

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

**PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN AKUT KORONER  
SENDROM HASTALARINDA HEMOGLOBİN A1C DÜZEYİNİN  
MİYOKARD HASARLANMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ONUR ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**YARD. DOÇ.DR. YALIN TOLGA YAYLALI**

**DENİZLİ – 2011**

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

**PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN AKUT KORONER  
SENDROM HASTALARINDA HEMOGLOBİN A1C DÜZEYİNİN  
MİYOKARD HASARLANMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ONUR ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**YARD. DOÇ.DR. YALIN TOLGA YAYLALI**

**DENİZLİ – 2011**

**Yard.Doç.Dr Yalın Tolga YAYLALI danışmanlığında Dr. Onur ASLAN tarafından yapılan “Perkütan Koroner Girişim Uygulanan Akut Koroner Sendrom Hastalarında Hemoglobin A1c Düzeyinin Miyokard Hasarlanması Üzerine Etkisinin Araştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**BAŞKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

...../...../.....

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI**

## TEŐEKKÖR

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitiminin boyunca bana her konuda desteğini esirgemeyen tez hocam Yard.Doç.Dr. Yalın Tolga YAYLALI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili Eşim ve tüm aileme teşekkür ederim.

Yine kardioloji ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini samimi ve içten duygularla paylaşan Prof.Dr. Asuman KAFTAN, Prof.Dr. Mustafa KILIÇ, Prof.Dr. Dursun DURSUNOĞLU, Doç.Dr. Halil TANRIVERDİ, Yard.Doç.Dr. İbrahim SUSAM hocalarıma, verdiği emekten dolayı Araş.Gör.Dr. Burcu ULUDAĞ'a teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ATEROSKLERoz VE HASSAS PLAK.....	3
Lipid kor oluşumu.....	3
Damar duvarında inflamasyon.....	6
Fibröz başlık incelmesi.....	7
AKUT KORONER SENDROM.....	8
Akut koroner sendromların görülme sıklığı.....	9
Akut koroner sendrom risk faktörleri.....	9
Akut koroner sendrom patofizyolojisi.....	10
ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ.....	12
Klinik/Anamnez.....	12
Fizik muayene.....	12
Elektrokardiyografi.....	13
Laboratuar.....	13
ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisi.....	15
Primer perkütan koroner anjiyoplasti.....	16
Kurtarıcı perkütan girişim.....	16
Reperfüzyon patofizyolojisi.....	17
Reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi.....	18

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS.....	18
Epidemiyoloji.....	19
Tanı kriterleri.....	20
Patofizyoloji.....	20
Klinik bulgular.....	21
Diyabetes mellitusun komplikasyonları.....	21
DİYABETES MELLİTUSUN ATEROGENEZDEKİ ETKİSİ.....	21
Uzun süreli hiperglisemi ve protein glikasyonu.....	22
Lipoprotein immun komplekslerin oluşumu.....	22
Diyabetiklerde apolipoproteinler.....	23
Diyabetiklerde LDL kolesterol artışı ve ateroskleroz.....	23
Diyabetiklerde HDL kolesterol ve ateroskleroz.....	24
GLİKEPROTEİNLER.....	24
Glikehemoglobinler.....	24
Klinik kullanım önerileri.....	25
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
HASTA GRUBU.....	26
ANJİYOGRFİK DEĞERLENDİRME.....	27
ST Segment rezolüsyon analizi.....	27
BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	27
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	28
<b>BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
KLİNİK ÖZELLİKLER.....	29
BAŞVURU SIRASINDA MEDİKAL TEDAVİ KULLANIMI.....	31
BAŞVURU SIRASINDA SEMPTOM VE MUAYENE BULGULARI..	32
ELEKTROKARDİYOGRFİK DEĞERLENDİRME VE MİYOKARD İNFAKTÜSÜ LOKALİZASYON BULGULARI.....	34
KREATİNİN DEĞERLERİ.....	35
PİK KÜTLE CK-MB DÜZEYLERİ.....	36

TROPONİN TAKİBİ.....	36
TAKİP.....	37
KORONER KOLLATERAL AKIM DEĞERLENDİRMESİ.....	38
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>39</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>54</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>56</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ.....</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1.</b> Akut koroner sendromlar.....	8
<b>Tablo 2.</b> Ateroskleroz risk faktörleri.....	9
<b>Tablo 3.</b> Kardiyak enzim yükselme, pik yapma ve normale dönme süreleri...	14
<b>Tablo 3.</b> Devamı.....	14
<b>Tablo 4.</b> Troponini yükselten akut koroner sendrom dışı sebepler.....	14
<b>Tablo 5.</b> Reperfüzyon hasar mekanizmaları.....	17
<b>Tablo 6.</b> TIMI akım sınıflaması.....	18
<b>Tablo 7.</b> MPG sınıflaması.....	18
<b>Tablo 8.</b> DM tanı kriterleri.....	20
<b>Tablo 9.</b> Diyabetes Mellitus komplikasyonları.....	21
<b>Tablo 10.</b> Grupların temel özellikleri.....	29
<b>Tablo 11.</b> Hastaların sosyal güvenlik kurum bilgileri.....	30
<b>Tablo 12.</b> Grupların klinik özellikleri.....	31
<b>Tablo 12</b> Devamı.....	32
<b>Tablo 13.</b> Başvuru sırasında medikal tedavi kullanımı.....	32
<b>Tablo 14.</b> Başvuru semptomu ve başvuru sırasındaki Killip sınıfı.....	33
<b>Tablo 15.</b> Başvuru sırasında sistolik kan basıncı ve kalp hızı.....	33
<b>Tablo 16.</b> EKG’de ST segment elevasyonu.....	35
<b>Tablo 17.</b> Miyokard infarktüsü lokalizasyonu.....	35
<b>Tablo 18.</b> Semptom ortaya çıkışından başvuruya kadar geçen zaman.....	35
<b>Tablo 19.</b> Kreatinin ve pik CKMB düzeyleri.....	36
<b>Tablo 20.</b> Troponin düzeyleri.....	37
<b>Tablo 21.</b> Hastanede yatış boyunca görülen istenmeyen klinik olaylar.....	38
<b>Tablo 22.</b> Koroner kollateral akım değerlendirmesi.....	38



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Adezyon moleküllerinin inhibisyonu .....	5
<b>Şekil 2.</b> Ateroskleroz gelişimi.....	11
<b>Şekil 3.</b> ST segment yükseklik şekillerinin şematik görünümü.....	13
<b>Şekil 4.</b> Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler ve dünyadaki Tip 2 Diyabetlilerin yıllara ve yaş gruplarına göre tahmini dağılımı.....	19

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AKS:</b>	Akut Koroner Sendrom
<b>LDL:</b>	Düşük yoğunluklu lipoprotein – <i>Low density lipoprotein</i>
<b>NO:</b>	Nitrik oksit
<b>PGI2:</b>	Prostaglandin I2
<b>EDHF:</b>	Endotelin aracılı hipertrofik faktör - <i>Endotelin derived hypertrophic factor</i>
<b>cAMP:</b>	Siklik adenzin monofosfat
<b>cGMP:</b>	Siklik guanozin monofosfat
<b>TXA2:</b>	Tromboxan A2
<b>PAF:</b>	Platelet aktive edici faktör
<b>ROP:</b>	Reaktif oksijen partikülleri
<b>5-HT:</b>	5 hidroksi triptamin
<b>MCP 1:</b>	Monosit kemotaktik protein 1
<b>HDL:</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein – <i>High density lipoprotein</i>
<b>LCAT:</b>	Lesitin kolesterol açıl transferaz
<b>CETP:</b>	Kolesterol ester transfer protein
<b>PDGF:</b>	<i>Platelet derivated growth factor</i>
<b>ILGF:</b>	<i>Insulin like growth factor</i>
<b>STYO:</b>	ST yükselmesi olmayan
<b>AKS:</b>	Akut koroner sendrom
<b>UP:</b>	Unstabil angina pectoris
<b>STY:</b>	ST yükselmeli
<b>Mİ:</b>	Miyokard infarktüsü
<b>KAH:</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KAG:</b>	Koroner Anjiyografi
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>LDH:</b>	Laktat dehidrogenaz

<b>CK:</b>	Kreatin kinaz
<b>CKMB:</b>	Kreatin kinaz miyokardiyal band
<b>TnT:</b>	Troponin T
<b>TnI:</b>	Troponin I
<b>PKG:</b>	Perkütan koroner girişim
<b>DM:</b>	Diyabetes mellitus
<b>HbA1c:</b>	Hemoglobin A1c
<b>GHb:</b>	Glikehemoglobin
<b>WHO:</b>	<i>World health organization</i>
<b>NGSP:</b>	<i>National glycohemoglobin standardization program</i>
<b>MODY:</b>	<i>Maturity onset diabetes of the young</i>
<b>CSF:</b>	Koloni stimulan faktör
<b>ApoLpa:</b>	Apolipoprotein a
<b>Fc:</b>	<i>Fragment Crystallizable</i>
<b>VLDL:</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein – <i>Very low density lipoprotein</i>
<b>LPL:</b>	Lipoprotein lipaz
<b>BMI:</b>	Vücut kitle indeksi – <i>Body mass index</i>
<b>SGK:</b>	Sosyal güvenlik kurumu
<b>ES:</b>	Emekli sandığı
<b>SSK:</b>	Sosyal sigortalar kurumu
<b>Bağkur:</b>	Bağımsız çalışanlar sosyal sigortalar kurumu
<b>SVH:</b>	Serebrovasküler hastalık
<b>KOAH:</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KABG:</b>	Koroner arter bypas greft
<b>KBY:</b>	Kronik böbrek yetmezliği
<b>ABY:</b>	Akut böbrek yetmezliği
<b>RAAS:</b>	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
<b>SKB:</b>	Sistolik kan basıncı

**KH:** Kalp hızı  
**ACCORD:** *Action to control cardiovascular risk in diabetes*  
**UKPDS:** *United Kingdom prospective diabetes study*  
**VADT:** *Veterans affairs diabetes trial*

## GİRİŞ

Akut koroner sendrom, iskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. Bir başka deyişle koroner kan akımının azalması sonucu miyokardiyal iskeminin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade etmektedir. Yılda bir milyon Amerikalı akut miyokard infarktüsüne (AMI) maruz kalmaktadır. Avrupa genelinde ise yıllık AKS görülme sıklığı 1/80-1/170 arasında değişmektedir. Ülkemizde ise her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Çalışma hastalarımızı oluşturan ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü ise tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki önde gelen ölüm nedenidir. Ortalama mortalitesi yaklaşık olarak %45'dir. Bununla birlikte ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde mevcut en iyi tedavi primer perkütan koroner girişim olarak kabul edilmektedir (1).

Diyabetes mellitus insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci nedeniyle oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında anormallikler ve bunlara eşlik eden klinik ve biyokimyasal bulgularla karakterize kronik bir hastalıktır. TURDEP I ve II çalışmalarında giderek artan insidans ve diyabet epidemisi vurgulanmıştır (2,3,4).

Diyabetes mellitus koroner arter hastalığı eşdeğer klinik durum olarak kabul edilmektedir. Diyabetik hastaların büyük bir kısmında zaman içinde çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonların kesin nedeni bilinmemekle birlikte muhtemelen birçok faktör etkili olmaktadır (5). Komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olarak iki grupta incelenir (6). Kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm oranı diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında diyabetiklerde 2-4 kat daha fazla, morbidite de daha yüksektir. Diyabetli hastalarda ölümlerin %70-80'i kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Koroner arter hastalığı diyabetik hastalarda, mortalite ve morbidite açısından en sık karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyondur (7). Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridir (8). Fakat makrovasküler

komplasyonların diyabet süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir (9,10).

Hemoglobin A1c uzun dönemli glisemik kontrolün yansımasıdır ve akut streslerden daha az düzeyde etkilenir. Bu nedenle HbA1c düzeyleri kronik glukoz kontrolü ve hastalık sonuçları arasındaki ilişki açısından daha doğru bir bakış açısı sağlayabilir. Ne var ki; HbA1c ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda düşük A1c düzeyleri ve mortalite arasındaki ilişki açıkça ortaya konulmamıştır (11,12). Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada glisemik kontrol ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve korele olduğu sonucuna varılmıştır (13). Bu çalışmalarda akut dönem sonuçlarından ziyade uzun dönem mortaliteler ve istenmeyen kardiyak olaylar ön planda değerlendirilmiştir.

Koroner arter hastalığı tartışılmaz bir risk faktörü haline gelen diyabette kardiyovasküler mortalite ve morbidite yüksek seyretmeye devam etmektedir. Uzun dönemli sonuçları araştırmalara sık sık konu olurken akut dönemde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Miyokard hasarını tespit edebilmek amacıyla spesifik kardiyak enzim takipleri yapılmaktadır. Bu enzimler spesifitelerine göre Troponin, kreatin kinaz miyokardiyal band (CKMB) ve miyoglobin olarak sıralanabilir. Bu takipler infarkt boyutu ile yakından ilişkilidir (14).

Bu çalışmada amacımız; diyabetik akut koroner sendrom hastalarında kötü glisemik kontrolün akut dönemde miyokard hasarlanması üzerine etkisini araştırmaktır. Yapılan pek çok çalışmanın aksine uzun dönem sonuçlarını değil akut dönemdeki etkileri göz önüne sermek amaçlanmıştır. Kardiyak hasarlanma belirteçleri olan Troponin ve kreatin kinaz miyokardiyal band düzeylerinin yakın takibi ve anjiyografik analizler ile bu etkinin ortaya konulması planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### ATEROSKLEROZ VE HASSAS PLAK

Lipid düşürücü ilaç çalışmaları kardiyak olaylarda dramatik düşüşler bildirirse de kaynaklardan elde edilen kanıtların çoğunda ve klinik çalışma sonuçlarında aterogenezin serum lipidlerinin yükselmesinden daha karmaşık bir süreç olduğu görülür. Kronik semptomlarla başvuran hastalarda aterom plaklarının düzgün yüzeye sahip olduğu görülürken, kararsız anginası olan hastalarda endotel yüzeyi çatlamış, trombüs ile komplike olmuş plaklar gösterildi (15,16).

1990'lı yıllarda vasküler patologlar duyarlı plaklarda 3 karakteristik histolojik özelliği belirlemiştir; büyük bir lipid kor, inflamasyon hücreleri birikimi ve ince fibröz başlık (17). Kararlı ve duyarlı plaklar arasında hem lipid kor genişliği hem de makrofaj hacminde şaşılacak farklılıklar mevcut olduğu saptanmıştır. Felton ve arkadaşları 334 insanda aort plaklarını incelemiştir. Çatlamış plaklara sahip aortlarda, duyarlı lezyonlarda kararlı ateromlara göre 4 kat fazla lipid, 8 kat fazla makrofaj alanı ve üçte bir kalınlıkta fibröz başlık göstermişlerdir (18).

### Lipid kor oluşumu

Endotel aktivasyonu aterom plağının oluşumu ve çatlamasına kadar olan süreçte başlangıç noktasıdır. Endotel hücrelerinin aktivatörleri denince hiperkolesterolemi, sigara ve hipertansiyonu içeren geleneksel koroner kalp hastalığı risk faktörleri akla gelir. Fakat daha az hatırlanan homosistinemi, immün kompleksler ve infeksiyöz ajanlar da endoteli aktive edebilirler (19,20). Örneğin yağlı bir yemek sonrası 4 saat içinde vasküler reaktivite artar (21). Kronik düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düşürücü tedavi vasküler reaktiviteyi iyileştirir (22).

'*Vasomotion*' diye de adlandırılan vasküler reaktivite, damarların spontan ve sürekli olarak vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yapmaları demektir. Vazodilatasyon Nitrik oksid (NO), Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ve Endotelin Aracılı Hipertrofik Faktör (EDHF - *Endotelin Derived Hypertrophic Factor*), siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofostat (cGMP) üzerinden,

vazokonstriksiyon ise endotelin, anjiyotensin II, Tromboksan A2(TXA2), platelet aktive edici faktör (PAF), Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP),5-Hidroksi Triptamin (5-HT) ve Norepinefrin (NE) etkisi ile gerçekleşir. Endotel hücre aktivasyonu ile lökosit adezyon molekülleri ve selektin reseptörlerinde artış olur. Bu cevap kan damarlarının dallanma bölgelerinde biraz daha baskındır, bu bölgelerde normal laminar akımın kaybı adezyon moleküllerini baskılayan endotel kaynaklı nitrik oksitin üretiminde azalmaya yol açar (22-24). Lökositler endotel duvarında selektin ailesi moleküller ve reseptörler ile etkileşerek yuvarlanmaya başlarlar. Endotelyal 'gap junction' lar vasıtası ile ekstravasküler alana geçmeden önce (diapedez), endotelyal yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Adezyon büyük oranda lökositlerin hücre yüzeylerinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan endotelyal adezyon moleküllerince düzenlenir. Bu moleküllerden intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) çeşitli sitokinlerle endotelde çoğalırlar. Daha sonra endotel hücreleri arasından geçiş olur (transmigasyon). Bu geçişi monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve diğer kemotaktikler kolaylaştırırlar (25).

Aterom plağı oluşumu başlangıcında yuvarlanma ve adezyon safhasının önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Genetiği değiştirilmiş fare deneylerinde, endotelyal selektinler ve trombositten yoksun hayvanlarda plakların %40 daha küçük olduğu görülmüştür (26). Adezyon kuvvet molekülü ve selektin üretimi plaklarda normal damar endoteline göre 2 kat fazladır (27). Serum adezyon molekül konsantrasyonu ile karotis intima kalınlığının doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (28).

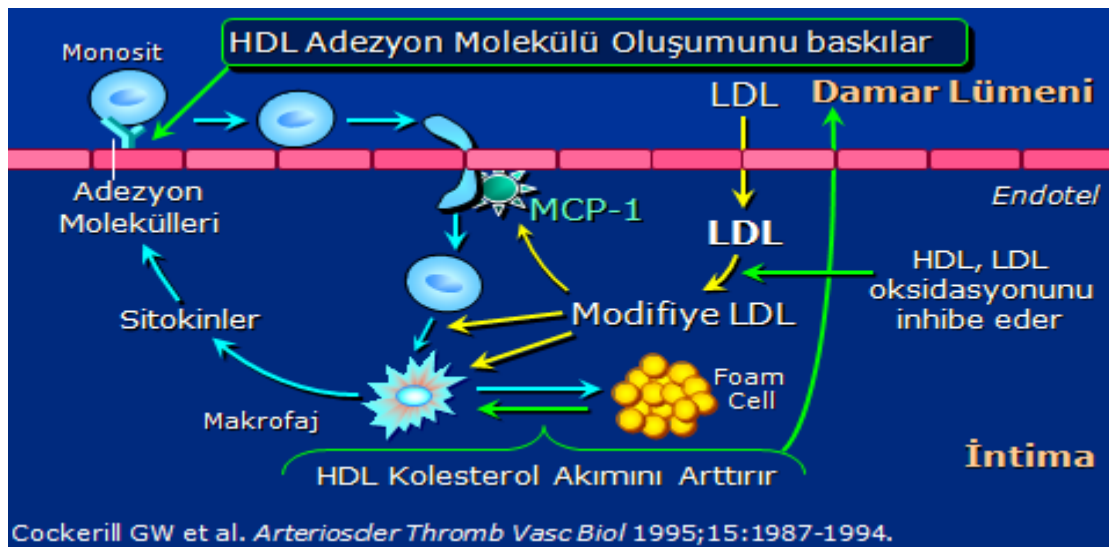
LDL apolipoprotein B'ye bağlanarak damar duvarına geçer ve lokal inflamasyon ürünü serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilir. Bir çalışmada, aterosklerotik lezyonlarda ve insan plazmasında okside LDL' ye karşı antikolar bulunmuştur (29). Ayrıca Hasegawa ve arkadaşları plazmada okside LDL düzeyinin yaşla artış gösterdiğini ve ateroskleroza olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla okside LDL olduğunu göstermişlerdir (30). LDL nin oksidasyonu poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlar (31,32). Okside olmuş lipidler LDL reseptörlerince tanınmazlar fakat damar duvarına geçiş yapan monositlerin çöpçü (scavenger) reseptörlerince tanınırlar. Sonuç olarak monositler kolesterolü fagosite



ederek doku makrofajlarına dönüşürler. Lipid ile dolu bu hücrelere köpük hücreleri (foam cells) adı verilir. Zamanla bu hücrelerin ölümü ile aterom plağı serbest kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin hale gelir.

