

**T.C**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA ÇÖZÜNÜR  
ST2 MOLEKÜLÜNÜN KISA(1 AY)VE UZUN(1YIL) DÖNEM PROGNOZ  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Tunahan AKGÜN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Umut SOMUNCU**

**ZONGULDAK**

**2019**

**T.C**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA ÇÖZÜNÜR  
ST2 MOLEKÜLÜNÜN KISA(1 AY)VE UZUN(1YIL) DÖNEM PROGNOZ  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Tunahan AKGÜN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Umut SOMUNCU**

**ZONGULDAK**

**2019**

## TEŞEKKÜR

T.C Zonguldak Bülent Ecevit Sağlık Eğitim ve Araştırma Merkezi  
Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Şenay Özdolap'a,

Çok saygıdeğer anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ferit Akgül'e,

Asistanlık süresi boyunca üzerimdeki emeğini unutamayacağım Dr. Öğr. Gör.  
Belma Kalaycı'ya ,

Sevgili hocalarım Doç. Dr. Ahmet Avcı ve Dr. Öğr. Gör. Mustafa Ozan  
Çakır'a,

Şu an aramızda olmayan ama bana olan katkılarını asla  
unutamayacağım Turgut Karabağ hocama,

Tez çalışmamda ve asistanlığım süresince gerek bilgi ve beceri olsun gerek  
diğer konularda destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr Öğr. Gör.  
Mustafa Umut Somuncu'ya,

Çalışmam sırasında veya diğer zamanlarda omuz omuza çalıştığım Dr Sırlı  
Bulut ve Dr Fatih Paşa Tatar'a vedört yıl birlikte çalıştığım tüm asistan  
arkadaşlarıma,

Kardiyoloji anabilim dalımızın kıymetli hemşire, sekreter ve diğer  
çalışanlarına,

Zonguldak Bülent Ecevit Sağlık Eğitim ve Araştırma Merkezi'nin tüm  
öğretim görevlileri, asistanları, hemşireleri ve çalışanlarına,

En başta da;

Beni bugünlere getirip yetiştiren sevgili annem Gülten Akgün ve babam Halit  
Akgün'e,

Daima birbirimize destek olduğumuz kardeşlerim Harun Akgün ve Furkan  
Akgün'e,

Ve en son olarak da kıymetini hangi kelimelerle anlatacağımı bilemediğim  
sevgili eşim Ebru Akgün ve biricik kızım Hifa Betül Akgün'e

Teşekkürlerimi sunarım

Ekim 2019 Dr. Tunahan AKGÜN

TEZ ONAY TUTANAĞI

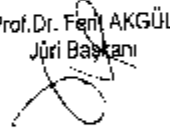
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Akut Miyokard Enfarktüsü Geçiren Hastalarda sST2 Molekülünün Kısa (1 ay) ve Uzun (1 yıl) Dönem Prognoz ile İlişkisi  
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Tunahan AKGÜN

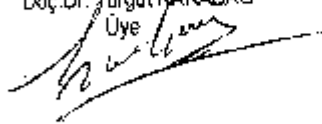
Tez Savunma Tarihi : 09/10/2019

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Umut SOMUNCU

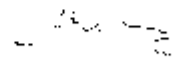
Prof. Dr. Feri AKGÜL  
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Turgut KARABAĞ  
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Umut SOMUNCU  
Üye



UYGUNDUR





## ÖZET

**Tunahan Akgün, Akut Miyokard Enfarktüs Geçiren Hastalarda Çözünür ST2 Molekülünün Kısa(1 Ay) ve Uzun(1Yıl) Dönem Prognoz ile İlişkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019**

**Geçmiş ve amaç:** Kalp yetmezliği tanısında ve prognozunda çözünür ST2 (sST2) artışı net bir şekilde belirtilmiştir, ancak miyokard enfarktüsünden (ME) sonra prognostik belirteç olarak sST2 değerleri ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır ve çelişkilidir. Bu çalışma, ME hastalarında 1 yıllık olumsuz kardiyovasküler olayları öngördürmede sST2'nin klinik önemini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

**Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya 380 ME hastası dahil edildi. Katılımcılar, önceki çalışmalarda mortaliteyi predikte edebileceği gösterilen 35.0 ng / ml sST2 değerine göre düşük sST2 (n = 264, ortalama yaş: 60.0 ± 12.1 yıl) ve yüksek sST2 grubu (n = 116, ortalama yaş: 60.5 ± 11.6 yıl) olarak gruplandırıldı. Tüm çalışma popülasyonu MI'dan sonra 1 yıl boyunca takip edildi ve kardiyovasküler mortalite, hedef damar revaskülarizasyonu (HDR), ölümcül olmayan reenfarktüs, inme ve kalp yetmezliğinden oluşan majör kardiyovasküler kötü sonlanımlar açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve Killip Sınıfı > 1 oranı dışında bazal özellikler veya laboratuvar değerleri açısından yüksek ve düşük sST2 grupları arasında fark yoktu. Yüksek sST2 grubunda SVEF düşüktü ve Killip Sınıfı> 1 oranı daha yüksekti (sırasıyla, 44.4 ± 9.8'e vs. 48.0 ± 9.5, p=0.001 ve 14.7% vs. 6.8%,p=0.015). On iki aylık takipte 68 hastada (17.8%) major kötü kardiyovasküler sonlanım mevcuttu.Kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği, yüksek sST2 grubunda, düşük sST2 grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. (Sırasıyla 15.5% vs. 4.9%, p = 0.001 ve 8.6% vs. 3.4%, p = 0.032). Ayrıca, ölümcül olmayan ME ( 6.0% vs 4.2%), HDR (6.9% vs. 3.4%) ve inme (1.7% vs. 0.4%) oranları da yüksek sST2 grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çok değişkenli Koks regresyon analizi, yüksek serum sST2'nin 1 yıllık kardiyovasküler mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğü sonucuna ulaştı (hazard oranı 2.263,% 95 CI 1.124-4.557, p = 0.022). Ayrıca, ileri yaş, Killip Sınıfı>1, sorumlu arter olarak LAD ve

düşük sistolik kan basıncı, 1 yıllık kardiyovasküler mortalite için diğer bağımsız risk faktörleriydi.

**Sonuç:** Yüksek sST2 düzeyleri, MI hastalarında 1 yıllık takipte kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere, önemli olumsuz kardiyovasküler olayların önemli bir prediktörüdür. sST2 ölçümü, MI sonrası hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır ve yüksek sST2 seviyesine sahip hastalarda, daha sık takip ve daha yoğun tedavi MI hastalarının prognozuna katkıda bulunabilir.

**AnahtarKelimeler:**Biyokimyasal Belirteç,Çözünür ST2,KardiyovaskülerMortalite, Miyokart Enfarktüsü,Prognoz.



## ABSTRACT

**Tunahan Akgün, The Association of Soluble ST2 Molecule with Short(1 Month) and Long(1 Year) Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction, Zonguldak Bülent Ecevit University, Cardiology Specialty Thesis, Zonguldak, 2019**

**Background and aim:** The increase in soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) both in the diagnosis and prognosis of heart failure is well established, however the existing data regarding sST2 values as the prognostic marker after myocardial infarction (MI) are limited and have been conflicting. This study aimed to assess the clinical significance of sST2 in predicting 1-year adverse cardiovascular events in MI patients.

**Methods:** In this prospective study, 380 MI patients were included. Participants were grouped into the low sST2 (n = 264, mean age of:  $60.0 \pm 12.1$  years) and high sST2 group (n = 116, mean age: of  $60.5 \pm 11.6$  years) based on the sST2 value of 35.0 ng/ml which has been shown to predict mortality in previous studies. All study population were followed up for 1 year after MI and major cardiovascular adverse events (MACE) which is composed of cardiovascular mortality, target vessel revascularization (TVR), non-fatal reinfarction, stroke, and heart failure were recorded.

