.70	0.162
3.saat	1.90 ± 1.21	1.89 ± 3.10	1.77 ± 1.76	0.357
p	0.781	0.141	0.985	

HEART skoruna göre düşük riskli grupla karşılaştırıldığında orta ve yüksek riskli grupta yaş, başvuru (0.saat) ve 3.saat troponin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p<0.05).

Düşük, orta ve yüksek riskli grupta başvuru troponin (p değerleri sırasıyla; p=0.876, p=0.053, p=0.663) ve copeptin değeri (p değerleri sırasıyla; p=0.781, p=0.141, p=0.985) ile 3. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Tablo-14: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında ek hastalıkların dağılımının karşılaştırması.

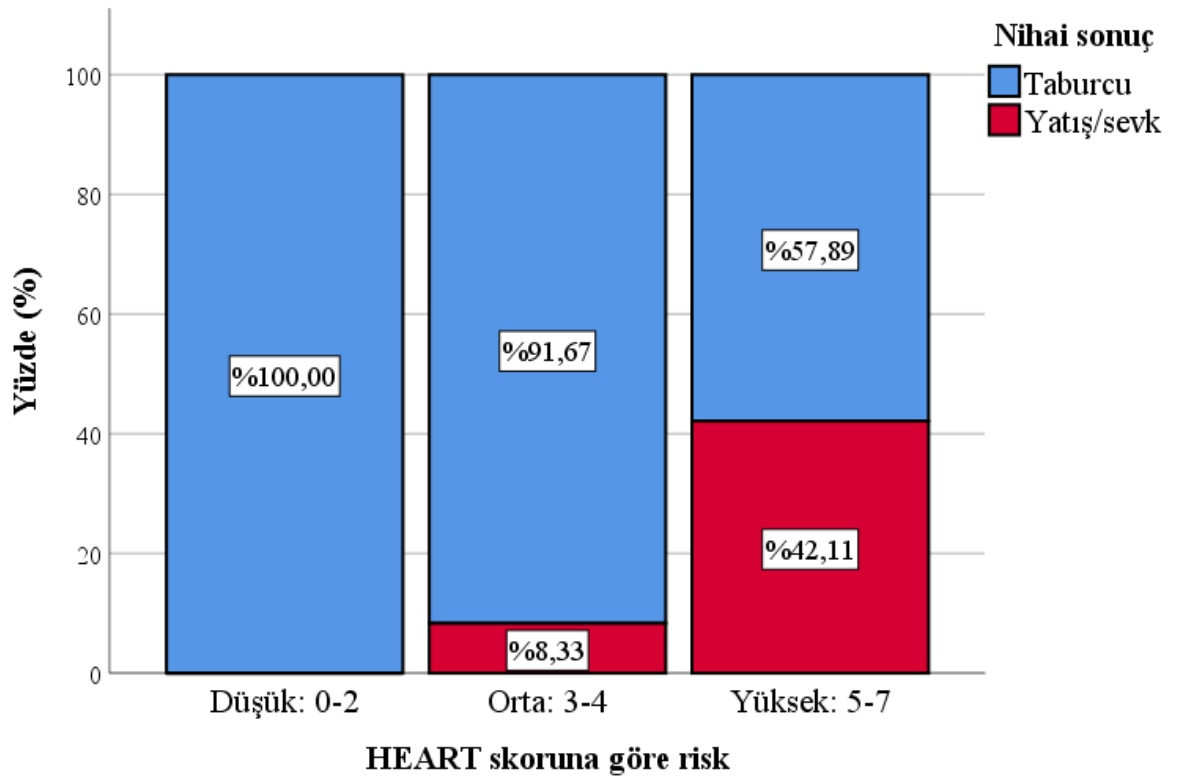
Değişkenler	HEART skoruna göre risk						p
	Düşük (n = 21)		Orta (n = 24)		Yüksek (n = 20)		
	n	%	n	%	n	%	
Ek hastalık							
Var	7	33.3	18	75.0	20	100.0	<0.001
Yok	14	66.7	6	25.0	0	0.0	
Hipertansiyon							
Yok	18	85.7	16	66.7	6	30.0	0.001
Var	3	14.3	8	33.3	14	70.0	
Diabetes mellitus							
Yok	20	95.2	19	79.2	15	75.0	0.183
Var	1	4.8	5	20.8	5	25.0	
Koroner arter hastalığı							
Yok	19	90.5	17	70.8	11	55.0	0.039
Var	2	9.5	7	29.2	9	45.0	
Konjestif kalp yetmezliği							
Yok	21	100.0	23	95.8	17	85.0	0.119
Var	0	0.0	1	4.2	3	15.0	
Ritim bozukluğu							
Yok	21	100.0	20	83.3	19	95.0	0.097
Var	0	0.0	4	16.7	1	5.0	
Hiperlipidemi							
Yok	21	100.0	23	95.8	17	85.0	0.119
Var	0	0.0	1	4.2	3	15.0	

HEART skoruna göre düşük riskli grubun %33.3'ünde, orta riskli grubun %75'inde, yüksek riskli grubun %100'ünde en az bir ek hastalık, düşük riskli grubun %19'unda, orta riskli grubun %41.7'sinde, yüksek riskli grubun %90'ında birden fazla ek hastalık vardı. Gruplar arasında ek hastalık dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p < 0.001$). Risk arttıkça sıklığı anlamlı düzeyde artan hastalıklar hipertansiyon ($p = 0.001$) ve koroner arter hastalığı ($p = 0.039$) idi.

Tablo-15: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında sonuçlanma ve 1 ay içinde yapılan tedavi veya girişimlerin karşılaştırması.

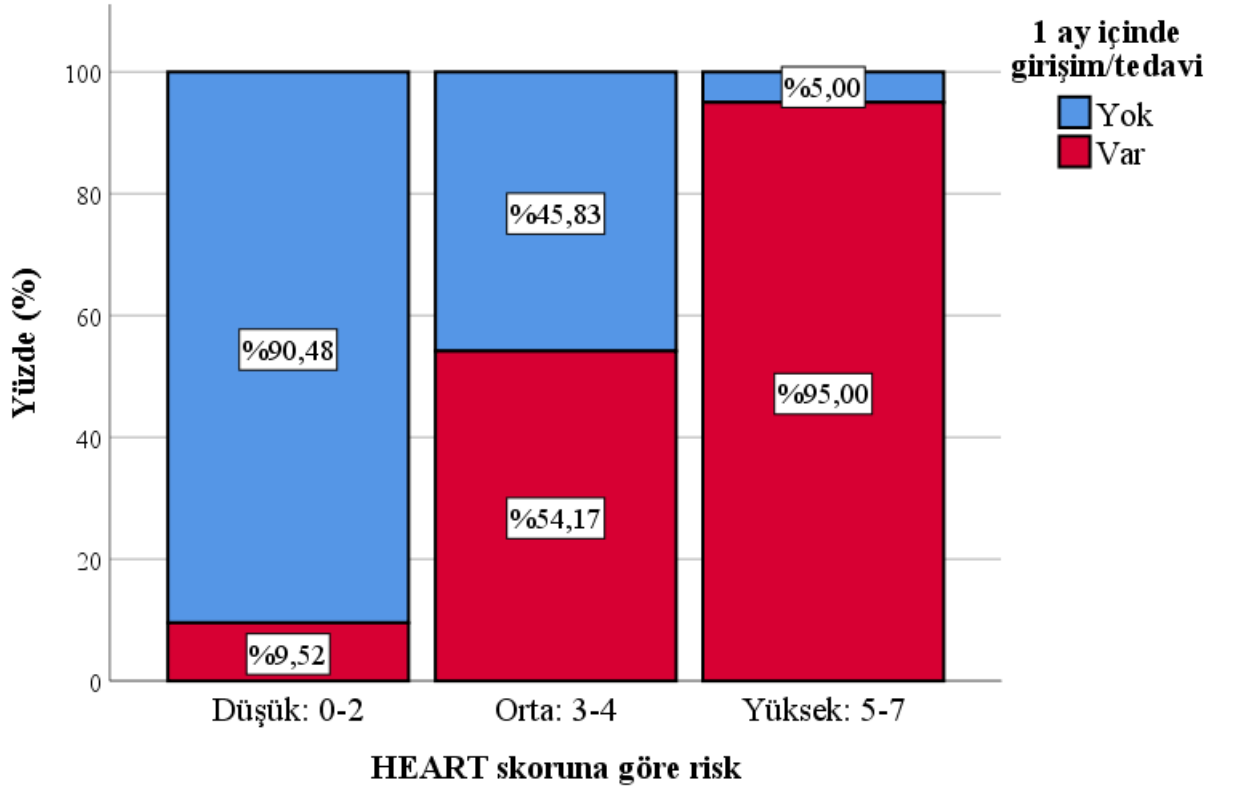
Değişkenler	HEART skoruna göre risk						p
	Düşük (n = 21)		Orta (n = 24)		Yüksek (n = 20)		
	n	%	n	%	n	%	
Sonuç							
Taburcu	21	100.0	22	91.7	11	57.9	0.001
Yatış/sevk	0	0.0	2	8.3	8	42.1	
1 ay içinde yapılan tedavi veya girişim							
Yok	19	90.5	11	45.8	1	5.0	<0.001
Var	2	9.5	13	54.2	19	95.0	
Medikal tedavi							
Yok	21	100.0	18	75	13	65.0	0.015
Var	0	0.0	6	25	7	35.0	
Koroner anjiyografi							
Yok	20	95.2	20	83.3	12	60.0	0.016
Var	1	4.8	4	16.7	8	40.0	
Efor testi							
Yok	21	100.0	23	95.8	18	90.0	0.310
Var	0	0,0	1	4.2	2	10.0	
Miyokard perfüzyon sintigrafisi							
Yok	21	100.0	23	95.8	19	95.0	0.603
Var	0	0.0	1	4.2	1	5.0	
Ekokardiyografi							
Yok	21	100.0	24	100	18	90.0	0.098
Var	0	0,0	0	0	2	10.0	
Kardiyoloji konsültasyonu							
Var	3	14.3	11	45.8	17	85.0	<0.001
Yok	18	85.7	13	54.2	3	15.0	

HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında sonuçlanma ve bir ay içinde yapılan tedavi veya girişim sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p<0.05$). Gruplar arasında dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olan tedavi ve girişimler; medikal tedavi ($p=0.015$) ve koroner anjiyografi ($p=0.016$) idi. Ayrıca kardiyoloji bölümüne konsültasyon sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olup, risk arttıkça konsültasyon sıklığının arttığı görüldü ($p<0.001$).



Şekil-8: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında sonuçlanma şekli.

HEART skoruna göre düşük riskli grubun tamamı (%100) taburcu olurken, orta riskli grubun %91.67'si, yüksek riskli grubun ise %57.9'u taburcu edildi. HEART skoruna göre risk arttıkça taburcu edilme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmakta, hastaneye yatış sıklığı artmaktadır ($p=0.001$).



Şekil-9: HEART skoruna göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplar arasında bir ay içinde gerçekleştirilen girişim/tehdavi şekli.

HEART skoruna göre düşük riskli grubun %9.5'ine, orta riskli grubun %54.2'sine, yüksek riskli grubun %95'ine 1 ay içinde girişim/tehdavi uygulandı. HEART skoruna göre risk arttıkça 1 ay içinde girişim/tehdavi uygulanma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaktaydı ($p= 0.001$).

4.4. Copeptin Düzeyine Göre Sonuçların Değerlendirmesi

Tablo-16: Copeptin düzeyinin cinsiyet, EKG ve HEART skoru risk gruplarına göre dağılımı.

Değişkenler	Copeptin (pmol/L)	<i>p</i>
Cinsiyet		
Erkek	1.77 ± 1.98	0.447
Kadın	1.71 ± 1.10	
EKG		
NSR	1.83 ± 1.93	0.380
Değil	1.23 ± 0.97	
HEART skoruna göre risk		
Düşük: 0-2 puan	1.89 ± 1.19	0.162
Orta: 3-4 puan	1.63 ± 2.41	
Yüksek: 5-7 puan	1.77 ± 1.70	

Copeptin düzeyi cinsiyet, EKG ve HEART skoru risk grupları arasında anlamlı düzeyde farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo-16).

Tablo-17: Copeptin düzeyinin ek hastalık varlığına göre dağılımı.

Değişkenler	Copeptin (pmol/L)	p
Ek hastalık		
Var	1.81 ± 2.11	0.701
Yok	1.64 ± 1.07	
Hipertansiyon		
Yok	1.96 ± 2.24	0.608
Var	1.43 ± 0.87	
Diabetes mellitus		
Yok	1.83 ± 1.99	0.759
Var	1.39 ± 0.80	
Koroner arter hastalığı		
Yok	1.76 ± 2.10	0.189
Var	1.74 ± 0.91	
Konjestif kalp yetmezliği		
Yok	1.68 ± 1.72	0.420
Var	2.98 ± 3.34	
Ritim bozukluğu		
Yok	1.76 ± 1.92	0.380
Var	1.66 ± 0.42	
Hiperlipidemi		
Yok	1.75 ± 1.89	0.589
Var	1.91 ± 1.22	

Ek hastalığı olan ve olmayan USAP olguları arasında copeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo-17).

Tablo-18: Copeptin düzeyinin sonuçlanma şekli ve 1 ay içinde yapılan tedavi veya girişim durumuna göre dağılımı.

Değişkenler	Copeptin (pmol/L)	<i>p</i>
Sonuç		
Taburcu	1.85 ± 1.96	0.091
Yatış/sevk	1.02 ± 0.64	
1 ay içinde yapılan tedavi veya girişim		
Yok	1.5 ± 1.15	0.454
Var	1.99 ± 2.30	
Medikal tedavi		
Yok	1.67 ± 1.83	0.305
Var	2.09 ± 1.94	
Koroner anjiyografi		
Yok	1.86 ± 2.03	0.617
Var	1.33 ± 0.63	
Efor testi		
Yok	1.80 ± 1.87	0.120
Var	0.75 ± 0.43	
Miyokard perfüzyon sintigrafisi		
Yok	1.76 ± 1.87	0.809
Var	1.48 ± 0.07	
Ekokardiyografi		
Yok	1.78 ± 1.86	0.365
Var	0.9 ± 0.89	
Kardiyoloji konsültasyonu		
Var	1.89 ± 2.41	0.650
Yok	1.63 ± 1.14	

Copeptin düzeyinin sonuçlanma şekli ve 1 ay içinde yapılan tedavi veya girişim durumuna göre belirlenen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo-18).

Tablo-19: Başvuru anında kaydedilen troponin, copeptin ve HEART skorunun diğer parametreler ile korelasyon ilişkisi.