Damar duvarında lipid birikimi tek taraflı değildir. Kolesterolün damar duvarı dışına ters transportu ile dengelenir. Bu olayda lipoprotein taşıyıcılar ve transport proteinleri rol alır. Ters transport kolesterolün hücre membranından dokular arasındaki sıvıya fosfolipid kabul eden parçacıklara geçişi ile başlar. Bunların en önemlisi karaciğer kaynaklı, fosfolipid ve apo A-1 den oluşan yeni HDL (nascent HDL) parçacıklarıdır. Yeni HDL içindeki serbest kolesterol, lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) enzimi tarafından kolesterol esterine çevrilir. Kolesterol Ester Transfer protein (CETP ) kolesterol esterlerini trigliserid ile değiştirerek HDL nin kolesterol yükü azaltılır. Daha sonra kolesterol karaciğere taşınır ve safraya salınır. Serum LDL düzeyinin artması ile ters kolesterol taşınmasında kompensatuar artış olur. Bir çalışmada del la Llera Moya plazma LDL'si yüksek hastalarda ters kolesterol transportunun %30 daha fazla olduğunu bulmuştur (32). Diğer taraftan plazma HDL konsantrasyonu ile ters kolesterol transportu düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktur. Ayrıca HDL nin adezyon moleküllerini inhibe etmesi, antioksidan özellikleri ve matriks metalloproteinazlarını bloke etmesi gibi antiaterojenik özellikleri de vardır (33) (Şekil 1).

**Şekil 1.** Adezyon moleküllerinin inhibisyonu (34).



Lipid birikimi ters kolesterol transportunu aştığı zaman, lipid kor genişlemeye başlar ve duyarlı plak oluşumundaki ilk aşama başlamış olur. Lipid korun genişlemesi ile damar duvarı dışı doğru genişlemeye başlar. Bu olayın klinik önemi vardır. Rüptür öncesi ve sonrası yapılan seri anjiyografik çalışmalarda hastaların yarısında büyük lipid kora sahip duyarlı plakların rüptür öncesi koroner kan akımını kısıtlamadığı görülmüştür. Duyarlı lezyonlar ciddi stenoz oluşturmazken anjiyografik olarak ciddi stenoz yapan lezyonlar genellikle stabildir (35).

### **Damar duvarında inflamasyon**

Okside LDL ve diğer pro-oksidan stimulanlar ile aktive olan doku makrofajları sitokinler üreterek inflamasyonun başlamasını ve devamlılığını sağlarlar (36,37). Endotel hücreleri ve inflamasyon hücreleri çeşitli sitokinler ile birbirlerini uyarmaya devam ederler. Mast hücreleri hacimlerini 15 kat artırır ve Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-alfa) pozitif olurlar. Endotel hücre aktivasyonunu ateşlemeye devam ederler (38,39). Düz kas hücreleri değişerek ekstrasellüler matriks proteinleri salgılamaya başlar. Aynı hücreler fibröz başlığı oluşturan kollajeni üretirler (40). Stabilize edici etkileri vardır ama bölgede bulunan T lenfositler de interferon gama üretimi ile ekstrasellüler matriks yapımını baskılamaya çalışırlar (41). Özetleyecek olursak; inflamasyon sitokinlerinin büyük kısmı duyarlı plaklarda belirlenmiştir (42-45). Koloni stimüle edici faktörler makrofaj çoğalmasını tetikler ve interferon gamma düz kas hücre çoğalmasını inhibe eder (46). Platelet derived growth factor (PDGF) ve insulin-like growth factor (ILGF) gibi başlık oluşumu ve stabilizasyonu arttıran sitokinler de salınır (47). Fakat duyarlı plaklarda denge kollajen yapımından çok yıkımdan yanadır. İnflamasyon sitokinlerinin etkisi ile duyarlı plakta birikimin artması plak ısısının artmasına neden olur. Örnek verecek olursak bir çalışmada kararsız anjinalı hastalarda olaydan sorumlu plak ısısı kararlı anginası olanlardan 0.6 santigrad derece daha fazla, miyokard infarktüsü olanlarda ise 1.0 santigrad derece daha fazla bulunmuştur (48). Plakta lokal ısı artışı dolaşım sistemindeki adezyon molekülleri, sitokinler ve plazma C-reaktif protein (CRP) düzeyiyle de ilişkilidir (49). Kronik enfeksiyonlar ve artmış CRP düzeyleri yeni aterom plağı oluşma riskini 5 kat arttırırlar (50).

### **Fibröz başlık incelmesi**

Lipid koru çevreleyen fibröz başlığın sağlamlığını konnektif bağ dokusu ile doku sentezi ve yıkımı arasındaki denge belirler. Düz kas hücrelerinden salınan ekstrasellüler matriks proteinleri başlığın direncinde rol oynarlar. Aktive olmuş inflamasyon hücreleri (makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücreleri) ise sitokinlerle düz kas hücrelerini inhibe ederler (51). Makrofajlardan salınan metalloproteinazlar kollajen yıkımının baş aktörleridir (52). Bir çalışmada duyarlı plaklardaki makrofaj yoğunluğunun fibröz başlığın mekanik direncinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Makrofajlardaki okside LDL'ler metalloproteinazların üretimini 2 kat arttırırken plazma LDL düzeyine herhangi bir etkisi yoktur (54). Metalloproteinaz üretimi TNF-alfa ve interlökin-1 (IL-1) ile de artar (55,56). Plak duyarlılığının artmasında metalloproteinaz üretimini arttıran plazmin, klamidya ısı şok proteini ve oksijen radikallerinin de etkileri vardır (57,58). T-lenfositlerden salınan interferon gama düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar (59,60).

Wallner ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlı plaklarda normal damar duvarında olmayan tenascin-c isimli hücreler arası proteinin makrofajlarca salgılandığı görülmüştür (60-62). Tenascin metalloproteinaz salınımını stimule ederek düz kas hücrelerinde apoptozu tetikler. Fibröz başlık erozyonu plak rüptürüne sebep olur ve doku faktörü salınımı ile trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu tetiklenir. Plak rüptürü sıklıkla plak omzunda gelişir, bu bölgede makrofajlar ve T-lenfositler yoğunlukta iken düz kas hücreleri az bulunur (63). İlginç olarak duyarlı plaklarda doku faktörü miktarı stabil plaklardan iki kat fazladır ve makrofaj volümü ile doğru orantılıdır (64). Bu olay inflamatuvar yanıt ile plak rüptürü ve koroner tromboz arasındaki son bağlantıyı oluşturur. Büyük lipid kor oluşumu LDL nin damar duvarına geçişi ile başlar. Çeşitli risk faktörlerinin etkisi ile gelişen kronik sistemik veya lokal vasküler inflamasyon endoteli aktive eder. Aktive endotel hücreleri monositlerin damar duvarına geçişini başlatırlar. Damar duvarına geçen monositler oksidatif stres ürünü okside LDL ile karşılaşır ve fagosite ederek subendotelyal dokuda doku makrofajlarına dönüşürler. Daha sonra lipid fagosite eden makrofajların ölümü ile büyük nekrotik lipid kor oluşur. Sitokinlerin etkileri ile hücreler aktive olur ve duyarlı plaktaki inflamasyon hücrelerinin artışı sağlanır. Ekstrasellüler matriksin proteazlar ile yıkımı ile duyarlı plağın üçüncü karakteristik

oluşumu, incelmış fibröz başlık oluşmuş olur. Aynı zamanda kollajen üretimi sitokinlerin düz kas hücrelerini baskılaması ile azalır ve düz kas hücresi ölümü tetiklenir. Son olarak fibröz başlık sıklıkla omuz bölgesinden olmak üzere rüptüre olur ve protrombotik doku faktörü ve kollajen dolaşıma salınır. Plak erozyonu, plak yırtılması olmadan koroner tromboz oluşturabilen bir diğer nedendir. Bayanlarda erkeklere nazaran daha sık AKS' a neden olmaktadır (65,66). Dolaşımda aktive olmuş lökositler; aktif doku faktörünü, agregasyonu ve hiperkoagülasyonu artmış trombositlerin üzerine bırakarak endotel bütünlüğü bozulmuş eroze plaklarda tromboz oluşumunu kolaylaştırır (67,68). Günümüzde endotel reaktivitesinin, oksidatif stresin, kolesterol transportunun, serum ve doku sitokinlerinin ölçümleri ile koroner arter hastalığının tedavisinde yeni ufuklar açılmıştır. Plak rüptürünün patofizyolojik sürecinin anlaşılması ile plak stabilizasyonu için 5 ana hedef belirlenmiştir: Endotel aktivasyonunun geriletilmesi, agresif lipid tedavisi, LDL oksidasyonunun önlenmesi, ters kolesterol transportunun hızlandırılması ve inflamasyonun baskılanması.

### **AKUT KORONER SENDROM**

Akut koroner sendrom, iskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden aterom plak yırtılması ya da erozyonunu takiben gelişen trombüs oluşumudur. Bunu embolizasyon ya da değişen derecelerde obstrüksiyon izler. Akut koroner sendrom başlığı altında klinik bulgular, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak üç ayrı klinik tanımlama yapılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Akut Koroner Sendromlar.

ST Elevasyonlu	ST Elevasyonsuz
Q dalgalı / Q dalgasız	Non ST Elevasyon Miyokard Infarktüsü
	Stabil Olmayan Angina

ST yükselmeli olmayan miyokard infarktüsü ile stabil olmayan angina pektoris, ST Yükselmesi olmayan akut koroner sendrom (STYO AKS) olarak da adlandırılabilir. Kollateral perfüzyonun olmadığı durumlarda tam koroner

oklüzyonun varlığı, ST yükselmeli miyokard infarktüsü ya da ST yükselmeli olmayan miyokard infarktüsü ile neticelenir. Bununla beraber geçici ya da kısmi koroner oklüzyon, trombüsün veya plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolize olmaları ise miyosit nekrozuna yol açarak miyokard infarktüsüne neden olabilir. Özellikle STYOMİ tanısında nekrozuna duyarlı belirteçler kullanılır. Eğer kan biyokimyasal kardiyak enzimlerinde yükselme saptanamaz ise klinik durumun adı kararsız angina (*Unstable Angina*) olarak tanımlanır.

### **Akut koroner sendromun görülme sıklığı**

STYMİ ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuran hastaların % 15 ile 25'i AKS tanısı ile taburcu edilmektedir (69-71). AKS olarak değerlendirilen hastaların, üçte birinin STYMİ olduğu saptanmıştır. Ülkemizde ise her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (72).

### **Akut koroner sendrom ve risk faktörleri**

Akut koroner sendrom gelişimi için çeşitli risk faktörlerinin predispozan olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen aterosklerotik risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo2). Klasik risk faktörlerine ilaveten; endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein, fibrinojen ve C reaktif protein düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

**Tablo 2.**Aterosklerotik risk faktörleri.

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none"><li>- Dislipidemi</li><li>- Hipertansiyon</li><li>- Diyabetes mellitus</li><li>- Metabolik sendrom</li><li>- Obezite</li><li>- Hiperfibrinojenemi</li><li>- Tütün kullanımı</li><li>- Sedanter yaşam</li><li>- Emosyonel stres</li><li>- Tip A kişilik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ailesel yatkınlık</li><li>- Yaş</li><li>- Erkek cinsiyet</li></ul>

### **Akut koroner sendrom patofizyolojisi**

Ateroskleroz, Koroner Arter Hastalığının (KAH) en önemli ve yaygın nedenidir (73,74). AKS aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Altta yatan neden genellikle rüptüre aterom plağının ya da daha az sıklıkla yüzeysel erozyona uğramış plağın akut trombozudur. Nadir de olsa akut koroner sendromlar non-aterosklerotik bir nedene bağlı olarak da gelişebilirler. Arterit, travma, diseksiyon, spazm, tromboemboli, konjenital anomaliler, hematolojik hastalıklara bağlı insitu tromboz, kokain kullanımı ya da kardiyak kateterizasyonu takiben gelişen bir komplikasyon sonucunda akut koroner sendromlar oluşabilir. Plak rüptürü nedeniyle gelişen akut koroner sendromlarda önemli olan, lezyonun darlık derecesi değil, plağın biyolojisi yani plak hassasiyetidir. Rüptüre olmaya eğilimli pek çok plak koroner anjiyografide (KAG) tespit edilememektedir. Seri anjiyografik ve patoanatomik gözlemler koroner arter hastalığının temelde iki farklı zeminde yol aldığını gösterirler. Bunlardan birincisi fikse, geri dönüşümü zor olan, kademeli lümen daralmasına yol açan aterosklerozdur. İkinci yol ise potansiyel olarak geri dönüşümlü, dinamik yapıda, öngörülemez şekilde yavaş ilerleyen fazı kesintiye uğratarak, hızlı koroner tam tıkanıklığa yol açabilen tromboz ya da vazospazm yoludur. Genel olarak aterosklerozun baskın olduğu lezyonlar kronik stabil anjina pektoris kliniğinden sorumlu iken aterotromboz ise akut koroner sendromlardan sorumlu olan lezyonların ana komponentidir (73-75). AKS koroner plağın, incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır. Fakat AKS oluşumu için tetikleyici faktör her zaman şart değildir. Plağın hassas ve büyük olması AKS oluşumu için en önemli rolü teşkil eder. Plak yırtılması sıklıkla plağın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda trombüs oluşumu gözlenir. Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Plak yırtılmasına karşı dinamik bir trombotik cevap süreci izlenmektedir (Şekil 2). Tromboz ve tromboliz bu süreç içinde birlikte oluşur. Bu süreçte koroner akım tıkanması ve distal emboliler gözlenir. Bu distal emboliler nedeni ile koroner arter rekanalize edilse de miyokard reperfüzyonu tam olarak sağlanamaz. Meydana gelen bu durum hastalığın uzun dönem seyrinde oldukça önemlidir (76). Akut koroner sendromda anormal vazospazm da sık görülür. Bu spazmlar genel olarak sorumlu lezyon bölgelerinde

sınırlıdır. Bu duruma o bölgeden salınan mediyatörlerin neden olduğu düşünülmektedir (77). Akut koroner sendromda erken dönemde vasküler inflamasyon oluşumunda makrofaj aktivasyonu ve serbest radikal salınımı ilk sırada yer almaktadır. Bunun sonucunda metallerproteinazlar aktive olur ve plak destabilize olur. Paradoks vazokonstriksiyon görülmektedir. Bu duruma endotel disfonksiyonu eşlik etmektedir. Doku faktörü ve endotel kaynaklı apoptotik mikropartiküllerin tetiklediği protrombotik uyarı artmaktadır. Bunun sonucunda nitrik oksit, prostasiklin, protein C ve S, doku plazminojen aktivatörü oluşumu ve aktivitesinde denge bozukluğu meydana gelir (78). Endotel disfonksiyonu sonucu NO salınımı ve biyoyararlılığı azalırken, endotelin-1, anjiyotensin ve oksidan vazoaktif maddelerin salınımı artış göstermektedir. Bütün bu bilgiler ışığında endotel disfonksiyonu, KAH'ın tüm safhalarında ve komplikasyonlarında en önemli patogenezi oluşturmaktadır (79). Plak rüptürü veya erozyonu sonucu gelişen AKS'da inflamasyon sadece sorumlu plak bölgesinde artış göstermez. Aynı zamanda tüm sistemik dolaşım ve diğer plaklarda da inflamasyon artışı mevcuttur (80). Sistemik inflamasyon, periferik kan damarlarındaki inflamasyon belirteçleri ve akut faz reaktanlarının tespiti ile belirlenir. Miyokard infarktüsü koroner arterin tamamen tıkanması ve şiddetli iskemi sonucu 15-20 dakika içinde gelişir. Tıkalı koroner arterin beslediği alanda şiddetli iskemi ilk olarak subendokardiyal alanda gözlenir ve epikardiyal alana doğru ilerler (81).

Şekil 2. Ateroskleroz gelişimi (82).



Duyarlık plağın rüptürü (%75) ve erozyonu (%25) sonucu akut koroner sendrom gelişir. Lipit içeriği fazla, düz kas içeriği az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif (fibröz kapsülün omuz bölgesinden) yırtılırlar.

## **ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ**

Tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki önde gelen ölüm nedenidir. Ortalama mortalitesi yaklaşık olarak %45'dir. Hastalığın en önemli sebebi epikardiyal koroner arterlerin aterosklerotik hastalığıdır. Miyokard infarktüslerinin büyük kısmı, hemodinamik olarak önemli olmayan (< %60 ) lezyonların aktivasyonu sonucu oluşur.

### **Klinik / Anamnez**

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü ayırıcı tanısında oldukça önemlidir. STYMİ oldukça geniş bir semptom ve klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. En önemli semptom iskemik göğüs ağrısıdır. Akut miyokard infarktüsünde semptomlar genellikle önceden asemptomatik olan kişilerde aniden ortaya çıkar. Ağrı genellikle istirahat esnasında başlar. Bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal bölgede, tam olarak lokalize edilemeyen, baskı, sıkışma, basınç hissi ya da yanma şeklinde tariflenen, sıklıkla sol kol ve sırta yayılan karakterdedir. İstirahatle ve nitrogliserin ile geçmez ve 20 dakikadan daha uzun sürer. Göğüsteki sıkıntı hissi boyuna, alt çeneye, bileklere, sırta, omuza, sağ kola, epigastriyuma da yayılabilir. Yapılan çalışmalar, toplumda insanların %30 oranında sessiz Mİ geçirdiğini göstermiştir (82). Akut miyokard infarktüsü özellikle yaşlı, diyabetik ve postoperatif hasta grubunda göğüs ağrısı olmaksızın da gelişebilir (83). Akut miyokard infarktüsü ile ilişkili diğer semptomlar terleme, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı,baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma ve hazımsızlık olarak sayılabilir. Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptomlar özellikle inferior infarktüslerde sık gözlenir. STYMİ oluşumunda sirkadiyen bir ritim gözlenmektedir. Bu durum daha çok katekolamin, kortizol salınımına ve trombosit agregasyonundaki artışa bağlıdır. Ayrıca STYMİ karşımıza atipik semptomlar ile de çıkabilmektedir. Bu durum genel olarak genç (25-40 yaş) veya yaşlı (75 yaş üzeri), diyabetik ve bayan hastalarda görülebilir (84).

### **Fizik muayene**

Hastaların fizik muayenesinde asıl amaç kalp dışı ve iskemik olmayan kalp hastalıklarının tespitidir. Aynı zamanda akut miyokard infarktüsünün şiddeti, erken

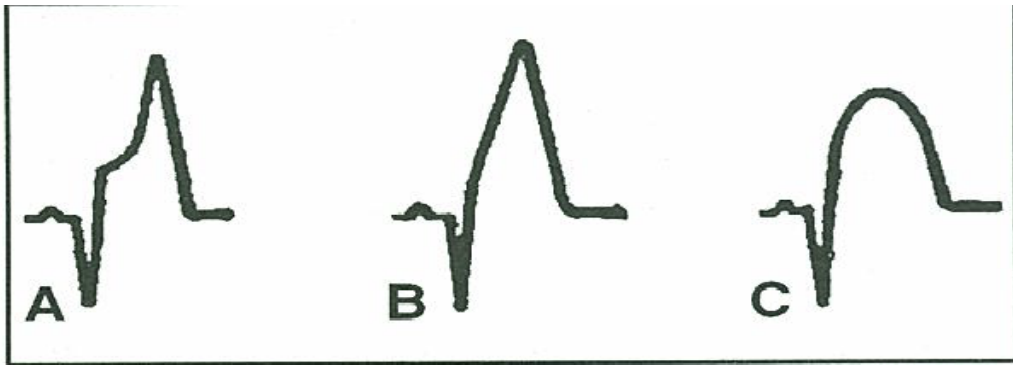


ve geç dönem komplikasyonlarının tespiti, hastalığın tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşır. Hasta genellikle huzursuz, terli ve ajitedir. Şok bulguları izlenebilir. Tabloya sol kalp yetersizliği kliniği hakim ise dispne, takipne ve oskültasyon ile akciğer alanlarında krepitan raller duyulabilir. Kardiyak oskültasyon ile dördüncü kalp sesi sıklıkla duyulur. Kalp yetersizliği var ise üçüncü kalp sesi de oskültasyon ile saptanabilir. Mekanik komplikasyon varlığında üfürüm ve thrill saptanabilir.

### Elektrokardiyografi

Akut miyokard infarktüsü tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Kullanımının kolaylığı ve hızla uygulanabilir oluşunun yanında maliyetinin düşük oluşu, elektrokardiyografi (EKG)'yi akut miyokard infarktüsü tanısında köşe taşlarından biri haline getirmiştir. ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı için; iki ya da daha fazla ardışık derivasyonda 1 mm veya daha fazla, tipik j noktasında ST segment yükselmesinin tespit edilmesi gereklidir (Şekil 3). Sıklıkla ST yükselmesinin karşı bölge derivasyonlarında resiprokal ST segment çökmeleri izlenir. Aynı semptomlarla yeni gelişen sol dal bloğu (Left Bundle Branch Block-LBBB), ST segment elevasyonu eş değeri olarak kabul edilir.

**Şekil 3.** ST segment yükseklik şekillerinin şematik görünümü (85).



**Şekil 1.** ST segment yükseklik şekillerinin şematik görünümü. A Konkav tip, B Düz tip, C Konveks tip. (*Am Heart J* 1999;137:522-7)

### Laboratuvar

Günümüzde akut miyokard infarktüsü tanısında laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve aktivite kreatin kinaz-miyokardiyal band (CK-MB) gibi

geleneksel ölçümlerin yerine, daha duyarlı ve özgül olan troponin T (TnT), troponin I (TnI), kütle CK-MB gibi enzimler kullanılmaktadır.

