

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Akut miyokard infarktüsünde primer PTKA sonrası TIMI kare sayısı ile ortalama trombosit hacminin karşılaştırılması

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdal AKTÜRK

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR

MALATYA 2006

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde, en sık ölüm nedeninin koroner arter hastalığı olduğu bilinmektedir. Türk Kardiyoloji Derneği verilerine göre, ülkemizde 2 milyon koroner kalp hastası olduğu bildirilmekte ve her yıl 160.000 koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oluşmaktadır. Ayrıca 2010 yılında koroner kalp hastalığı olan kişi sayısının 280.000 olacağı ön görülmektedir (1). A.B.D.'de ise her yıl 1 milyon kişi akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirmektedir (2).

Günümüzde AMİ'nin mortalitesini azaltan en önemli etkenler; erken müdahale, gelişmiş yoğun bakım koşullarının sağlanması, yeni trombolitik ve antitrombotik ilaçların uygulamaya girmesi ve en önemlisi primer perkütan koroner anjiyoplasti (PTKA) tedavisiyle reperfüzyonun sağlanmasıdır. Halen AMİ'de en etkili reperfüzyon stratejisi kateter esasına dayalı reperfüzyon yöntemi PTKA ve stent uygulamasıdır. AMİ'nin erken saatlerinde yapılan primer PTKA ve stent uygulamasının trombolitik tedaviden daha etkili olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (3–16). Primer PTKA'nın damar açıklığını daha iyi sağladığı, daha az yeniden tıkanmanın olduğu, sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu ve klinik sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (5,17).

Trombolitik ilaçlarla etkili bir reperfüzyon sağlanamaması ve bu ilaçların başta kanama olmak üzere yan etkilerinin olması, yeni reperfüzyon stratejilerinin geliştirilmesi arayışına neden olmuştur. Primer PTKA uygulaması reperfüzyon tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Primer PTKA'nın erken dönemde etkili bir

reperfüzyon sağlamanın yanı sıra miyokard infarktüsünün en fazla morbidite ve mortalite nedeni olan kalp yetersizliğinin gelişmesini de önlemektedir.

Primer PTKA'nın bu faydalı etkilerine karşın her zaman başarılı reperfüzyon gerçekleşmemektedir. Anjiyoplasti işlemi ile damar açıklığı sağlansa bile kan akımı ya hiç olmamakta (no-reflow) ya da istenilen düzeyde sağlanamamaktadır. Distal akım olmaması ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmış olup, bunlardan en geçerli olanı intra koroner trombus yükünün etkin antegrad kan akımını engellemesidir (18,19).

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombositlerin aktivitesini, stimülasyonunu ve üretkenliğini gösteren bir parametredir. Akut vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri AMİ (20–24), akut serebral inme (25,26), geçici iskemik ataktır (27). OTH ölçümünün yapılması basit, zaman gerektirmeyen ve ucuz bir tetkiktir.

Bu çalışmadaki amacımız, primer PTKA yapılan hastalarda anjiyoplasti sonrası işlem yapılan koroner arterde antegrad kan akımının derecesini gösteren Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) kare sayısı ile OTH arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Dolayısı ile perfüzyon sağlanmış damarda koroner kan akımını belirlemede OTH'nin bir öngördürücü olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Miyokard İnfarktüsü Fizyopatolojisinde Trombositlerin Rolü:

Trombositler sağlam endotel varlığında inaktif durumda olup akım halindeki kanda pasif olarak ve endotel hücreleri ile temas halinde dolaşırlar. Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerin nükleusu bulunmayan sitoplazmik parçacıklarıdır. Kemik iliğinden ayrıldıktan sonra yapısal özelliklerinden dolayı ancak çok az miktarda protein sentezleme yeteneğine sahiptirler. Ortalama yaşam süreleri 7–10 gündür ve bu sürenin sonunda dalak tarafından yıkılırlar. Bu küçük hücreciklerin iki önemli özelliği vardır. İlki fizyolojik koşullarda vasküler bütünlüğü sağlamak, ikincisi ise aterosklerotik damar hastalığında direkt olarak patolojik tromboz sürecinin başlamasında ve ilerlemesinde anahtar rol oynamaktır.

Arteriyel endotel hasarlaşması sonucu, trombositler hasarlı endotel bölgesine temas ederek kollagen, von Willebrand faktöre (vWF) ve fibrinojene, özel reseptörleri (özellikle glikoprotein Ib) ile yapışırlar. Değişik mediyatörler (kollagen, tromboksan, seratonin, norepinefrin, adenozin difosfat, trombin) ile aktive olurlar. Bunlardan en önemlileri trombin ve kollagendir. Ayrıca artmış sürtünme kuvveti (shear stres) gibi fiziksel uyarılar, örneğin ciddi koroner darlığın bulunduğu durumlarda da trombosit aktivasyon ve agregasyonuna neden olurlar. Aktive olmuş trombositlerin granülleri yoğunlaşır ve bunlar çeşitli kemotaksinler, pıhtılaşma faktörleri ve vazokonstriktörler salgırlar. Bu sayede vazospazm, trombosit kümeleşmesinde artma ve trombüs meydana gelir.

Trombositlerin aktivasyonu ile inaktif durumda bulunan glikoproteinin IIb/IIIa reseptörleri de yapısal değişikliğe uğrayarak bağlayıcı durumuna “ligand” geçerler. Bu reseptörler trombosit yüzeyinde en fazla bulunurlar, aktivasyonu sonucu trombositler fibrinojen ve vWF'ye bağlanırlar ve hasarlı damar duvarı bölgesinde trombosit membran yüzeyi meydana getirirler. Ayrıca vWF, trombositlerin hasarlı damar bölgesinin subendoteline bağlanabilmesi için elzemdir.

Plak rüptürü sonrası, hasarlı bölgeye trombositlerin depolanması yanında, damar endotelinin yok olması sonucu damar yüzeyinde doku faktörünün salınımı ile koagülasyon kaskad mekanizması aktive olur. En güçlü trombosit aktivatörü olan trombin meydana gelerek hızla fibrin oluşması ve polimerizasyonu gerçekleşir, fibrin varlığı trombositleri kuvvetli şekilde birbirine ve subendotelial dokuya bağlayarak trombüs oluşturur. Böylece trombüs yüksek intravasküler basınç ve sürtünme kuvvetine karşı dirençli hale gelir.

Trombositten trombüs oluşumu üç aşamada gerçekleşmektedir;

1. Endotel hasarı sonucu subendotelial dokulara trombositler temas edince, trombosit membran glikoprotein reseptörlerinin ekspresyonu ile adheziv proteinlere bağlanması.

2. Bu bağlanma sonucunda; trombositlerde adheziv kuvvet artması, aktivasyon, degranülasyon ve salınım artması sonucu trombosit fonksiyonlarında şiddetlenme olur. Trombositlerden salınan ürünler; 5-hidroksi triptamin, tromboksan A₂, platelet aktivasyon faktör, adenozin difosfat, platelet faktör-4, platelet aktivatör inhibitörü-1 ve transforming faktör beta dır.

3. Bu son evrede stabil fibrin ağı teşekkül eder. Vasküler yanıtı cevap olarak oluşan trombin, trombosit kümeleşmesini ve fibrin ağının oluşmasında en önemli rolü oynar, oluşan fibrin ağı trombüs formasyonunu tamamlar.

2. 2 Akut Koroner Sendromların Fizyopatolojisi:

Kararsız angina, ST yükselmeli veya yükselmez miyokard infarktüsü ve ani ölüm olarak tanımlanan akut koroner sendromların (AKS) meydana gelebilmesi için ateroskleroz plağının yırtılması ve trombositten zengin trombüs oluşması, uzun zamandır bilinen temel patofizyolojik mekanizmadır (28–31). Normal endotel bütünlüğünün bozulup akut koroner sendromun ortaya çıkış süreci bir dizi olaylar zincirini oluşturur.

2. 2 a-Normal Endotel Fonksiyonları: Vasküler endotel hücreleri; vasküler tonus, hücre büyümesi, trombosit ve lökosit etkileşimleri gibi hemostatik fonksiyonları düzenleyen sayısız ajanları üreten, otokrin ve parakrin bir organdır. Tüm vasküler sistem boyunca damar lümeni ile damar media tabakasının internal elastik laminası arasında, yarı geçirgen tek sıra halinde dizilmiş epitel hücrelerinden oluşur. Temel fonksiyonları; metabolik olarak aktif ajanları salgılamak, antikoagulan, antitrombotik bir yüzey sağlamak, kan elemanlarının gelişigüzel arter duvarına girmesini önleyici bariyer fonksiyonu oluşturmaktır. Endotel yüzeyinin devamlılığı bu fonksiyonların devam ettirilebilmesi için çok önemlidir. Bu trombojenik olmayan yüzey kısmen endotel hücrelerinin üzerindeki negatif yüke bağlıdır. Ancak endotelden salgılanan prostasiklin, heparin benzeri moleküller ve protein C' yi aktive eden trombomodulin gibi moleküller güçlü antikoagulan etki gösterirler. Bu hücreler ayrıca doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretebilir ve fibronektin aracılığıyla plazminojeni yüzeylerine bağlayabilirler. Trombin, anjiotensin II ve endotelin-1 gibi vazoaktif maddelerle ve tPA, PAI-1 ile dengede tutulur. Ancak fizyolojik şartlarda antikoagulan durum daha baskındır. Tablo-1'de endotelde üretilen maddeler ve fonksiyonları özetlenmiştir.

2. 2 b-Endotel Disfonksiyonu: Endotelin inflamatuvar aktivasyonu akut koroner sendromların patogeneğinde önemli bir rol oynar. Fonksiyonel özelliklerin vazodilatör yerine vazokonstriktör, antikoagulan özelliklerin de prokoagulan özelliklere dönüşmesine neden olur. Disfonksiyone endotel, proaterojenik ortam sayesinde aterosklerotik lezyonlar ve trombotik komplikasyonların gelişmesini sağlar. Ayrıca, lipid ve hücre permeabilitesi artmış, lipoprotein oksidasyonu, inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonu, ekstraselüler matriks depolanması veya lizisi, trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu kolaylaştırır.

Endotelial disfonksiyon asetilkolinin selektif intrakoroner infüzyonuyla saptanabilir. Normal endotelde asetilkolin, nitrik oksit salınımını uyararak vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken endotel disfonksiyonu varlığında direkt olarak damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyona yol açar (32). Bu durum "paradoks vazokonstriksiyon" olarak adlandırılır. Ateroskleroz ve koroner risk faktörleri olan hastaların (hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara) asetilkoline cevabı azalmış ya da tamamen ortadan

kalkmış vazodilatasyon şeklindedir (33). Bu değişiklikler sonucunda endotelial disfonksiyon hipertansiyon, ateroskleroz, böbrek yetersizliği ve serebrovasküler hastalıkların gelişimini hızlandırırken, akut koroner iskemi ve inmenin oluşmasını tetikler. Günümüzde endotelial disfonksiyonun kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditesinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir (34).

Hipertansiyon, dislipidemi, hipoksi / iskemi, insülin rezistansı veya diyabet ve obezitenin birlikteliği “Metabolik Sendrom” olarak adlandırılır. Bu kardiyovasküler risk faktörlerinin tümü oksidatif strese katkıda bulunarak endotelial vazomotor fonksiyonları baskırlar (35). Tablo-3’de Endotel disfonksiyonu ile ilişkili risk faktörleri ve bu risk faktörlerinin fizyopatolojik sonuçları özetlenmiştir.