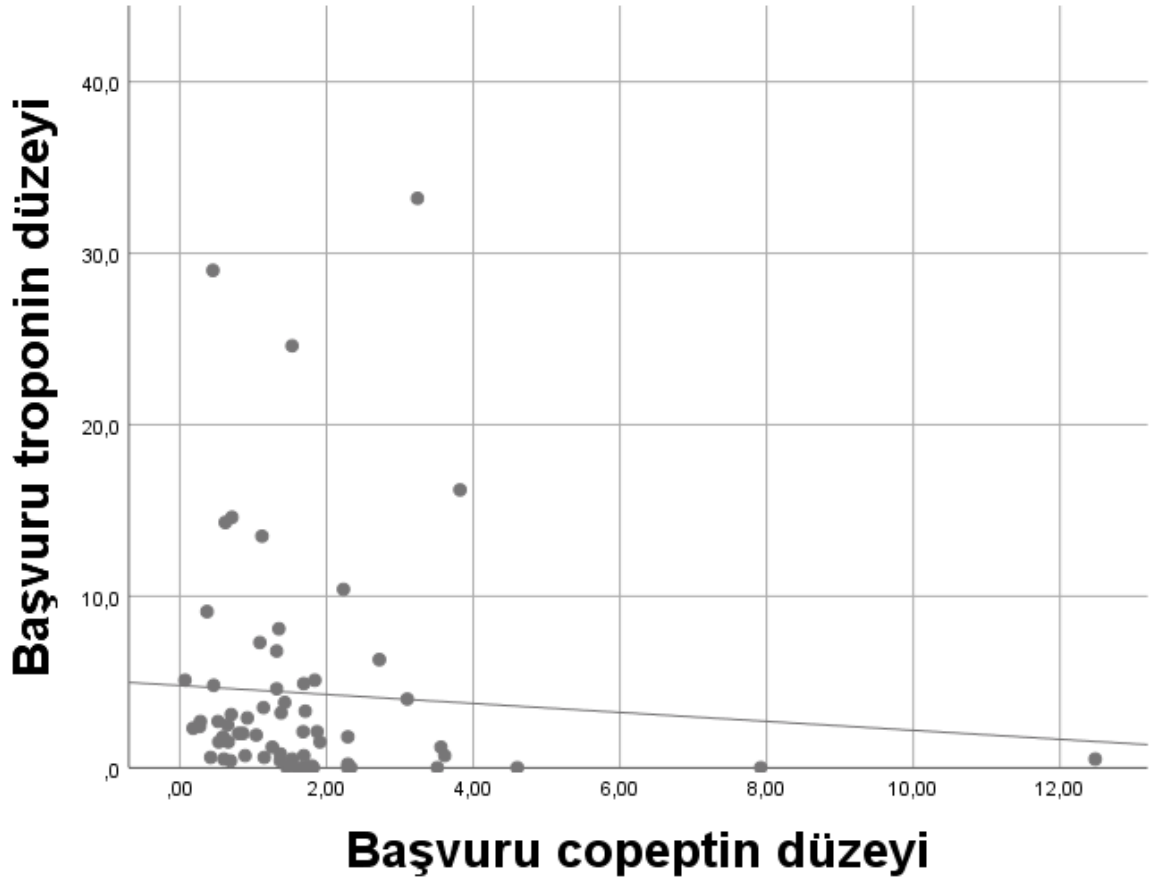
Değişkenler	İstatistik	Başvuruda troponin	Başvuruda copeptin	HEART skoru
Yaş	<i>r</i>	0.429**	-0.138	0.725**
	<i>p</i>	<0.001	0.272	<0.001
Sistolik kan basıncı	<i>r</i>	0.089	-0.136	0.195
	<i>p</i>	0.479	0.281	0.119
Diastolik kan basıncı	<i>r</i>	0.015	-0.101	0.071
	<i>p</i>	0.908	0.421	0.576
Nabız	<i>r</i>	-0.022	-0.132	<0.001
	<i>p</i>	0.860	0.296	0.997
O2 satürasyonu	<i>r</i>	-0.220	0.095	-0,131
	<i>p</i>	0.078	0.451	0.300
Başvuruda troponin	<i>r</i>		-0.288*	0.396**
	<i>p</i>		0.020	0.001
Başvuruda copeptin	<i>r</i>	-0.288*		-0.086
	<i>p</i>	0.020		0.495
HEART skoru	<i>r</i>	0.396**	-0.086	
	<i>p</i>	0.001	0.495	

*Korelasyon ilişkisi 0,05 sınırı için anlamlı

**Korelasyon ilişkisi 0,001 sınırı için anlamlı

Başvuru anında kaydedilen troponin ve copeptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif yönde zayıf korelasyon ilişkisi vardı ($r = -0.288$, $p = 0.020$). HEART skoru yaş ile pozitif yönde orta korelasyon ilişkisi

($r=0.725$, $p<0.001$) ve başvuru troponin düzeyi ile pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon ilişkisi göstermekteydi ($r= 0.396$, $p= 0.001$). Ek olarak başvuru troponin değeri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönde orta derecede korelasyon ilişkisi saptandı ($r= 0.429$, $p<0.001$).



Şekil-8. Başvuru anında değerlendirilen copeptin ve troponin düzeyi arasında korelasyon grafiği.

5. TARTIŞMA

Göğüs ağrılı olguların kesin tanısı için altın standart, klinik değerlendirme ile birlikte EKG ve serum kardiyak troponin konsantrasyonunun belirlenmesidir (102). Bununla birlikte, devam eden akut kardiyak iskemili hastaların dörtte bir ila üçte birinde önemli EKG değişiklikleri olmadığı için, EKG AMI'nin dışlanması sınırlı düzeyde yardımcı olur (103). Ayrıca, 'troponin kör periyodu' olarak adlandırılan dönemde, özellikle de miyokard hasarının ilk saatlerinde AMI'nin dışlanması hala oldukça zordur. Bunun nedeni, AMI'nin ilk birkaç saatinde kardiyak troponin düzeylerinin yükselmemesidir. Dolayısıyla, AMI'nin dışlanması, hastaların 6 ila 9 saat arasında izlenmesini ve kardiyak troponin konsantrasyonunun ölçümü için seri kan örnekleme yapılmasını gerektirir (104). Bu nedenle, AMI'nin erken teşhisini güçlendirmek için birçok biyobelirteç tek başına veya kardiyak troponinle kombinasyon halinde değerlendirilmiş ve değerlendirilmeye devam etmektedir. Bu açıdan değerlendirilen ve akut stresin bir belirteci olan copeptin, AMI vakalarında kardiyak hücrelerin nekrozundan bağımsız olarak dolaşıma salınır (105). Ayrıca, AMI'nin neden olduğu sol ventrikülün yetersiz dolumu kardiyak baroreseptörleri uyarır veya baroreseptörlerde doğrudan hasara neden olur. Bu da daha sonra arka hipofiz bezinden AVP ve copeptin salgılanmasına yol açar (106). Yapılan çeşitli çalışmalarda AMI prognozu ile copeptin düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş olsa da USAP olgularında copeptinin prognozu öngörülebilirliği konusunda kanıtlar halen sınırlı düzeydedir. USAP olgularında klinik prognozun başvuru anında değerlendirilen copeptin düzeyi ve HEART skoru ile öngörülebilirliğinin incelendiği bu çalışmada, copeptin düzeyinin başvuru troponin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği, HEART skoruyla ise korelasyon göstermediği belirlendi. Ayrıca USAP olgularında prognozun öngörülmesinde copeptinin kullanımının sınırlı olduğu, HEART skorunun ise artması ile klinik sonlanım arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı.

Copeptin akut stresin bir göstergesi olarak AMI olgularında akut dönemde hızla artmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde,

sadece USAP olguları ile sağlıklı kontrollerin copeptin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında USAP olgularının copeptin düzeyinin anlamlı düzeyde daha az olduğu; ayrıca copeptin düzeyi ile klinik sonlanım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkii olmadığı belirlenmiştir. Literatürde USAP olgularının dahil olduğu çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mahmoud ve ark. serum copeptin düzeyinin AKS olgularındaki klinik rolünü değerlendirdikleri çalışmada acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve kardiyak iskemi açısından yüksek düzeyde şüphe duyulan 40 hastayı (15 USAP, 25 AMI) ve 10 sağlıklı kontrol grubunun sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda AMI grubunda CKMB, troponin ve copeptin değerlerinin ilk (3.saat) ve ikinci (6-9 saat arası) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ve çalışmamızla uyumlu olarak USAP grubunda her üç parametrede gelişen değişimin de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında AMI grubu ile USAP grubu arasında 2. CKMB, 2. troponin ve her iki copeptin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadıklarını rapor etmişlerdir. Her ne kadar çalışmalarında olgu sayısı sınırlı olsa da, copeptin düzeyinin USAP ve AMI olguları arasından AMI olgularını saptayabilme açısından 150 pg/mL kesim noktasında %100 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğunu ve copeptin düzeyinin olgular arasından AMI'yi saptayabilirliğinin CKMB ve troponinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (88). USAP ve AMI olguları arasındaki copeptin düzeyindeki bu fark benzer olarak Folli ve ark. ve El Sayed ve ark.'ın çalışmalarında da rapor edilmiştir (91,107). Meune ve ark. copeptin düzeyi ile yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T'nin kombine olarak kullanımının USAP ve ST yükselmesi olmayan olgularda kullanımını değerlendirdikleri prospektif kohort çalışmasında 13 AMI, 17 USAP olgusunun sonuçlarını incelemişlerdir. Sonuç olarak, başvuru anında değerlendirilen troponin ile copeptin'in birlikte değerlendirilmesinin, tek başına troponin kullanımına kıyasla AKS'yi biraz daha iyi düzeyde tespit ettiğini, troponin test tekrarlarına benzer sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir (89). Deveci ve ark. USAP olgularında copeptin düzeyini ve copeptin düzeyi ile anjiyografi ciddiyetinin ilişkisini inceledikleri