CK ve CKMB; CK da sitozolik bir enzimdir. 3 izoformu bulunur; CK-BB, CK-MB, CK-MM. Kalpte baskın formu CK-BB'dir; ancak spesifik olan izoformu CK-MB'dir. CKMB miyokard infarktüsü sonrası 3.-12. saatte yükselir, 24 saatte pik yapar, 2.-3. günde normale döner. Erken reperfüzyon "wash-out" fenomenine neden olarak erken (12.saatten önce) ve yüksek konsantrasyonda pike neden olur (86). Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü CKMB' de artışa neden olacaktır. Bu artışlar kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. Yine iskelet kası hasarına neden olan herhangi bir durum ya da hastalık varsa CK-MB yüksek düzeylerde saptanabilir. Böbrek yetersizliği bulunan hastaların %20'sinde de CK-MB değerleri yüksek saptanır. Diğer bir yalancı pozitif sonuç yaratan durum CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizmdir (87).

TnT ve TnI; Troponinler kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimde önemli rol oynamaktadırlar. Üç farklı yapıda troponin molekülü vardır: TnT, TnI ve TnC. Klinik sensitivitelerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır (88,89). Spesifitelerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan TnT ve TnI izoformlarından kaynaklanmaktadır. TnT ve TnI, akut miyokard infarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye baslar, 24 saatte pik yapar ve 7-10 günde normale döner (90) (Tablo 3). Ne var ki troponini yükselten akut koroner sendrom dışı nedenler de mevcuttur (Tablo 4). Günümüzde akut MI tanısında biyokimyasal belirteçler başta olmak üzere klinik, EKG ve görüntüleme metotları birlikte rol almaktadır.

**Tablo 3.** Kardiyak enzim yükselme, pik yapma ve normale dönme süreleri.

	Yükselme (saat)	Maksimum (saat)	Normale dönüş (gün)
Total CK	4-8	16-36	2-3
CKMB	4-8	12-18	3-6
AST	4-8	16-48	3-6
LDH	6-8	24-60	7-15

Miyoglobin	2-4	8-10	1
Troponin I	4-6	12	3-10
Troponin T	4-8	12-48	7-10

**Tablo 3.** Devamı.

**Tablo 4.** Troponini yükselten akut koroner sendrom dışı sebepler.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis gibi kritik hastalıkların %40'ı</li> <li>- Anemi, Ciddi gastrointestinal kanama</li> <li>- Kemoterapi ajanları; Antrasiklin, siklofosamid, 5 Flourourasil, Cisplatin</li> <li>- Akrep, yılan, karbonmonoksit, siyanür zehirlenmeleri</li> <li>- Asendan aort diseksiyonu</li> <li>- Pulmoner emboli, primer pulmoner hipertansiyon, KOAH alevlenmesi, sağ ventrikül yüklenmesi</li> <li>- Katekolamin deşarjı ve sempatik uyarı yapan nedenler</li> <li>- Subaraknoid kanama, stroke, intrakranyel kanama, epilepsi, eklampsi</li> <li>- Son dönem böbrek yetmezliği (Troponin T)</li> <li>- Polimiyozit, dermatomiyozit, rabdomiyoliz</li> </ul>
---

### **ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisi**

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünde optimal tedavi acil olarak iskemik semptomların giderilmesi ve gelişebilecek önemli komplikasyonların önlenmesidir. Tanı kesinleşince antiiskemik, antitrombosit, antitrombin, fibrinolitik ajanlar, koroner anjiyoplasti ve cerrahi yöntemler zaman kaybedilmeden uygulanmalıdır. Miyokard infarktüsüne neden olan intrakoronar trombotik oklüzyonun bilinen en iyi tedavisi hızlı bir şekilde koroner akımın tamamen sağlanması ve bunun korunmasıdır.

Miyokard infarktüsü sonrası kritik olan ilk birkaç saatte uygulanan reperfüzyon tedavisi, iskemik tehlike altındaki miyokardiyumun oksijen ihtiyacını temin etmekte izlenen en iyi yoldur. Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama zamanı ile yakından ilişkilidir (91). Ayrıca Yaylalı YT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fibrinolitik tedavi uygulanacak hastalarda iyi organize edilmiş işbirlikçi ekip yaklaşımının

mortalite üzerine azaltıcı etkisi ortaya konulmuştur (92). Semptomun başlaması ile primer perkutan koroner anjiyoplastinin uygulanması arasındaki geçen zamanın uzaması mortalite artışında önemli bir risk faktörüdür (93). Semptom sonrası perkütan girişim için gecikilen her yarım saatte bir yıllık mortalite %8 oranında rölatif olarak artmaktadır (94).

### **Primer perkutan koroner anjiyoplasti**

Koroner anjiyoplasti ile yapılan mekanik reperfüzyonda infarkt ilişkili arter açıklığı açısından başarı oranı fibrinolitik tedaviye oranla oldukça yüksektir. Bu tedavi yönteminde karşılaşılan en önemli sorun tedavi süresindeki gecikmedir. PRAGUE-2 çalışmasında semptomların başlangıcını takiben ilk 3 saat içerisinde uygulandığında primer perkütan koroner girişim (PKG) ile streptokinaz uygulanan hastaların mortalite oranlarının benzer olduğu ancak 3 saatten sonra primer PKG ile mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (95). Keeley ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmanın metaanalizinde primer PCI uygulanan hastaların 30 günlük mortalite oranlarının %30 daha düşük olduğu saptanmıştır (96). Ayrıca girişimsel tedavi ile miyokardiyal reinfarkt, inme ve intrakraniyal kanamada da belirgin azalma gösterilmiştir. Uzun dönem takiplerde de bu üstünlük gözlenmiş ancak 30 günden sonra azalarak devam etmiştir (97,98). En iyi sonuçlar tecrübeli eller (yılda 75 vaka) ve kapı-balon süresi 90 dakikadan kısa olan vakalarda elde edilmiştir (98).

### **Kurtarıcı perkutan girişim**

Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda PKG ile koroner akımın sağlanmasını amaçlar. Bu yöntemle ilgili son yıllarda yapılan MERLIN ve REACT çalışmalarında mortalite açısından önemli fark gösterilememiş fakat hedef damar revaskülarizasyon ve 6 aylık olaysız yaşam açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (99,100).

Balon veya Stent Uygulaması; En büyük çalışma olan CADILLAC'ta primer koroner stent veya primer koroner balon arasında mortalite üzerine belirgin istatistiksel fark saptanmamıştır. Primer koroner stent uygulanan hastalarda, miyokardiyal reinfarktta ve hedef damar revaskülarizasyonunda belirgin azalma gözlenmiştir

(101). Takip süresi 5 yıl olan PAMI çalışmasında ise primer koroner stent lehine mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark saptanmıştır (102). İlaç kaplı stentlerin standart girişimsel pratikte geniş yer bulmasına rağmen PKG açısından randomize klinik çalışmaları henüz tam olarak yeterli değildir (103-105).

### **Reperfüzyon patofizyolojisi**

Koroner kan akımının restorasyonu ile miyokardiyal hücre ölümünün önlenmesi, temel olarak iskeminin süresi ve şiddetine bağlıdır. Birçok çalışmada koroner akımın erken sağlanması ile sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi korunduğu ve mortalitede önemli azalma olduğu gösterilmiştir (106). Başarılı reperfüzyon sonrası, kalıcı hücre hasarı olmamasına rağmen miyokardiyal kasılma kusuru gözlenebilir. Bu fenomene ‘miyokardiyal stunning’ denir (107).

Reperfüzyon Hasarı; Reperfüzyon tedavisinde hedef, miyokardiyal hücre kurtarılması olmasına rağmen bazı durumlarda işleme bağlı olarak hücrelere zarar verilebilir. Oluşan bu duruma reperfüzyon hasarı denir. Reperfüzyon hasarından sorumlu dört temel mekanizma vardır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Reperfüzyon hasar mekanizmaları.

Reperfüzyon Hasar Mekanizmaları	
Ölümcül Reperfüzyon Hasarı	Koroner kan akımının restorasyonu ile canlı olan miyokard hücrelerinin reperfüzyona bağlı ölümünün gerçekleşmesi.
Vasküler Reperfüzyon Hasarı	Mikrovasküler yatakta ilerleyici hasar no-reflow oluşumu ve koroner vazodilatör rezervin kaybolması.
Stunning Miyokard	Başarılı reperfüzyon sonrası miyokardın kurtarılmasına rağmen, kurtarılan miyokard hücrelerinde intraselüler metabolizmadaki anormalliklere bağlı kasılma kusurunun devam etmesi.
Reperfüzyon Aritmisi	Sinüs bradikardisi özellikle inferiyor MI’ de başarılı reperfüzyondan sonra görülebilir. Yine başarılı reperfüzyon sonrası ventriküler ekstra atım, hızlanmış idioventriküler ritim ve kısa süreli ventriküler taşikardiler sıklıkla görülebilir.

### Reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi

Reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi ve uygulanan rejimlerin karşılaştırılması için koroner akım tanımlaması yapılmıştır. Bu tanımlama miyokard infarktüsünde tromboliz (TIMI) akımı sınıflaması ile yapılmaktadır (Tablo 6).

**Tablo 6.** TIMI akım sınıflaması.

TIMI 0	Lezyon sonrasında kontrast madde geçişi yani antegrad akım hiç yoktur.
TIMI 1	Lezyon sonrasında kontrast madde geçişi yani antegrad akım var, fakat distal koroner yatak tam olarak dolmaz.
TIMI 2	Lezyon sonrası distal koroner yatak tam fakat gecikmeli olarak dolar.
TIMI 3	Lezyon sonrası normal koroner akım mevcuttur.

Ayrıca anjiyografik olarak da Gibson ve arkadaşları tarafından miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemin adı TIMI miyokard perfüzyon derecelendirmesi (MPG) dir (Tablo 7).

**Tablo 7.** MPG sınıflaması.

MPG 0	Miyokardiyal boyanma yok veya minimal.
MPG 1	Miyokardiyal boyanma var fakat yıkanma fazı uzun sürer ve bu diğer enjeksiyona kadar sebat eder.
MPG 2	Miyokardiyal boyanma var fakat yıkanma fazı nisbeten uzun sürer ve enjeksiyon sonuna kadar güçlü bir şekilde sebat eder
MPG 3	Miyokardiyal boyanma ve yıkanma normaldir. Enjeksiyon sonunda zayıf bir boyanma sebat eder.

### TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

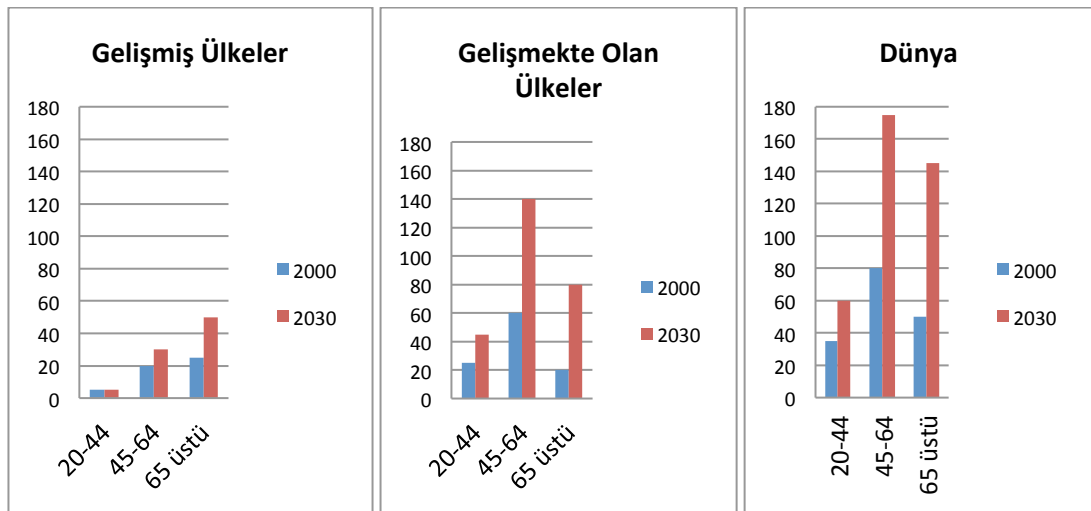
Diyabetes Mellitus (DM) insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein

metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (108) .

### Epidemiyoloji

DM tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde de 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü ( World Health Organization - WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nde (TURDEP) 20 yaş ve üzeri bireylerde %7.2 oranında diyabet saptanmıştır (109). Son yapılan tahminler, 2000 yılı itibariyle dünyada 171 milyon diyabetli hastanın yaşadığı ve bu sayının 2030 yılında 366 milyon olacağı yönündedir (Şekil 4). Geçtiğimiz yüzyılın son çeyreğinde dünyada ve ülkemizde diyabetli sayısının artması ve önümüzdeki çeyrek yüzyıl için öngörülen artışlar “diyabet epidemisi” tanısını haklı kılmaktadır. Bu epidemi hem gelişmiş ülkeleri hem de gelişmekte olan ülkeleri vurmuştur (110,111). Giderek artan obezite, beslenme alışkanlığı, fiziksel inaktivite ve popülasyondaki yaş ortalaması artışı gibi faktörlerin tamamının hastalığın insidansındaki bu hızlı artışa katkısı vardır (112). Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla diyabetiklerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Birçok ülkede diyabet ölümüne neden olan hastalıklar arasında 5. Sıradadır (112).

**Şekil 4.** Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler ve dünyadaki Tip 2 diyabetlilerin yıllara ve yaş gruplarına göre tahmini dağılımı.



### Tanı kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 1997, 2004 ve 2010 yıllarında diyabet tanı kriterlerinde değişiklik yaparak diyabetle ilgili tanı kriterlerini değiştirmiş ve yeni tanımlamalar getirmiştir (113) (Tablo 8).

**Tablo 8.** DM Tanı Kriterleri. ADA 2004.

	Normal	(IFG)	(IGT)	Diyabetes Mellitus
Açlık Plazma Glukozu	<100mg/dL	100-125mg/dL		≥126mg/dL veya
Postprandiyal 2.saat PG	<140mg/dL		140-199mg/dL	≥ 200mg/dL veya
Rastgele PG				≥200mg/dL

Kısaltmalar; **IFG**:Bozulmuş açlık glikozu, **IGT**:Bozulmuş glikoz toleransı, **PG**:Plazma glukozu.

2010 yılında yayınlanan Diyabet Tanı Kılavuzunda Diyabet tanı kriterlerine HbA1c > % 6,5 kriteri de eklenmiştir. HbA1c değerinin 'National Glycohemoglobin Standardization Program' (NGSP) tarafından onaylanmış bir laboratuarda çalışılmış olması gerekliliği ifadesi eklenmiştir (114).

### Patofizyoloji

Tip 2 DM toplumda en sık görülen diyabetes mellitus tipidir (%90-95). Son yıllarda tip 2 DM patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve olayda dokuların (karaciğer, kas, yağ) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik faktörler tip 2 DM oluşumunda kuvvetle etkilidir. Tip 2 diyabetli hastaların 2. derece akrabalarında hastalık riski, diyabetli olmayanlara göre 5-10 kat daha yüksektir. Ancak mekanizma komplekstir ve tam aydınlatılamamıştır (115,116). Pankreas beta hücresi ile kas ve yağ dokusu metabolizmasında yer alan molekülleri ilgilendiren genler, diyabetes mellitus oluşturabilecek genlerdir (117,118). Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında *MODY* (*Maturity Onset Diabetes of The Young*) ve mitokondriyal diyabet yer almaktadır. *MODY*; sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde, ya



hiç bozukluk yoktur ya da minimal bozukluklar vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu mevcuttur. Hastalarda ve diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir (119). Mitokondriyal diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bunlarda insuline bağımlı olmayan diyabetes mellitus yanında; sağırılık, miyopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (119,120). İnsülinin etkisindeki genetik defektlerden kaynaklanan diyabette, insülin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akontozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler bulunabilir (119).

### **Klinik bulgular**

Poliüri, halsizlik, polidipsi, kandida enfeksiyonları, polifaji, bulanık görme, kilo kaybı, vulvovajinit gibi hiperglisemi semptomları mevcuttur. Osmotik diürez sonucu meydana gelen dehidratasyon ve hiperosmolarite, susuzluk ve polidipsiye neden olur. Bazen görülen kandida vaginiti veya balaniti plazma glukoz yoğunluğu düşürülmeden antibiyotik tedavisine yanıt vermez. Devamlı hiperglisemik olan diyabetik hastalarda halsizlik de yaygın görülen bir yakınmadır.

### **Diyabetes mellitusun komplikasyonları**

Komplikasyonlar akut ve kronik olarak iki grupta sınıflandırılabilir (Tablo 9).

**Tablo 9.** Diyabetes Mellitus komplikasyonları.

Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Diyabetik Ketoasidoz, Hiperosmolar nonketotik koma, Laktik asidoz, Hipoglisemi	Makrovasküler; Kalp Hastalığı, Periferik arter hastalığı, Serebrovasküler hastalıklar Mikrovasküler; Nefropati, Nöropati, Retinopati.

### **DIYABETES MELLİTUSUN ATEROGENEZDEKİ ETKİSİ**

Tip 1 ve tip 2 DM aterogenezinde rol oynayan çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin artışı ve uzamış hiperglisemidir. Hiperglisemi aterogenezin gelişmesi ile ilgili olabilecek uzun ömürlü proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna sebep olabilir.

Lipoprotein yapı ve fonksiyonunda diyabete bağlı diğer ufak değişiklikler de, lipoproteinleri daha aterojenik hale getirebilir ve diyabete has artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir (121,122). Hiperglisemi ve lipoproteinlerin diyabetteki ateroskleroza etkisini daha ayrıntılı irdelersek aşağıdaki başlıkları sıralayabiliriz.

### **Uzun süreli hiperglisemi ve protein glikasyonu**

Diyabette kollajenin artan glikasyonu iyi bilinmekle beraber, bunun diyabetik aterosklerozdaki rolü bilinmemektedir. Glikasyona uğramış kollajen saf haline göre trombositlerin agregasyonunu daha fazla uyarıp, aterosklerotik işlevin daha ileriki safhalarını kolaylaştırır. Lipoproteinlerin glikasyonu; onların LDL reseptörlerine bağlanmasını, dolayısıyla katabolizma hızlarını azaltır. Glikasyona uğramış HDL kolesterol plazmadan daha çabuk temizlenir ve saf HDL'ye göre arteriyel hücrelerden kolesterol temizlenmesini teşvik yeteneği de azalır (121,122). Glikasyona uğramış lipoproteinler aynı zamanda immunojenik olup, bunlara karşı otoantikör tespit edilmiştir. Protein glikasyon işleminin superoksit gibi oksijen türlerinin ortaya çıkmasına sebep olduğu gösterilmiştir ki, bunlar lipoproteinlerin oksidatif değişimini başlatabilir. Ayrıca, LDL'nin glikasyonu, kendi kendisinin oksidatif modifikasyonunu teşvik eder. Diyabetik monositler tarafından superoksit üretiminin arttığı gösterilmiştir. Artış, diyabetin kendisinden çok diyabete eşlik olan hipertrigliseridemiye bağlıdır. LDL'nin değişikliğe uğramış şekli, aterogenezin en erken dönemlerinde bile önemli rol oynayabilir. Monosit yapışması monosit kemotaksiyonu ve endotelial hücre hasarında başlatıcı olaydır. Oksitlenmiş LDL ayrıca, muhtemelen endotelial hücreler gibi hücrelerden koloni stimulan faktör (CSF) salınımını uyararak monositlerin makrofajlara dönüşmesini kolaylaştırır ve teşvik eder. Oksitlenmiş LDL kolesterol ayrıca çöpçü reseptör yollarıyla yağ dağıtır ve köpük hücre oluşumuna sebep olur (123).

### **Lipoprotein immun komplekslerinin oluşumu**

Glikasyona uğramış ve okside LDL'lere karşı dolaşan antikörlerin tespit edilmesi, bu modifiye lipoprotein türlerinin immunojenik olabileceğini düşündürmektedir. Dolaşan lipoprotein immunkomplekslerinin varlığı, hızlı ateroskleroz ile bağlantılıdır. İmmünkompleksler, *Fragment crystallizable* (Fc)

reseptörlerine bağlandıktan sonra makrofajlarca fagosite edilebilir. Eğer bu kompleksler glikasyona uğramış ya da okside olmuş lipoproteinler içeriyorsa, büyük miktarlarda lipid ve yoğun lipoprotein partiküllerindeki artış ile kendini gösterirler. Küçük yoğun partiküllerin daha büyük partiküllere göre oksidatif modifikasyona daha meyilli oldukları gösterilmiş olduğundan, diyabette bulunan lipoproteinler, diyabetik olmayanlara göre oksidasyona daha meyillidirler (124,125).