Tablo–1 Endotelde üretilen ve salgılanan maddeler ve fonksiyonları

<u>ATEROJENİK</u>	<u>ATEROPROTEKTİF</u>
<p>A-Vazokonstriktörler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anjiotensin II, Endotelin I • Serotonin, Tromboksan A2 • Trombin, Nikotin <p>B-Düz kas hücre uyarıcıları:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombosit Growth Faktör, Anjiyotensin II, Endotelin I, Fibroblast Growth faktör <p>C-Protrombotik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tromboksan, trofiban, vWF <p>D-Proinflamatuvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasküler hücre adezyon molekülleri • Endoteliyal lökosit adezyon molekülleri • İntrasellüler adezyon molekülleri • Selektinler 	<p>A-Vazodilatörler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrik oksid, Prostaglandin, Histamin, Bradikinin, Serotonin <p>B-Düz kas hücre inhibitörleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrik oksit, Prostaglandin, Growth faktör, Bradikinin <p>C-Antitrombotik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombomodülin, PAI-1 <p>D-Antiinflamatuvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitrik oksit

2. 2 c- Aterosklerozun Yapısı: Aterosklerotik plak ile trombositlerin karşılıklı etkileşimi AKS gelişmesinde anahtar rol oynar. Ancak plak yırtılması veya erozyonu sonucu trombüs oluşumu, temel fizyopatolojik değişiklik olmasına rağmen olay bu kadar basit olmayıp birçok karışık mekanizma ve uzun zaman sürecinde oluşmaktadır. Atero-trombotik plak içeriği şu bileşenlerden teşekkül etmektedir;

- a. Ekstrasellüler matriksin konnektif bağ dokusu (kollajen, proteoglikanlar, fibronektin, elastik fibriller)
- b. Lipidler (kristalin kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipidler)
- c. İnflamasyon hücreleri (monosit, makrofaj, T-lenfositler)
- d. Düz kas hücreleri, tromboz ve depolanmış kalsiyum.

Bu komponentler her plakta farklı oranda bulunmakta olup plak muhtevası ile yırtılma eğilimi, iskemik olayların majör belirleyicisidir. Rüptüre olmaya eğilimli plaklar büyük bir lipid çekirdek, düşük düz kas hücre yoğunluğu, özellikle plağın omuz bölgesinde olmak üzere büyük makrofaj yoğunluğu, ince fibröz kapsül-dezorganize kollajen ve yüksek doku faktörü konsantrasyonu içerir (36–39).

2. 2 d- Aterosklerotik Plak Rüptürü: Pasif Yırtılma; Fiziksel kuvvetlerle ilişkilidir ve fibröz kapsül köpük hücreleri ile yoğun olarak infiltre olmuş en ince yerinden yırtılır, eksantrik plaklarda ise burası kapsülün omzu olup komşu sağlam damar bölgesiyle birleştiği noktadır. Fibröz kapsülün hassasiyetini belirleyen üç majör faktör vardır: (1). Kapsülün çevresel duvar stresi. (2). Ateromatöz nüvenin, lokalizasyon, büyüklüğü, içeriği. (3). Kan akımının plağın yüzeyine etkisi, konfigürasyonu ve temas açısidir (37). Plak rüptürünün yanında plak erozyonu da AKS'lerin altta yatan mekanizmalarından biri olarak tanımlanmıştır. Plak erozyonu kadınlarda, diyabetiklerde, hipertansiflerde, sağ koroner lezyonlarda ve ileri stenozlarda sık gözlenmektedir (40,41). Yapılan bir çalışmada plak erozyonunun prevalansı ani koroner ölümlerde % 40, akut miyokard infarktüsünde % 25 olarak bildirilmiş ve kadınlarda prevalans daha fazladır. Plak rüptürü için bu oran kadınlarda % 37, erkekler için % 18 saptanmıştır (42,43). Erozyon geliştiğinde trombüs plağın yüzeyine yapışırken plak rüptürü olduğunda trombüs plağın derinliklerine, lipid çekirdeğe doğru ilerler; bu son olay pozitif remodelling ile düzeltilmezse plağın büyümesi ve hızla ilerlemesine katkıda bulunabilir.

İnflamasyon ve Plak Yırtılması; Rüptüre eğilimli hassas plak oluşumunda

monosit ve makrofajların önemli bir rolü vardır. Makrofajlar aterosklerotik plağın progresyonunu artıran; mitojenik, proinflamatuvar, litik ve büyüme faktörleri salgılayarak hassas plak oluştururlar. Akut olarak plak rüptüründe yine makrofajların salgıladığı fibröz kapsülü eriten proteolitik enzimlerin rolü olabilir. Çalışmalarda makrofajların oranı rüptüre plaklarda stabil plaklara kıyasla 6–9 kat daha fazladır (44). Makrofajların varlığı aynı zamanda plak rüptürü bölgesinde aktive T lenfositlerin varlığı ile kendini gösteren inflamatuvar bir süreçtir. Bu T lenfositleri makrofajları aktive eden çeşitli sitokinler salabilir ve düz kas hücre proliferasyonunu artırır (45).

Tromboz; AKS’de gelişen trombüs başlıca trombositten zengindir. Tromboz plak rüptürü veya erozyonu bölgesinde gelişir. Darlığın şiddetini hızla değiştirebilir ve subtotal veya total damar tıkanıklığına yol açabilir.

Tablo–2 Trombüs oluşumunu etkileyen faktörler

A-Lokal dinamik etkiler

- Sürtünme kuvveti
- Gerilme kuvveti

B-Temas edilen yapının doğası

- Arteriyel hasarın derecesi
- Arterosklerotik plağın muhtevası
- Rezidüel mural trombüs

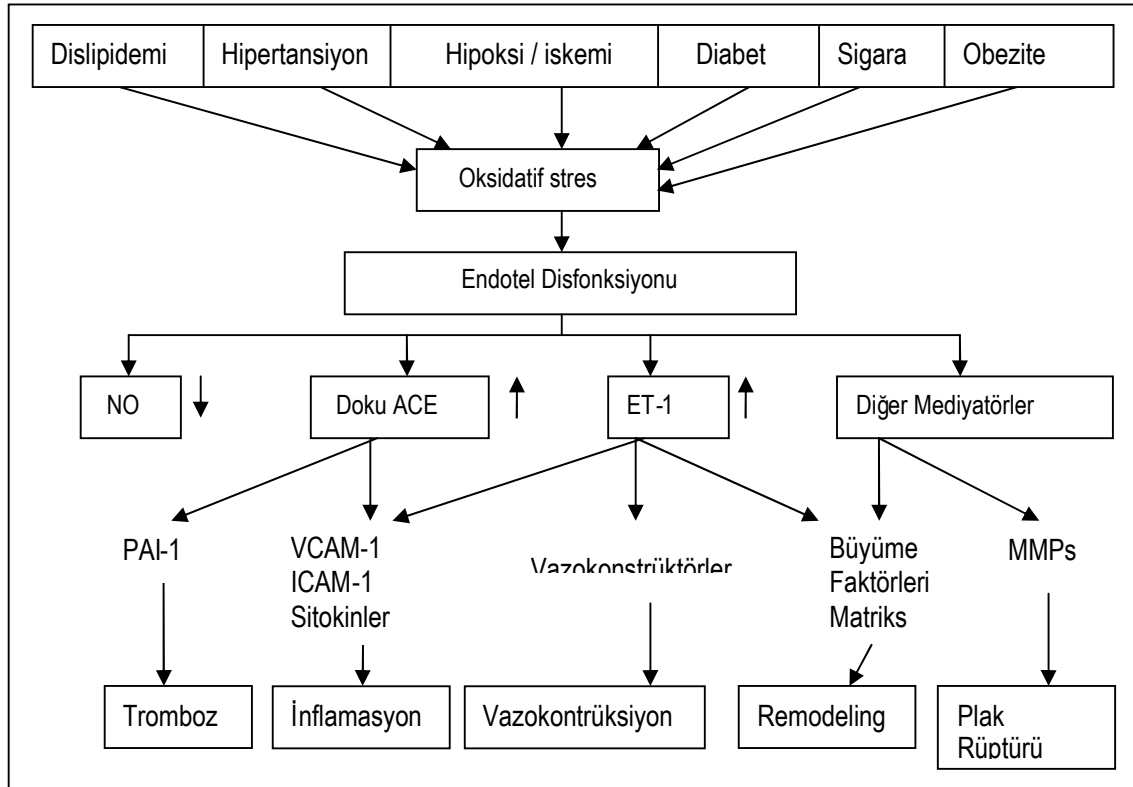
C-Sistemik trombojenik faktörler

- Hiperkolesterolemi
- Katekolamin artışı
- Sigara içmek
- Hiperhomosisteinemi
- Diabetes Mellitus
- Lipoprotein(a) yüksekliği
- İnfeksiyonlar (C. pneumonia, H. Pylori, Cytomegalovirüs)
- Hiperkoagülan durumlar
- Fibrinolitik sistem defekti

Ayrıca bu tromboz küçük parçalara ayrılabilir, bu parçacıklar distalde arteriyol ve kapillerleri tıkayıp küçük infarktlara yol açabilir. Plak rüptürüne maruz kalan lipidden zengin çekirdek büyük oranda trombojeniktir ve plağın diğer komponentlerine kıyasla daha yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir. Doku faktörü aktivitesiyle makrofajların varlığı arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (46). Sistemik hiperkoagulabilite durumları, hiperkolesterolemi, fibrinojen, bozulmuş fibrinoliz ve enfeksiyon trombus oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Tablo-2’de trombus oluşumunu etkileyen faktörler özetlenmiştir.

Vazokonstriksiyon; Trombositten zengin trombus serotonin ve tromboksan A2 gibi güçlü vazokonstriktör maddeler salınmasına yol açar (47). Bu maddeler plak rüptürü olduğu yerde veya mikrosirkülasyonda şiddetli vazokonstriksiyona neden olur.

Tablo-3: Endotel disfonksiyonu ve plak rüptürüne yol açan risk faktörleri ve patofizyolojisi (48).



Kısaltmalar ve açıklamalar: NO: Nitrik oksit, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ET-1: Endotelin-1, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, MMP: Matriks metalloproteinaz.

Vasokonstriksiyon, ya da uygun vasodilatasyonun olmaması, kararsız anjinalı hastalarda iskemik atakların gelişmesine büyük katkıda bulunur ve potansiyel bir tedavi hedefidir. Ayrıca kararsız anjinalı hastaların sorumlu lezyonlarında endotelin düzeyleri yüksek bulunmuştur (49).

2. 3 Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri:

ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsünün tedavisi üzerinde durulan en önemli nokta, iskemik miyokardın hemen reperfüze edilmesidir. İki reperfüzyon tedavi stratejisi geliştirilmiştir: Farmakolojik ve kateter bazlı. Geleneksel yaklaşımda bu iki tedavi stratejisi farklı ve kimi zaman birbiriyle yarışan seçenekler olarak görülse de, gelecekte bu iki yaklaşım reperfüzyonu hedefleyen tek ve bütünleşmiş bir tedavi seçeneği ile akut miyokard infarktüslü hastalarda iyi sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

2. 3 a-Trombolitik Tedavi: Trombolitik ajanlar etkileri sırasında direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp bir proenzim olan plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürerek etki ederler. Plazmin, fibrinojen ve/veya fibrini parçalayarak pıhtıyı eritir. Trombolitikler genel olarak fibrine spesifik olanlar ve fibrine spesifik olmayanlar diye sınıflandırılabilir. Streptokinaz gibi fibrine spesifik olmayanlar, hem dolaşımdaki hem de pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine çevirerek yalnız pıhtıdaki fibrini eritmekle kalmaz sistemik fibrinolyze ve fibrinolyze yol açarlar. t-PA gibi fibrin spesifik ajanlar ise pıhtı yüzeyindeki fibrini eritirler. Üçüncü kuşak olarak gruplandırılan, halen kullanılmakta ve araştırma aşamasında olan çok sayıda trombolitik ilaç bulunmaktadır. Önemle belirtmek gerekir ki; AMİ de trombolitik tedaviyle infarkt arter açıklığı, infarkt boyutunda küçülme, sol ventrikül fonksiyonlarının korunması ve mortalitede azalma görülmüştür. Ayrıca yaygın olarak kullanılabilmesi, hastaya hızla kısa zamanda gece-gündüz demeden kolayca uygulanabilir olması bu tedavinin üstün tarafı olup halen en fazla kullanılan reperfüzyon tedavisidir.