**Results:** There was no difference between the high and low sST2 groups in terms of either the baseline characteristics or the laboratory values except left ventricular ejection fraction (LVEF) and Killip Class >1 rate. LVEF was lower and Killip Class >1 rate was higher in high sST2 group ( $44.4 \pm 9.8$  vs  $48.0 \pm 9.5$  p=0.001 and 14.7% vs 6.8% p=0.015, respectively). During a 12 month follow up, 68 (17.8%) patients had MACE. Cardiovascular mortality and heart failure were significantly higher in the high sST2 group compared to the low sST2 group. (15.5% vs. 4.9% p=0.001 and 8.6% vs. 3.4% p=0.032, respectively). Moreover, Non-fatal MI (6.0% vs. 4.2%), TVR (6.9% vs 3.4%) and stroke (1.7% vs 0.4%) rates were also higher in the high sST2 group but not statistically significant. Multivariate Cox regression analysis concluded that high serum sST2 independently predicted 1-year cardiovascular mortality (adjusted odds ratio 2.263, 95% CI 1.124-4.557, p =0.022).



In addition, older age, Killip Class >1, LAD as culprit artery and lower systolic blood pressure were the other independent risk factors for 1 year of cardiovascular mortality.

**Conclusion:** High sST2 levels are an important predictor of major adverse cardiovascular events, including cardiovascular mortality and heart failure in a 1-year follow-up period in MI patients. The measurement of sST2 may be considered in post-MI patients, and as a result of this measurement, more frequent follow-up and more strict treatment may contribute to the prognosis of MI patients with high level of sST2.

**Key Words:** Biochemical Marker, Cardiovascular Mortality, Myocardial Infarction, Prognosis, Soluble ST2.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER .....	x
KISALTMALAR .....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Ateroskleroz .....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.1.1. Demografi .....	3
2.1.2. Patofizyoloji.....	4
2.1.2.1. Yağlı çizgiler.....	4
2.1.2.2. Fibröz kapak.....	5
2.1.2.3. Vasa vasorum .....	6
2.1.2.4. Fibröz plak .....	6
2.1.2.5. Gelişmiş lezyonlar.....	6
2.1.2.6. İntraplak kanama.....	7
2.1.2.7. Endotelial disfonksiyon.....	7
2.1.2.8. İnflamasyon.....	7
2.1.3. Risk faktörleri .....	8
2.1.3.1. Dislipidemi.....	8
2.1.3.2. Hipertansiyon .....	10
2.1.3.3. Sigara .....	11
2.1.3.4. Diyabet .....	12
2.1.3.5. Yaş ve cinsiyet .....	12
2.1.3.6. Aile öyküsü .....	13
2.1.3.7. Obezite .....	14
2.1.3.8. Fiziksel inaktivite .....	14

2.2.Kronik Koroner Arter Hastalığı.....	14
2.2.1.Anjina pektorisin tipik özellikleri .....	15
2.2.1.1.Karakter.....	15
2.2.1.2.Lokasyon ve yayılım.....	16
2.2.1.3. Tetikleyici faktörler.....	16
2.2.1.4. Süre ve rahatlama.....	16
2.3.Akut Koroner Sendrom .....	16
2.3.1.Anstabil anjina pektoris .....	17
2.3.1.1.Yeni başlangıçlı anjina.....	17
2.3.1.2.İstirahat anjinası .....	17
2.3.1.3.Erken ME sonrası anjina .....	17
2.3.1.4.Revaskülarizasyon sonrası angına.....	18
2.3.2.Akut Miyokard Enfarktüsü .....	18
2.3.2.1. Avrupa Kardiyoloji Derneği, Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı, Amerikan Kalp Birliği ve Dünya Kalp Federasyonu'nun Ortak Görev Gücü (ESC / ACCF / AHA / WHF), akut MI (2018) 'ı nedenlerine göre 5 sınıfa ayırmaktadır .....	18
2.3.2.1.1.Tip 1 .....	18
2.3.2.1.2.Tip 2 .....	19
2.3.2.1.3.Tip 3 .....	19
2.3.2.1.4.Tip 4 .....	19
2.3.2.1.5. Tip 5 .....	20
2.3.2.1.1.Akut miyokard enfarktüsü kavramı da ST morfolojisine göre ikiye ayrılmaktadır. ....	20
2.3.2.1.1.1.ST yükselmeli ME (STYME) .....	20
2.3.2.1.1.2. Non ST yükselmeli ME (NSTYME) .....	21
2.4.Miyokard Enfarktüs Sonrası Prognoz .....	22
2.4.1.ME'den önce bulunan faktörler.....	22
2.4.1.1.KKH risk faktörlerinin sayısı .....	22
2.4.1.2.Kronik böbrek hastalığı.....	23
2.4.1.3. İleri yaş.....	23
2.4.1.4. Periferik arter hastalığı.....	24