### **Diyabetiklerde apolipoproteinler**

Diyabetik bireylerdeki ateroskleroz klinik tabloları ile ilişkili risk faktörlerinin en önemlileri apolipoproteinlerdir ve bunların başında apolipoprotein a (ApoLpa) ile apolipoprotein B gelir. ApoLpa plasminogenin endotel hücrelerine bağlanmasını engeller ve plasminogenin fibrinolitik protein olan plasmine dönüştürülmesini önler. ApoLpa'nın hemostazı stimüle edecek bir evre geçirmiş olması mümkündür. Yüksek düzeyde ApoLpa'nın aterogenez ile ilgili patolojiyi artırması ve ateroskleroz ile ilgili tromboza katılması damar hastalığı ile ApoLpa arasındaki bağlantıyı gösterebilir (126,127). Lipoprotein (a), benzer yapısı yüzünden plasminojenin yerini kapabilir ve pıhtı eritme özelliğini azaltabilir. Bu olay ve diyabette artmış trombosit agregasyonu ile dislipidemi birleşerek ateroskleroza eğilimi arttırabilir (127).

### **Diyabetiklerde LDL-Kolesterol artışı ve ateroskleroz**

Tip 2 diyabetiklerde plazmaya doğru çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) akımının hızlanması sonucu LDL sentezi artabilir. VLDL, LDL'nin prekürsörü olduğu için LDL'yi etkilemektedir. İnsülinin HMG-Co A redüktaz üzerine de önemli etkisi vardır. Tip 2 DM'de VLDL'nin LDL'ye dönüşümünün artışı, arter duvarına lipidden zengin madde birikiminin önemli bir nedeni olabilir. LDL katabolizması azalmıştır. Ayrıca in vitro çalışmalarda LDL'nin bizzat kendisinin kimyasal değişmelerin yanında LDL'nin reseptör dışı bir yolla arter duvarına oturmasını artırdığı gözlemlenmiştir. Diyabetiklerde görülen bozulmuş lipoprotein bileşiminin de ateroskleroz gelişiminde rolü olabilir (128) .

### **Diyabetiklerde HDL-Kolesterol ve ateroskleroz**

HDL seviyelerindeki düşmelerin, diyabetli hastalardaki ateroskleroza eğilimi, diyabetik olmayanlara göre daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir (129). Tip 2 diyabetiklerde HDL kolesterol düşük, total kolesterol ise normaldir. İskemik kalp hastalığı ile HDL kolesterol arasında tersine bir ilişki var olup HDL'nin koruyucu etkisi gösterilmiştir. HDL ile koroner kalp hastalığı arasındaki tersine orantının sebep-sonuç ilişkisi henüz iyi bilinmemekle beraber HDL'nin, fizik egzersiz ve az miktar alkol alımı ile arttığı; aksine obezite, kontrolsüz diyabet, sigara ve doğum kontrol hapı kullanımı ile azaldığı bilinen gerçeklerdir (129).

### **GLİKEPROTEİNLER**

Uzun dönem kan glukozunun izlenmesinde ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde glikeprotein konsantrasyonları oldukça yararlı olup, kan glukoz ölçümlerine ek olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunlar glikehemoglobinler; Hemoglobin A1c (HbA1c) ve fruktozaminlerdir. Serum fruktozamin düzeyi 2-3 haftalık glukoz kontrolünü yansıtırken, HbA1c 2-3 aylık bir periyodu içine almaktadır. Bu bakımdan daha çok tercih edilmektedir. Glikozilasyon, proteinlerin amino grubuna bir glukoz rezidüsünün non enzimatik olarak eklenmesi ile gerçekleşir. Proteinlerin amino grupları glukozun karbonil grubu ile kararsız aldiminleri (schiff bazı) oluşturur. Oluşan bu ürün Amadori reaksiyonu ile kararlı ketoaminlere (fruktozamin, HbA1c) dönüşür (130-132).

### **Glikehemoglobinler**

Yetişkinlerde total hemoglobinin %97 sini oluşturan HbA (HbA1) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. HbA1'in kromatografik analizi sonucu ortaya çıkan ve HbA1a, HbA1b ve HbA1c olarak isimlendirilen minor hemoglobinlerden glikehemoglobinler diye söz edilir. HbA1c; glikeproteinin %80 ini oluşturmaktadır.

Glikasyon, beta zincirinde olduğu gibi, aynı zamanda lizin kalıntıları veya alfa zinciri gibi başka yerlerde de oluşabilir (130-132). Glikehemoglobin (GHb) oluşum oranı kandaki glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ancak plazma

glukoz konsantrasyonunun zamana bağlı olarak GHb oluşumuna katkısı değişmektedir. Son dönemlerdeki glukoz değerleri önceli değerlere göre daha fazla katkıda bulunur. şoyile ki; son bir aydaki plazma glukoz düzeylerinin HbA1c oluşumuna katkısı %50 olmasına rağmen, daha önceli (60- 120 gün) günlerdeki plazma glukoz konsantrasyonlarının HbA1c oluşumuna katkısı sadece %25'tir. Kan glukozundaki ani değerlişlik başlangıştaki ilk iki ayda HbA1c düzeyinde hızlı bir değerlişmeye neden olur (130). HbA1c' nin yorumlanması eritrosit omrunun normal (120 gün) olmasına bağlıdır. Hemolitik hastalık veya eritrosit omrunu kısaltan hastalıklar GHb düzeyinde önemli olude azalmaya neden olur. GHb oluşum hızı kandaki glukoz konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğundan total kanda olulen GHb düzeyleri önceli 6-8 hafta suresindeki toplu glukoz düzeylerini temsil eder. Bu durum serum glukoz kontrolunun değerlendirilmesinde ok önemli yararlar sağlamaktadır. unku GHb düzeyleri egzersiz ve beslenmeden ve gün ii veya günden güne olan glukoz konsantrasyonlarındaki oynamalardan etkilenmez. HbA1c, özellikle DM'li vakalarda uzun dönemde kan glukozunun değerlendirilmesi ve komplikasyonların gelişimindeki riskin belirlenmesinde kullanılan indeks bir parametredir. HbA1c düzeyi ile DM'deki komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu vurgulanmaktadır (130,133). HbA1c düzeyindeki %10'luk azalma komplikasyon riskinde %45 oranında bir azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle DM tedavisinde primer temel hedefin normale yakın kan glukoz düzeyi ile birlikte HbA1c düzeyinin en azından %7 mg/dL'nin altında tutulması olmalıdır (130,133,134). HbA1c'nin saptanmasında kullanılan farklı biyokimyasal metotlardan hangisi tercih edilirse edilsin sonular total hemoglobin değerinin yüzdesi olarak belirtilir (130, 135, 136-142).

### **Klinik kullanım önerileri**

Hemoglobin A1c düzeylerinin tedavi hedeflerine ulaşılan hastalarda yılda iki kez kontrol edilmesi önerilmektedir. Tedavi hedeflerine ulaşılamayan veya tedavi değerlişliği yapılan hastalarda ise HbA1c'nin u ayda bir bakılması uygun olarak değerlendirilmektedir. Tedavi yönlendirmesi iin ihtiya duyulduğu durumlarda da Hemoglobin A1c'nin bakılması önerilmektedir (143).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### HASTA GRUBU

Bu çalışma Haziran 2010 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı konulan ve primer perkütan koroner girişim tedavisi uygulanan toplam 36 hasta dahil edilmiştir. Hastalar diyabetik olup olmadıklarına bakılmaksızın Hemogloblin A1c değerlerine göre gruplandırılmıştır. Glisemik kontrolün uzun dönem belirteci olan Hemogloblin A1c değerlerinin miyokard infarktüsü akut döneminde görülen miyokard hasarı üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastalar Hemogloblin A1c düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Hemogloblin A1c değeri %6,5'un üstünde olan 18 hasta ve %6,5'un altında olan 18 hasta incelendi. Hemogloblin A1c'si %6,5'un üstünde olan grup hasta grubu, altında olan grup ise kontrol grubu olarak isimlendirildi. Hastalar Hemogloblin A1c düzeylerine göre iki gruba ayrılırken hasta grubunda 5 hastanın daha önce diyabet tanısı olmadığı tespit edildi. Tetkikler sonucunda bu 5 hastaya yeni diyabet tanısı konuldu. Hemogloblin A1c değerlerine göre ayrılan iki grup aynı zamanda diyabetik ve non diyabetik ayrımını da içermektedir. Pik Troponin değeri <1 ng/ml, birden fazla damara perkütan koroner girişim uygulanacak olanlar, cerrahi kararı alınanlar, kardiyojenik şok tablosunda başvuranlar, girişim sırasında ölenler, miyokardiyal hasar belirteçlerinde anlamlı yüksekliğe neden olabilecek hastalığı (Akut böbrek yetmezliği, septik şok, akut gastrointestinal kanama, akut pulmoner emboli, subaraknoid kanama, akrep, yılan, siyanür, karbonmonoksit zehirlenmeleri, asendan aort diseksiyonu, yakın zamanda kardiyotoksik kemoterapi tedavisi almış hastalar) olanlar ve koroner anjiyografi işlemini kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Tıbbi Etik Kurulu'nun 29.09.2010 tarihinde 400-3/64 sayılı onayı alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalara Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin önerilerine uygun olarak tedavi uygulandı.

## **ANJİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME**

Tüm olgulara General Electric Innova 2100 cihazıyla Judkins tekniği kullanılarak selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi perkütan koroner girişim deneyimli ( > 75 vaka/yıl) girişimsel kardiyologlar tarafından yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyel, kaudal ve ön arka açılardırma kullanılarak görüntüledi. Görüntülenen damarların anjiyografik görüntüleri ve kalibrasyon teknikleriyle darlık dereceleri belirlendi. Perkütan koroner girişim gerekliliğine hastanın semptomları, anamnezi, laboratuvar bulguları, 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri değerlendirilerek karar verildi. Koroner arter darlıkları < %30, %30-70 ve > %70 olarak sınıflandırıldı. Perkütan koroner girişim sonrası başarı kriterleri olarak; hastanın ağrısının geçmesi, ST segment elevasyonunda %50'den fazla rezolüsyon görülmesi ve reperfüzyon aritmileri değerlendirildi. Anjiyografik görünüm olarak TIMI III akım sağlanması koşulu arandı (144).

### **ST Segment Rezolüsyon Analizi**

Ölçümler perkütan koroner girişimden hemen önce kayıt edilen EKG ve TIMI III akım elde edildikten 60 dakika sonra kayıt edilen EKG ile yapıldı. ST segment yükselmesi milimetre cinsinden J noktasından 20 milisaniye sonra ölçüldü. Anteriyör infarktüsler için DI, aVL, V1-6, inferior infarktüsler için ise DII, DIII, aVF, V5-6 derivasyonlar kullanıldı (145).

### **BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME**

Kardiyak enzim değerlendirmesi Advia Centaur CP cihazıyla elektrokemülünisans yöntemiyle çalışıldı. Hastalardan başvuru anında koroner anjiyografi öncesi olarak kabul edilen kardiyak enzim değerlendirmesinden sonra perkütan koroner girişim sonrası 0,6,12,18. saatlerde takip uygulandı. Miyokardiyal hasar belirteçleri olarak Troponin I, CK-MB ve Miyogloblin değerleri kullanıldı. Hemogloblin A1c düzeyi değerlendirmesi Cobas 6000 cihazı ile immünotürbidimetrik yöntem ile çalışıldı.

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanılarak veriler değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya oran olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmede sayımla belirlenen değerleri karşılaştırmak için ki-kare testi, Fischer exact test kullanıldı. İki ortalama arasındaki farkı değerlendirmek için Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0,05$  alındı.



## BULGULAR

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan 36 hastanın 23'ü (%63,9) 65 yaş ve altında, 10'u (%27,8) 65 ile 80 yaş arasında, 3'ü (%8,3) ise 80 yaş ve üstündeydi. Yaşı 65'in altında olan 23 hastanın 12'si Hemogloblin A1c'si (HbA1c) %6,5'un altında, 11'i ise %6,5'un üstünde olan gruptandı. Yaşı 65-80 arasındaki 10 hasta her iki grupta 5'er kişi olarak yer alıyordu. 80 ve üzeri yaşa sahip 3 hastanın ise 2'sinin HbA1c'si %6,5'un üstünde, birinin %6,5'un altındaydı. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu.

36 hastanın 27'si (%75) erkek, 9'u (%25) kadındı. Erkek hastaların 12'sinin HbA1c'si %6,5'un üstünde, 15'inin ise %6,5'un altındaydı. Kadın hastaların 6'sının HbA1c'si %6,5'un üstünde, 3'ünün ise %6,5'un altındaydı.

Hasta grubunda boy ortalaması  $167\pm 7$  santimetre (cm) iken kontrol grubunda boy ortalaması,  $165\pm 6$  cm idi. Hasta grubunda vücut ağırlığı ortalaması  $74\pm 13$  kilogram (kg) iken, kontrol grubunda  $73\pm 12$  kg idi. Vücut kitle indeksi (Body Mass Index- BMI) hasta grubunda  $27\pm 5$ , kontrol grubunda  $26\pm 3$  idi. Hasta grupları arasında kilo, boy ve BMI açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Grupların Temel Özellikleri.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
Erkek Cinsiyet	12	15	0,828
Kadın Cinsiyet	6	3	
Boy (cm)	$167\pm 7$	$165\pm 6$	0,744
Vücut ağırlığı (kg)	$74\pm 13$	$73\pm 12$	0,250
Vücut kitle indeksi (BMI)	$27\pm 5$	$26\pm 3$	0,368

p: istatistiksel farkı vermek için kullanılan p değeri, en düşük istatistiksel fark verilmiştir.

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Hastalar sosyal güvenceleri açısından Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) başlığı altında incelendi. 8 hastanın (%22,2) emekli sandığı, 19 hastanın (%52,8) sosyal sigortalar kurumu, 6 hastanın (%16,7) bağkur, 2 hastanın (%5,6) yeşil kart ve bir hastanın (%2,8) da ücretli olarak hastane kayıtlarında yer aldığı görüldü (Tablo 11). Sosyal güvence kurumu değerlendirmesinde de iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

**Tablo 11.** Hastaların sosyal güvenlik kurum bilgileri.

SGK	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
ES	2	6	0,365
SSK	12	7	
Bağkur	3	3	
Yeşil Kart	1	1	
Ücretli	0	1	

**SGK**; sosyal güvenlik kurumu, **ES**; emekli sandığı, **SSK**; sosyal sigortalar kurumu, **Bağkur**; bağımsız çalışanlar sosyal sigortalar kurumu

Bütün hastaların 5'inde (%13,9) daha önce konulmuş kalp yetmezliği tanısı mevcuttu. Bu hastaların 3'ü hasta grubunda, 2'si kontrol grubunda yer alıyordu. Mevcut kalp yetmezliği tanısı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Toplam 12 hastanın (%33,3) hipertansiyon tanısı mevcuttu. Bu hastaların 6'sı hasta grubunun diğer 6'sı da kontrol grubunun üyeleri idi. İki grup arasında hipertansiyon açısından anlamlı fark yoktu. Toplamda 36 hastanın 18'i diyabetik 18'i non diyabetik idi. HbA1c'si %6,5'un üstünde olan 18 hastanın 5'inin (%27,7) daha öncesine ait diyabetes mellitus tanısı yoktu. Hemogloblin A1c ortalamaları %7,99 olan bu 5 hastaya yeni diyabet tanısı konuldu. HbA1c'si <%6,5 olan gruptaki hastaların ise hiçbiri tanı konulmuş diyabetik değildi veya anlamlı olabilecek kan şekeri yüksekliği tespit edilmemişti. Gruplar bu açıdan sadece Hemogloblin A1c değerlerine göre oluşturuldu. Sigara kullanan toplam 14 (%38,8) hastanın 6'sı hasta, 8'i kontrol grubunun üyesiydi. Sigara kullanımını açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Serebrovasküler hastalık (SVH) ve Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

(KOA) öyküsü hiçbir hastada yoktu. Bütün hastalar arasında yalnızca 1 (%2,7) hastada perkütan koroner girişim öyküsü mevcuttu. Bu hasta HbA1c'si %6,5'un üstünde olan grubun üyesiydi. Yine yalnızca 1 (%2,7) hastada koroner arter bypas greft (KABG) operasyonu öyküsü mevcuttu. Bu hasta da HbA1c'si %6,5'un üzerinde olan gruba aitti. Toplam 13 hastanın (%36,1) hiperlipidemi tanısı vardı. Bunların 5'i hasta grubunun, 8'i kontrol grubunun üyesiydi. Bütün hastalardan yalnızca 1 (%2,7) kontrol grubu üyesinin kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı mevcuttu. Toplam 6 hastanın (%16,6) koroner arter hastalığı tanısı mevcuttu. Bunların 5'i hasta 1'i kontrol grubunun üyesiydi. Daha öncesine ait miyokard infarktüsü (MI) tanısı olan 3 hastanın (%8,3) 1'i hasta, 2'si kontrol grubuna aitti. Her iki gruptan birer hasta olmak üzere toplam 2 hastanın (%5,5) daha öncesine ait angina pectoris öyküsü mevcuttu. Grupların klinik özelliklerinin hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı (Tablo 12).

### BAŞVURU SIRASINDA MEDİKAL TEDAVİ KULLANIMI

Hastalar daha önce kullandıkları medikal tedaviler açısından da değerlendirildi. Toplamda 9 hastanın (%25) asetilsalisilik asit tedavisi mevcuttu. Bu hastaların 7'si hasta, 2'si kontrol grubunun üyesiydi. Beta bloker kullanımı değerlendirildiğinde 5'i hasta 3'ü kontrol grubundan 8 hastanın (%22,2) bu tedaviye sahip olduğu görüldü. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistem (RAAS) blokeri ilaç kullanan 7 hastanın (%19,4) 6'sının hasta, 1'inin kontrol grubunun üyesi olduğu görüldü. İki grup Arasında medikal tedavi kullanımı açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 13).

**Tablo 12.** Grupların klinik özellikleri.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
Diyabetes Mellitus (Tanı konulmuş)	13	0	0,094
Diyabetes Mellitus (Yeni tanı)	5	0	
Kalp yetmezliği	3	2	0,630

Sigara kullanımı	6	8	0,733
Hipertansiyon	6	6	1,00
SVH	0	0	1,00
Geçirilmiş PKG	1	0	1,029
KABG öyküsü	1	0	1,029
KOAH	0	0	1,00
Hiperlipidemi	5	8	0,489
KBY	0	1	1,029
KAH öyküsü	5	1	0,177
MI öyküsü	1	2	0,364
Angina Pektoris	1	1	1,00

**Tablo 12.**devamı. **SVH**; Serebrovasküler Hastalık, **PKG**; Perkütan Koroner Girişim, **KABG**; Koroner Arter Bypass Greft, **KOAH**; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **KBY**; Kronik Böbrek Yetmezliği, **KAH**; Koroner Arter Hastalığı, **MI**; Miyokard İnfarktüsü.

**Tablo 13.** Başvuru sırasında medikal tedavi kullanımı

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
Asetilsalisilik asit	7	2	0,121
Beta Bloker	5	3	0,691
RAAS Blokeri	6	1	0,088

RAAS; Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi.

### BAŞVURU SIRASINDA SEMPTOM VE MUAYENE BULGULARI

36 hastanın yalnızca birinde (%2,7) başvuru semptomu dispneydi. Diğer bütün hastalar göğüs ağrısı şikayetiyle başvurdu. Göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran hastaların 5'inde dispne yakınması da belirgin olarak mevcuttu. Başvuru sırasında Killip Sınıflaması değerlendirmesinde, hasta grubundan 4 (%11,1) kontrol grubundan 3 (%8,3) olgunun Killip sınıfı 2 olarak değerlendirildi. Diğer hastaların Killip sınıfı 1 olarak değerlendirildi. Başvuru semptomu ve Killip Sınıfı değerlendirmelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 14). Killip sınıflaması şu şekilde değerlendirildi; I: Yetmezlik bulgusu yok. II: Ventriküler gallop ve akciğer alt 1/3'ünde inspiratuar ral mevcut. III: Akut akciğer

ödemi tablosu, akciğer 2/3'ü seviyesine kadar inspiratuar ral mevcut. IV: Kardiyojenik şok tablosu.

**Tablo 14.** Başvuru semptomu ve başvuru sırasındaki Killip Sınıfı.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
Göğüs ağrısı (tek başına)	14	16	1,029
Dispne (tek başına)	1	0	0,658
Göğüs ağrısı+Dispne	3	2	0,622
Killip* sınıfı I	14	15	0,177
Killip sınıfı II	4	3	

\***Killip Sınıflaması**; I: Yetmezlik bulgusu yok, II:Ventrüküler gallop ve akciğer alt 1/3'ünde inspiratuar ral mevcut, III:Akut akciğer ödemi tablosu, akciğer 2/3'ü seviyesine kadar inspiratuar ral mevcut, IV:Kardiyojenik şok tablosu.