2. 3 b-Primer PTKA: Kateter esasına dayalı reperfüzyon ilk kez Rentrop ve arkadaşları tarafından 1979 yılında gerçekleştirilen çalışmalar ile gündeme gelmiştir. Reperfüzyon tedavisi uygulanmayan ve çalışmaya eşzamanlı alınmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, primer PTKA grubunda ventrikül fonksiyonları izlemde daha iyi

bulunmuştur (50). Primer PTKA, 1980'lerin başından bu yana ST-yükselmesi olan AMİ hastalarında direkt veya trombolitik tedaviye yardımcı olarak uygulanmaktadır. Günümüzde de, yüksek koroner akım sağlama ve düşük tekrar tıkanma özellikleri nedeniyle artan sıklıkla kullanılmaktadır. Primer koroner girişim ile trombolitik tedaviyi karşılaştıran randomize çalışmaların incelendiği bir meta-analizde, PTKA'nın hem kısa hem de uzun dönemde ölüm, inme ve tekrar infarktüs geçirme oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (51). Bu yıl yayınlanan perkütan koroner girişimler kılavuzunda akut miyokard infarktüsü tedavisinde PTKA sınıf I endikasyon olarak belirtilmiştir (52). En önemli kısıtlayıcı özelliği; iyi donanımlı bir kateter laboratuvarının, deneyimli ekip ile zamanında hazır olmasıdır. Halen Avrupa ve ABD'de bile PTKA yapacak merkezlerin oranı %25'in altındadır (53). Primer PTKA ile infarktüs sorumlu damarda açıklık oranı % 90'ın üzerine çıkarılabilmektedir, kanama komplikasyonu, tekrarlayan iskemik ve ölüm oranları daha düşük olmaktadır (5-7,54). Semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde başvuran ST yükselmeli akut koroner sendromlu hastalarda reperfüzyon amaçlı girişimsel veya trombolitik tedavi mutlaka uygulanmalıdır. En uygun girişimsel reperfüzyon yöntemi stentli veya stentsiz primer anjiyoplastidir. Trombolitik tedavi için kontrendikasyon olmasa da PTKA deneyimi yüksek olan merkezlerde tekrarlayıcı iskemilerin, reinfarktüslerin, intrakraniyal kanama riskinin ve hastanede yatış süresinin azaltılması amacıyla Primer PTKA ilk tercih edilen reperfüzyon yöntemi olmalıdır. Primer PTKA işlemi, hastaneye başvurudan sonraki ilk 90 dakika içerisinde uygulanabilecek ise yapılmalı, daha fazla bir gecikme ihtimali var ise trombolitik tedavi tercih edilmelidir. Trombolitik tedavi sonrası kısa dönem damar açıklık oranı % 54-81 iken, TIMI 3 akım % 29-54 olguda sağlanmıştır. Primer PTKA ile olguların % 95-99'unda kısa dönem damar açıklığı % 95 olmuştur (55). Trombolitik tedaviden sonra erken yeniden tıkanma % 5-10 sıklıkta gözlenirken, geç tıkanma % 30 olarak bulunmuştur (55).

Ayrıca primer PTKA sonrası yeniden tıkanma oranları, heparin, klopidogrel ve glikoprotein IIb/IIIa verilerek azaltılabilmektedir. Primer PTKA'nın trombolitik tedaviye göre özellikle tercih edilmesini gerektiren durumlar ise şunlardır; Trombolitik tedavi için uygun olmayan hastalar, trombolitik tedavi almasında sakınca olmayan ancak yüksek risk taşıyan hastalar (anterior Mİ, ileri yaş, taşikardi, hipotansiyon, kalp yetmezliği) ve kardiyojenik şoklu hastalar.

2. 3 c-Stent Yerleştirilmesi: Balon anjiyoplasti sonrası reoklüzyon ve restenozu önlemek amacıyla intrakoronar stent yerleştirilmesi ilk olarak 1987 yılında tarif edilmiştir (56). Başlangıçta stent uygulaması sonrası kabul edilemez düzeyde stent trombozu ve buna bağlı olarak gözlemlenen Mİ ve ölüm nedeniyle bu işlem AMİ'de kontrendike olarak düşünülmüştür. Daha sonraları stent tekniğinde, destekleyici farmakolojik tedavide (GP IIb/IIIa gibi) ve antitrombotik tedavideki ilerlemeler sonucunda stent trombozu insidansı belirgin olarak azalmıştır. Bu gelişmeler ve stentin restenozu azaltma kabiliyeti sonucunda bugün girişimsel kardiyoloji laboratuvarlarında hastaların yaklaşık %70-80'inde stent kullanılmaktadır (57).

AMİ'nin suçlu lezyonu tipik olarak uzun olmayan (diskret) ve kalibrasyonu geniş olan proksimal arterde lokalize olduğundan stent yerleştirilmesine uygun özelliktedir. Balon anjiyoplasti sonrası stent uygulaması ile mekanik destek yanında lokal hemostatik değişimin başlaması, stentin kısa ve uzun dönem başarısını belirler. Kararsız koroner arterde stent takılması lezyon bölgesinde parçalanmış plağın mekanik olarak stabilize edilmesine yardımcı olması en belirgin özelliğidir. Kararsız anginası olan hastalarda yapılan BENESTENT II çalışmasında stent implantasyonunun güvenilir olduğu ve balon ile dilatasyona kıyasla daha düşük 6 aylık restenoz sağladığı görülmüştür (58). Elektif şartlarda yapılan PTKA'da yalnız metalden yapılan stentlerle ilaç-salınımlı stentlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ilaç-salınımlı stentlerin restenozu ve yeniden girişimi azalttığı gösterilmiştir (59). RESEARCH çalışması da ilaç salınımlı stentlerin akut miyokard infarktüsünde güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (60).

Ancak bu iyimser sonuçlara rağmen Avrupa da bile AKS hastaların % 25'ine primer PTKA yapılabilmekte ve bunların % 74'üne stent takılmakta ve % 27'sine GpIIb/IIIa reseptör blokeri verilebilmektedir (61).

2. 3 d-Farmakoinvazif Tedavi: Rutin pratikte primer PTKA uygulamanın lojistik güçlükleri, hastaneye ulaşmadan önce uygulanan fibrinolizisin yararları ve reperfüzyona kadar geçen sürenin kullanılan stratejiden bağımsız ve çok önemli olduğu beraberce ele alınırsa, gelecekte ST-yükselmesi olan akut miyokard infarktüsli hastaların tedavisinde birleştirilmiş bir yaklaşım geliştirilmesi için zemin oluşmaktadır (62–65). Farmakolojik tedavi ve ardından primer PTKA'dan oluşan sinerjik yaklaşımın yararları Dauerman ve Sobel tarafından tanımlanmıştır (66).

Farmakolojik reperfüzyonun hemen (primer yapılabilecek hastaneye transferi sırasında veya acil serviste) başlatılması yoluyla, reperfüzyona kadar geçen sürenin kısaltılması ve ardından, ilk reperfüzyonun iyice pekişmesini sağlamak ve infarktüs arterinin yeniden tıkanmasına engel olmak için primer PTKA uygulaması, gelecekte AMİ hastalarında benimsenecek optimum tedavi yaklaşımı olabilir. Bu konu ile ilgili en önemli sorun, primer PTKA öncesi uygulanacak farmakolojik tedavinin etrafında yoğunlaşmıştır. Şu anda yürütülmekte olan iki çalışma da (doku-tipi plazminojen aktivatörü, GPIIb/IIIa kullanılarak) tedavi gruplarındaki riskleri ve yararları açıklığa kavuşturacak temel verileri elde etmemizi sağlayacaktır (67).

2. 4 Akut ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü: Arter Açıklığı, Doku Reperfüzyonu ve TIMI Akımı:

AMİ sonrası hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktör sol ventrikül fonksiyonlarıdır (68). İnfarktüsün erken döneminde uygulanan başarılı (erken, tam ve sürekli) bir reperfüzyon/rekanalizasyon ile infarkt genişliği sınırlanmakta ve sol ventrikül fonksiyonları korunabilmektedir.

Reperfüzyon/rekanalizasyon, farmakolojik olarak (trombolitik tedavi) veya mekanik girişimlerle (PTKA/stent yerleştirilmesi) ya da koroner arter by-pass cerrahisi ile greftleme (KABG) yöntemleri ile sağlanmaktadır. Son yıllarda miyokardiyal doku reperfüzyonunun daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için kontrast ekokardiyografi, magnetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, intrakoroner doppler guidewire, TIMI akım skoru ve TIMI kare sayısı gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin çoğu henüz rutin uygulamaya girmemesi nedeniyle erken reperfüzyonu değerlendirmek amacıyla ilk defa TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) araştırmacıları tarafından tarif edilmiş olan TIMI akım skorlaması ve TIMI kare sayısı ölçüm yöntemi olarak kullanılmaktadır (69). Tablo-4'de TIMI akım skoru özetlenmiştir.

İlk olarak GUSTO-1(70) çalışması ile infarktüs ile ilgili arter açıklığına bağlı yararın erken dönem yanı sıra zamandan bağımsız olarak geç dönemde de devam etmesi (açık arter hipotezi) inandırıcı bir şekilde ortaya konulmuştur. GUSTO-1 çalışmasında trombolitik tedavi ile 90. dakikadaki arter açıklığı TIMI akım skorlamasına göre

değerlendirildiğinde, 30 günlük mortalite TIMI grade 0–1 akım olanlarda %8,6 iken, TIMI grade 3 akım olanlarda %4 olarak bulunmuştur (71).

Bir metaanalizde erken arter açıklığı ile ejeksiyon fraksiyonu, ventrikül duvar hareketleri TIMI grade 3 akım olanlarda belirgin olarak daha iyiydi (72). Başka bir klinik çalışmada da sol ventrikül anevrizma oluşumunun infarktüs arteri açık olan olgularda nadir olduğu bildirilmiştir (73). Transmural AMİ, subendokardiyal AMİ'nin tersine patolojik olarak ventrikül duvarının iç katmanının tutulumunun yanı sıra dış katmanının da tutulumu ile karakterizedir. Son zamanlarda transmural AMİ'de başarılı reperfüzyon sonrasında subepikardiyal liflerde fonksiyonel düzelme ve sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir (74).

Tablo–4 TIMI akım skorlaması

<p>TIMI grade 0 akım→İnfarkt arterinde tam tıkanma. Antegrad akımı gösteren kontrast madde, tıkanmanın ötesine hiç penetre ve perfüze olamıyor.</p>
<p>TIMI grade 1 akım→Kontrast madde darlık yapan lezyon noktasından öteye biraz penetre olabilmekte, ancak distal koroner yatakta kontrast madde opasifikasyonu (perfüzyon) yok.</p>
<p>TIMI grade 2 akım→Kontrast madde distal koroner yatağı tamamen doldurmakta, ancak kontrast maddenin koroner arteri doldurma ve boşalma (temizlenme) hızı normalden daha yavaş olmaktadır.</p>
<p>TIMI grade 3 akım→Tam perfüzyon, antegrad akım normal koroner arterdeki gibi canlı olarak dolup boşalmaktadır.</p>

Açık arterin diğer potansiyel yararları şu şekilde özetlenebilir: ventriküler remodelingin önlenmesi ve dilatasyonun sınırlanması, hiberne miyokardın perfüzyonu, artmış elektriksel stabilite, infarkt alanı dışındaki bölgelere de kollateral kan akımının sağlanması.