güncel bir çalışmada 200 olguyu koroner anjiyografi sonucuna göre iki gruba ayırmıştır (damar çapında %50'nin üstünde daralma olan: grup 1 ve %50'nin altında daralma olan: grup2). Değerlendirilen copeptin düzeyinin ve SYNTAX skorunun grup 2 ile karşılaştırıldığında grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu, ayrıca copeptin ve SYNTAX düzeyi arasında anlamlı düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışma sonucunda yüksek riskli USAP hastalarını belirlerken geleneksel skorlama sistemleri ile birlikte serum copeptin seviyelerini kullanmanın faydalı olabileceğinin altını çizmişlerdir (90). Folli ve ark. acil servise göğüs ağrısı ile başvuran olguların copeptin düzeyinin tanıdaki rolünü inceledikleri çok merkezli, prospektif, gözlemsel çalışmada 472 olgunun sonucunu değerlendirmişlerdir. Diğer olgularla karşılaştırıldığında, STEMI ya da NSTEMI'ye bağlı AKS saptanan olgularda serum copeptin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğunu saptasalar da, USAP olguları ile bu karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir (91). Morawiec ve ark. göğüs ağrısı ile başvuran ve AKS'den şüphelenilen 154 olguda prognozunu başvuru sırasındaki copeptin düzeyi ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında copeptinin hs-TnT'ye göre hem 6.ay hem de 12.ay prognozunu göstermede daha iyi bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir (92). ConTrACS çalışmasında Waldsperger ve ark. AS'e göğüs ağrısıyla başvuran 3890 olgunun copeptin düzeyinin prognoz ile ilişkisini incelemiş, copeptin düzeyi normalden fazla olan olgularda mortalite sıklığının anlamlı düzeyde daha sık olduğunu bildirmiştir (%29'a karşılık %10.7) (108).

Çalışmamızda ise sadece USAP olguları değerlendirilmiş ve beklenildiği üzere, olgu grubumuzda copeptin düzeyinin normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda görece olarak artan copeptin düzeyinin nedeninin, kontrol grubunda copeptin düzeyini artıran diğer parametrelerin daha fazla olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Nitekim kontrol grubu ve olgu grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı da anlamlı düzeyde farklıydı. Yapılan çeşitli çalışmalarda cinsiyet başta olmak üzere demografik özelliklerin copeptin düzeyini etkilediği gösterilmiştir (22,109,110).

Çalışmamızda da bu parametrelerin gruplar arasında farklı dağılımı, copeptin düzey farkının bir açıklayıcısı olabilir.

Sadece AMI ve AKS ile copeptin düzeyinin incelendiği çalışmalar incelendiğinde, güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde Shin ve ark. ST elevasyonu olmayan MI olgularında kardiyak troponinle copeptin kombinasyonunun prognoz ile ilişkisini inceleyen 14 çalışmayı ve toplam 7998 kişinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda sadece kardiyak troponin kullanımı ile karşılaştırıldığında başvuru anında copeptinin incelenmesinin sensitivite ve negatif prediktif değeri arttırdığını rapor etmişlerdir (93). Güncel diğer bir meta-analizde Lu ve ark. 6 çalışma ve 2269 AKS olgusunda prognozun başvuru sırasındaki copeptin düzeyi ile öngörülebilirliği incelemiştir. Çalışmaların genel olarak sonucunu değerlendirdiklerinde copeptinin AKS olgularında mortalite ve prognoz ile yakından ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (94).

Mevcut bilgi düzeyinde copeptin, kabul edilebilir öngörü performansı nedeniyle AKS için potansiyel bir prognostik belirteç olabilir. Bununla birlikte, AKS için prognostik belirteç olarak copeptinin hala birkaç zayıf yönünün olduğu bildirilmiştir. Birincisi, AKS'li hastalarda copeptinin mortalite riski ile ilişkisi, klinik pratikte inme, böbrek yetmezliği veya sepsis gibi eşlik eden hastalıklardan etkilenebilir (110,111). İkincisi, mevcut kanıtlar, AKS tanısı ve prognozu için iyi bilinen biyobelirteçler olan kardiyak troponin T ve NT-proBNP ile karşılaştırıldığında AKS hastalarında, copeptinin daha üstün bir mortalite prediktörü olduğunu desteklememektedir (112,113). Bu konuda yapılan bazı çalışmalar şu şekildedir. Bahrmann ve ark. tek başına yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T'nin $\geq 0.014 \mu\text{g} / \text{L}$ olmasının kardiyovasküler mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, ancak copeptinin $\geq 14 \text{ pmol/L}$ olması eklendiğinde ise kardiyovasküler mortalite için anlamlı düzeyde net bir faydasının olmadığını bildirmişlerdir (114). MERLIN-TIMI 36 çalışmasından elde edilen verilerin değerlendirildiği bir çalışmada, copeptinin geleneksel klinik faktörlere eklendiğinde prognostik değeri önemli ölçüde arttırdığını, ancak copeptin ve BNP'nin benzer ayırmıcılık yeteneği gösterdiğini bildirmiştir

(115). Başka bir hastane tabanlı prospektif kohort çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (116).

Çalışmamızda değerlendirilen diğer bir parametre HEART skorudur. HEART skorunun hastaneye yatış ve bir ay içinde girişim uygulanması ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirlenmiştir. 2008 yılında geliştirilen HEART skorunun temel dezavantajı, bireysel değişkenlerin “klinik deneyime ve güncel tıbbi literatüre dayalı olarak” seçilmesi ve major kardiyolojik olumsuzluk olasılığı göz önünde bulundurulmadan her değişkenin puanının kişisel karara bağlı olarak verilmesidir. Örneğin, üç risk faktörünün varlığı veya 65 yaşın üzerinde olmak, akut iskemik EKG veya belirgin yüksek troponin düzeyi ile aynı skora sahiptir. Ancak bu son iki bulgu (EKG ve troponin) göğüs ağrısı olan hastalarda neredeyse AKS tanısını oluşturmaktadır (117). Uygun ağırlıklandırma yapılmadığından HEART skorunun özellikle orta skorlu hastaların değerlendirilmesinde duyarlılığı düşüktür. HEART skorunun bir diğer kısıtlılığı ise hastanın cinsiyetini dikkate almamasıdır (117). Bu nedenle çalışmamızda ve çeşitli çalışmalarda HEART skoruna ek olarak çeşitli biyobelirteçlerin göğüs ağrılı olgularda nihai sonuç ve prognozunu öngörebilirliği incelenmiştir.

Tek merkezli bir prospektif kohort çalışmasında Aydın ve ark. acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvuran olguların HEART skorunun majör kardiyak olumsuz olayları öngörebilirliğini incelemiş, kardiyak olumsuz olay gelişen olguların HEART skorunun diğer olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (5,67’ye 2,33) (118). Six ve ark. tarafından yapılan orijinal HEART skoru çalışması, göğüs ağrısı olan 120 hastayı kapsayan tek merkezli bir çalışmadır ve major kardiyolojik istenmeyen olay gelişen ve gelişmeyenlerde ortalama HEART skorları sırasıyla 6.51 ± 1.84 ve 3.71 ± 1.83 olarak bildirilmiştir (119). Backus ve ark. tarafından 2388 hasta üzerinde yapılan çalışmada HEART skorları aynı gruplar arasında sırasıyla 6.54 ± 1.7 ve 3.96 ± 2.0 idi (120). Aynı yazarların 880 hasta üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada ise skorlar 7.2 ± 1.7 ve 3.8 ± 1.9 olarak rapor edilmiştir (121). Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da HEART skorunun yüksek olduğu gruplarda yatış/sevk, tedavi/girişim, medikal tedavi,

koroner anjiyografi ve kardiyoloji konsültasyonunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olduğu belirlendi.