2.4.1.5. Düşük VKİ .....	24
2.4.1.6. Önceki ME .....	24
2.4.1.7. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.....	24
2.4.2. ME anındaki özellikler.....	25
2.4.2.1. Kalp yetmezliği .....	25
2.4.2.1.1. Killip sınıfı .....	25
2.4.2.1.2. Hipotansiyon .....	26
2.4.2.1.3. Taşikardi.....	27
2.4.2.2. Elektrokardiyografi .....	27
2.4.2.2.1. ST-depresyonu .....	27
2.4.2.2.2. Enfarktüs yeri .....	28
2.4.2.3. Atriyal fibrilasyon .....	28
2.4.2.4. Troponin.....	28
2.4.2.5. Beyin natriüretik peptid.....	29
2.4.2.6. C-reaktif protein .....	29
2.4.2.7. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein .....	30
2.4.2.8. Serum potasyum.....	30
2.4.2.9. Beyaz kan hücresi .....	30
2.4.2.10. Anemi .....	31
2.4.2.11. Plasma aldesteron.....	31
2.4.3. MI sonrası erken dönem mortaliteyi öngördüren araçlar.....	32
2.4.3.1. TIMI risk skoru .....	32
2.4.3.2. GRACE risk modeli .....	34
2.4.4. MI sonrası geç dönem mortaliteyi öngören araçlar .....	34
2.4.4.1. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.....	35
2.4.4.2. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu .....	35
2.5.Serum Soluble ST2.....	36
3.MATERYAL VE METOD .....	39
3.1.Çalışma Popülasyonu .....	39
3.2.Hasta Verilerinin Analizi.....	39
3.3.Tanımlar .....	40
3.4.Koronar Girişim Prosedürü .....	41

3.5.Takip Süreci .....	41
3.6.İstatiksel Analiz.....	41
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA .....	52
6.KISITLILIKLAR.....	58
7.SONUÇ.....	59
8.KAYNAKÇA.....	60
9. EKLER.....	85
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	85



## KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
AKS	akut koroner sendrom
AKÖ	ani kardiyak ölüm
ME	miyokard enfarktüs
STYME	st yükselmeli miyokard Enfarktüs
NSTYME	st yükselmeli olmayan miyokard Enfarktüs
SVEF	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
EKG	elektrokardiyografi
MCP	monosit kemotaktik protein
ICAM	hücreler arası yapışma molekülü
CRP	c-reaktif protein
DYL	düşük yoğunluklu lipoprotein
YYL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
EF	ejeksiyon fraksiyonu
KAG	koroner anjiyografi
PKG	perkütan koroner girişim
KAH	koroner arter hastalığı
KVH	kardiyovasküler hastalık
IVUS	damar içi ultrason
DM	diabetes mellitus
HT	hipertansiyon
KABG	koroner by-pass
EKO	ekokardiyografi
LBBB	sol dal bloğu
RBBB	sağ dal bloğu
LAD	sol ön inen arter
RCA	sağ koroner arter
CX	sirkumfileks arter
CK-MB	kreatin kinaz -mb

VT	ventriküler taşikardi
VF	ventriküler fibrilasyon
SVO	serebrovasküler olay
WBC	beyaz küre sayısı
EİA	enfarkt ile ilişkili arter
SPSS	sosyal bilimler için istatistik programı
ABD	amerika birleşik devletleri
HL	hiperlipidemi
KKY	konjestif kalp yetmezliği
VKİ	vücut kitle indeksi
SKB	sistolik kan basıncı
DKB	diyastolik kan basıncı
MPV	ortalama trombosit hacmi
RDW	kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği
HBA1C	hemoglobin a 1 c
ALT	alanin transaminaz
AST	aspartat transaminaz
NT-BNP	beyin natriüretik peptid hormon
IABP	intraaortik balon pompası
HDR	hedef damar revaskularizasyon
MKKS	major kötü kardiyovasküler sonlanım
HO	hazard oranı