2. 5 TIMI Kare (Frame) Sayısı:

TIMI Akım Skorlamasındaki Yetersizlik; Koroner kan akımının ölçülmesinde çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bu yöntemlerden biri olan TIMI akım skorlaması kalitatif bir ölçüm yöntemi olarak, çeşitli anjiyografik çalışmalarda en sık kullanılanı olmuştur. Daha önceden de bahsedildiği gibi, infarkt arterindeki ileriye doğru kan akımının görsel olarak değerlendirilmesi esasına dayanan TIMI akım skorlaması yönteminde, reperfüzyonun başarısına göre derecelendirme yapıldığında arter boyunca kan akımının yetersiz oluşu (grade 0,1), kısmi reperfüzyon (grade 2) veya tam reperfüzyon (grade 3) olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda bu derecelendirme yöntemi reperfüzyonun veya ileride oluşabilecek kardiyak olayların göstergesi olarak değer taşımakla birlikte subjektif olması nedeniyle son zamanlarda bu yöntemin verimliliği ve yararı sorgulanmıştır. TIMI akım skorlama yönteminin değerlendirilmesinde gözlemciye bağlı değişkenliği belirlemek amacıyla lokal klinik merkezlerin gözlemi ile hakem bir merkez olan kor laboratuvarının değerlendirmesi kıyaslandığında gruplar arasında TIMI 0,1 akım için %89 (iyi düzeyde), TIMI 3 akım için %79 (orta derecede) ve TIMI 2 akım için %52 olarak düşük düzeyde uyuma tespit edilmiştir (75). Bu nedenle özellikle TIMI 2 akımda olmak üzere TIMI akım skorlama yönteminde gözlemciler arasında değerlendirme farklılıkları oluşmaktadır.

İşte bu nedenlerle koroner kan akımının ölçülmesinde standart bir indeks oluşturmak amacıyla ilk defa Gibson ve ark.(75) tarafından TIMI kare hesaplaması yöntemi (TIMI kare sayısı=TKS) tarif edilmiştir. Gibson ve ark. kor laboratuvarının TIMI-4 çalışmasının anjiyografik görüntülerini inceleyerek basit, verimli, objektif ve kantitatif bir ölçüm tekniği olan bu yöntemi ortaya koymuşlardır.

2. 5 a-TIMI Kare Sayısını Belirlemek: TKS'yi belirlemek amacıyla opak madde verildikten sonra koroner arterin ostiumu ile distaline kadarki olan seviyenin boyandığı süre içindeki sineanjiyografik karelerin sayısı toplanır. Koroner arterin orifisinin tüm genişliğini-çeperini dolduracak şekilde ve ileriye doğru opasifikasyonun başladığı ilk anda ilk kare belirlenmiş olur. Son kare ise boyanın damar distalinde Gibson tarafından tarif edilmiş üç koroner arter için de ayrı ayrı belirlenmiş olan standart marker noktasına ilk ulaştığı an olarak belirlenir. Marker noktaları: LAD için distal bifurkasyondaki dallanma yeri (bifurkasyon yerindeki “balina kuyruğu görünümü”), Cx için lezyon

sonrası arterin en uzaktaki opasifiye olduğu yerdeki distal bifurkasyondan ayrılan dalcık ve RCA için posterior desenden arter sonrası posterolateral dalcığın doluş anı olarak belirlenmiştir. LAD ve Cx için sıklıkla en iyi projeksiyon açısı RAO veya LAO-kaudal açı, RCA için LAO-kraniyal açıdır.

2. 5 b-Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısının (dTKS) Hesaplanması ve Etkileyen

Faktörler: Gibson ve ark.'nın çalışmasında MI'lı olmayan hastalarda RCA için kare sayısı $20,4\pm 3,0$, Cx arteri için $22,2\pm 4,1$ ve LAD için kare sayısı $36,2\pm 2,6$ olarak bulunmuştur ($p<0.001$). LAD için bu farkın düzeltilmesi (damar boyu diğer arterlere göre daha uzun olduğundan) kare sayısını 1,7'ye bölerek sağlanmıştır. Böylece LAD için dTKS $21,1\pm 1,5$ kare olarak bulunmuştur. İnfarktlı arterde ise trombolitik tedavi sonrası 90. dakikada ortalama dTKS: $39,2\pm 20,0$ olarak bulunmuştur [RCA için $37,2\pm 19,3$, Cx için $33,7\pm 9,0$, LAD için $43,8\pm 22,6$ ($p=0.026$)]. Yine infarktlı arterde TIMI akımı derecesi 3 olduğunda ortalama dTKS: $30,2\pm 9,3$ ($n=148$, $p=0.005$), TIMI akımı 2 olduğunda ise ortalama dTKS: $57,5\pm 23,2$ ($n=73$, $p=0.007$) olarak bulunmuştur.

Açık arterde trombolitik tedavinin 90. dakika öncesinde yapılmış olan enjeksiyon sayısı ile dTKS arasında korelasyon saptanmış, kateter çapı ile de açık bir ilişki saptanmıştır. Bu hastaların bir merkezde yapılan subgrup analizlerinde; 90. dakikada dTKS ile kalp hızı, sistolik-diyastolik kan basıncı, sağ atriyum basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı, kalp debisi ve kardiyak indeks arasında korelasyon gözlenmemiştir. AMİ'li hastalar değerlendirildiğinde trombolitik uygulaması sonrası 90. dakikada dTKS; minimal luminal çap, stenoz yüzdesi, 24 saatlik CK enzimi düzeyinden doğru orantılı olarak; ancak taburcu olmadan önceki radyonüklid ventrikülografi ile ejeksiyon fraksiyonundan ters orantılı olarak etkilenmiştir. Ancak bu korelasyon zayıf düzeyde kalmıştır. İnfarktlı hastalarda her 3 koroner arterde lezyon olmasına göre değerlendirildiğinde ise sistolik kan basıncı, tedaviye başlama zamanı, referans segment çapı, minimal lüminal çap ve stenoz yüzdesi değişkenlikleri dTKS'yi etkilememiştir.

2. 6 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) :

Tüm vasküler olaylarda olduğu gibi akut koroner sendromlarda da trombositler anahtar role sahiptir (76). Akut vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan

birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri AMİ (20–24), akut serebral inme(25,26) ve geçici iskemik ataktır (27). OTH; trombosit büyüklüğünü gösterir. Yapılan çalışmalarla OTH'deki yükselme trombosit büyüklüğünde artış ile birlikte olduğu, büyük trombositlerin ise normal trombositler ile karşılaştırıldığında enzimatik ve metabolik olarak daha aktif durumda oldukları gösterilmiştir (77,78). Ayrıca hacmi artmış trombositler; daha yoğun granül içerip, kollajen ile daha çabuk aktive olan, fazla tromboksan B2 üreten, daha fazla serotonin ve beta-tromboglobulin salgılayan ve daha fazla GP Ib ve GPIIb-GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesine sahiptirler, dolayısı ile trombositlerin hem subendotelial dokuya hem de biri birilerine bağlanma kapasitesi artmıştır (79–83).

AKS hastalarda OTH ile yapılan bir çalışmada: AMİ'de OTH yüksekliği, ölüm ve rekürren vasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (84). Bu konu ile ilgili Yılmaz ve ark.(85) anterior AMİ geçiren, trombolitik tedavi uygulanmış ve takipte standart tedavi olarak aspirin, heparin almakta olan hastalarda yaptıkları çalışmada sol ventrikülde mural trombus olan ve olmayan hastaların OTH'sını karşılaştırdılar. LV içinde mural trombus bulunan grupta OTH olmayanlara göre yüksekti (9,4±0,9 karşın 8,7±0,5 p<0,001). Huczek ve ark.(86) AMİ ile başvuran hastalara reperfüzyonu sağlamak için primer PTKA uygulanmışlar, 6 aylık izlem süresinde OTH $\geq 10,3$ olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (% 12,1 karşın % 5,1 p=0,0125). Yine Martin ve ark.(84) AMİ geçiren ve yüksek OTH sahip olan hastaların iki yıllık izlemlerinde, OTH yüksek olan grupta reinfarktüs ve ölüm gibi kötü klinik sonuçlar ile birliktelik olduğunu gösterdiler. Kiliçli-Çamur ve ark.(87) kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris, AMİ ve normal kişileri aldıkları bir çalışmada; AMİ ve kararsız angina pectoris olan grupta OTH değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. AMİ hastalarında OTH kararsız hastalara göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Normal koroner arterli ve kararlı angina pectorisi bulunan hastalar arasında fark saptanmadı. Ayrıca hasta damar sayısı ile OTH arasında doğru orantı vardı. Yine bir başka akut vasküler olay olan inmeli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, inme geçiren hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, OTH yüksekti (11,3 karşın 10,1 p<0,001) ve trombosit sayısı inme hastalarında düşüktü (255×10^9 karşın 299×10^9 p<0,01) (88).

Akut vasküler olaylar dışında, Yang ve ark.(89) kararlı ve kararsız angina pektoris olan hastalarda elektif şartlarda PTKA yaptıkları bu hastaların periprocedürel OTH ile 6 aylık dönem içindeki restenoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Restenoz olan grupta OTH, olmayanlara göre daha yüksekti (8,75±0,99 karşın 8,04±0,74 p<0,001). Yine diyabetik hastalarda OTH normal kişilerden yüksektir ve özellikle tip II diyabetiklerde sürekli bir trombosit stimülasyonu olduğu gösterilmiştir. Diyabetiklerdeki kronik stimülasyonun nasıl gerçekleştiği açıklanamamıştır (90). Yine vasküler yapıların patofizyolojisinde büyük rol oynadığı preeklampatik gebelerde OTH yüksek bulunmuştur (91). Ayrıca OTH'nin yaşla birlikte değişim gösterdiği; yeni doğanlarda düşük olup yaş ilerledikçe trombosit hacminde bir artış olduğu gözlenmektedir (92). Tablo-4'de OTH etkileyen durumlar özetlenmiştir.

Tablo-5 Ortalama Trombosit Hacmini Etkileyen Durumlar (105,106)

<p>OTH Artıran Durumlar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Akut koroner sendromlar• Akut iskemik olaylar (inme, GİA)• Kadınlar (PE, HRT)• Aterosklerotik hastalıklar (KAH, renal arter stenozu)• Diyabet• Hipertansiyon• Obesite• Hiperkolesterolemi• İnfeksiyon (DİK, Sepsis)• İnflamatuvar barsak hastalıkları• Hematolojik hastalıklar (FeEA, ITP, trombositopeni, aplastik anemi) <p>OTH Azaltan Durumlar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Romatizmal kalp hastalığı• Akut poststreptokoksik glomerulonefrit• Kronik böbrek yetersizliği• Nefrotik sendrom

AMİ: Akut miyokard infarktüsü, **GİA:** Geçici iskemik atak, **PE:** Preeklamsi, **HRT:** Hormon replasman tedavisi, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon, **FeEA:** Demir eksikliği anemisi, **ITP:** İdiyopatik trombositopenik purpura.

2. 7 No-Reflow Fenomeni:

Akut koroner sendromda miyokardın erken ve tam reperfüzyonunu sağlamak kardiyologların temel tedavi hedeflerinden biridir. Bu stratejiye ister perkutan koroner girişim olsun ister tromboliz olsun her zaman ulaşamayabiliriz. Epikardiyal damarda akım sağlanmasına karşın, doku düzeyinde perfüzyon olmayışı “no-reflow” olarak tanımlanır.