Çalışmamızda HEART skoru 0-3 olan olguların tamamı taburcu olurken, HEART skoru 4-6 arasında olanların %8.3'ü yatış/sevk edilmiş, HEART skoru 7-10 arasında olanların %42.1'i yatırılmış ya da sevk edilmişti. HEART skoruna göre risk arttıkça görülen artış benzer şekilde, tedavi gereksinimi, girişim ve kardiyoloji konsültasyonu parametreleri açısından da geçerliydi. Birçok çalışmada da benzer sonuçlar gösterilmiştir. Six ve ark. çalışmasında HEART skoru 0-3 olan 39 hastanın %2.5'inde, HEART skoru 4-6 olan 59 hastanın %20.3'ünde ve HEART skoru 7-10 olan 22 hastanın %72.7'sinde major kardiyak istenmeyen olay geliştiğini bildirmiştir (119). Leite ve ark. tarafından 233 hasta üzerinde yapılan çalışmada HEART skoru 0-3 olan 98 hastanın %2'sinde, HEART skoru 4-6 olan 64 hastanın %15.6'sında ve HEART skoru 7-10 olan 12 hastanın %76.9'unda istenmeyen olay gelişmiştir (122). Backus ve ark.'ın çalışmasında HEART skoru 0-3 olan hastalarda %0.99, HEART skoru 4-6 olan hastalarda %16.6 ve HEART skoru 7-10 arasında olan hastalarda istenmeyen olay oranı %65.2 olarak bulunmuştur (120). Aydın ve ark. HEART skoru 0-3 arasında olan 159 hastanın %1.25'inde, HEART skoru 4-6 arasında olan 66 hastanın %48.48'inde, HEART skoru 7-10 arasında olan 14 hastanın %100'ünde istenmeyen olay geliştiğini rapor etmiştir. Çalışmamızın ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları doğrultusunda HEART skoru arttıkça prognozun olumsuz etkilendiği söylenebilir.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu copeptin düzeyi ile troponin düzeyi arasında negatif yönde korelasyon ilişkisi saptanmasıydı. Daha önce yapılan çalışmalar arasında bildiğimiz kadarıyla sadece USAP olguları özelinde copeptin ve troponin ilişkisi incelenmemiştir. Genellikle iskemik kalp hastalıkları gelişen olgular üzerinde bu inceleme yapılmıştır. Lotze ve ark. AMI'nin dışlanması kardiyak spesifik troponin T ile copeptinin kullanılabilirliğini inceledikleri çalışmalarında, çalışmamızın aksine kardiyak troponin ve copeptin düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon bildirmişlerdir (123). Ay ve ark.'da copeptinin AMI tanısında yerini inceledikleri

alışmalarında copeptin ile troponin ve CK-MB düzeyleri arasında pozitif yönde düşük düzeyde korelasyon saptamıştır (124) Benzer şekilde AMI olgularında hem copeptinin hem de troponin düzeyinin arttığı ve bu artışın anlamlı düzeyde korelasyon gösterdiği farklı çalışmalarda da rapor edilmiştir (125,126). Kardiyak iskemi geliştiğı durumlarda hem copeptin hem de troponin düzeyi bu durumun bir belirteci olarak serumda artmaktadır. Bu nedenle kardiyak iskemi gelişen olgularda bu iki parametrenin korele olarak artmış olması şaşırtıcı bir bulgu değildir. Çalışmamızda ise bu korelasyonun belirlenememiş olmasının olası bir nedeni, çalışmamızda sadece USAP olgularının değerlendirilmiş olması olabilir. İskemi gelişmediğı için olgu grubunda bu iki parametrenin artışı görülmemiş veya anlamlı düzeyde bir korelasyon ilişkisi saptanamamış olabilir. Literatürde USAP olgularında copeptin ve troponin düzeylerinin incelendiğı herhangi bir çalışmaya rastlanamadığı için bu konuda bir yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızın tek merkezli dizaynı önemli bir kısıtlılığıdır. Olgu sayısı sınırlı olduğu için, nihai sonuca ait altgrup analizlerinin yapılması sınırlı düzeyde olmuştur. Çalışmamızda bir diğer önemli kısıtlılık kontrol grubunun copeptin düzeyinin yüksek olmasıdır. Bu durumun nedeninin, kontrol grubunda copeptini arttıracak diğer parametrelerin varlığı olduğu düşünülse de, bu konuda net bir açıklama yapmak olası değildir. Daha fazla olgunun değerlendirildiğı gelecek çalışmalarda kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklere göre eşleştirilerek seçilmesinin bu farkı ortadan kaldıracağı düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; USAP olgularında copeptin düzeyinin troponin düzeyi ile negatif yönde korele olduğu sonucuna varılmış ve HEART skoruyla ise ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Ancak bu konuda yapılacak çok merkezli ve daha çok olgunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de USAP olgularında sadece copeptin düzeyinin nihai sonucu öngörmeye yeterli olmadığı, HEART skorunun ise bu açıdan klinik pratikte daha kullanışlı olabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Germany GH, Germany AK, Lenzen MJ, Denmark EP, Vranckx P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST -segment elevation. 2018;119–77.
2. Gök H. Klinik kardiyoloji. 3. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2003. s.399-425.
3. Akcakoyun M, Akcay A, Demir D, et al. Braunwald's classification of unstable angina pectoris and C-reactive protein. Heart. 2002;87(5): A21-A21.
4. Schrier RW. Abraham WT: hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999;341:577–85.
5. Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ et al. Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. Drugs. 63:237–56.
6. Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. Clin Res Cardiol. 2011;16;100(12):1069–76.
7. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, et al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. Am J Emerg Med. 2012;30(3):440–8.
8. von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2012;162(1):27–32.
9. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1):60–8.
10. Meune C, Zuily S, Wahbi K, Claessens Y-E, Weber S, Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104(1):4–10.

11. Lotze U, Lemm HM. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;50(9):13.
12. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2096–106.
13. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Prognostic Value of Emerging Neurohormones in Chronic Heart Failure during Optimization of Heart Failure-Specific Therapy. *Clin Chem.* 2010;1;56(1):121–6.
14. Nigro N, Müller B, Morgenthaler NG, et al. The use of copeptin, the stable peptide of the vasopressin precursor, in the differential diagnosis of sodium imbalance in patients with acute diseases. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:13.
15. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):266–72.
16. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): A novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2558–64.
17. Enhörning S, Bankir L, Bouby N, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:59.
18. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2008;12(1):R11.
19. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, et al. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2012;27:523.
20. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest.*

2007;37:145–52.

21. Potocki M, Breidthardt T, Mueller A, et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Crit Care*. 2010;14:R213.
22. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK, Morgenthaler NG, Alolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:123–9.
23. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(1):2–8.
24. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1072–8.
25. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA*. 1998;280(14):1256–63.
26. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294(20):2623–9.
27. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway Randomized Trial: Identifying Emergency Department Patients with Acute Chest Pain for Early Discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(2):195–203.
28. Bastarrika G, Thilo C, Headden GF, Zwerner PL, Costello P, Schoepf UJ. Cardiac CT in the assessment of acute chest pain in the emergency department. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):397–409.
29. Öztürk TC, Güneysel Ö, Yeşil O, Çevik EŞ, Acil Serviste Göğüs Ağrısına Yeni Bir Yaklaşım: “Triple Rule-Out” BT, *Akademik Acil Tıp Dergisi [JAEM]*, 2012; 11(1): 41–46.
30. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma JO, et al: *Tintinalli’s Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide 7th Edition Chapter 52 Chest Pain: Cardiac or Not*(2011), 361-367.
31. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N*

Engl J Med. 2000;342:1187-95.