Başvuru sırasındaki sistolik kan basıncı hasta grubunda 2 (%5,5), kontrol grubunda 4 (%11,1) olguda 100 mmHg'nın altında ölçüldü. Diğer bütün hastalarda sistolik kan basıncı 100 – 180 mmHg arasında ölçüldü. Kalp hızı değerlendirmesinde hasta grubundan 1, kontrol grubundan ise 2 olmak üzere toplam 3 olgunun (%8,3) kalp hızı 50 atım/dakika'nın altında ölçüldü. Hasta grubundan 2, kontrol grubundan bir hastanın ise kalp hızı 100 atım/dakika'nın üstünde tespit edildi. Diğer 30 hastanın kalp hızları 50-100 atım/dakika olarak ölçüldü. Sistolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri arasında iki grup arasındaki fark anlamsızdı. (Tablo 15).

**Tablo 15.** Başvuru sırasında sistolik kan basıncı ve kalp hızı.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
SKB <100 (mmHg)	2	4	0,658
SKB 100-180 (mmHg)	16	14	
KH <50 (atım/dakika)	2	1	0,717
KH 50 – 100 (atım/dakika)	15	15	
KH > 100 (atım/dakika)	1	2	

**SKB**; sistolik kan basıncı, **KH**; Kalp hızı

## **ELEKTROKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME VE MİYOKARD İNFARKTÜSÜ LOKALİZASYON BULGULARI**

Hastaların elektrokardiyografik değerlendirilmelerinde, iki derivasyonda ST segment elevasyonu hasta grubundan 1 (%2,7) olguda görüldü. Hasta ve kontrol grubundan 13'er olmak üzere toplam 26 hastada (%72,2) üç veya dört derivasyonda ST segment elevasyonu görüldü. Hasta grubundan 5, kontrol grubundan 4 olmak üzere toplam 9 olguda (%25) beş veya daha fazla derivasyonda ST segment elevasyonu görüldü.

Miyokard İnfarktüsü lokalizasyonu analizinde; hasta grubundan 5, kontrol grubundan 8 olmak üzere toplam 13 hastada (%36) anterior miyokard infarktüsü görüldü. İnferior miyokard infarktüsü ise hasta grubundan 9, kontrol grubundan 5 olmak üzere toplam 14 hastada (%38,8) görüldü. Her iki gruptan 4'er olmak üzere toplam 8 hastada (%22,2) anterolateral miyokard infarktüsü tespit edildi. Kontrol grubundan olmak üzere yalnızca 1 hastada (%2,7) inferolateral miyokard infarktüsü bulguları görüldü. Elektrokardiyografik ve miyokard infarktüsü lokalizasyonu değerlendirmelerinde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklara rastlanmadı (Tablo 16,17).

Hastalar semptomların ortaya çıkışından hastane başvurusuna kadar geçen zaman açısından değerlendirildi. yalnızca 1 hastanın (%2,7) semptom ortaya çıkışından bir saat içinde hastaneye başvurduğu görüldü. Hasta grubundan 4, kontrol grubundan 3 olmak üzere toplam 7 hastanın (%19,4) semptom ortaya çıkışından bir ila iki saat arasında başvurduğu saptandı. Hasta grubundan 13, kontrol grubundan 15 olmak üzere toplam 28 hastanın (%77,7) semptom ortaya çıkışından iki saati aşan bir sürede başvurduğu saptandı. Semptom ortaya çıkışından hastaneye başvuru arasındaki süre değerlendirmesinde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

**Tablo 16.** EKG’de ST segment elevasyonu

ST Segment Elevasyonu	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
2 derivasyon	1	0	0,574
3 veya 4 derivasyon	13	13	
> 4 derivasyon	4	5	

**EKG:**Elektrokardiyografi, **MI:**Miyokard infarktüsü

**Tablo 17.** Miyokard infarktüsü lokalizasyonu.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
Anterior*	5	8	0,418
İnferior*	9	5	
Lateral*	0	0	
Anterolateral*	4	4	
İnferolateral*	0	1	

\***Anterior;** V1-4 derivasyonlar **İnferior:** DII-DIII-aVF derivasyonlar **Lateral:** DI-aVL-V5-V6 derivasyonlar

**Tablo 18.** Semptom ortaya çıkışından başvuruya kadar geçen zaman.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
< 1 saat	1	0	0,526
1-2 saat	4	3	
> 2 saat	13	15	

## KREATİNİN DEĞERLERİ

Kreatinin değerleri hasta grubunda  $0,91 \pm 0,27$  mg/dl iken, kontrol grubunda  $0,97 \pm 0,26$  mg/dl idi. Kreatinin değerleri 0,56 ile 1,57 mg/dl arasında

değişmekteydi. Bu parametre açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,580) (Tablo 19).

### **PİK KÜTLE CK-MB DÜZEYLERİ**

Pik kütle kreatin kinaz MB (CK-MB) düzeyleri hasta grubunda  $131 \pm 118$  ng/ml, kontrol grubunda  $195 \pm 121$  ng/ml olarak tespit edildi. İki grubun ortalamaları arasındaki bu fark p değerinin 0,192 tespit edilmesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi (Tablo 19). Pik CKMB değerleri için minimum değer 10,60 ng/ml iken maksimum değer 424 ng/ml olarak tespit edildi.

**Tablo 19.** Kreatinin ve pik CKMB düzeyleri.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
Kreatinin (mg/dl)	$0,91 \pm 0,27$	$0,97 \pm 0,26$	0,580
Pik CKMB (ng/ml)	$131 \pm 118$	$195 \pm 121$	0,192

**CK**; kreatin kinaz enzimi **MB**;kreatin kinaz enziminin kalbe spesifik izoformu

### **TROPONİN TAKİBİ**

Koroner anjiyografi öncesi troponin değerleri ortalaması hasta grubunda  $3,66 \pm 3,75$  ng/ml olarak tespit edilirken, kontrol grubunda bu rakamın  $11,29 \pm 17,38$  ng/ml olduğu görüldü. İki ortalama arasındaki bu fark p değerinin 0,548 tespit edilmesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız olarak kabul edildi.

Koroner anjiyografi sonrası 0.saat troponin değerleri ortalaması hasta grubunda  $22,30 \pm 17,45$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $31,53 \pm 20,69$  olarak tespit edildi. Ortalamalar arasındaki bu fark da p değerinin 0,212 olarak tespit edilmesiyle istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi..

Koroner anjiyografi sonrası 6.saat, troponin değerleri ortalaması hasta grubunda  $23,85 \pm 20,17$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $33,63 \pm 19,88$  ng/ml olarak tespit



edildi. İki ortalama arasındaki bu fark p değerinin 0,156 tespit edilmesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız olarak kabul edildi.

Koroner anjiyografi sonrası 12.saat, troponin değerleri ortalaması hasta grubunda 22,07±19,75 ng/ml iken bu rakam kontrol grubunda 33,26 ±19,87 ng/ml olarak tespit edildi. İki grup ortalamaları arasındaki bu fark da p değerinin 0,069 tespit edilmesi üzerine istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

Koroner anjiyografi sonrası 18.saat troponin değerleri ortalaması hasta grubunda 16,00±16,63 ng/ml kontrol grubunda 30,63 ng/ml ±20,19 olarak tespit edildi. İki grup ortalaması arasındaki bu fark p değerinin 0,05 tespit edilmesi üzerine anlamlı olarak kabul edildi. (Tablo 20).

**Tablo 20.** Troponin düzeyleri.

Troponin tahlil zamanı	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
KAG öncesi (ng/ml)	3,66± 3,75	11,29± 17,38	0,548
KAG sonrası 0.saat (ng/ml)	22,30±17,45	31,53±20,69	0,212
KAG sonrası 6.saat (ng/ml)	23,85±20,17	33,63±19,88	0,156
KAG sonrası 12.saat (ng/ml)	22,07±19,75	33,26 ±19,87	0,069
KAG sonrası 18.saat (ng/ml)	16,00±16,63	30,63 ±20,19	0,05*

**KAG**; koroner anjiyografi

\*istatistiksel olarak anlamlı

## **TAKİP**

Hastalar hospitalizasyon süresince, ölüm, rekürren miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık, koroner arter bypass greft operasyonu gereksinimi ve kanama açısından takip edildi. Takip sonucunda kontrol grubundan 1 (%2,7) hasta ilk bir ay içinde kaybedildi. İki transfüzyon gerektiren ve bir transfüzyon gerektirmeyen femoral bölge kanaması olmak üzere toplam 3 (%8,3) hastada kanama görüldü. Transfüzyon gerektiren kanaması olan 2 hasta hasta grubundayken,

transfüzyon gerektirmeyen femoral kanaması olan hasta kontrol grubunda yer alıyordu.

**Tablo 21.** Hastanede yatış boyunca görülen istenmeyen klinik olaylar.

	Hasta Grubu (n=18)	Kontrol Grubu (n=18)	p değeri
Ölüm	1	0	0,310
Transfüzyon Gerektiren Kanama	0	2	0,220
Femoral kanama	1	0	
Toplam hasta sayısı	4		

### **KORONER KOLLATERAL AKIM DEĞERLENDİRMESİ**

Miyokard hasarında akut dönem için önemli olabilecek parametrelerden birisi olan kollateral akımlar elektif olarak koroner anjiyografi görüntülerinden analiz edilmiştir. Rentrop Sınıflamasına göre değerlendirilen kollateral akımlar açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

**Tablo 22.** Koroner kollateral akım değerlendirme.

	Rentrop 0	Rentrop 1	Rentrop 2	Rentrop 3	P değeri
Hasta Grubu (n=18)	10	6	1	1	0,162
Kontrol Grubu (n=18)	8	8	1	1	

\***Rentrop Sınıflaması**; **0**: hiç kollateral akım görülmemesi **I**:epikardiyal damarlar dolmadan yan dallarından birinin dolması **II**: epikardiyal arterin parsiyel dolması **III**: epikardiyal damarın tam olarak dolması.

## TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus (DM) insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (108).

DM tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Ülkemizde de 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü ( World Health Organization - WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'inde (TURDEP) 20 yaş ve üzeri bireylerde %7,2 oranında diyabet saptanmıştır (109). Son olarak 2010 yılında sonuçları açıklanan TURDEP II çalışmasında Diyabetes Mellitus insidansı %13,7 olarak açıklanmıştır. Bu sonuç göstermektedir ki, TURDEP I çalışmasına göre Diyabetes Mellitus sıklığı %90 oranında bir artış göstermiştir. Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla diyabetiklerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Birçok ülkede diyabet ölüme neden olan hastalıklar arasında 5. Sıradadır (112).

Diyabetes Mellitus koroner arter hastalığı risk faktörleri arasında yer almaktadır. Aynı zamanda Diyabetes Mellitus'un varlığı koroner arter hastalığı klinik eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz, Koroner Arter Hastalığının (KAH) en önemli ve yaygın nedenidir (73,74). Elli yaşında makrovasküler hastalığı olmayan bir diyabetlinin 10 yıllık sürede kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm riski %20 ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü geçirme riski %15'tir (146,147).

Bizim çalışmamızda akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı alan ve primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 18'i diyabetik, 18'i non diyabetik olarak tespit edilmiştir. Hemogloblin A1c düzeyine göre oluşturulan iki gruptan Hemogloblin A1c düzeyi >%6,5 olan grupta miyokard hasarlanmasının akut dönemde daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Spesifik miyokard hasarlanma belirteçlerinin miyokard hasarı tespiti için kullanıldığı çalışmamızda azalmış hipoglisemi, iskemik prekondisyon gibi faktörlerin sonuçlarımızı etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir. Ne var ki Rentrop Sınıflamasına göre yapılan koroner kollateral akım değerlendirmesinde de iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Literatürde kollateral akım açısından diyabetik

ve nondiyabetik hastaların değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Chiara Lazzeri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glikoz ve glikolize hemoglobin değerinin diyabetik akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarındaki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla hastaların perkütan koroner girişim sonrasında günde üç kez kan şekeri ve Troponin I değerleri ölçülmüştür. Bu parametreler için pik değerler kaydedilmiştir. Beraberinde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi ilgili olabilecek parametreler de takip edilmiştir. Hemoglobin A1c düzeyi %6,5'un üzerinde olan hastalarda pik glikoz ile AST-ALT değerleri daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Troponin pik değerleri Hemoglobin A1c >%6,5 olan grupta 110.0 ng/ml <%6,5 olan grupta 87,4 ng/ml olarak saptanmıştır. Ne var ki ortalamalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değeri 0,403). Çalışmanın sonucunda Hemoglobin A1c'nin ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarında perkütan koroner girişim sonrası kötü glisemik kontrolü akut dönem için öngördürebileceği ancak kısa dönem mortalite değerlendirilmesi açısından yeterli veri sağlamadığı vurgulanmıştır (186).

Bizim çalışmamızda da ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastaları dahil edilmiş olup, Hemoglobin A1c değeri %6,5'un altında ve üstünde olmak üzere iki grup incelenmiştir. Benzer şekilde yapılan değerlendirmede, perkütan koroner girişim sonrasında ilk gün üç kez troponin düzeyleri bakılan hastalarımızda 18.saat değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Aynı şekilde 0.ve 6. ve 12.saat troponin değerlerinde de anlamlı olarak değerlendirilmeyen belirgin fark tespit edilmiştir. Ne var ki bizim sonuçlarımızda Hemoglobin A1c değeri >%6,5 olan hastalarda troponin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu açıdan Chiara Lazzeri ve arkadaşlarının çalışmasıyla ters sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca Chiara Lazzeri ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların tamamı diyabetiktir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu tamamen nondiyabetik hastalardan oluşmaktadır.

Lee Min Goo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hemoglobin A1c'nin akut koroner sendrom tanısı konulan diyabetik hastalarda hastane içi ve kısa dönem prognozunu için öngördürücü gücü araştırılmıştır. Demografik veriler ve risk

faktörleri için anlamlı fark bulunmayan iki grup, toplam 1411 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar hastane yatışları sırasında ve 6 ay sonrasında istenmeyen majör kardiyak olaylar açısından takip edilmiştir. Hemoglobın A1c değeri %7'nin altında ve üstünde olarak değerlendirilen iki grup arasında istenmeyen majör kardiyak olaylar açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ve Hemoglobın A1c'nin bu konuda öngördürücülüğü bulunmadığı sonucuna varılmıştır (185).

Bizim çalışmamızda da hastalar hastane yatışları süresince istenmeyen majör kardiyak olaylar açısından takip edilmiştir. İki grup arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak, sadece ST elevasyonlu akut koroner sendrom tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Lee Ming Goo ve arkadaşlarının çalışmasında akut dönem miyokard hasarı değerlendirilmemiştir ve bütün hastalar diyabetiktir. Gruplar ise Hemoglobın A1c değerlerine göre ayrılmıştır. Bizim çalışmamızda da gruplar Hemoglobın A1c değerlerine göre ayrılmıştır. Ayrıca kontrol grubu non diyabetik hastalardan oluşmaktadır.

Kathyrin A. Britton ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik akut koroner sendrom hastalarının Hemoglobın A1c düzeyleri ile hastane içi mortaliteleri araştırılmıştır. Tamamı diyabetik hastalardan oluşan, hem ST segment elevasyonlu hem de ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak Hemoglobın A1c değerleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (165).

M.C. Riddle ve arkadaşlarının çalışmasında da ACCORD çalışması dahilinde Hemoglobın A1c ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Düşük Hemoglobın A1c değerleri mortaliteyle ilişkisiz olarak saptanmıştır (166).

İda Gustafsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut koroner sendrom hastalarında Hemoglobın A1c değerinin yüksekliği ile uzun dönem mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak bu ilişkinin bilinen diyabeti olan hastalarda değil, diyabeti olup tanısı konulmamış olan vakalarda belirgin olduğu ileri sürülmüştür. OPTIMAAL çalışması kapsamında 495 hastanın değerlendirildiği analizde diyabet tanısı daha önceden konulmuş olmayan hastalarda Hemoglobın A1c'deki %1'lik değişimin mortaliteyi %24 oranında arttırdığı saptanmıştır. Hastalar

2,5 yıl süresince takip edilmiştir. Aynı ilişki daha önce diyabet tanısı olan hastalarda görülmemiştir (175).

Yapılan pek çok çalışmada Hemogloblin A1c düzeyinin yüksekliği artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Ne var ki bu hipotezi desteklemeyen pek çok çalışma da literatürde yer almaktadır.

Ali Mahajerin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut koroner sendrom hastalarında Hemogloblin A1c düzeyleri ile altı aylık mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hemogloblin A1c ile ölçülen glisemik kontrolün akut koroner sendrom sonrasında altı aylık mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır (167).

Bizim çalışmamızda Hemogloblin A1c'nin miyokard hasarı üzerine etkileri araştırılmıştır ve akut dönem bulguları incelenmiştir. Hastaneden taburcu olduktan sonra hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir. Bahsedilen çalışmalar yoğunlukla mortalite ve istenmeyen majör kardiyak olaylar açısından değerlendirme yapmıştır. Bizim çalışmamızda ise hem kısa hem uzun dönem mortaliteyle yakından ilişkili olabileceğini düşündüğümüz akut dönem miyokard hasarı değerlendirilmiştir.

Hemogloblin A1c'nin kardiyovasküler risk ile diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi konu edinen pek çok geniş çaplı çalışma yapılmıştır. *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* ve *HEART2D* çalışmalarının incelendiği analiz sonuçları iyi sağlanan glisemik kontrolün diyabetin hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyonlarını engellemede etkin olacağı kararına varılmıştır. Bu etkinin özellikle hastalığın ortaya çıkışından sonra erken dönemde agresif tedavi edilen hastalarda belirgin olduğu, geç kalınmış vakalarda ise etkisinin bu ölçüde net olmadığı vurgulanmıştır. *ACCORD* çalışmasında daha önce kardiyovasküler olay geçirmiş hastalar için çok sıkı glisemik kontrolün uygun olmayacağı saptanmıştır (189). Bütün bu sonuçlardan sonra kardiyovasküler risklerin bütünüyle ele alınması gerekliliği kılavuzlarda yer almıştır.

Ne var ki bu çalışmalar öncelikli olarak diyabetik hastalarda kan glikoz düzeylerinin kontrolünü değerlendiren uzun dönemli çalışmalardır. Bu çalışmalarda

bizim çalışmamızdan farklı olarak tamamı diyabetik hastalardan oluşan bir topluluk incelenmiştir. Uzun dönem kardiyovasküler morbidite ve mortalite araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda glisemik kontrolün sağlayacağı yararın yanı sıra hipogliseminin getireceği morbidite, ilaç uyumunda azalma, sosyal problemler de göz önünde bulundurulmuştur. Hipogliseminin ayrıca kardiyovasküler risk üzerine olan olumsuz etkisi de göz önüne serilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki kötü glisemik kontrol kardiyovasküler riski, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarını arttırmaktadır. Bu sonucu akut dönem için yorumladığımızda daha ciddi seyreden kardiyovasküler hastalığın daha fazla miyokard hasarına neden olabileceği açıktır. Ancak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu öngörüyü desteklememektedir. Hemogloblin A1c'si daha yüksek olan hastaların miyokard infarktüsünün akut döneminde daha az zarar gördüğü lehinedir. Bu çalışmalarda etkisi net olarak ortaya konulamayan ancak olumsuz etkilerinden bahsedilen hipogliseminin kar zarar dengesi açısından bizim sonuçlarımız da yol gösterici olabilir.

Koroner arter hastalığı ve diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda diyabetin koroner arter hastalarında uzun dönem mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Yine koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Bu değerlendirmelerde diyabetik hastalarda öncelikli değerlendirilen parametre glisemik kontrol ve Hemogloblin A1c düzeyleri olmuştur.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki koroner arter hastalığı diyabetli hastalarda hem şiddet hem de yaygınlık açısından çok daha ağırdır. Goroya T. Y. ve arkadaşlarının yaptığı otopsi çalışmasında da bu gerçek ortaya konulmuştur (148).

Gautham Ravipati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda HbA1c düzeylerinin koroner arter hastalığı ciddiyeti ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. HbA1c düzeyleri özellikle %6,5 ve üzerine çıktıkça hastaların koroner anjiyografide %50 ve üzerinde daralma olan arter sayısı da artmaktadır (160).

Bizim çalışmamızda hastaların koroner anjiyografik görüntü açısından iki grup karşılaştırılmamıştır. Daha öncesine ait koroner arter hastalığı toplamda 6

hastada mevcutken sadece bir hasta koroner arter bypass greft operasyonu öyküsüne sahipti. Hastaların tamamında sadece infarktten sorumlu lezyona müdahale edildi. Kronik lezyonlarına müdahale edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca bizim çalışmamızdaki gibi sadece miyokard hasarından sorumlu lezyona müdahale edilen hastalarda koroner arter hastalığının ciddiyetinin akut dönem miyokard hasarı üzerine yapacağı etki net değildir.