Kardiyovasküler alanda ilk kez 1970’lerde Kloner hayvan deneyleri yapıp no-reflow’u göstermiştir.(93) Kloner, proksimal koroner damarı tıkararak iskemi-reperfüzyon modeli oluşturmuştur. 90 dakika oklüzyon dönemini takiben epikardiyal damarın açık olmasına mikrovasküler düzeyde perfüzyon olmadığını göstermiştir. Buna anatomik no-reflow denmiş ve iskemi süresi ile birebir bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu deneysel tanımlamalardan yıllar sonra invazif kardiyolojide en sık karşılaştığımız anjiyografik no-reflow tanımlandı: Revaskülerizasyon sonrası disseksiyon, yüksek derece rezidüel stenoz, epikardiyal spazm olmadan epikardiyal antegrad akımdaki ani azalmaya anjiyografik no-reflow denilmektedir (94). Ancak bu tanım doku düzeyinde perfüzyonu gösteren yeni yöntemler karşısında yetersiz kalmıştır. Ito ve arkadaşları miyokard kontrast ekokardiyografi ile yaptıkları çalışmada anjiyografik TIMI 3 akıma rağmen % 16 olguda doku düzeyinde perfüzyon olmadığını gösterdiler (95). No-reflow sıklığı % 0,6–2 arasında olup en sık primer, rotasyonel aterektomi, transluminal ekstraksiyonel kateter ve safen venöz greft girişimleri sonrası görülmektedir (96–98).

Klinik olarak no-reflow tanısı, ST segment rezolüsyonunun olmayışı ve göğüs ağrısının devam etmesi ile düşünülmelidir. Yapılan bir çalışmada % 76 olguda göğüs ağrısı, % 66 olguda elektrokardiyografik (EKG) değişiklik olmadığı görüldü. Göğüs ağrısı veya EKG değişikliği olmadan no-reflow görülme sıklığı % 14 dır (98).

No-reflow göstermede en güvenilir tanı yöntemi pozitron emisyon tomografisi olup, doku düzeyinde metabolik aktiviteyi gösterir. Ayrıca nükleer sintigrafi, koroner akım rezerv ölçümü ve miyokard kontrast ekokardiyografi (EKO) tanı için kullanılır (99–101).

Patofizyolojisinde birçok mekanizma ortaya atılmış olup, tek bir mekanizma ile

açıklamak mümkün değildir. Bu patofizyolojik mekanizmalarda en geçerli olanı mikroembolizasyon olmak üzere, lökosit tıkaçları ile endotel, trombosit, miyosit etkileşmesi, uzamış iskemi sonucu kapiller düzeyde endotel şişmesi, mekanik kompresyon, reaktif oksijen radikalleri ve iskemi-reperfüzyonu takiben arterlerde asetilkoline yanıt azalmış vasodilatasyon olması suçlanan diğer mekanizmalardır (18,19,102–104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1 Hasta Grubu:

Çalışmaya Turgut Özal Tıp Merkezi acil servisine Ocak 2003 ile Ocak 2006 tarihleri arasında göğüs ağrısının ilk 12 saati içinde başvuran yaşları 31 ile 86 arasında değişen (ortalama 50 ± 8 , 45 erkek 10 kadın) ve AMİ tanısı konmuş 55 hasta alındı. Acil serviste AMİ tanısı konulduktan sonra, reperfüzyon yöntemleri hakkında hasta ve hasta yakınları bilgilendirilip, girişimsel tedaviyi kabul edenler trombolitik tedavi verilmeksizin girişim yapılmak için koroner anjiyografi laboratuvarına alındı. İşlem öncesi hedef lezyon kılavuz tel ile geçilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alınarak vakit kaybedilmeden trombolitik tedavi açısından değerlendirildi.

Hastalara AMİ tanısı şu kriterlerden en az ikisinin varlığı halinde konuldu: (1)- EKG'de en az ardışık komşu iki derivasyonda ≥ 1 mm ST elevasyonu olması, (2)- Kardiyak CPK-MB enzim düzeyinin >25 IU/L olması (laboratuvar aralığı: 0-25 IU/L) ve CPK/CPK-MB oranının $>5\%$ olması, (3)-Anginal tipte göğüs ağrısının olması ve 30 dakikadan fazla devam etmesi.

Tüm hastalara acil serviste 300 mg Aspirin çiğnetildi ve heparin 5000 IU bolus ve 1000 IU/h infüzyon başlanıp aPTT 2-2,5 katı olacak şekilde devam edildi. Koroner anjiyografi laboratuvarında işlem öncesi 300 mg klopidogrel oral verildikten sonra deneyimli kardiyologlar (yılıda >75 'den fazla PTKA yapmış olan) ve uygun sağlık ekibiyle ortalama kapı-balon/stent zamanı 55 ± 10 dakika olacak şekilde PTKA işlemi gerçekleştirildi. Tüm hastalara işlem öncesi ve son görüntü alınmadan önce intrakoroner

nitrogliserin uygulandı. Ayrıca hastaların tümüne işlem sonrası heparin, nitrat ve glikoprotein IIb/IIIa blokeri tedavisi uygulandı.

3. 2 Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişim:

Koroner Anjiyografi femoral yoldan ve standart Judkins tekniği ile girişim yapılarak infarktla ilgili arter ve hedef lezyon görüntülendi. İşlem esnasında non-iyonik kontrast madde (iopamidol) kullanıldı. Anjiyografik görüntülerin kaydedilmesinde ve kare sayılarının hesaplanmasında 25 kare/sn hızda kayıt yapan "Philips Integris 5000 Netherland" marka cihaz kullanıldı. Görüntüler aynı zamanda "Philips CDM 3300 Recorder" cihazında kompakt disklerle kaydedildi. Görsel olarak değerlendirme yapılarak damar çapı uygun olan hastalarda lezyon kılavuz tel ile geçildikten sonra damar/balon çapı=1:1 olacak şekilde balon veya stent işlemi uygulandı. Stent tipi olarak balon üzerinde hazır yerleşik şekilde üretilmiş bare-metal stentler ve yalnızca bir hastaya paclitaxel salımlı stent kullanıldı.

3. 3 Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı Hesaplaması:

Hastaların işlem öncesi ve sonrası TIMI akımları ile işlem sonrası dTKS'leri hesaplandı. Koroner arter başından itibaren kan akımı değerlendirilerek damar distalindeki Gibson tarafından belirlenmiş markerlere göre TIMI kare sayıları hesaplandı.

İlk kare olarak arter lümeninin antegrad akımla ilk kolonun tamamen yakın veya en az %70'inin dolduğu an, son kare olarak da arterin distal sonlanım noktasına opağın vardığı an kabul edildi. LAD için apexte distal çatallanma noktası, Cx için geniş olduğu ana gövde veya major obtus marjinlerin distal ayırım noktası, RCA için de crux'ın ilk major dalının başlangıcı veya posterolateral uzanımı değerlendirme için kullanıldı.

LAD için normal TIMI kare sayısı $36,2 \pm 2,6$ olarak kabul edildi ve LAD kare sayısı hesaplanırken 1,7'ye bölünerek elde edilen değer "düzeltilmiş TIMI kare sayısı" olarak ifade edildi. Ortalama TIMI kare sayısı hesaplanarak Cx için normal kare sayısı $22,2 \pm 4,1$ ve RCA için $20,4 \pm 3,0$ olarak kabul edildi.

AMİ ile başvuran ve primer PTKA uygulanan hastaların sine anjiyografik görüntülerinde TIMI akım skorunu ve TIMI kare sayısı, OTH ve hastaların klinik durumlarından ve birbirinden habersiz deneyimli iki kardiyolog tarafından incelendi. Gözlemciler arasında görüş ayrılığı olması durumunda üçüncü bir kardiyologun görüşüne başvuruldu.

3. 4 Dışlama Kriterleri:

Şu bulguların varlığı halinde hastalar çalışmaya alınmadılar:

1. EKG'sinde AMİ dışında ST elevasyonu nedeni düşünülen veya ST depresyonu olan hastalar,
2. Trombolitik tedavi başlanmış olan hastalar,
3. Girişim yapılacak lezyonun olduğu damar çapı <2,0 mm olan hastalar.
4. Anjiyografide sol ana koroner lezyonu olan hastalar,
5. Kılavuz tel ile lezyon ötesine geçilemeyen hastalar,
6. TIMI akımı ve dTKS hesaplaması için anjiyografik görüntüleri Gibson kriterlerine uygun olmayan hastalar,
7. Koroner arter bypass operasyonu geçirmiş olan hastalar.
8. OTH etkileyen hastalıkların olması [OTH referans aralığı (7,1–11,1) dışındaki hastalıklar, örneğin ciddi anemiler]
9. Perkütan girişimi kabul etmeyen hastalar.

Başlangıçta toplam hasta sayısı 64 iken, 5 hastada lezyon geçilemedi, 4 hastada ise lezyon geçilip balon ile dilatasyon yapılmasına rağmen akım sağlanamadı (No-reflow). Lezyon geçilemeyen hastalar koroner yoğun bakıma alınarak trombolitik tedavi başlandı.

3. 5 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH):

Acil servise başvuran tüm hastaların OTH ölçmek için periferik kan örnekleri antekubital venden alındı. Kan örneği standart dipotasyum ethylenedinitro tetraasetik asitli (EDTA) tüplere alındı, örnekler oda sıcaklığında bekletilip yarım saat içinde "BECKMAN COULTER LH 700 Hematolojik Analizatör" (BECKMAN COULTER) cihazında çalışıldı. Bu cihaz, hücreler küçük bir aparat içinden geçerken aparat içindeki trombositlerin büyüklüğüne ve elektrik akımına karşı göstermiş oldukları empedansa

göre ortalama trombosit hacmini hesaplamaktadır.

3. 6 Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:

İstatistiksel analizler SPSS 11 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Student t testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare veya Fischer'in eksakt testi kullanıldı. TIMI kare sayısı ile OTH arasındaki korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Karşılaştırmalarda 0,05' in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mevcut çalışmaya dahil edilen 55 AMİ hastaların ad ve soyadlarının baş harfleri, dosya numaraları, koroner anjiyografi sine numaraları, hasta grupları, yaşları ve cinsiyetleri, HT, DM, sigara, hiperlipidemi ve aile öyküsü gibi risk faktörleri Tablo-5’de verilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında; çalışmaya alınan 55 AMİ hastaların çoğunluğu erkek idi (45 erkeğe karşın 10 bayan hasta). Risk faktörü dağılımı ise; sigara 28 hastada (%50,9), hipertansiyon 23 hastada (%41,8), aile öyküsü 12 hastada (%21,8), diyabet 11 hastada (% 20) ve hiperlipidemi 9 hastada (%16,3) mevcuttu. Hastaların 10’u (%18,1) hiçbir risk faktörü bulunmaz iken, 18 hastada (%32,7) risk faktörlerinden herhangi bir mevcut idi. Ayrıca sigara 12 hastada (%21,8), hipertansiyon 3 hastada (%5,4) ve aile öyküsü 3 hastada (%5,4) tek başına risk faktörüydü. Tüm majör risk faktörlerinin birlikte olduğu hiç hasta yoktu. Tablo-6’de çalışmaya katılan hastaların bazal demografik özellikleri özetlenmiştir.