32. Chun AA, McGee SR. Bedsidediagnosis of coronary artery disease: a systematic review. Am J Med. 2004;117:334.
33. Canto JG, Shlipak MG , Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA. 2002;283:3227.
34. Gupta M, Tabas JA, Kohn MA. Presenting complaint among patients with myocardial infarction who present to an urban , public hospital emergency department. Ann Emerg Med. 2002;40:180.
35. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al. Symptom presentations of women with acute coronary syndromes. Arc Intern Med. 2007;167:2405.
36. Owens PL, Barrett ML, Gibson TB, Andrews RM, Weinick RM, Mutter RL. Emergency department care in the United States: a profile of national data sources. Ann Emerg Med. 2010; 56:150–65.
37. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Circulation. 1998; 97;1195-1206.
38. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. The New England journal of medicine. 1997;336(18):1312-1314.
39. Wearn J. Thrombosis of the coronary arteries, with infarction of the heart. . Am J Med Sci. 1923(165):250-276.
40. Sampson J, Eliaser MJ. The diagnosis impending of acute coronary artery occlusion. Am Heart J. 1937;13:675-686.
41. Fowler NO. “Preinfarctional” angina. A need for an objective definition and fora controlled clinical trial of its management. Circulation. Nov 1971;44(5):755 758.
42. Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(7):e1-e157.
43. Green GB, Hill PM, Chest Pain: Cardiac or Not; In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Compherensive Study Guide, 7th ed. China; Mc

Graw Hill; 2010. pp:361-7.

44. Rebbecchi T, Chest Pain: Cardiac or Not; in Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, Handel DA, Thomas SH, editors Tintinalli's Emergency Medicine Manual; 7th ed.; Mc Graw Hill; International edition; 2012; 111:6.
45. Brown JB, Chest Pain; in Marx JA (editor in chief) Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice 8th ed.; Saunders, Philadelphia, 2014, pp: 214-22.
46. Martina B, Bucheli B, Stotz M, Battegay E, Gyr N. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. J Gen Intern Med. 1997;12(8):459-65.
47. Nichol G, Walls R, Goldman L, et al. A critical pathway for management of patients with acute chest pain who are at low risk for myocardial ischemia: Recommendations and potential impact. Ann Intern Med. 1997;127:996-1005.
48. Meisel JL. Diagnostic approach to chest pain in adults. in Aronson MD. (section editor) [Internet] <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-chest-pain-in-adults>. Last updated: Feb 26, 2021. Erişim tarihi: 19.5.2021.
49. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? Acad Emerg Med. 2002; 9(3):203-8.
50. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? JAMA. 2002; 287(17):2262-72.
51. Kline JA, Wells PS. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. Ann Emerg Med 2003; 42(2):266-75.
52. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients Am J Geriatr Cardiol 2001;10:345-347.
53. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram . 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary

- syndromes. *Am J Cardiol.* 2006;97:437.
54. Glickman SW, Shofer FS, Wu MC, et al. Development and validation of a prioritization rule for obtaining an immediate 12-lead electrocardiogram in the emergency department to identify ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012; 163:372.
 55. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol.* 1999;84:379–385.
 56. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999;281:707-13.
 57. McManus D, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg R. Recent trends in the incidence, Treatment, and Outcomes of patients with ST and Non-ST Segment Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2011;124(1):40–7.
 58. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002; 23: 1809-40.
 59. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography. 2003;108:1146–1162.
 60. Mercanoğlu F. Akut koroner sendrom EKG'sı. [Internet] <http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/11/11.5.pdf>. Erişim 19.5.21.
 61. Hollander JE, Diercks DB. Acute Coronary Syndromes Epidemiology- Pathophysiology- Electrocardiography. In: Tintinalli J, Ma OJ, Yealy D, et al., editors. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*, 8th. 8th ed. 2016. p. 332–5.
 62. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary

- artery disease Investigators. *Lancet*. 1999;354:708–715.
63. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89:1545–1.
 64. Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department. *Am J Cardiol*. 2007;100:1068–1073.
 65. Thomas JJ, Brady WJ. Acute Coronary Syndromes. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, editors. *Rosen's Emergency Medicine*. 9th ed. 2018. p. 891.
 66. Giugliano RP, Braunwald E. NSTEMI Epidemiology. In: Zipes GFTDP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, editors. *Braunwald Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 11th. 11th ed. 2018. p. 2896.
 67. Onat A, Can G. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. *Tekharf*. 2017. 21–28.
 68. Türkiye istatistik kurumu 2009-2018 yılları arası ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı [Internet]. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083. Erişim:19.5.2021.
 69. Demir MT, Baydin A, Amanvermez R, Ak E, Güzel M, Yücel O. Comparison of pentraxin-3 and ischemia-modified albumin with troponin in early diagnosis of acute coronary syndrome. 2018;119(8):509–12.
 70. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice : Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. 1999;1121:1104–21.
 71. Garg P, Morris P, Lina A, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome : from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):147–55.
 72. Lee TH, Goldman LEE, Background H, History THER, Characteristics E. Diagnostic Decision Serum Enzyme Assays in the Diagnosis of Acute

- Myocardial Infarction. 2015;(28):221–33.
73. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. 2014;(July 1990).
 74. Loria V, Leo M. Other biomarkers in acute coronary syndrome. Card Biomarkers Case Stud Clin Correl. 2016;135–43.
 75. Scirica BM, Libby P, Morrow DA. ST elevation myocardial infarction-Laboratory findings. In: Zipes GFTDP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, editors. Braunwald Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th. 2018. p. 2736–7.
 76. Task A, Members F, Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. 2016;267–315.
 77. Mueller C, Twerenbold R, Reichlin T. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. Clin Chem. 2019;65(3):490–1.
 78. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. J Geriatr Cardiol. 2013;10(1):102–9.
 79. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30:671–94.
 80. Singh GR. The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. Int J Clin Pract 2002;56:777–82.
 81. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I Isolation and characterization. Eur J Biochem. 1972;28:334–9.
 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;43:191–203.
 83. Jochberger S, Dörler J, Luckner G, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. Crit Care Med. 2009;37:476- 82.

84. Torgersen C, Luckner G, Morgenthaler NG, et al. Plasma copeptin levels before and during exogenous arginine vasopressin infusion in patients with advanced vasodilatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76:905-12.
85. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KCS, et al. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2640–3.
86. Meijer E, Bakker SJL, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:361–8.
87. Zweifel C, Katan M, Schuetz P, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2010;10:34.
88. Mahmoud MAEB, Shaaban MAA, Ramzy AA. Clinical role of serum Copeptin in acute coronary syndrome. *Egypt Heart J.* 2018; 70(3): 155–15.
89. Meuna C, Zuily S, Wahbi K, Claessens YE, Weber S, Gobeaux CC. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(1):4-10.
90. Deveci OS, Ozmen C, Karaaslan MB, Celik AI. Could Serum Copeptin Level Be an Indicator of Coronary Artery Disease Severity in Patients with Unstable Angina?. *Int Heart J.* 2021 .
91. Folli C, Consonni D, Spessot M, et al. Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room. *Eur J Intern Med.* 2013;24(2):189-93.
92. Morawiec B, Kawecki D, Chowaniec BP, et al. Copeptin as a Prognostic Marker in Acute Chest Pain and Suspected Acute Coronary Syndrome. *Disease Markers.* 2018.
93. Shin H, Jang BH. Diagnostic accuracy of adding copeptin to cardiac troponin for non-ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0200379.

94. Lu J, Wang S, He G, Wang Y. Prognostic value of copeptin in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2020;15(8):e0238288.
95. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
96. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598–660.
97. Kraus WE, Houmard JA, Duscha B. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Eng J Med* 2002; 347:1483.
98. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835–42.
99. Than M, Flaws D, Sanders S, et al. Development and validation of the emergency department assessment of chest pain score and 2h accelerated diagnostic protocol. *EMA - Emerg Med Australas*. 2014;26(1):34–44.
100. Simon AM, Chadwick DM, Judd EH, et al. Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain. *Int J Cardiol*. 2012.
101. McCaig L, Nawar E: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2004 Emergency Department Summary. *Adv Data*. 2006;372:1.
102. Mohsen M, Shawky A. The diagnostic utility of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in acute coronary syndrome. *EHJ*. 2016;68:1–9.
103. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al.. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12:147–155.
104. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, et al.. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovascular Care*. 2014;3:1.

105. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnosis of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*. 2013;166:30.
106. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Monzani V, Tubaro M, Volpe M. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:243–253.
107. El Sayed ZH, Mahmoud HA, El Shall LY, El Sheshtawey FA, Mohamed MA. Impact of copeptin on diagnosis of acute coronary syndrome. *EJMHG*. 2014;15:241–247.
108. Waldsperger H, Biener M, Stoyanov KM, et al. Prognostic Value of Elevated Copeptin and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with and without Acute Coronary Syndrome: The ConTrACS Study. *J. Clin. Med*. 2020;9:3627.
109. Bhandari SS, Loke I, Davies J, et al. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(3):257-63.
110. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2008; 19(2):43–9.
111. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2009; 66(6):799–808.
112. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991; 83(3):902–12.
113. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; 106(23):2913–8.
114. Bahrmann P, Bahrmann A, Breithardt OA, et al. Additional diagnostic and prognostic value of copeptin ultra-sensitive for diagnosis of non-ST-

- elevation myocardial infarction. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013; 51(6):1307–19.
115. O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, et al. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation ACS: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(16):1644–53.
 116. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester AMI Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007; 115(16):2103–10.
 117. Fesmire FM, Martin EJ, Cao Y, et al. Improving risk stratification in patients with chest pain: the erlanger HEARTS3 score. *Am J Emerg Med* 2012; 30(9): 1829–1837.
 118. Aydin H, Ozpinar Y, Karaogu U, et al. Comparison of the HEART and HEARTS3 scores to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2020;1024907920944070.
 119. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chestpain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008; 16: 191–196.
 120. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2153–2158.
 121. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART scores. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9: 164–169.
 122. Leite L, Baptista R, Leitão J, et al. Chest pain in the emergency department: risk stratification with Manchester triage system and HEART score. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 11: 15–48.
 123. Lotze U, Lemm H, Heyer A, Müller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manage*. 2011;7:509–515.
 124. Ay MO, Erenler AK, Dogan T, Yetim M. Diagnostic value of copeptin in

- acute myocardial infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017; 21: 1576-1582.
125. Piyanuttipull S. Correlation of plasma copeptin levels and early diagnosis of acute myocardial infarction compared with troponin-T. *Chotmaiher Thangphaet*. 2013;96(1):13-19.
126. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;13(7):726-733.

Ekler

Ek-1: Kontrol grubu gönüllü olur formu

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)		
	Dok.Kodu : FR-IAP-04	İlk Yay.Tarihi : 26 Ocak 2015	Sayfa 1 / 4
Rev. No : 00	Rev.Tarihi : :		

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sayın

Sizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yürütülen "**Serum Copeptin Düzeylerinin Unstabil Angina Pektoris (USAP)'te Klinik Rolü ve Kısa Dönem Prognozda Değerliliğinin Araştırılması**" başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Siz bu araştırmanın **sağlıklı kontrol grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmanın diğer grubundan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılacaktır.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın sağlıklı gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumluları
(Adı-Soyadı-Ünvanı-imza)
Doç.Dr. Özlem KÖKSAL
Araştırma Görevlisi Dr. Kenan Yılmaz

Araştırmanın Amacı:
Çalışmamızın amacı acil servise kalple ilişkili olduğu düşünülen göğüs ağrısı ile başvuran ve kararsız tipte (stabil olmayan) göğüs ağrısı düşünülen hastalarda bir kan testi (Copeptin) ve bir skorlama sisteminin (HEART) birlikte kullanıldığında tabürçuluk sonrası 1 ay içinde hastalarda gelişebilecek majör kalple ilgili olumsuz olayları (kalp krizi, baypas ameliyatı, ölüm gibi) öngörmede ek bir katkısının olup-olmadığını saptamaktır.

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun Prognosta Etkisinin Araştırılması

Tarih 17.08.2020

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 19.08.2020
Karar No : 2020-14/10



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)

Dok.Kodu	FR-IAP-04	İlk Yay.Tarihi	: 26 Ocak 2015	Sayfa
Rev. No	00	Rev.Tarihi	:	2 / 4

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde yürütülecek olan bu çalışmaya kalpten kaynaklandığı düşünülen göğüs ağrısı ile başvuran ve kararsız tipte göğüs ağrısı düşünülen 21 yaş üstü erişkin hastalar alınacaktır. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturacak bir gönüllü olarak sizden sadece bir kez coceptin düzeyi bakılması için yaklaşık 5 ml kan örneği alınacak ve daha sonra diğer hasta ve gönüllülerden alınan kan örnekleriyle birlikte topluca bakılmak üzere merkez biyokimya laboratuvarında derin dondurucuda saklanacaktır.

Araştırmanın Süresi: 6 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 45

Size Getirebileceği Olası faydalar: Bu çalışmada kalp kaynaklı olduğu düşünülen göğüs ağrılı hastalarda istenen standart kan tetkiklerine ek olarak bakılacak bu kan testi değerine göre kalp kaynaklı olduğu düşünülen kararsız tipte göğüs ağrılı hastalarda 1 ay içinde gelişebilecek kalp krizi, baypas ameliyatı, ölüm gibi kalple ilgili olumsuz olayları tahmin etmede ek bir katkı sağlayıp-sağlamadığına bakılacaktır.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar: Bulunmamaktadır

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi

Araştırmalara Katılan Araştırmacılar:

Doç.Dr. Özlem KÖKSAL
Dr. Kenan YILMAZ
Dr. Öğretim Görevlisi Vahide Aslıhan DURAK
Prof. Dr. Arzu Yılmaztepe ORAL

Katılma ve Çıkma:

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Masraflar:

Tarafımızca karşılanacaktır

İletişim Kurulacak Kişi(ler): Doç. Dr. Özlem Köksal, Dr. Kenan YILMAZ

Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun Prognosta Etkisinin Araştırılması

Tarih: 17.08.2020

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih: 15.08.2020
Karar No: 2020-14/10



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)

Dok.Kodu	FR-IAP-04	İlk Yay.Tarihi	: 26 Ocak 2015	Sayfa
Rev. No	00	Rev.Tarihi	:	3 / 4

Ben.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenebileceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasımın bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanıma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Çalışma Kapsamında Katılımcıdan Biyolojik Örnek Alınması Durumunda Aşağıdaki Bölüm Katılımcı Tarafından Doldurulmalıdır:

- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımı onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımı onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/...../.....

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun Prognoza Etkisinin Araştırılması

Tarih: 17.08.2020

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır.
Tarih : 19.08.2020
Karar No : 2020-14/30



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN)

Dok.Kodu	: FR-IAP-04	İlk Yay.Tarihi	: 26 Ocak 2015	Sayfa	4 / 4
Rev. No	: 00	Rev.Tarihi	:		

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin
Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)
Adı Soyadı:
İmzası:
Adresi:
Varsa Telefon No, Faks No:
Tarih (gün/ay/yıl):

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)
Adı-Soyadı:
İmzası:
Tarih (gün/ay/yıl):

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin
Adı-Soyadı:
İmzası:
Görevi:
Tarih (gün/ay/yıl):

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir.
Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir
kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Tarih : 19.08.2020
Nn : 2020-14/10

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun
Prognosta Etkisinin Araştırılması

Tarih: 17.08.2020

Ek-2: Olgu grubu gönüllü olur formu

	ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	Dok.Kodu : FR-IAP-03	İlk Yay.Tarihi : 26 Ocak 2015	Sayfa : 1 / 4
	Rev. No : 00	Rev.Tarihi :	

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sayın

Sizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yürütülen "Serum Copeptin Düzeylerinin Unstabil Angina Pektoris (USAP)'te Klinik Rolü ve Kısa Dönem Prognozda Değerliliğinin Araştırılması" başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle - bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası şaklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumluları
(Adı-Soyadı-Ünvanı-imza)
Doç.Dr. Özlem KÖKSAL
Araştırma Görevlisi Dr. Kenan Yılmaz

Araştırmanın Amacı:
Çalışmamızın amacı acil servise sizin gibi kalp kaynaklı olduğu düşünülen göğüs ağrısı ile başvuran ve kararsız tipte (stabil olmayan) göğüs ağrısı olduğu düşünülen hastalarda bir kan testi (Copeptin) ve bir skorlama sisteminin (HEART) birlikte kullanıldığında taburculuk sonrası 1 ay içinde hastalarda gelişebilecek kalple ilgili olumsuz olayları (kalp krizi, baypas ameliyatı, ölüm gibi) öngörmede ek bir katkısının olup-olmayacağını araştırmaktır.