Berry C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hemogloblin A1c yüksekliğinin, diyabet tanısının ve bozulmuş açlık glukozunun koroner arter hastalığının ciddiyeti ve kötü seyri ile ilişkili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. 426 bilinen veya şüpheli stabil koroner arter hastasının dahil edildiği ve İnvasküler Ultrasonografi (IVUS) ile desteklenen çalışmada daha iyi kontrol edilen kan glukozunun koroner arter hastalığı üzerinde olumlu etkileri olduğu görüşü ileri sürülmüştür (171).

Artmış Hemogloblin A1c ile birlikte artmış ateroskleroz ve inflamasyonun akut dönem miyokard hasarını arttırabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda Hemogloblin A1c düzeyi artışıyla birlikte miyokard hasarı artışı saptanmamış aksine daha düşük kardiyak enzim pikleri ve ortalamaları saptanmıştır. Ne var ki, Gustavson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma stabil koroner arter hastalarından oluşmaktadır. Kronik iskemik kalp hastalığının miyokard infarktüsü akut dönemi için koruyuculuğu bilinmektedir. Bu etkinin iskemik ön koşullanma ve gelişmiş kollateral akım nedeniyle olduğu vurgulanmalıdır. İlk kez 1986'da Murry ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan iskemik ön koşullanma, miyokardın 40 dakikalık oklüzyon öncesinde her biri 5'er dakikalık reperfüzyonlarla ayrılmış koroner iskemik periyotların nekroz gelişimini %75 oranında azalttığını göstermiştir (172). Önceki iskeminin bu koruyucu etkisi, miyokardın iskemiye cevabında temel bir değişikliği düşündüren koroner kollateral kan akımı değişiklikleri ile açıklanamamıştır. Nitekim diyabetik hastalarda koroner kollateral damarların çok daha az gelişmiş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu konuda tam olarak görüş birliği sağlanamamıştır. İskemik ön koşullanma, iskemiye takiben gelişen miyokard nekrozuna karşı bilenen en güçlü endojen mekanizma olarak kabul görmektedir (173,174).



Diyabetik hastalarda artmış ateroskleroz ve koroner anjiyografik daha şiddetli koroner arter hastalığı görünümünün mevcudiyeti sık sık vurgulanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda bu durumun tersi ortaya konulmuştur.

Markuszewski L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma miyokard hasarıyla ilgili olabilecek ilginç bir sonuç ortaya koymuştur. Akut koroner sendrom tanısıyla koroner anjiyografi uygulanacak olan hastaların glukoz ve Hemoglobin A1c değerlerinin stenotik damar sayısını ön görme gücünü test etmişlerdir. 386 akut koroner sendrom hastasının dahil edildiği çalışmada Hemoglobin A1c ve glukoz değeri daha yüksek olan hastaların normal epikardiyal damar tespit edilme oranının yüksek olduğunu saptamışlardır. Saptamış oldukları bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (168).

Bizim çalışmamızda akut koroner sendrom başlığı altında sadece primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Miyokard hasarının değerlendirilmediği Markuszewski L. ve arkadaşlarının çalışmasında Hemoglobin A1c düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda daha yüksek oranda normal epikardiyal damar tespit edilmesinin daha az miyokard hasarı ile ilişkilendirilebileceğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamız göstermiştir ki; Hemoglobin A1c'si yüksek olan hastalarda daha düşük CKMB pikleri ve daha düşük troponin düzeyleri izlenmektedir. Bu da bu hastalarda miyokard hasarının daha az olduğunu düşünmemize neden olmaktadır. Yani sonuçları itibariyle bizim çalışmamızda Markuszewski ve arkadaşlarının çalışmasıyla aynı yönü işaret etmektedir.

Ancak benzer bir çalışmada Ravipati G ve arkadaşları artan Hemoglobin A1c değerlerinin stenotik damar sayısı artışıyla yakından ilişkili olduğunu saptamışlardır. 315 diyabetik hastayla yapılan çalışmada Hemoglobin A1c düzeyi  $6,66 \pm 0,58$  olan grupta epikardiyal damarlarda lezyon tespit edilmezken, Hemoglobin A1c'si  $8 \pm 0,84$  olan grupta tek damar hastalığı,  $8,8 \pm 1,45$  iki damar hastalığı,  $10,4 \pm 2,28$  olan grupta ise 3 veya 4 damar hastalığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar artan Hemoglobin A1c düzeyi ile stenotik damar sayısı arasında önemli bir ilişkiye işaret etmektedir (169).

Ravipati G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elde edilen sonuçlar daha ciddi düzeyde koroner arter hastalığının daha yüksek akut dönem miyokard hasarı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmaya dahil edilenlerin tamamı diyabetik hastalardan oluşmaktadır. Bizim hasta gruplandırma ise bilinen diyabet tanısı olsun veya olmasın Hemogloblin A1c düzeylerine göre yapılmıştır. Ravipati G. ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarını incelediğimizde, bizim çalışmamızda sınır değer olarak belirttiğimiz Hemogloblin A1c değerine ( $\leq 6,5$ ) sahip olan grupta epikardiyal damarlarda lezyon izlenmemiş olması dikkat çekicidir. Ancak akut miyokard infarktüsüne neden olan tam tıkanmaların kronik ileri lezyonlarla değil daha çok  $\leq 60$ 'lık lezyonlar nedeniyle olduğu görülmektedir.

Lipoproteinlerin glikasyonu; onların LDL reseptörlerine bağlanmasını, dolayısıyla katabolizma hızlarını azaltır. Glikasyona uğramış HDL kolesterol plazmadan daha çabuk temizlenir ve saf HDL'ye göre arteriyel hücrelerden kolesterol temizlenmesini teşvik yeteneği de azalır (121,122). LDL kolesterol düzeyi yüksek olmasa bile küçük dens LDL partikülleri artmakta ve bu da ateroskleroz riskini arttırmaktadır. Küçük dens LDL partiküllerinin koroner arter hastalığı riskini üç kat arttırdığı bilinmektedir (153). Diyabetik hastalarda daha düşük LDL düzeyi hedeflerinin önemi bu noktada daha net olarak ortaya çıkmaktadır.

Sammy W.M. Shui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glikolize LDL'nin okside LDL'den lektin aracılıklı LDL reseptörünü arttırması açısından daha potent olduğu gösterilmiştir. Bu da artmış endotelial LDL tutulumuyla sonuçlanmaktadır (154).

Glikasyona uğramış lipoproteinler aynı zamanda immunojenik olup, bunlara karşı otoantikör tespit edilmiştir (123). Maria F Lopez-Virella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spesifik antikolar içeren immün kompleksler haline gelmiş LDL'nin çok daha fazla proinflamatuvar etki yaptığı ve bunun klinik önemi gösterilmiştir (155).

Bizim çalışmamızda hastalar hiperlipidemi açısından değerlendirilmiştir ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Endotel disfonksiyonu ve artmış LDL tutulumunun koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom görülme riskini

arttırdığı bilinen bir gerçektir. Ancak bu durumun akut dönem miyokard hasarı üzerinde ne gibi bir etki yaratacağı net değildir.

LDL'nin glikasyonu, kendi kendisinin oksidatif modifikasyonunu teşvik eder. Bu modifikasyon daha ziyade; proteoglikan, glikozaminoglikan ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks elemanlarına yapışan LDL'lerde meydana gelir. Diyabetik monositler tarafından superoksit üretiminin arttığı gösterilmiştir. Artış, diyabetin kendisinden çok diyabete eşlik olan hipertrigliseridemiye bağlıdır (123).

Chin Hsiao Tseng ve arkadaşlarının çalışmasında Tip 2 diyabet hastalarında trigliserit düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Trigliserit düzeylerinin bu hasta grubunda koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (156).

Bizim çalışmamızda iki grup arasında hiperlipidemi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu analiz LDL düzeyleri için yapılmıştır. Trigliserid düzeyleriyle ilgili ayrı bir analiz yapılmamıştır. Önemli olabilecek bu nokta çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Ne var ki ST elevasyonlu MI hastalarından oluşan popülasyonumuzda, başvuru anında 12 saat açlık trigliserid düzeylerini değerlendirmek mümkün olmamıştır. Son yıllarda trigliserid düzeyleri kardiyovasküler risk açısından daha önemli bir noktaya gelmiştir (187,188). Bu da sonuçlarımız üzerine lipit düzeylerinin etkisini net olarak değerlendirmemizi engellemiştir.

DM tanısı konulduktan ve uygun tedavi başladıktan sonra kan glukoz düzeyinin kontrolü gerekmektedir. Uzun dönem kan glukozunun izlenmesinde ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde glikeprotein konsantrasyonları oldukça yararlı olup, kan glukoz ölçümlerine ek olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunlar glikehemoglobinler; HbA1c ve fruktozamindir (130,132). HbA1c, özellikle DM'li vakalarda uzun dönemde kan glukozunun değerlendirilmesi ve komplikasyonların gelişimindeki riskin belirlenmesinde kullanılan indeks bir parametredir. DCCT HbA1c düzeyi ile DM'deki komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır (130,133). HbA1c düzeyindeki %1'lik azalma komplikasyon riskinde %45 oranında bir azalmaya neden olmaktadır. Bu

nedenle DM tedavisinde primer temel hedefin normale yakın kan glukoz düzeyi ile birlikte HbA1c düzeyinin en azından %7 mg/dL'nin altında tutulması olmalıdır (130,133,134). Sonuç olarak kötü glisemik kontrolle de desteklenen diyabet koroner arter hastalığı için majör risk faktörüdür (157,158).

Gustavson C.G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda artmış olan aterosklerotik ve inflamatuvar olayların Hemogloblin A1c artışıyla korele olarak arttığı saptanmıştır (170).

Kötü glisemik kontrolün vasküler fonksiyonlar üzerine farklı bir etkisini de Jonathan Rubin ve arkadaşları ortaya koymuştur ve azalmış arteriyel kompliyans, esneklikle ilişkilendirilmiştir. Jonathan Rubin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hemogloblin A1c değeri %6,5'un altında ve üstünde olan iki grup arteriyel kompliyans açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak %6,5'un altındaki Hemogloblin A1c değerlerine sahip hastalarda (%5,7 ve %5,7-6,5) herhangi bir fark görülmezken %6,5'un üstünde olan grupta arteriyel kompliyansa ve esneklikte belirgin azalma saptanmıştır (159).

Akut koroner sendrom, aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Altta yatan neden genellikle rüptüre aterom plağının ya da daha az sıklıkla yüzeyi erozyona uğramış plağın akut trombozudur (121). Aterosklerotik sürecin pek çok basamağında diyabetin olumsuz etkileri söz konusudur. Bu etkinin en önemli nedeni hiperglisemi olarak kabul edilmiştir. Hiperglisemi aterogenezin gelişmesi ile ilgili olabilecek uzun ömürlü proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna sebep olabilir. Lipoprotein yapı ve fonksiyonunda diyabete bağlı diğer ufak değişiklikler de, lipoproteinleri daha aterojenik hale getirebilir ve diyabete has artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir (121). Dolayısıyla diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre, uzun ömürlü proteinlerin nonenzimatik glikasyonunun çok daha fazla olması beklenmelidir. Kollojen bu proteinlerden bir tanesidir. Glikasyona uğramış kollajen saf haline göre trombositlerin agregasyonunu daha fazla uyarır, aterosklerotik işlevin daha ileriki safhalarını kolaylaştırır. Trombositlerin hem endojen hem de kollojen aracılıklı aktivitelerinde agregasyon lehine belirgin artış söz konusudur (121,122).

Anna B Sobol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabetik hastalardan toplanan trombositlerin artmış adhezyon aktivitesi ve daha büyük trombosit agregatları oluşturma özelliklerinin olduğunu saptamıştır. Bu yanıtın hem spontan hem de agregasyonu stimule edici ajanların varlığında olduğu görülmüştür (149).

Mohammed El Haouhari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalardan alınan trombositlerin daha fazla reaktif oksijen metaboliti ürettiği ve azalmış antioksidan kapasiteye sahip olduğu saptanmıştır. Bu etki de kalsiyum giriş ve çıkışı ile Nitrik Oksit aracılıklı vazodilatasyona olan hassasiyeti azaltmaktadır (150).

Salam İbrahim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VLDL'den trombositlere radyoşaretli fosfolipitlerin transferi değerlendirilmiştir. İn vitro ortamda bazal ve trombin aracılıklı transfer için diyabetik ve nondiyabetikler arasında fark görülmezken, Lipoprotein lipaz aracılıklı aktarımda diyabetik VLDL'lerde belirgin bir düşüklük saptanmıştır (151).

Yoshiteru Hanai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kollojen aracılıklı p38 MAP kinaz aktivasyonunun trombosit hiperaggregasyonunda önemli rolü olduğu ortaya konulmuştur. Öyle ki bu aktivasyon değerinin trombosit hiperaggregasyon eğilimi için biyomarker olarak kullanılması önerilmiştir (152).

Bizim çalışmamızda trombosit fonksiyonları veya agregasyon eğilimleriyle ilgili bir veri toplanmamıştır. Bu etkilerin klinik yansımaları olabilecek artmış ateroskleroz ve diğer aterosklerotik risk faktörleri değerlendirilmiştir. Sadece trombosit sayısı değerlendirilen ve bütün hastalarda normal olarak tespit edilen bu parametre için sonuçlarımızla yorum yapmak olası görünmemektedir.

Diyabet ve kötü glisemik kontrolün iyi bilinen sonuçlarından bir tanesi de artmış stent trombozudur. Diyabet varlığı perkütan koroner girişim sonrasında iki kat artmış mortaliteye sahiptir ve restenoz için bağımsız bir öngördürücüdür (161).

Gilles Lemesle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada stent implantasyonu ile sonuçlanan diyabetik perkütan koroner girişim hastalarında Hemogloblin A1c değerleri ile kardiyovasküler risk arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmada

HbA1c düzeyi %7'nin altında ve üstünde olarak iki grup incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği, kronik böbrek yetmezliği öyküsü, kalp yetmezliği öyküsü gibi verilerde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Dikkat çekici olarak perkütan koroner girişim öncesi HbA1c değerlerinin diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna varılmıştır. Miyokard infarktüsü ve istenmeyen majör kardiyak olaylar için iki grup arasında fark yoktur (162).

Joseph Lindsay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu konu farklı bir boyuta yönlendirilmiştir. Perkütan koroner girişim uygulanan diyabetik hastalarda restenoz Hemogloblin A1c'den ziyade periprosedürel hiperglisemiyle ilişkili olduğunu öne sürülmüştür. 162 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında 145 hastayı 9 ay süresince takip etmişlerdir. Sonuç olarak perkütan koroner girişim dönemindeki Hemogloblin A1c, insülin ve insülin rezistansının restenozla ilişkili olmadığını, periprosedürel hipergliseminin bu konuda öngördürücü olabileceğini öne sürmüşlerdir (163).

Bizim çalışmamızda akut dönem bulguları değerlendirilmiştir. Joseph Lindsay ve arkadaşlarının çalışmasında ise 9 aylık takip süresi sonuçları verilmiştir. Ancak Hemogloblin A1c düzeyinin restenozla ilişkili olmadığı sonucu akut dönem sonuçlarına da uyarlanabilir diye düşünüyoruz. Hatta bizim çalışmamızda çıkan sonuçlar Hemogloblin A1c düzeyinin akut dönem koruyuculuğunu düşündürmektedir. Bu anlamda bizim sonuçlarımız da geç dönem restenozun Hemogloblin A1c düzeyleriyle ilişkisiz olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada da hasta profili tamamen diyabetiklerden oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu nondiyabetik hastalardan oluşmaktadır.

Amy B. Kaufmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hemogloblin A1c değeri ile rekürren kardiyak olaylar arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği gibi veriler arasında fark saptanmayan hastalar Hemogloblin A1c değeri %7'nin altında ve üstünde olarak iki gruba ayrılmıştır. Bütün hastaların bir ortak özelliği de eşlik eden risk faktörlerinin agresif bir şekilde medikal olarak tedavi ediliyor olmasıdır. Sonuç olarak iki grup arasında rekürren kardiyak olay görülmesi açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç

Hemoglobin A1c değerinin, diğer eşlik eden hastalıklar medikal tedavi ile agresif bir şekilde kontrol edildiğinde rekürren kardiyak olay görülmesi açısından prognostik bir değerinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (164).

Bizim çalışmamızda da demografik veriler ve risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi. HbA1c düzeyi %6,5'un altı ve üstü olarak iki grup incelendi. Hastanede yatışı süresince hastalar istenmeyen majör kardiyak olay ve mortalite açısından takip edildi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ne var ki çalışmamızda yer alan hastaların çoğu daha önceden herhangi bir kardiyak tedavi almıyordu. Medikal tedavi alan hastaların ise 5'i sadece düşük doz asetilsalisilik asit, 4'ü hem renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokeri, 3'ü sadece RAAS blokeri, 5 hasta ise sadece beta bloker tedavisi alıyordu. İlaveten iki grupta da hastane yatışı süresince stent trombozu görülmedi. Amy B Kaufmann ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından agresif medikal tedavi almaktaydılar. Yine önemli olabilecek noktalardan biri hastaların aldıkları antidiyabetik tedavilerin değerlendirilmesi idi. Bizim çalışmamızda akut koroner sendrom tedavisi kapsamında kan şekeri yüksekliklerine kılavuzlarda belirtildiği şekilde insülin tedavisi uygulandı. Daha önceki antidiyabetik tedavileri analizlere dahil edilmedi. Bu da çalışmamızın kısıtlıklarından biri olarak değerlendirildi.

Troponinler kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimde önemli rol oynamaktadırlar. Kalp kası hasarının duyarlı ve özgül belirteçleridirler. Üç farklı yapıda troponin molekülü vardır: Troponin T, troponin I ve troponin C. Klinik sensitivitelerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır (88,89). İskemik olay sonrası ilk önce sitoplazmik troponin içeriği dolaşıma katılarak ortalama 4-8 saatlerde serum seviyeleri artar ve bu yükseklik 2 haftaya kadar devam edebilir. Bununla birlikte, iskemik miyokard hasarının derecesiyle ilişkili olarak artmış serum düzeylerinin asıl kısmını sitoplazmik olmayan içerik oluşturmaktadır (176,177). Troponin düzeyleri ile miyokard hasar miktarını ve infarkt alanının genişliğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır.

Arruda-Olson A.M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyak Troponin değerleri ile infarkt alanının boyutu arasındaki ilişki incelenmiştir. SPECT Miyokard Perfüzyon Görüntülemesi ile desteklenen çalışmada ilk 12 saatten sonraki troponin değerlerinin infarkt alanının boyutu ile korele olduğu, 12 saatten önceki değerlerin ise infarkt alanı açısından anlamlı sonuçlar vermediği sonucuna varılmıştır (178).

Patrick Ohlmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Troponin I değerlerinin ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarında infarkt alanı büyüklüğünün ve infarktın ejeksiyon fraksiyonu üzerine yapacağı etkinin ön görülmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (179).

Bau Hua Jiang ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında Troponin I değerlerinin infarkt alanı genişliği ve infarktın ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkisinin öngörülmesinde çok değerli olduğu sonucuna varmışlardır (180).

Miyokard hasarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir diğer belirteç de kreatin kinaz miyokardial band (CKMB) düzeyleridir. Troponin kadar spesifik olmamakla birlikte kütle ölçümleri miyokard hasarı ve hasar düzeyi açısından önemlidir. CK-MB çok az miktarda ince bağırsak, dil, uterus, diyafram ve prostatta da bulunmaktadır (181). Troponinlerden önce AKS'lardaki kardiyak hasarı saptamada CK-MB altın standart olarak kabul ediliyordu. Ancak majör hasarı göstermedeki başarısı minör hasarda yetersiz kalmaktadır, bu durumda CK-MB aktivitesinden ziyade kütlesi önemlidir (182).

Dan Tzivoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pik troponin, CK ve CKMB değerlerinin infarkt alanının büyüklüğü ile yüksek oranda korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı konulan 267 hasta dahil edilmiştir (183).

Chris C.S. Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma kardiyak hasar belirteci takibine farklı bir bakış açısı kazandırmıştır. Perkütan koroner girişim uygulanan hastalardaki seri CKMB ve troponin takip sonuçlarını MRI ile desteklemişlerdir. Sonuç olarak elde edilen veriler, koroner girişim sonrası miyokard hasarını belirlemekte uluslar arası tanımlamalara uygun olarak değerlendirilen CKMB değerlerinin Troponin değerlerinden daha anlamlı olduğu öne sürülmüştür (184).