Hastaların hastane kayıtları ve öyküleri dikkatle incelendiğinde 4 hastanın (%7,2) daha önce kararsız angina pektoris nedeniyle hospitalize edildiği gözlenmiştir. Koroner anjiyografi olmaları önerilen hastalar kabul etmeyerek tıbbi tedavi ile taburcu edilmiş, bir süre sonra medikal tedaviyle iyi olduklarını sanarak tedaviyi bırakmışlardı. Hastalardan üçü merkezimize başvurmadan önce birinci basamak sağlık hizmeti veren merkezlere başvurmuşlar ve burada risk faktörlerinin olmaması ve göğüs ağrıları tipik angina karakterinde olmadığı için poliklinik kontrolü önerisi ile evlerine gönderilmişlerdir. Bu hastaların ilk başvurdukları merkezlerdeki EKG ve kardiyak enzimleri normaldi.

Tablo-6 Hasta kayıt numaraları ve özellikleri

Adı Soyadı	Dosya No	Sine No	Yaş	Cins	HAT	DM	HL	Sigara	AÖ
1-MK	478021	1863	50	E	-	-	-	-	-
2-FK	437342	113	60	K	+	+	-	+	-
3-AT	435130	146	40	E	-	-	-	+	-
4-VG	411099	1067	41	E	-	-	-	+	+
5-MÇ	403672	752	42	K	+	-	-	-	+
6-SL	408534	1156	38	K	+	-	-	-	+
7-AA	402877	1783	65	E	+	+	-	+	+
8-MK	397834	590	74	E	-	-	-	+	-
9-FK	473012	1743	60	E	-	+	-	+	+
10-FÇ	476370	1777	70	K	+	+	-	-	-
11-SB	448763	689	59	E	-	-	-	+	-
12-MY	449893	764	71	E	-	-	-	-	+
13-MA	488953	675	52	E	-	-	+	-	+
14-TK	444442	1818	55	E	-	-	-	+	-
15-PE	501736	1045	75	E	-	-	-	-	-
16-MA	701814	1064	50	E	-	-	-	+	-
17-YE	506362	1275	74	E	+	-	-	-	-
18-MT	491250	2072	49	E	+	-	+	-	-
19-AY	493458	670	74	E	+	-	-	-	+
20-ŞK	494423	674	50	E	-	-	-	-	-
21-RC	483437	139	50	E	+	+	-	+	-
22-ÖY	463493	1921	71	E	+	-	+	+	-
23-MB	467369	1527	50	E	-	-	-	+	-
24-AY	476277	1805	74	E	-	-	-	-	-
25-SŞ	472839	1756	66	K	+	-	-	+	-
26-AS	472449	1731	60	E	-	-	-	-	-
27-FY	360199	988	58	K	+	+	-	-	-
28-CT	461693	1361	31	E	-	-	+	+	-
29-MI	477977	1987	40	E	-	-	-	+	+
30-TÖ	493721	705	78	E	+	-	-	+	-
31-NÖ	493641	708	50	E	-	-	-	+	+
32-MB	284015	1289	60	E	+	-	-	+	-
33-KK	322157	1106	67	E	+	+	-	+	-
34-CT	526498	2162	72	E	-	-	-	-	-
35-İK	519269	1790	50	E	-	-	-	+	-
36-RK	520428	1857	50	E	-	-	-	-	-
37-HK	520280	1840	59	E	+	+	+	-	-
38-İA	518372	1720	70	E	-	-	-	+	-
39-HY	383574	1695	50	E	-	-	-	+	-
40-TÖ	413632	2042	62	E	-	-	-	-	+
41-MÇ	521905	1876	86	E	+	-	-	-	-
42-EA	521828	1914	56	E	+	-	+	+	-
43-ŞE	342387	1917	61	E	-	+	+	-	-
44-RS	524496	2025	58	E	-	-	-	-	-
45-HK	516080	1690	63	E	-	-	-	-	-
46-ŞA	527174	2229	65	E	+	+	-	-	-
47-VG	528021	2254	45	E	-	-	+	+	-
48-GB	521266	1920	76	K	-	-	-	+	-
49-ZE	528258	2275	51	K	-	-	-	-	+
50-HK	461037	06-06	55	K	+	+	+	-	-
51-VK	529923	09-06	73	E	+	-	-	+	-
52-FP	527148	2215	65	K	-	-	-	-	-
53-Gİ	530451	81-06	58	E	+	-	-	-	-
54-TB	521388	1904	51	E	-	-	-	+	-
55-ŞT	521241	1913	60	E	-	-	-	+	-

Kısaltmalar ve Açıklamalar: Cins: Cinsiyet, E: Erkek, K: Kadın, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, AÖ: Aile öyküsü.

AMİ ile primer PTKA'ya alınan 42 hastanın koroner darlığın derecesi %100, iki hastada % 85 ve 11 hastada ise % 95-% 98 arasında değişmekte idi. Tablo-8'de hastaların lezyonlarının dağılımı ve bu lezyonlara uygulanan girişimler özetlenmiştir. Bu hastalardan biri daha önce LAD' ye stent yapılmış olup stent içi restenozuna bağlı AMİ geçirmekteydi, yine bir hastaya elektif şartlarda LAD' ye stent takılmış bir hasta olup infarktüs stent distalinde sonradan meydana gelen yeni bir lezyona bağlı olarak gelişmişti.

Primer PTKA yapılan 55 hastanın TIMI kare sayısı LAD için 30 ± 12 , RCA için $24,4\pm 14$ ve Cx için 24 ± 14 bulundu. LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı hesaplamak için LAD değerleri 1,7 bölünerek hesaplandı. İşlem sonrası TIMI kare sayısı hesaplanırken LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı alındı.

Tablo-7 Çalışmaya katılan hastaların bazal demografik özellikleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	HASTA GURUBU
YAŞ	58,5±8
K/E ORANI	10/45 (%18,1/81,9)
DM	11 (% 20)
HT	23 (% 40)
SİGARA	28 (% 50,9)
AÖ	12 (%21,8)
HL	9 (%16,3)
OTH	8.2±0,76
KALP HIZI	79,4±15,2 x/dk
KAN ŞEKERİ	180,8±89 mg/dl
KB (sistol/diyastol)	126±21,7 /78,6±15,8 mmHg
AĞRI SAATİ *	5,1±3,8/h
TROMBOSİT	259,6±79,3
BEYAZ KÜRE	56±62,4

Kısaltmalar: K; Kadın, E; Erkek, DM; Diyabetes mellitus, HT; Hipertansiyon, AÖ; Aile öyküsü, HL; Hiperlipidemi, OTH; Ortalama trombosit hacmi, KB; Kan basıncı, * Acil servise başvuru anındaki ağrı saati.

Primer PTKA yapılan 55 hastanın 5'inde TIMI akım skoru değişmezken, bir hastada TIMI akım skoru 3 den 2'ye düştü, 31 hastada TIMI akım skoru sıfırdan 3'e çıktı (% 56,3) ve 8 hastada bir birim, 9 hastada iki birim TIMI akım skorunda artış oldu. Bu sonuçlara göre yaklaşık % 57 hastada hiç akım olmayan koroner arterde TIMI 3 akım sağlanmış ve yaklaşık % 37 hastada suçlu lezyonda çeşitli derecelerde reperfüzyon sağlanmış oldu. Tablo-9'da girişim yapılan koroner arterde işlem öncesi ve işlem sonrası TIMI akım skorları ve işlem sonrası TIMI kare sayıları özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların OTH $8,2\pm 0,76$ bulundu. Başvuru anındaki OTH ile işlem sonrası dTKS arasında negatif bir korelasyon vardı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,57$), buna karşın başvuru anındaki OTH ile suçlu lezyona PTKA yapıldıktan sonraki TIMI akım skoru arasında negatif bir korelasyon vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038$).

Tablo-8 Lezyon dağılımları ve bu lezyonlara uygulanan işlemler

Hedef Lezyon	Lezyon Dağılımı	Stenoz Yüzdesi	Yalnız Balon	Direkt Stent	Balon+Stent
LAD	28	% 94 ± 6	1	13	24
CX	4	% 100	0	1	3
RCA	23	% 92 ± 7	0	3	21

Acil servise başvuru anındaki ağrı saati ile dTKS arasında doğru orantı mevcuttu. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,57$). Şekil-1'de OTH ile dTKS arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Yine başvuru anındaki ağrı saati ile OTH arasında negatif bir korelasyon vardı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,42$).

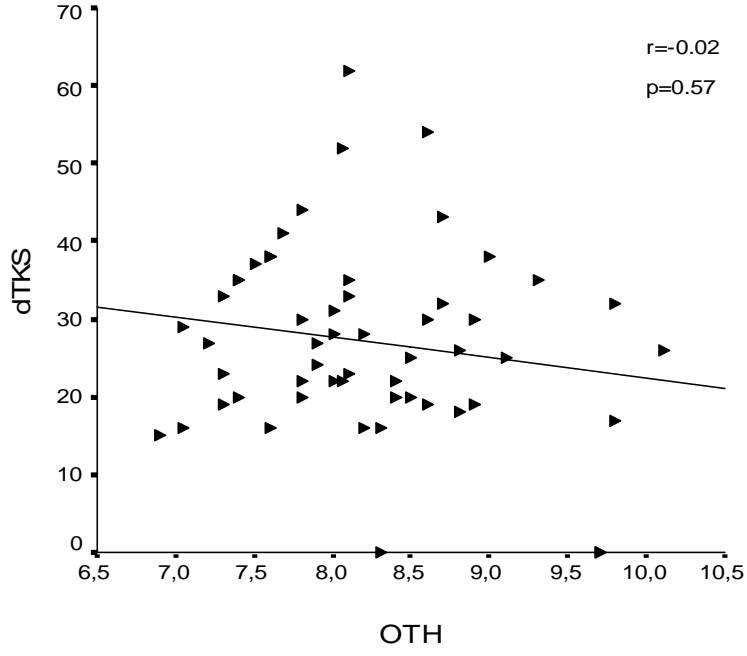
Hastalarda suçlu lezyonlarda 37 balon+stent, 17 lezyona direkt stent ve bir hastaya sadece balon yapıldı. Her iki grup arasında başvuru anındaki ağrının saati, beyaz küre, trombosit sayısı, kan glikoz düzeyi, OTH ve sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel arasında fark yoktu. Ancak balon+stent grubunda ilk dTFS 43 ± 16 iken direkt

stent grubunda 17 ± 21 ($p=0,021$). İşlem sonrası balon+stent kolunda dTFS $21,6\pm 12,6$ iken direkt stent kolunda $16,3\pm 6,6$ bulundu bu istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=5,3$). Risk faktörlerinde sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aile öyküsü, balon+stent yapılanlar ile direkt stent yapılanlar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, diyabetik hastaların % 72,3 balon+stent yapılırken % 27,3 direkt stent yapıldı. Diyabetik hastalarla OTH $8,1\pm 0,75$ iken diyabetik olmayanlarda $8,5\pm 0,71$ ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,1$).

Tablo-9 Anjiyoplasti öncesi ve sonrası TIMI akım skorları ve anjiyoplasti Sonrası TIMI kare sayısı

İşlem Öncesi TIMI Akım Skoru	LAD	CX	RCA
—TIMI 0 Akım	19 (%34,5)	3 (%5,4)	16 (%29)
—TIMI 1 Akım	5 (%9)	0	1 (%1,8)
—TIMI 2 Akım	2 (%3,6)	1 (%)	3 (%5,4)
—TIMI 3 Akım	2 (%3,6)	0	3 (%5,4)
İşlem Sonrası TIMI Akım Skoru			
—TIMI 0 Akım	0	0	0
—TIMI 1 Akım	3 (%5,4)	0	0
—TIMI 2 Akım	3 (%5,4)	1 (%1,8)	3 (%5,4)
—TIMI 3 Akım	22 (%40)	3 (%)	20 (%36,3)
İşlem Sonrası TIMI Kare Sayısı	32 ± 12	24 ± 8	$24,4\pm 14$

Şekil-1 OTH ile dTKS arasındaki korelasyon görülmektedir



5. TARTIŞMA

AMI'de en önemli strateji, erken dönemde reperfüzyonu maksimal düzeyde sağlamak ve bunu sürdürebilmektir. Böylece tehdit altındaki miyokard dokusu kurtarılabilir ve kalp fonksiyonlarının idamesi sağlanmış olur.