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun Prognoza Etkisinin Araştırılması
Tarih: 17.08.2020

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 19.08.2020



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Dok.Kodu	FR-IAP-03	İlk Yay.Tarihi	: 26 Ocak 2015	Sayfa	2 / 4
Rev. No	00	Rev.Tarihi	:		

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde yürütülecek olan bu çalışmaya kalp kaynaklı olduğu düşünülen göğüs ağrısı ile başvuran ve kararsız tipte göğüs ağrısı olduğu düşünülen 21 yaş ve üstü erişkin hastalar alınacaktır. Hastalar yapılacak risk skorlamasına göre; düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrılacaktır. Kalp kaynaklı olduğu düşünülen göğüs ağrılı hastalardan normal acil servis işleyişinde istenen standart kan tetkiklerine ek olarak; hastaların acil servise gelişlerinde ve 3 saat sonra olmak üzere toplam iki kez yaklaşık 5 ml kan örnekleri alınacak ve bu örnekler daha sonra topluca değerlendirilmek üzere santrifüj edilerek derin dondurucuda saklanacaktır. Tüm bu yapılan değerlendirmeler sonrasında acil servisten taburculuğu planlanan hastalar, taburculuklarından 1 ay sonra telefon ile aranarak hastanın kendisi ve/veya yakınından, bu süre içinde kalp krizi, baypas ameliyatı, ölüm gibi kalple ilgili olumsuz bir olayın gelişip-gelişmediği öğrenilecektir.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:

Doç.Dr. Özlem KÖKSAL
Dr. Kenan YILMAZ
Dr. Öğretim Görevlisi Vahide Aslıhan DURAK
Prof. Dr. Arzu Yılmaztepe ORAL

Araştırmanın Süresi:

6 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 65

Size Getirebileceği Olası Faydalar: Bu çalışmada kalp kaynaklı olduğu düşünülen göğüs ağrılı hastalarda istenen standart kan tetkiklerine ek olarak bakılacak kan testi değerine göre bu tipte göğüs ağrılı hastalarda 1 ay içinde olası gelişebilecek kalp krizi, baypas ameliyatı, ölüm gibi kalple ilgili olumsuz olayları tahmin etmede ek bir katkı sağlayıp-sağlamadığına bakılacaktır.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar: Bulunmamaktadır.

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun Prognostik Etkisinin Araştırılması
Tarih: 17.08.2020

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih: 19.08.2020
Karar No: 2025-14/10



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Dok.Kodu	FR-IAP-03	İlk Yay.Tarihi	: 26 Ocak 2015	Sayfa
Rev. No	00	Rev.Tarihi	:	3 / 4

Masraflar:

(Bu bölümde çalışma masraflarının hangi kaynaktan karşılanacağı belirtilmelidir.)

Tarafımızca karşılanacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi(ler): Doç. Dr. Özlem Köksal, Dr. Kenan YILMAZ

Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Ben,[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimim bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanıma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Çalışma Kapsamında Katılımcıdan Biyolojik Örnek Alınması Durumunda Aşağıdaki Bölüm Katılımcı Tarafından Doldurulmalıdır:

- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun Prognosta Etkisinin Araştırılması
Tarih: 17.08.2020

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
tarafından onaylanmıştır
Tarih : 19.08.2020
Karar No : 19.08.2020



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Dok.Kodu	FR-IAP:03	İlk Yay.Tarihi	26 Ocak 2015	Sayfa
Rev. No	00	Rev.Tarihi		4 / 4

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(Varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(Varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Tarih: 19.08.2020
Karar No: 2020-14/10

Çalışmanın adı: Unstabil Anjina Pektoris ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Copeptin Düzeyi Ve HEART Skoru'nun Prognosta Etkisinin Araştırılması
Tarih: 17.08.2020

Ek-3: Etik kurul izni



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2011-KAEK-26/479
Konu : Etik Kurul kararı

24/08/2020

Sayın Doç.Dr.Özlem KÖKSAL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp AD Öğretim Üyesi

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız ve sorumlu araştırmacısı olduğunuz "*Serum copeptin düzeylerinin unstabil angine pectoris (USAP)'te klinik rolü ve kısa dönem prognozda değerliliğinin araştırılması*" başlıklı araştırmanız ile ilgili kurulumuzun 19 Ağustos 2020 tarih, 2020-14/10 nolu kararı ekte gönderilmektedir.

Gereği için bilgilerinize sunulur.

Prof.Dr.Mustafa H. CİMUSTAFAOĞLU
Kurul Başkanı

EKLER:
1-Karar (1 adet)
2-BGO formu (2 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası, Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/BURSA
Tel: 0-224-2950020 Fax: 0-224-2950029
e-posta: uukaek@uludag.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.uludag.edu.tr

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serum Copeptin Düzeylerinin Unstabil Angine Pektoris (USAP)'te Klinik Rolü ve Kısa Dönem Prognozda Değerliliğinin Araştırılması
------------------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa
	TELEFON	0.224. 295 00 20
	FAKS	0.224. 295 00 29
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Özlem Köksal
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	-Araş.Gör.Dr.Kenan Yılmaz, Öğr.Gör.Dr.Vahide Aslıhan Durak -Prof.Dr.Arzu Yılmaztepe Oral
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	-Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD -Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD
	DESTEKLEYİCİ	-
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Uzmanlık tez çalışması
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	01.09.2020 / 6 ay
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	110
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	17.08.2020	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta grubu)	17.08.2020	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Sağlıklı Kontrol grubu)	17.08.2020	Türkçe

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	☒ Tarih: 17.08.2020
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	☒ Tarih: 16.07.2020
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	☒ Tarih: 16.07.2020
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname	☒ Tarih: 16.07.2020
	SONUÇ ÖZET RAPORU	☐
	DİĞER:	☒ Araştırma ilk başvuru (düzeltme) ön yazısı (tarih: 17.08.2020), sorumlu araştırmacı özgeçmişi, araştırmacılar tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Serum Copeptin Düzeylerinin Unstabil Angine Pektoris (USAP)'te Klinik Rolü ve Kısa Dönem Prognozda Değerliliğinin Araştırılması							
Karar No: 2020-14/10		Tarih: 19 Ağustos 2020							
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildi.								
	1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna,								
	2- Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formlarının kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına,								
	3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kuruluza iletilmesine,								
4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.									
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU							
ÜYELER									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.M.Sertaç YILMAZ Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji AD.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Doç.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İzinli
Doktor Öğretim Üyesi Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER Kafa Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Selen MİGAL Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkıları olan ve çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Özlem KÖKSAL'a teşekkürlerimi ve sonsuz saygımı sunarım.

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim süresince katkıları olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Erol ARMAĞAN'a, Prof. Dr. Şule AKKÖSE AYDIN'a, Prof. Dr. Şahin ARSLAN'a, Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR'a, Uzm. Dr. Fatma ÖZDEMİR'e ve Uzm. Dr. Vahide Aslıhan DURAK'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresince her zaman saygı, sevgi ve iş birliği içinde çalıştığımız değerli asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her konuda yanımda olan, bana desteğini her zaman hissettiren ve benimle birlikte bu sürecin zorluk ve güzelliklerini paylaşan başta sevgili eşim Merve Şeyma Demirci YILMAZ'a ve aileme desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

28.08.1989 tarihinde Antalya/Akseki’de doğdum. 2003-2007 tarihleri arasında Aksu Fen Lisesi’ de, 2007-2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim gördüm. 2013-2014 tarihlerinde Hakkari 112 Komuta Kontrol Merkezinde hekim olarak, 2014-2015 tarihlerinde Çukurca Devlet Hastanesinde Başhekim olarak, 2015-2017 tarihlerinde Bursa 112 Komuta Kontrol Merkezinde hekim olarak görev yaptım. 07.07.2017 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD’ye asistan olarak göreve başladım. 2015 yılında eşim Merve Şeyma Demirci YILMAZ ile evlendim ve 2017 yılında Bilge Kağan YILMAZ adında oğlum dünyaya gelmiştir.