Bizim çalışmamızda troponin değerleri koroner anjiyografi öncesi bir kez ve sonrasında 0.6.12.18'inci saatlerde takip edilmiştir. Arruda-Olson A.M. ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olabilecek şekilde anlamlı sonuçlar 12. ve 18'inci saat takiplerinde görülmüştür. Patrick Ohlmann ve arkadaşları da bu takibi perkütan koroner girişim öncesi ve 72 saate kadar sonrasında uygulamışlardır. Bau Hua Jiang ve arkadaşlarının deneysel çalışmasında ise bir kez troponin ölçümü yapılmıştır. Bizim çalışmamızda troponin değerlerine ek olarak Pik CKMB düzeyleri de değerlendirilmiştir. Pik CKMB düzeyleri ile Troponin düzeyleri ilişkilendirilmiştir. Chris C.S. Lim ve arkadaşlarının çalışmasında bu değerlendirmeyi haklı çıkaracak veriler elde edilmiştir. Bu çalışmalar incelendiğinde Troponin ve CKMB değerlerinin miyokard hasarlanması, infarkt boyutunun tahmini ve miyokard infarktüsünün uzun dönemli sonuçlarının değerlendirilmesi açısından çok değerli parametreler olduğu açıktır. Verilerimiz Hemogloblin A1c'si yüksek olan grupta daha düşük Pik CKMB ve yine daha düşük troponin ortalamalarını işaret etmektedir.

Spesifik bir hasta grubunda yapılan çalışmamızın en büyük kısıtlılığının düşük örneklem sayısı olduğunu düşünüyoruz. Hastalarımızın daha önce kullandıkları antidiyabetik tedaviler ve diyabet tanısının ne kadar süredir var olduğunun değerlendirilmemiş olması yine kısıtlılıklarımız arasındadır. Diyabetin süresiyle beraber mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonların da değerlendirilmesi sonuçlar üzerinde etkili olabilecek kısıtlılıklarımızdan biridir. Çalışmamızı diğer çalışmalardan farklı kılan iki önemli nokta vardır. Bunlardan birincisi kontrol grubunun non diyabetik hastalardan oluşması, ikincisi ise akut dönemin değerlendirilmiş olmasıdır. Sonuçlarımız ortaya bir hipotez koymuştur. İleride yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalarda elde edilebilecek sonuçlar bu hastalarda tedavi ve takip yaklaşımlarında önemli değişikliklere neden olabilir. Bulgularımızın klinik etkileri net bir şekilde ortaya konabilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemoglobin A1c değerinin %6,5'un altında ve üstünde olmasına göre oluşturulan iki grup arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi gibi temel özellikler açısından fark saptanmadı. Sosyal güvenlik kurum bilgileri açısından da iki grup istatistiksel olarak farksızdı.

Kalp yetmezliği, sigara kullanımı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık öyküsü, kronik obstruktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı öyküsü, miyokard infarktüsü öyküsü, geçirilmiş bypas operasyonu, angina pectoris veya perkütan koroner girişim, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği gibi klinik veriler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca Hemoglobin A1c'si %6,5'tan düşük olan grupta hiç diyabetik hasta bulunmuyorken, %6,5'un üstünde olan hastalardan 5'i yeni tanı olmak üzere tamamı diyabetikti.

Hastaların başvuru sırasındaki medikal tedavi kullanım öyküleri de iki grup arasında farksızdı. Ayrıca başvuru sırasındaki semptom, Killip sınıfı ile sistolik kan basıncı ve kalp hızı gibi bulgular açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Elektrokardiyografik değerlendirme sonucu elde edilen ST segment elevasyonu görülen derivasyon sayısı her iki grupta farksız olarak saptandı. İnfarktüs lokalizasyonu açısından da iki grubun farksız olduğu görüldü.

Büyük çoğunluğu semptom ortaya çıkışından iki saati aşan sürelerde başvuran hastaların oluşturduğu iki grupta başvuru süresi açısından da anlamlı fark saptanmadı. Hastalar kreatinin değerleri açısından incelendiğinde de iki grubun istatistiksel olarak farksız olduğu görüldü.

Bütün bu bulgular incelendiğinde, miyokard hasarlanması açısından önemli olabilecek bu klinik ve laboratuvar değerleri için iki grubun tamamen homojen bir dağılım gösterdiği sonucuna varılabilir. Sadece infarktüsten sorumlu tek damar lezyonuna müdahale edilen hastalardan oluşan çalışmamızda, miyokard hasarlanması açısından her iki grubun tamamen ortak şartlara sahip olduğu söylenebilir. Bu veriler

ışığında incelenen miyokard hasar belirteçlerinden ilki olan pik CKMB düzeyleri ortalamaları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hemogloblin A1c'si > %6,5 olan grupta belirgin olarak daha düşük ortalamalar tespit edilmiş ancak bu fark istatistiksel anlam kazanmamıştır (p:0,192). Troponin değerleri incelendiğinde pik CKMB düzeyleri ile aynı durumun geçerli olduğu görülmüştür. Koroner anjiyografi öncesi yapılan incelemede ortalama değerler hasta grubunda belirgin olarak daha düşük görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p:0,548). Aynı durum 0.saat (p:0,212), 6.saat (p:0,156), 12.saat (p:0,069) değerlerinde de karşımıza çıkmıştır. Ancak daha anlamlı takipler olan 6.saat ve sonrasında p değerindeki belirgin azalma dikkat çekicidir. Bu azalma 18.saat takibinde anlamlı farkı işaret edecek düzeye ulaşmıştır (p:0,05). Bu analiz sonuçlarının kısıtlı hasta sayımızla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Bu bulgular miyokard hasarı için tamamen homojen görünen iki grup arasında Hemogloblin A1c düzeylerinin etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu etki açısından sonuçlarımız, uzun dönem takipler üzerine yapılmış pek çok çalışmada elde edildiği şekilde mortalite üzerine arttırıcı etkiye sahip olduğu sonucuyla paralel değildir. Aksine akut dönemde miyokard hasarlanmasının Hemogloblin A1c ile ters yönde değiştiği yani daha yüksek Hemogloblin A1c düzeylerinde daha az miyokard hasarlanmasının görüldüğü şeklindedir.

Bu sonuçlar göstermiştir ki Hemogloblin A1c'nin miyokard hasarı üzerine etkisinin değerlendirilmesi için daha büyük ölçekli ve akut dönem takiplerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte Hemogloblin A1c'nin koroner arter hastalarında arttırdığı düşünülen uzun dönem mortalitesi ile ilgili veriler gözden geçirilmeli ve daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalarda elde edilecek veriler koroner arter hastalarında hipoglisemi ve Hemogloblin A1c takiplerinde daha yüksek eşik değerlerin kabul edilmesi ve tedavi rejimlerinin daha az agresif olarak düzenlenmesine neden olabilir. İskemik prekondisyonun miyokard infarktüsü akut dönemindeki koruyucu etkisinin daha net olarak ortaya konulmasını sağlayabilir. Akut dönemde yapılan agresif tedavilerin kar zarar oranları yeniden gözden geçirilebilir.

## ÖZET

### **Perkütan koroner girişim uygulanan akut koroner sendrom hastalarında hemoglobin A1c düzeyinin miyokard hasarlanması üzerine etkisinin araştırılması**

**Dr. Onur ASLAN**

Akut koroner sendromlar tüm dünyada önde gelen mortalite sebeplerinden biridir. Diyabet hastalarında bu oranın daha yüksek olduğu ve daha ciddi düzeyde koroner arter hastalığı geliştiği bilinen bir gerçektir. Glisemik kontrolün üç aylık yansıması olan Hemoglobin A1c düzeyleriyle koroner arter hastalığının prognozu arasındaki ilişki pek çok çalışmaya konu olmuştur. Bizim çalışmamızda, miyokard infarktüsü hastalarında akut dönemde Hemoglobin A1c düzeyinin miyokard hasarlanması üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Haziran 2010 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde ST segment elevasyonlu akut koroner sendrom tanısı alan ve primer perkütan koroner girişim uygulanan toplam 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar Hemoglobin A1c düzeylerine göre 18'er kişilik iki grup olarak incelenmiştir. Hasta grubu Hemoglobin A1c'si  $>6,5$ , kontrol grubu ise Hemoglobin A1c'si  $<6,5$  olan nondiyabetik olgulardan oluşmaktadır. Miyokard hasarlanma markerları olarak pik CKMB ve troponin değerleri kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede sayımla belirlenen değerleri karşılaştırmak için ki-kare testi, Fischer exact test kullanıldı. İki ortalama arasındaki farkı değerlendirmek için Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0,05$  alındı. Tüm hastalara Judkins Tekniği kullanılarak selektif sağ ve sol koroner anjiyografi yapılmış ve infarktüstten sorumlu arter perkütan girişim uygulanmıştır. Pik CKMB düzeyleri tespit edilen hastalara, koroner anjiyografi öncesi bir kez ve sonrasında dört kez olmak üzere Troponin düzeyi takibi yapılmıştır. Hastalar taburculuklarına kadar istenmeyen majör kardiyak olaylar açısından çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

Pik CKMB düzeyleri hasta grubunda belirgin olarak daha düşük saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,192). Koroner anjiyografi öncesi troponin takiplerinde saptanan hasta grubundaki daha düşük ortalamalar yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,548). Aynı durum koroner anjiyografi sonrası 0. saat (p:0,212), 6.saat (p:0,156), 12.saat (p:0,069) takiplerinde de görülmüştür. 18.saat takibinde ise mevcut fark istatistiksel olarak da anlamlı tespit edilmiştir (p:0,05). Bu sonuçlar, Hemogloblin A1c değeri >%6,5 olan grupta miyokard hasarlanmasının daha az olduğunu düşündürmektedir. Bütün ortalamalar arasında fark tespit edilmiş ancak sadece 18.saat takibinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Taburculuğa kadar yapılan takipte ise 4 hastada istenmeyen klinik olaylar gözlenmiştir ve bu açıdan da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuçlarımız Hemogloblin A1c düzeyinin koroner arter hastalığının prognozu üzerine etkisini araştıran çalışmalarla uyum göstermemektedir. Ne var ki bu çalışmaların çoğu uzun dönem prognoz çalışmalarıdır. Bizim çalışmamızda Hemogloblin A1c'nin kısa dönem etkilerine bakılmıştır. Uzun dönemli prognoz çalışmaları sonuçlarının kısa dönem etkilerine uyarlanamayacağı kanaatindeyiz. Azalmış hipogliseminin ve iskemik prekondisyon faktörünün sonuçlarımız üzerinde etkisinin olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca kollateral akımın diyabetik hastalardaki etkisi de net değildir. Kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yüksek riske sahip olan diyabetik hastalarda agresif glikoz kontrolünün koroner sendromların akut döneminde hasta açısından daha zararlı olabileceğini düşünüyoruz. Şüpheli koroner arter hastalığı olan diyabetik hastalarda bu tip yaklaşımlardan kaçınılabilir. Gelecekte bu hastalarda akut koroner sendromları engellemek için Hemogloblin A1c'den başka terapötik hedeflere odaklanılabilir. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı düşük örneklem sayısıdır. Çalışmamızda hipotez oluşturulmuştur, ileride yapılacak daha geniş ölçekli araştırmalarla bulgularımızın klinik etkileri ortaya konulabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemogloblin A1c, Miyokard hasarı, Troponin, Primer perkütan girişim.

## SUMMARY

### **Effect of HbA1c Level on Myocardial Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Percutaneous Coronary Intervention.**

**Dr. Onur ASLAN**

Acute coronary syndromes (ACSs) are the leading cause of mortality throughout the world. This mortality is even higher in diabetic patients. Diabetic patients also have more advanced coronary artery disease. The association between the prognosis of coronary artery disease and Hemoglobin A1c, that reflects the glycemic control over the last 3 months, has been the subject of many studies. The objective of our study was to determine the effect of Hemoglobin A1c level on myocardial injury in patients with ACS treated with percutaneous coronary intervention.

A total of 36 patients with the diagnosis of ST-segment elevation myocardial infarction, who received primary percutaneous coronary intervention, were included in the study between June 2010 and August 2011. We examined patients in two groups, each consisting of 18 patients. The patient group was with Hemoglobin A1c level  $> 6.5\%$  and controls were non diabetic patients with Hemoglobin A1c level  $< 6.5\%$ . Creatinine kinase myoglobin band (CKMB) and Troponin levels were used as the myocardial injury markers. All patients had selective right and left coronary angiography with Judkins technique and had also percutaneous coronary intervention of the infarct related artery. Peak CKMB levels on all patients were examined. Troponin levels were obtained once before coronary angiography and for four times after coronary angiography. Patients were followed up with respect to the development of major adverse cardiovascular events (MACEs) in hospital until discharge. Chi-square test, Fischer exact test, and Mann Whitney U test were used for statistical analysis, where applicable. A  $P \leq 0,05$  was regarded as statistically significant.

Peak CKMB levels in the patient group were found to be lower compared to controls, but this difference did not reach a statistical significance ( $p=0.192$ ). The difference in Troponin levels examined before coronary angiography between the two groups was not statistically significant, either ( $p=0.548$ ). The same was true for Troponin levels obtained after coronary

angiography at 0 hour ( $p=0.212$ ), at 6 hours ( $p=0.156$ ), and at 12 hours ( $p=0.069$ ). At 18 hours after coronary angiography, the difference in Troponin levels between the two groups reached a statistical significance ( $p=0.05$ ). These findings suggest that patients with Hemoglobin A1c level  $>6.5\%$  had less myocardial injury. MACEs were seen in four patients until discharge and the two groups were similar in this respect.

Our findings are not in agreement with the studies that investigated the relation between Hemoglobin A1c levels and the prognosis of coronary artery disease. However, these studies looked at it over long term. In our study, we examined short term effects of Hemoglobin A1c. We think that the results of these long term studies can not be extrapolated to short term. In this study, reduced hypoglycemia and ischemic preconditioning might play a role in the patient group with respect to the difference observed. Also, the effect of collateral flow in diabetic patients is controversial. We suggest that an aggressive glucose control for diabetic patients, especially at higher risk to develop cardiovascular complications, could do more harm than good in the acute setting of coronary syndromes. Such approaches should be avoided for diabetic patients with suspected coronary artery disease. New therapeutic targets in the future other than Hemoglobin A1c may be focused on to prevent ACSs in such patients. The most important limitation of the study is its small sample size. The present study is hypothesis-generating, and further research with a larger number of patients is warranted to confirm the clinical implications of our findings.

**Key Words:** Hemoglobin A1c, Myocardial injury, Troponin, Primary percutaneous intervention.

## KAYNAKLAR

1. ESC Guidelines Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST Segment Elevation. *European Heart Journal* 2008;29:2909-2945.
2. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A. Population Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1555.
3. Satman İ. DM Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences*. 2007;3:1-15.
4. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas Edition*, Brussels, IDF Publ. 2006.
5. E Sencer. *Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi*. 2001:274.
6. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi*. 2003.
7. King E, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes. 1995-2025 Prevalance, Numerical Estimates and Projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long Term Complications in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 1993 329:977-986.
9. Donahue RP, Orchard TG. DM and Macrovascular Complications. An Epidemiological Perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-1155.
10. American Diabetes Association Consensus Statement. Role of Cardiovascular Risk Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 1993;16:72-78.



11. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver WD. Relation of Chronic and Acute Glycemic Control on Mortality in Acute Myocardial Infarction with Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:183-186.
12. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G et al. Prognostic Value of Admission Plasma Glucose and HbA1c in Acute Myocardial Infarction. *Diabet Med* 2004;21:305-310.
13. Berry C, Noble S, Gregoire JC, et al. Glisemic Status Influence the Nature and Severity of Coronary Artery Disease. *Diabetologia* 2010;53:652-658.
14. Adelaide M, Arruda-Olson A.M, Roger V.L, Jaffe A.S, Hodge D.O, Gibbons R.J. Troponin T Levels and Infarct Size by SPECT Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;4:523-533.
15. Forrester JS, Litvack F, Grundfest W, Hickey A. A Perspective of Coronary Disease Seen Through the Arteries of Living Man. *Circulation* 1987;75:505-513.
16. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al. Coronary Angioscopy in Patients with Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 1986 Oct 9;315:913-919.
17. Davies MJ. The Composition of Coronary-Artery Plaques. *N Engl J Med* 1997;336:1312-1314.
18. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of Plaque Lipid Composition and Morphology to the Stability of Human Aortic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1337-1345.
19. Shechter M, Sharir M, Forrester J, Bairey-Merz CN. Is There a Benefit to Lowering Low-Density Lipoprotein Below 100 mg/dl in Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:271A.
20. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U et al. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity Through Single LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 1998 139:173-178.

21. Vogel RA. Cholesterol Lowering and Endothelial Function. *Am J Med* 1999;107:479-487.
22. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone M.A. Identification of Vascular Endothelial Genes Differentially Responsive to Fluid Mechanical Stimuli: Cyclooxygenase-2, Manganese Superoxide Dismutase and Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase are Selectively Up-Regulated by Steady Laminar Shear Stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10417-10422.
23. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric Oxide Decreases Cytokine-Induced Endothelial Activation: Nitric Oxide Selectively Reduces Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-68
24. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Shear Stress Selectively Upregulates Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Cultured Human Vascular Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1994;94:885-891.
25. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, Cai Y, Tripathi S, Wang XP. Role of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Atherosclerosis: Studies of Osteopetrotic Mice. *Am J Pathol* 1997; 150:1687-1699.
26. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The Combined Role of P and E Selectins in Atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102:145-152.
27. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ. Adhesion Molecules on the Endothelium and Mononuclear Cells in Human Atherosclerotic Lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-1433.
28. Rohde L, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating Cell Adhesion Molecules Are Correlated with Ultrasound-Based Assessment of Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1765-1770.
29. Avogaro P, Bigitolo BG, Cassolato G. Presence of a Modified Low Density Lipoprotein in Humans. *Arteriosclerosis* 1998;8:79-87.

30. Hasegawa A, Toshima S, Nakano A, Nagai R. Oxidized LDL in Patients with Coronary Heart Disease and Normal Subjects. *Nippon Rinsho* 1999;57:2754-2758.
31. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-20966.
32. de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, et al. A Cell Culture System of Screening Human Serum for Ability to Promote Cellular Cholesterol Efflux. *Arteriosclerosis, Thrombosis* 1994;14:1056-1065.
33. Barter PJ. Inhibition of Endothelial Cell Adhesion Molecular Expression by High Density Lipoproteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:286-287.
34. Cockerill G.W. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1987-1994.
35. Forrester JS, Shah PK. Lipid Lowering vs. Revascularization: An idea whose time (for resting) has come. *Circulation* 1997;96:1360-1362.
36. Galis Z, Sukhova G, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage Foam Cells from Experimental Atheroma Constitutively Produce Matrix-Degrading Proteinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:402-406.
37. Barath P, Jakubowski A, Fishbein M, Grundfest W, Litvack F, Forrester J. Are Mast Cells the Culprit in Coronary Plaque Destabilization? *J Am Coll Cardiol* 1988;9:11-52.
38. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen P. Mast Cells in Rupture-Prone Areas of Human Coronary Atheromas Produce and Store TNF- $\alpha$ . *Circulation* 1996;94:2787-2792.
39. Chen Y-H, Chen Y-L, Lin S-J, et al. Electron Microscopic Studies of Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells in Coronary Arteries of Patients with Unstable Angina Pectoris and Post-Angioplasty Restenosis. *Circulation* 1997;95:1169-1175.
40. Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.

41. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Unstable Plaques, Endothelial Function and Coronary Artery Thrombosis Site of Intimal Rupture or Erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
42. Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Helfant RH, Forrester JS. Detection and Localization of Tumor Necrosis Factor Gene Expression in Human Atheroma. *Am J Cardiol* 1990;65:297-302.
43. Sukhova G, Schonbeck U, Rabkin E, Poole A, Billingham R, Libby P. Evidence for Increased Collagenolysis by Interstitial Collagenases-1 and -3 in Vulnerable Human Atheromatous Plaques. *Circulation* 1999;99:2503-2509.
44. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, et al. Elevation of Serum Levels of the Anti-Inflammatory Cytokine. Interleukin-10 and Decreased Risk of Coronary Events in Patients with Unstable Angina. *Am Heart J* 2002;144:811-817.
45. Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P, et al. Distinct Patterns of Transforming Growth Factor-beta Isoform and Receptor Expression in Human Atherosclerotic Lesions. *Circulation* 1999;99:2883-2891.
46. Ross R. Atherosclerosis is an Inflammatory Disease. *Am Heart J* 1999;138: 419-420.
47. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal Detection of Cellular Infiltrates in Living Atherosclerotic Plaques: Possible Implications for Plaque Rupture and Thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-1449.
48. Malik IS, Haskard DO. Soluble Adhesion Molecules in Ischaemic Heart Disease. *Eur Heart J* 1999;20:990-991.
49. Kiechl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic Infections and the Risk of Carotid Atherosclerosis; Prospective Results from a Large Population Study. *Circulation* 2001 27;103:1064-1070.