AMI'de reperfüzyon veya rekanalizasyonun sağlanması için trombolitik ilaçların klinik kullanıma girmesi ile yeni bir dönem başlamış. Ancak bu trombolitik ilaçların yeterli reperfüzyon sağlamaması ve başta kanama olmak üzere komplikasyonlarının sık olması nedeniyle yeni arayışlar devam etmiştir. Bu süreç, girişimsel kardiyoloji tekniklerinin gelişmesi ve kateter esasına dayalı reperfüzyon olan primer balon ve stent uygulaması ile yeni ufuklara açılmıştır. Son olarak bu dinamik süreç, ilaç kaplı stentlerin kullanılması ile devam etmektedir. Elbette bu sürecin hızlanmasında özellikle GP IIb/IIIa reseptör blokleri ve klopidogrel gibi yeni kuşak antitrombotik ilaçların katkısı büyüktür. Şu anda tartışılan ve üzerinde çalışmalar yapılan konu ise primer PTKA merkezlerine hastaların sevk edilmesi sırasında ve kapı-balon zamanına kadarki geçen sürede hastalara hangi farmakolojik tedavinin uygulanması gerektiğidir. Bu dönemde kaybolan zaman gelişmiş ülkelerdeki en donanımlı merkezlerde dahi azımsanmayacak kadar çoktur.

Tüm vasküler olaylarda olduğu gibi akut koroner sendromlarda da trombositler anahtar role sahiptir (76). Trombositler sağlam endotel varlığında inaktif durumda olup akım halindeki kan ile pasif olarak ve endotel hücreleri ile temas halinde dolaşırlar. Arteriyel hasar sonucu endotel damar duvarından ayrılır, trombositler buraya temas ederek kollajene, vWF ve fibrinojene özel reseptörleri ile (özellikle de glikoprotein Ib)

bağlanırlar. Trombositler, en önemlileri trombin ve kollagen olmak üzere değişik mediyatörler ile aktive olurlar (kollagen, tromboksan, seratonin, norepinefrin, adenozin difosfat, trombin). Ayrıca artmış sürtünme kuvveti (shear stres) gibi fiziksel uyarılar (örneğin ciddi koroner darlığın bulunduğu durumlar) trombosit aktivasyon ve agregasyonuna neden olur. Aktive olmuş trombositler subendoteliyal dokulara bağlanması yanı sıra granülleri yoğunlaşır ve çeşitli kemotaksinler, pıhtılaşma faktörleri, vazokonstriktör maddeler salgırlar. Bu sayede vazospazm, trombosit kümeleşmesinde artma ve trombin oluşması meydana gelir. Plak rüptürü sonrası, hasarlı bölgeye trombositlerin depolanmasının yanında, damar endotelinin yok olması sonucu damar yüzeyinde doku faktörünün salımı ile koagülasyon kaskat mekanizması aktive olarak hızla fibrin oluşması ve polimerizasyonu gerçekleşir. Fibrin varlığı trombositleri kuvvetli şekilde biri birine ve subendoteliyal dokulara bağlayarak trombüs oluşturur, böylece trombüs yüksek intravasküler basınç ve sürtünme kuvvetine karşı dirençli hale gelir.

OTH; trombosit büyüklüğünü gösterir. Yapılan çalışmalarda OTH'deki yükselme trombosit büyüklüğünde artış ile birlikte olup, büyük trombositler normal trombositler ile karşılaştırıldığında enzimatik ve metabolik olarak daha aktif durumda oldukları gösterilmiştir (77,78). Ayrıca hacmi artmış trombositler; daha yoğun granül içerip, kollajen ile daha çabuk aktive olan, fazla tromboksan B2 üreten, daha fazla seratonin ve beta-tromboglobulin salgılayan ve daha fazla GP Ib ve GPIIb-GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesine sahiptirler. Dolayısı ile trombositlerin hem subendoteliyal dokuya hem de biri birilerine bağlanma kapasitesi artmıştır (79–83). Akut vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri AMİ (20–24), akut serebral inme(25,26), geçici iskemik ataktır(27). Bu konu ile ilgili Yılmaz ve ark.(85) anterior AMİ geçiren, trombolitik tedavi uygulanmış ve takipte standart tedavi olarak aspirin, heparin almakta olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada sol ventrikülde mural trombüs olan ve olmayan hastaların OTH'sını karşılaştırdılar. Sol ventrikül içinde mural trombüs bulunan grupta OTH olmayanlara göre yüksekti. AMİ ile başvuran hastalarda Huczek ve ark.(86) yaptığı bir çalışmada, reperfüzyonu sağlamak için primer PTKA uygulanmış. Altı aylık takip süresince OTH $\geq 10,3$ olan hastalarda mortalite daha yüksekti. Martin ve ark.(84) AMİ geçiren ve yüksek OTH sahip olan hastaların iki yıllık takiplerinde, OTH yüksek olan grupta reinfarktüs ve ölüm gibi kötü klinik sonuçlar ile birlikte olduğunu

gösterdiler. Yine Yang ve ark.(89) kararlı ve kararsız angina pektoris olan hastalarda elektif şartlarda PTKA yaptıkları bu hastaların periprosedürel OTH ile takipte 6 aylık dönem içindeki restenoz arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Restenoz olan grupta OTH olmayanlara göre daha yüksekti.

Ortalama trombosit hacminin önemini ortaya koyan tüm bu çalışmalar ışığında ve trombositlerin AKS patofizyolojisindeki önemine binaen, biz bu çalışmamızda daha önce değerlendirilmeyen AMİ geçiren ve reperfüzyon tedavisi olarak primer PTKA uygulanan hastalarda, acil servise başvuru anındaki OTH ile PTKA sonrası koroner kan akımını gösteren dTKS veya TIMI akım skorunu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye çalıştık.

Koroner kan akımının ve doku reperfüzyonunun sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesinde birçok yöntemler (kontrast ekokardiyografi, magnetik rezonans görüntüleme, intrakoroner Doppler-guidewire) mevcuttur. Klinik pratikte en çok kullanılmakta olan iki yöntem vardır. İlki geleneksel TIMI akım skorlamasıdır. En önemli kısıtlayıcı özelliği gözlemciler arasında farklı değerlendirmelere yol açıyor olmasıdır. İkinci yöntem TIMI kare sayısı, diğer yöntemlere göre kullanımı daha kolay, ucuz, anjiyografi laboratuvarında uygulanabilen, kantitatif değerlendirme sağlayan bir yöntemdir.

Bizim çalışmamızdaki amacımız; perkütan yolla erken reperfüzyon sağlanan AMİ hastalardaki TIMI kare sayısını, dolayısı ile reperfüzyon sağlanmış damarda koroner kan akımını belirlemede OTH'nin bir öngördürücü olup olmadığını araştırmaktır. Başvuru anındaki OTH ile işlem sonrası dTKS arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan negatif bir korelasyon vardı. Buna karşın başvuru anındaki OTH ile suçlu lezyona PTKA yapıldıktan sonraki TIMI akım skoru arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptadık. Bu sonuçlar ışığında OTH, dTFS belirlemede anlamlı olmazken, TIMI akım skorunu belirlemede anlamlı bulundu. Ancak günümüzde TIMI akım skoru, kantitatif olmadığı için ve farklı kişiler arasında farklı sonuçların çıkabilmesi nedeni ile reperfüzyon akımını belirlemede yetersiz kabul edilmektedir.

Hastaların acil servise kabul edildikleri andaki ağrının saati ile dTKS arasında doğru orantı mevcuttu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, ağrı

süresi arttıkça reperfüzyon başarısı azalmaktaydı. Yine başvuru anındaki ağrı saati ile OTH arasında korelasyon saptanmadı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi. OTH özellikle AMİ'nin ilk saatlerinde başvuran hastalarda daha yüksek seviyelerde olup bu yükseklik ağrının 10.saatinden sonra azalmaya başlamıştı.

Diyabetik hastalarda kronik bir trombosit uyarılması olduğu bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamızda AMİ hastalarımızda diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (diyabetik OTH $8,1\pm 0,75$ iken diyabetik olmayanlar OTH $8,5\pm 0,71$, $p=0,1$). Diyabetik hastaların lezyonları daha çok % 100 olma eğilimindeyken bu fark diğer risk faktörlerinde bulunmadı.

Sonuç olarak AMİ de trombosit aktivasyonunun akut koroner hadisenin başlangıcında ve progresyonunda çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Ancak çalışmamızda primer anjiyoplasti sonrası TIMI kare sayısı ile trombosit aktivasyonunu indirekt olarak gösteren OTH arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bunun nedeni, çok değişkenli faktörlerin çalışma sonuçlarına etki edebilme olasılığıdır. Ancak akut koroner olaya neden olan plak morfolojisi, plak içeriği ve lezyon dağılımının bilinmemesi, intrakoroner trombüs yükünü belirleyen bir ölçümün yapılmamış olması ve trombosit aktivasyonunu gösteren diğer testlerin yapılmamış olması çalışmamızın başlıca kısıtlamalarıdır.

Trombosit aktivasyonunu göstermek için kullanılan OTH; pratik, ucuz ve hızla yapılabilen bir test olmasına karşın PTKA sonrası trombosit fonksiyonları ile reperfüzyon arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz kalmaktadır. Ancak OTH ile dTKS arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için trombosit aktivasyonunu gösteren daha duyarlı testlerin kullanıldığı ve intrakoroner trombüs yükünün de dikkate alındığı daha büyük kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Akut koroner sendromlar tüm dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortaliteye en fazla neden olmaktadır. Bu hastalardaki tedavi yaklaşımı, bir an önce infarktta sorumlu arterin reperfüze edilip miyokardiyal kan akımın sağlanması ve bunun devam ettirilmesidir. Günümüzde mevcut kılavuzlar AMİ’de koşullar uygunsa tüm hastalara perkütan girişimle reperfüzyon tedavisi önermektedir.

Trombositler AKS başlamasında ve progresyonunda hayati öneme sahiptir. OTH, trombosit büyüklüğünü, dolayısı ile aktivasyonunu gösteren bir parametre olduğunda. Biz bu çalışmamızda AMİ ile başvuran ve PTKA ile tedavi edilen hastalarda, koroner kan akımı ile OTH arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirdik. OTH ile TIMI akım skoru arasında anlamlı olarak negatif korelasyon bulduk. Ancak TIMI akım skorlaması kantitatif bir ölçüt olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle bizim asıl karşılaştırmamız OTH ile dTKS arasında oldu, ancak bu iki parametre arasında istatistiksel olarak bir korelasyon saptamadık. Trombosit aktivasyonu ile dTKS arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, OTH yanı sıra belki de daha duyarlı trombosit aktivasyon göstergesi olan testlerinin kullanıldığı ve intrakoroner trombus yükünün de dikkate alındığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: Akut koroner sendromlarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız, primer PTKA yapılan hastalarda anjiyoplasti sonrası işlem yapılan koroner arterde antegrad kan akımının derecesini gösteren TIMI kare sayısı ile acil servise başvuru anındaki OTH arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya AMİ tanısı ile primer PTKA yapılan, ortalama yaşları 50 ± 8 olan, 45 erkek ve 10 bayan, toplam 55 hasta alındı. Tüm hastalarda acil servise başvurdıkları andaki ağrının saati kaydedildi. OTH için kan alındı ve ayrıca risk faktörleri sorgulandı. Sine anjiyografik görüntülerinde TIMI akım skorunu ve TIMI Kare sayısı, OTH ve birbirinden haberi olmayan iki kardiyolog tarafından sayıldı.