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo No	Tablonun Başlığı	Sayfa No
Tablo 1:	Akut miyokard enfarktüsünün killip sınıflandırması.....	25
Tablo 2:	Çalışma popülasyonunun gruplara göre klinik karakteristik özellikleri.....	44
Tablo 3:	Çalışma popülasyonunun anjiyografik özellikleri .....	45
Tablo 4:	Çalışma popülasyonunun laboratuvar değerlerinin gruplar arası kıyaslaması .....	47
Tablo 5:	sST2 seviyesine göre hastane içi olayların karşılaştırılması.....	48
Tablo 6:	Kısa ve Uzun Dönem Kardiyovasküler Sonlanımlar.....	48
Tablo 7:	Kardiyovasküler Mortalitenin Potansiyel Bağımsız Prediktörlerinin Tespiti için Yapılan Çoklu Koks Regresyon Analizi .....	51



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Şeklin Başlığı	Sayfa No
Şekil 1:	Yağlı Çizgi.....	5
Şekil 2:	Kısa ve Uzun Major Kötü Kardiyovasküler Sonlanımların Bar Sütun Grafiği .....	49
Şekil 3:	sST2 gruplarına göre 1 yıllık Kaplan Meier Analizi .....	51



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS), tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen en önemli ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir [1]. Bu nedenle, uzun süreli sağkalımı sağlamak için AKS hastalarında risk değerlendirmesi yapmak önem kazanmaktadır.

Akut miyokard enfarktüsünden (ME) sonrası prognoz hakkında bize yardımcı olan farklı klinik skorlamalar olmakla birlikte, bu skorlamalar tek başına prognoz hakkında yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca, kreatinin kinaz ve troponin gibi kardiyak miyosit nekrozunu gösteren bazı biyobelirteçler de hemprognostik değerlendirme için hem de erken tanı için kullanılabilir [2-4]. Buna ek olarak, önceki çalışmalar C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A gibi inflamasyon belirteçlerinin MI sonrası hastalarda risk tespiti için kullanılabilirliği gösterilmiştir [5].

İnterlökin-1 familyasının bir üyesi olan çözünür ST2'nin (sST2) kardiyak remodeling ve enflamatuar süreçte rol oynadığı düşünülmektedir [6]. sST2 seviyelerinin, kardiyovasküler stres ve kardiyak fibrozis ile arttığı ve böylece ortaya çıkan sST2'nin ölümcül aritmi için substrat olabileceği düşünülmektedir [7,8]. Hücre bazda bu molekül IL33'e bağlanıp onun biyolojik olarak kullanılabilirliğini azaltarak, IL-33'ün miyokard fibrozisi, hipertrofi, apoptoz ve miyokard fonksiyonu üzerindeki olumlu etkilerini ortadan kaldırır [9]. Bu etkilerin sonucu sST2'nin, hem koroner arter hastalığının meydana gelmesinde, hem de akut koroner sendrom sonrası süreçte etkili olabileceği düşünülmektedir.

sST2 seviyelerinin MI sonrası prognostik bir marker olarak kullanılması üzerine farklı çalışmalar yapılmış olmakla birlikte mevcut veriler sınırlı ve tartışmaya açıktır [10,11]. Bu nedenle, bu çalışma, miyokard enfarktüsle gelen hastalarda kısa ve uzun dönem olumsuz kardiyovasküler olayları öngördürmede sST2'nin klinik değerini belirlemek için tasarlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, koroner, serebral ve periferik arter ve aort hastalığına neden olan patolojik bir süreçtir [12].