50. Danesh J, Smoldering Arteries ? : Lov-grade Inflammation and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1999;282:2169-2171.
51. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kd Gelatinase in Human Coronary Atherosclerotic Lesions: Association of Active Enzyme Synthesis with Unstable Angina. *Circulation* 1995;95:2125-2131.
52. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic Plaque Caps are Locally Weakened When Macrophage Density is Increased. *Atherosclerosis* 1991;87:87-90.
53. Xu XP, Meisel SR, Ong HM, et al. Oxidized Low Density Lipoprotein Regulates Matrix Metalloproteinase-9 and its Tissue Inhibitor in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation* 1999;99:993-998.
54. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-beta Selectively Induce Expression of 92-kDa Gelatinase by Human Macrophages. *J Immunol* 1996;157:4159-65.
55. Rajavashisth TB, Xu X-P, Jovinge S, Meisel S, Xu X-O, Chai N-N. Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Expression in Human Atherosclerotic Plaques: Evidence for Activation by Proinflammatory Mediators. *Circulation* 1999;99:3103-3109.
56. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS: Reactive Oxygen Species Produced by Macrophage-Derived Foam Cells Regulate the Activity of Vascular Matrix Metalloproteinases in Vitro: Implications for Atherosclerotic Plaque Stability. *J Clin Invest* 1996;98:2572-2579.
57. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial Heat Shock Protein 60 Localizes in Human Atheroma and Regulates Macrophage Tumor Necrosis Factor-alpha and Matrix Metalloproteinase Expression. *Circulation* 1998;98:300-307.
58. Bennet MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of Human Vascular Smooth Muscle Cells Derived from Normal Vessels and Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Clin Invest* 1995;95:2266-2274.

59. Henderson EL, Geng Y-J, Sukhova GK, Whittemore AD, Knox J, Libby P. Death of Smooth Muscle Cells and Expression of Mediators of Apoptosis by T Lymphocytes in Human Abdominal Aneurysms. *Circulation* 1999;99:96-104.
60. Wallner K, Li C, Shah PK, et al. Tenascin-C is Expressed in Macrophage-Rich Human Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 1999;99:1284-1289.
61. LaFleur DW, Chiang J, Fagin JA, Forrester JS, Shah PK, Sharifi BG. Smooth Muscle Cells Interact with Tenascin Through its Fibrinogen-Like Domain. *FASEB* 1998;12:A479.
62. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
63. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue Factor Modulates the Thrombogenicity of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation* 1997;95:594-599.
64. Forrester JS, Kaul S, Bairey-Merz N. The Aggressive Lipid Lowering Controversy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1419-1425.
65. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and Thrombosis-Prone Plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York:McGraw-Hill, pp.1123-1139.
66. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
67. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:420-426.
68. Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med* 2003;9:458-462.

69. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard WH, Feldman JH, Beshansky JR. Missed Diagnoses of Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-1170.
70. Lee TH, Goldman L: Evaluation of the Patient with Acute Chest Pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-1195.
71. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP.: Clinical Features of Emergency Department Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Cardiac Ischemia: A Multicenter Study. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6:63-74.
72. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A, et al; On yıllık TEKHARF Çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2001;29:8-19.
73. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and Thrombosis-Prone Plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. et al. eds. *Hurst's the Heart* 2004:1123-1139.
74. Davies MJ. The Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes. *Heart* 2000;83:361-366.
75. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
76. Falk E, Thuesen L. Pathology of Coronary Microembolisation and No Reflow. *Heart* 2003;89:983-985.
77. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the Culprit Lesion in Unstable Angina. *Circulation* 2000;101:841-843.
78. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al: Elevated Levels of Shed Membrane Microparticles with Procoagulant Potential in the Peripheral Circulating Blood of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2000;101:841-843.

79. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome or Coronary Heart Disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
80. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina. *N Eng J Med* 2002;347:5-12.
81. Reimer KA, Jennings RB. The 'Wavefront Phenomenon' of Myocardial Ischemic Cell Death. II. Transmural Progression of Necrosis within the Framework of Ischemic Bed Size (myocardium at risk) and Collateral Flow. *Lab Invest* 1979;40:633-644.
82. Stary H.C. et al. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
83. Gregoratos G. Clinical Manifestations of Acute Myocardial Infarction in Older Patients. *Am J Geriatr Cardiol.* 2001 10:345-347.
84. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute Chest Pain in the Emergency Room. Identification and Examination of Low Risk Patients. *Arch Intern Med* 1985;145:65-69.
85. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. ST Segment Elevation Pattern In Predicting Infarct Size And Left Ventricular Function at Discharge In Patients With Reperfused Acute Anterior Myocardial Infarction. *Am Heart J* 1999;137:522-527
86. Apple FS. Biochemical markers of Thrombolytic Success. IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1999;230:60-66.
87. Jaffe AS. Biochemical Detection of Acute Myocardial Infarction. In: Gersh and Rahimtoola, eds. *Acute Myocardial Infarction*, 2nd ed. New York: Chapman and Hall;1996:136-162.
88. Sheehan P, Vasikaran SD. The Evolving Clinical Role of Cardiac Troponins and New Acute Myocardial Infarction Guidelines: Implications For the Clinical Laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23:52-65.



89. Wu AH. Increased Troponin in Patients with Sepsis and Septic Shock: Myocardial Necrosis or Reversible Myocardial Depression ? *Intensive Care Med.* 2001;27(6):959-961.
90. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of Cardiac Troponins. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:423-449.
91. Katriotis D, Karvouni E, Web Peplow MM. Reperfusion in Acute Myocardial Infarction: Current Concepts. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:481.
92. Yaylali Y.T, Susam İ, Ateş A, Dursunoğlu D. Impact of Well-Organized Collaborative Team Approach on Mortality In Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010; 10:508-513.
93. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT: Symptom Onset To Balloon Time and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991.
94. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM: Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Every Minute Counts. *Circulation* 2004;109:1223.
95. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long Distance Transport For Primary Angioplasty vs. Immediate Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction: Final Results of the Randomized National Multicentre Trial – Prague 2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
96. Keeley E.C. Boura J.A, Grines CL. Primary Angioplasty Versus Intravenous Thrombolytic Therapy For Acute Myocardial Infarction: A Quantitative Review of 23 Randomised Trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
97. Zijlstra F, Jan CA, Menko Jan de Boer, et al. Long Term Benefit of Primary Angioplasty as Compared with Thrombolytic Therapy For Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-1419.
98. The PCAT Investigators. *Am Heart J* 2003;145:47-57.

99. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al. A Randomised Trial of Rescue Angioplasty Versus A Conservative Approach For Failed Fibrinolysis in ST Segment Elevation Myocardial Infarction: The Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:287.
100. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S. et al. Rescue Angioplasty After Failed Thrombolytic Therapy For Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758.
101. Zhu MM, Feith A, Chadow H et al. Primary Stent Implantation Compared with Primary Balloon Angioplasty For Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:297-301.
102. Mehta RH, Harjai KJ, Cox DA. et al. Comparison of Coronary Stenting Versus Conventional Balloon Angioplasty on Five Year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2005;96:901.
103. Spaulding C, Henry P, Teiger E. et al. Final Results of the TYPHOON Study: A Multicenter Randomised Trial Comparing the Use of Sirolimus Eluting Stents to Bare Metal Stents in Primary Angioplasty For Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:50B.
104. Menichlilli M. Randomised Trial of Sirolimus Eluting Stent vs. Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). Presented at Paris Course on Revascularization, Paris, May 15, 2006.
105. Dirksen M: PASSION: Randomised Comparison of Paclitaxel Eluting Stent Versus Conventional Stent in STEMI. Presented at the Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Atlanta, March 13, 2006.
106. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications For Fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 2003;343:311.

107. Bolli R, Marban E: Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Stunning. *Physiol Rev* 1999;79:609.
108. Garber A.J. Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*. Editor: Stein J.H. Mosby Year Book, St Louis. 1994;1391-1392.
109. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
110. Satman İ. DM Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences* 2007;3:1-15.
111. International Diabetes Federation: *Diabetes Atlas Edition 2006*, Brussels, IDF Publ.
112. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ. Lifetime Risk For DM in the United States. *JAMA* 2003;1884-1890.
113. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2004;27:5-10
114. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2010;33 Supp 1: 62-69.
115. *Robins Temel Patoloji Türkçe Çevirisi*. Çevikbaş U. 2003:642-654.
116. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA: Diabetes in Identical Twins. *Diabetologia* 1981;20:87-93.
117. Reaven G, Strom T. *Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar*. Çev ed: Satman İ, Mert Publishing International. 2003:17-35.
118. De Fozzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes: Metabolic and Molecular Implications For Identifying Diabetes Genes. *Diabetes Rev* 1997;5:177-269.
119. Aslan M. *Diyabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma*. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*, 2.baskı. Güneş Kitabevi, 2003;2:2279-2295.

120. Reardon W, Ross RJM, Seeny MG. Diabetes Mellitus Associated with a Pathogenic Point Mutation in Mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1376-1379.
121. Brown MS, Golstein J, Fredericksen DS. Familial Type 3 Hyperlipoproteinemia (The Metabolic Basis of Inherited Disease). Stanbury JG, Wyngaarden JB, Fredricksen DS, eds. 4th Ed 1978, 655-671. McGraw Hill Book Co, Inc, New York.
122. Asmal AC. Very Low Density Lipoprotein Metabolism in Nonketotic Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1983;25:296.
123. Rothblat GH, Philips MC. Cholesterol Refflux From Arterial Wall Cells. *Curr Opin Lipids* 1991;2:288-294.
124. Hamilton TA, May G, Chisolm GM. Oxidized Low Density Lipoprotein Supresses the Expression of Tumor Necrosis Factor mRNA in Stimulated Murine Preitoneal Macrophages. *J Immunol* 1990;144:2343-2350.
125. Slatte JP, Chait A, Bierman EL. Cholesterol Accumulation in Aortic Smooth Muscle Cells Exposed to Low Density Lipoproteins: Contribution of Free Cholesterol Transfer. *Arteriosclerosis* 1988;8:750-758.
126. Arnqvist HJ, Ballerman BJ, King GL. Receptors For and Effects of Insulin and IGF-1 in Rat Glomerular Mesangial Cells. *Am J Physiol* 1988;254:C411-416.
127. Obesity Related Hypertension Role of Insulin and the Sympathic Nerveous System. *Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23(suppl 1):1-8.
128. Santiago V. Overview of the Complications of Diabetes. *Clin Chemistry* 1986;32;10(B):48-52.
129. Schaeffer E, Levy RI, Anderson DW. Plasma Triglycerides in Regulation on HDL Cholesterol Levels. 1978; *Lancet* 2:391.
130. Sacks DB, Path FR. C.Carbohydrates. In Carl A. Burtis, Edward R, Ashwood, David E. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:897-902.

131. Harris RA. Carbohydrate Metabolism I: Major Metabolic Pathways and Their Control In Devlin T.M. (eds) Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, New York: Wiley-Liss, 2002:598-664.
132. Harris RA, Crabb D. W. Metabolic Interrelationships. In Devlin T.M. (eds) Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, New York: Wiley-Liss, 2002:862-902.
133. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis Classification of DM. Diabetes Care, 2000;23(Supl);4-9.
134. Başkal N. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. İçinde; Koloğlu. Endokrinoloji Temel ve Klinik; Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan (Editör). MN Medikal and Nobel. Ankara. 2005:342-348.
135. Çapoğlu İ. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde 1990-1999 Yılları Arasında Yatan Diyabetik Hastaların Demografik, Klinik ve Ekonomik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Erzurum: 2001.
136. Karagüzel G. Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kemik Döngü Belirteçleri. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Antalya:2001.
137. DeFronzo R.A. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. In: DeFronzo R.A eds. Current Management of Diabetes Mellitus. Mosby Year Book Inc 1998;1-4.
138. Aslan M. Diyabetes Mellitus'ta Tanı ve Laboratuar. Koloğlu S. (ed). Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medikal Network. 2.Baskı. Ankara, 2005:349-356.
139. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow Up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2003;26:3160-3167.
140. William G, Pickup JC. Handbook of Diabetes. 2 th ed. Blackwell Science. 1999;1:210.

141. Kamel AN. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi. Aral Y, Ünüvar N (ed). Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998:275-299.
142. Çorakcı A. Diyabetes Mellitus Tedavisi. Koloğlu S. (ed). Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medikal Network. 2. Baskı. Ankara, 2005:384-450.
143. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis Classification of DM. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1:4.
144. Sheehan F, Braunwald E, Canner P. et al. The Effect of Intravenous Thrombolytic Therapy on Left Ventricular Function. A report on the Tissue-Type Plasminogen Activator and Streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 1 Trial. Circulation 1989;72:817.
145. Schröder R, Dissmann R, Bruggemann T. et al. Extent of Early ST Segment Elevation Resolution. A Simple but Strong Predictor of Outcome in Patients with Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1994;24:384-391.
146. Haffner S.M, Tuttle K.R, Rainwater D.L. Lack of Change of Lipoprotein A concentration With Improved Glycemic Control In Subjects With Type 2 Diabetes. Metabolism 1992;41:116-202.
147. Ellis R.W, Darga L.L, Lucas C.P. The Short And Long Term Effects of A Low-fat, Cholesterol Free, Hypocaloric Diet On Serum Triglyceride And Cholesterol Distribution In Severely Obese Humans. Int J Obes 1987;11:29-40.
148. Goroya T.Y, Leibson C.L, Palumbo P.J. et al. Coronary Atherosclerosis In Diabetes Mellitus. A population based autopsy study. J Am Cardiol 2002;40:946-953.
149. Sobol AB, Cezary Watala. The Role of Platelet in Diabetes Related Vascular Complications. Diabetes Research and Clinical Practice 2000;50:1-16.

150. El Haouhari M, Rosado JA. Platelet Signalling Abnormalities in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2008;41:119-123.
151. Ibrahim S, Guillot N, Pruneta Deloche V. Alteration in the Transfer of Phospholipids from VLDL to Activated Platelets. *Atherosclerosis* 2009;203:119-125.
152. Hanai Y, Adachi S, Yasuda I, Takai S. Collagen Induced P38 MAP Kinase Activation is A Biomarker of Platelet Hyperaggregation. *Life Sciences* 2009; 85:386-394.
153. Canner P.L, Furber C.D, McGovern M.E. Benefits of Niacin In Patients With Versus Without The Metabolic Syndrome And Healed Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2006;97:477-479
154. Shui W.M, Tan K.B, Wong Y. Glycooxidized LDL Increases Lectin Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor in Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis* 2009;203:522-527.
155. Lopez Virella M.F, Virella G. Clinical Significance of the Humoral Immune Response to Modified LDL. *Clinical Immunology* 2010; 134:55-65.
156. Tseng C.H, Tseng C.P, Chong C.K, Cheng C.C, Tai T.Y. Independent Association Between Triglycerides and Coronary Artery Disease in Taiwanese Type 2 Diabetic Patients. *Int Journal of Card.*2006;111:80-85.
157. Stemmer E.A. Diabetes Mellitus and Vascular Disease. In: Aronow W.S, Stemmer E.A, Wilson S.E, eds. *Vascular Disease in the Elderly*. Armonk NY; Futura;1997:199-220.
158. Ness J, Nassimiha D, Feria M.I, Aronow W.S. Diabetes Mellitus in Older African-Americans, Hispanics and Whites in an Academic Hospital Based Geriatrics Practice. *Coron Artery Dis* 1999;10:343-346.
159. Rubin J, Steffes M.W, Coresh J, Sharret A.R, Selvin E. Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2010; 122:352-360.

160. Ravipati G, Aronow W.S, Ahn C, Sujata K. Association of Hemoglobin A1c Level With the Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes Mellitus. *Am Journal of Cardiol* 2006; 97:968-969.
161. Cutlip D.E, Chauhan M.S, Baim D.S. et al. Clinical Restenosis After Coronary Stenting: Perspectives From Multicenter Clinical Trials. *J Am Cardiol* 2002;40:2082-2089.
162. Lemesle G, Bonello L, Labriolle A, et al. Prognostic Value of Hemoglobin A1c Levels in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation. *Am Journal of Cardiol* 2009; 104:41-45.
163. Lindsay J, Sharma A.K, Canos D, Nandalur M, Apple E.P.S, Ruotolo G. Preprocedure Hyperglycemia is More Strongly Associated With Restenosis In Diabetic Patients After Percutaneous Coronary Intervention Than is Hemoglobin A1c. *Division of Cardiology* 2006.
164. Kaufmann A.B, Delate T, Olson K.L, Cymbala A.A, Hutka K.A, Kasten S.L, Rasmussen J.R. Relationship Between Hemoglobin A1c Values and Recurrent Cardiac Events. *Clin Drug Invest* 2008; 28:501-507.
165. Britton K.A, Aggarwal V, Chen A.Y, et al. No Association Between Hemoglobin A1c and In-hospital Mortality in Patients With Diabetes and Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 2011;161:657-663.
166. Riddle M.C, Ambrosius W.T, Brillon D.J et al. Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During A Median 3-4 Year Follow Up of Glycemic Treatment in The ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2010; 33:983-990.
167. Mahajerin A, Tsai T.T, Kline-Rogers E.M, et al. Six-Month Mortality in Diabetic Patients Admitted for Acute Coronary Syndromes is Independent of Hemoglobin A1C Level. *Circulation* 2006;113:26.



168. Markuszewski L, Bodalska J, Kaminski G, Kuberska-Kedzierka M. Usefulness of Measurement of Glucose and Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome As Predictors of Number of Stenotic Coronary Arteries As Shown in Coronary Arteriography. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20:270-273.
169. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle L.N, Weiss M.B. Association of Hemoglobin A1c Level With Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97:968-969.
170. Gustavsson C.G, Agardh C.D. Markers of Inflammation in Patients With Coronary Artery Disease Are Also Associated With Glycosylated Hemoglobin A1c Within The Normal Range. *Eur Heart J*. 2004;25:2120-2124.
171. Berry C, Noble S, Gregoire J.C, et al. Glycaemic Status Influences The Nature and Severity of Coronary Artery Disease. *Abetologia* 2010;53:652-658.
172. Murry C.E, Jennings R, Reimer K. Preconditioning With Ischemia. *Circulation* 1986; 74:1124-1136.
173. Lowson C.S, Downey J.M. Preconditioning, State of The Art Myocardial Protection. *Cardiovascular Research* 1993;27:542-550
174. Reimer K.A, Murry C.E, Jennings R.B. Cardiac Adaptation to Ischemia *Circulation* 1990;82:6.
175. Gustafsson I, Kistorp C.N, James M.K, et al. Unrecognized Glycometabolic Disturbance As Measured by Hemoglobin A1c is Associated With a Poor Outcome After Acute Myocardial Infarction. *Am Heart Jour* 2007;154: 470-476.
176. Antman E.M. Decision Making With Cardiac Troponin Tests. *N Eng J Med* 2002;346: 2079-2082.
177. Sheridan P.J, Crossman D.C. Critical Review of Unstable Angina An Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Postgrad Med J* 2002;78: 717-26.

178. Arruda-Olson A.M, Roger V.L, Jaffe A.S, Hodge D.O, Gibbons R.J. Troponin T Levels and Infarct Size by SPECT Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;4:523-533.
179. Ohlmann P, Monassier J.P, Michoety M.O, et al. Troponin I Concentrations Following Primary Percutaneous Coronary Intervention Predict Large Infarct Size and Left Ventricular Dysfunction in Patients With ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Atherosclerosis* 2003;168:181-189
180. Jiang B.H, Nguyen Q.T, Tardif J.C. Shi Y, Dupuis J. Single Measurement of Troponin T For Early Prediction of Infarct Size, Congestive Heart Failure and Pulmonary Hypertension In An Animal Model of Myocardial Infarction. *Cardiovascular Pathology* 2011;20:85-89.
181. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Braunwald E, Zipes DP, Libby P.A *Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th ed, W.B Saunders Company, Philadelphia 2001: 1114-1231.
182. Collinson PO. Troponin T or Troponin I or CK-MB (or non?) *Eur Heart J* 1998;19: 16-24.
183. Tzivoni D, Koukoui D, Guetta V, Novack L, Cowing G and CASTEMI Study Investigators. Comparison of Troponin T to Creatinin Kinase and to Radionuclide Cardiac Imaging Infarct Size In Patients With ST Elevastion Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasthy. *American Journal of Cardiology* 2008;101:753-757.
184. Lim C.C.S, van Gaal W.J, Testa L, et al. With The Universal Definition Measuremetn of Creatine Kinase-Myocardial Band Rather Than Troponin Allows More Accurate Diagnosis of Periprocedural Necrosis and Infarction After Coronary Intervention. *Journal of The American College of Cardiology* 2011; 57:653-661.
185. Goo L.M, Kim J.H, Ahn Y, Jeong M.H. Predictive Value of Hemoglobin A1C During In-hospital And Short Term Period in Patients With Diabetes Mellitus Complicated By Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1942.

186. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Attana P, Gensini G.F. The Prognostic Impact of Glycated Hemoglobin In Diabetic ST-Elevation Myocardial Infarction. *Int J Cardiol* 2011; In Press.
187. Fontbone A, Eschwege E, Cambien F. et al. Hypertriglyceridemia As a Risk Factor of Coronary Heart Disease Mortality In Subjects With Impaired Glucose Tolerance or Diabetes. Results From The 11 Year Follow Up of The Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-304.
188. Garg A, Simha V. Update on Dislipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1581-1589.
189. Chang Yu P, Bosnyak Z, Ceriello A. The Importance of Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Postprandiyal Glucose Control On Cardiovascular Outcomes In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2010;