Bulgular: Başvuru anındaki OTH ile işlem öncesi dTKS arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, başvuru anındaki OTH ile işlem sonraki TIMI akım skoru arasında negatif bir korelasyon saptandı.

Sonuç: OTH ölçümü pratik, ucuz ve hızla yapılabilen bir test olmasına rağmen PTKA sonrası trombosit fonksiyonları ile reperfüzyon arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz kalmaktadır.

Anahtar kelimeler: OTH, trombüs, dTKS

8. SUMMARY

Aim: It has been suggested that MPV is increased in ACS. The aim of this study was to investigate the relationship between MPV and TIMI frame count suggesting the degree of coronary blood flow in infarct related artery after PCI in patients presented with ACS to emergency department.

Materials and methods: A total of 55 patients undergoing PCI (45 men 10 women, mean 50 ± 8 years) was included to the study. Time of the angina was recorded in all patients. Blood samples were obtained for measurement of MPV and risk factors were questioned. Cine angiographic images were counted by two independent cardiologists who were unaware of TIMI flow score, TFC, and MPV.

Results: No statistical correlation was detected between cTFC counted before procedur and MPV measured at the time of presentation, whereas a statistically significant correlation was detected between cTFC counted after procedur and MPV measured at the time of presentation.

Conclusion: Although MPV measurment is a practical, cheap, and fast test it fails to suggest the relationship between platelet functions and reperfusion after PCI.

Key words: MPV, thrombus, cTFC

9. KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8–19.
2. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, American Heart Association, 1998.
3. Antman MA, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2001: 1114–1219.
4. De Wood MA. Direct PTCA versus intravenous t-PA in acute myocardial infarction. Results from a prospective randomized trial. In: *Proceeding from the Thrombolysis and Interventional Therapy in Acute Infarction Symposium VI*. Washington. George Washington University Press; 1990, 28.
5. Grines CL, Brown KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 673–679.
6. Zijlstra F, Jan De Boer MJ, Hoorntje KA, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 680–684.
7. Gibbons RJ, Holmes ZR, Reeder GS, et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 685–691.

8. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 22: 376–380.
9. Grinfeld L, Berrrocal B, Belardi J, et al. Fibrinolytics versus primary angioplasty in acute myocardial infarction (FAP) (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 908–912.
10. Zijlstra F, Beukema WP, van't Hof AWJ, et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 908–912.
11. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Sub study Investigators. A clinical trial comparing coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997; 336: 1621–1628.
12. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 605–611.
13. Garcia E, Elizaga J, Perez- Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 605–611.
14. Stone GW, O'Neill WW, Jones B, et al. The central unifying concept of TIMI–3 flow after primary PTCA and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction (abstract). *Circulation* 1996; 94(8, suppl I): I–515.
15. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: Report from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 640–646.
16. Reeder GS, Bailey KR, Gersh Bj, et al. Cost comparison of immediate angioplasty versus thrombolysis followed by conservative therapy for acute myocardial infarction: A randomized, prospective trial. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 5–12.
17. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278:2093–8.
18. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570–80.

19. Hamm CW, Heeschen C, Goldman B, et al. for the CAPTURE Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
20. Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. *Br Med J.* 1983; 287:456–459.
21. Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J.* 1983; 287:449–451.
22. Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost.* 1984; 52:167–171.
23. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulation in acute myocardial infarction: an investigation of their heterogeneity for smoking and infarct size and site. *Clin Sci.* 1985; 68:419–425.
24. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost.* 1988; 59:259–263.
25. Erasmo E, Alberti G, Celi FS, Romagnolie E, Veici E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med.* 1990; 227, 11–14.
26. Toghi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke.* 1991; 22:17–21.
27. Erasmo E, Acca M, Pisani D, Spagna G, Volpe M. Acute platelet changes in transient ischemic attacks and in stroke. In: Program and abstracts of the international stroke meeting; May 1993; Geneva, Switzerland. Abstract.
28. Davies ML, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction. Sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363–373.
29. Fuster ~Badimon L, Cohen M, ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213–1220.
30. Chandler AB, Stary He Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W et al. A definition of atherosclerotic lesions and a histological classification atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.

31. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 59: 2015- 2020.
32. Joseph G, Murphy. *Mayo Clinic Cardiology Review* second Edition; 907–19; 2001.
33. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*; 31:61; 1999.
34. Cohn JN: Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens*; 14:258S; 2001.
35. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T: Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 104:2673; 2001.
36. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary; artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992 326: 242–50, 310–18.
37. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
38. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: o comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 20: 1262–75.
39. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coroner syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
40. Burke APFA, Tang al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997 336: 1276–82.
41. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
42. Farb ABA, Tang al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354–63.
43. Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G. Plaque erosion is o major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269–72.
44. Moreno PR, Faik E, Palacios IF, Neweli JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture *Circulation* 1994; 90: 775–8.

45. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–50.
46. Toschi VGR, Lettino M, Fallon JT. Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. *Circulation* 1997; 95: 594–9.
47. Willerson JT, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198–205.
48. Ernesto L. Beyond Blood Pressure: The Endothelium and Atherosclerosis Progression. *American Journal of Hypertension*. 2002; 15:115–122.
49. Zeiher A, Goebel H, Sehaehinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active atherosclerotic plaque: A clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995; 91:941–947.
50. Rentrop KP, Blanke H, Karsch CR, et al. Initial experience with trans-luminal recanalisation of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction: comparison with conventionally treated patients, *Clin Cardiol*. 1979; 2: 92–105.
51. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361, 13–20.
52. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804–47.
53. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:890–911.
54. Lange RA, Hillis LD, Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 1996; 335: 1311–1315.

55. Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314: 812–818.
56. Sigward U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med* 1987; 316: 701–706.
57. Steinhubl SR, Topol EJ. Stenting in Acute Myocardial Infarction. In: Topol EJ(ed). *Acute Coronary Syndromes*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker: 373–390.
58. Serruys PW, yan Hout B, Bonnier H et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673–81.
59. Marks AR. Sirolimus for the prevention of in-stent restenosis in a coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1307–1309.
60. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 704–708.
61. Battler A. European Heart Survey of Acute Coronary syndromes. *Eur Hear J* 2002; 23: 1190–201.
62. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003; 108: 2851–2856.
63. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet*. 2002; 360: 825–829.
64. Boersma E, Maas AC, Deekers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996; 348: 771–775.
65. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 991–997. TIMI Study.
66. Dauennan HL, Sobel BE. Synergistic treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalisation. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 646-651.

67. Elliott M, Antman, Frans Van de Werf, Pharmacoinvasive Therapy The Future of Treatment for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004; 109:2480–2486.
68. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left Ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44–51.
69. Vanderschueren S, Van De Werf F. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The open artery and tissue reperfusion. In: Topol EJ. *Acute Coronary Syndromes* New York, Marcel Dekker: 173–191.
70. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery potency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary arteries) Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–1622.
71. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR JR, et al. Link between angiographic sub study and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1923–1928.
72. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary potency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 8: 1–8.
73. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vague WK, Perry JM, Virmani R, Friesinger GC. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 1256–1262.
74. Bogaert J, Maes A, Van de Werf F, et al. Functional recovery of subepicardial myocardial tissue in myocardial infarction after successful reperfusion. *Circulation* 1999; 99: 36–43.
75. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al for the TIMI-4 Study Group. TIMI frame count a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879–888.
76. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med*. 1986; 314:488–500.

77. Corash L, Chen HY, Levin J et al. Regulation of thrombopoiesis effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987; 70: 177–85.
78. Butkiewicz A, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J: Betathromboglobulin and platelets in unstable angina. *Cardiol Pol* 2003; 58: 449–55.
79. Braunwald E: Unstable angina. A classification. *Circulation*, 1989; 80: 410–14.
80. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, Marco JP, Paulus WJ. *Cardiology*. Elsevier Science, 2001; 13, 1–13.19.
81. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18: 499–502.
82. International Council for Standardization in Hematology. Recommendations of the International Council for Standardization in Hematology for Ethylenediaminetetra-Acetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. International Council for Standardization in Hematology. Expert Panel of Cytometri. *Am J Clin Pathol*, 1993; 100: 371–72.
83. Threatte GA: Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*, 1993; 13: 937–50.
84. Martin J, Bark PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991; 338:1409–1411.
85. Yilmaz M B, Ozeke O, Akin Y, Guray U, Biyikoglu SF, Kisacik HL, Korkmaz S. Platelet aggregation in left ventricular thrombus formation after acute anterior myocardial infarction: mean platelet volume. *International Journal of Cardiology* 90 (2003) 123–125.
86. Huczek Z, Kochman J, Krzysztof J, Grzegorz J. Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46:284–290.
87. Kiliçli-Çamur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit*, 2005; 11(8): CR387–392.

88. Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet Size in Stroke Patients. *Stroke*. 1995; 26:995–999.
89. Alexander Yang, Luciano Pizzulli, Berndt Lüderitz. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thrombosis Research* 2005; 49, 1–7.
90. Paul F, Jason Y, Stephen C, Jeremy J, Steve G, Jack G. Chronic expression of platelet adhesion proteins is associated with severe ischemic heart disease in type 2 diabetic patients Chronic platelet activation in diabetic heart patients. 2003; 17:269–278.
91. Konijnenberg A, Joris AM, Ben W, Marianne CL, Lazarov R, Otto P, Boer K, Sturk A. Can flow cytometric detection of platelet activation early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177:434–442.
92. Faustini M, Bronzo V, Maffeo G, Russo V, Munari E, Vigo D. Reference Intervals and Age-related Changes for Platelet Count, Mean Platelet Volume and Plateletcrit in Healthy Pre-weaning Piglets in Italy. *J. Vet. Med. A* 50, 466–469 (2003).
93. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "noreflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54, 1496–1508.
94. Alien DM, Chen L, Seaber AV, et al. Path physiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle. *Clin Orthop* 1995; 314:122–133.
95. Ito H, Iwakura K, Takiuchi S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:1269–75.
96. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89:2514–18.
97. Ellis SG, Popma SJ, Buchbinder M, et al. Relation of clinical presentation, stenosis morphology, and operator technique to the procedural results.
98. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, et al. No- reflow after percutaneous coronary intervention. Clinical and angiographic characteristics, treatment and outcome. *Am J Cardio* 1995; 75:778–82.

99. Rochitte CE, Uma JA, Bluemke DA, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98,1006–14.
100. Iwakura K, Ito H, Nishikawa N, et al. Early temporal changes in coronary flow velocity patterns in patients with acute myocardial infarction demonstrating the "no-reflow" phenomenon. *Am J CardioI*1999;84.415–19.
101. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93: 1993–9.
102. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, et al. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of post ischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1846–61.
103. Przyklenk K, Kloner RA. "Reperfusion injury" by oxygen-derived free radicals? Effect of superoxide dismutase plus catalase, given at the time of reperfusion, on myocardial infarct size, contractile function, coronary microvasculature, and regional myocardial blood flow. *Circ Res.* 1989; 64.86–96.
104. Richard V, Kaeffer N, Tron C, et al. Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation* 1994; 89, 1254–61.
105. Kir-Young Kim, Kyu-Earn Kim and Kee Hyick Kim. Mean Platelet Volume in the Normal State and in Various Clinical Disorders. *Yonsei Medical Journal* 1986; 27.219–226.
106. Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract.* 2005, 59, 8, 981–982.