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Ateroskleroz, çocuklukta yağlı çizgilerin gelişmesi ile başlayabilir. Ateroskleroz lezyonları yaşlanma ile ilerler [13,14]. Aşağıdaki noktalar batı toplumlarında ateroskleroz sıklığını ve yaşla ilerlemesini göstermektedir:

15 ila 34 yaşları arasında kardiyak olmayan nedenlerden ölen 2876 erkek ve kadına ait otopsi çalışmasında, tüm bireylerde aortik yağ çizgileri mevcuttur [15]. 760 genç (15 ila 34 yaş arası) üzerinde yapılan bir başka otopsi çalışmasında kaza, intihar veya cinayet kurbanı, ileri koroner ateroskleroz, 15 ila 19 yaş arası erkeklerin %2'sinde ve kadınların 0.6'sında, 30-34 yaş arası erkek ve kadınların sırasıyla %20 ve %8'inde görülmüştür [13].

Organ nakli sırasında toplanan 260 peri-renal aort yama çalışmasında, yaşamın ilk üç yılında intimal kalınlaşma ve ksantomalar ile karakterize edilmiştir. Dördüncü, beşinci ve altıncı yıllarda daha karmaşık patolojik intimal kalınlaşma plakaları, ince fibröz kapaklı erken ve geç fibroteromlar, yırtılmış plaklar, iyileşmiş yırtılma ve fibrotik kalsifiye plaklar ile karakterize olduğu bulunmuştur [16].

İntrakoroner ultrason kullanılarak yapılan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki altı gençten birinde anormal intimal kalınlaşma olduğu görülmüştür [14].

Koroner aterosklerozla beraber ortaya çıkan koroner kalp hastalığı (KKH) gelişmiş ülkelerde önemli bir ölüm ve sakatlık nedenidir. Dünyadaki KKH ölüm oranları son 40 yılda azalmış olsa da, KKH 35 yaşın üzerindeki bireylerde ölümlerin yaklaşık üçte biri veya daha fazlasından sorumlu olmaya devam etmektedir [17-19].

Tüm orta yaşlı erkeklerin neredeyse yarısının ve ABD'deki orta yaşlı kadınların üçte birinin KKH tezahürü geliştireceği tahmin edilmektedir [20].

Amerikan Kalp Derneği'nin 2018 Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri güncellemesi, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 ve üzeri yaşları arasındaki 16,5 milyon kişinin, hafif erkek baskınlığı olan (yüzde 55) koroner kalp hastalığı (KKH) olduğunu bildirmiştir [19]. Bildirilen prevalans, hem kadınlar hem de erkekler için yaşla birlikte artmaktadır. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması 2013, dünya genelinde 2013 yılında 17,3 milyon ölümün, 1990'dan bu yana yüzde 41'lik bir artışla kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkili olduğunu tahmin etmiştir [21].

NHANES verilerini kullanan bir 2009 raporunda ME prevalansı, orta yaşlı bireylerde (35-54 yaş arası) 1988-1994 ve 1999-2004 dönemlerindeki cinsiyet dağılımına göre karşılaştırılmıştır [22]. ME prevalansı her iki zaman diliminde erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen (sırasıyla 2.5'e göre 0.7 ve 2.2'ye göre 1.0), erkeklerde bir düşüş eğilimi ve kadınlarda ise bir artış eğilimi vardır.

#### **2.1.1.1. Demografi**

Orijinal Framingham Study kohortundaki 44 yıllık izlemde ve 20 yıllık izlem süresinden elde edilen veriler, hem tanınmış hem de klinik olarak tanınmayan ME, anjina pectoris, stable olmayan anjina, ani olan veya ani olmayan koroner ölümlerin görülmesine izin vermiştir [23-25]. Aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

●40 yaşın üzerindeki kişilerde, yaşam boyu KKH gelişme riski erkeklerde yüzde 49, kadınlarda yüzde 32'dir. 70 yaşına ulaşanlar için yaşam boyu risk erkeklerde yüzde 35, kadınlarda yüzde 24'tür.

●Toplam koroner olaylar için, görülme sıklığı kadınlarda 10 yıl kadar geride kalırken, yaşla birlikte hızla artmaktadır. ME ve ani ölüm gibi koroner hastalığın daha ciddi tezahürleri için, kadınlar erkeklerin gerisinde 20 yıl kadar gerilerken, insidansın cinsiyet oranı ilerleyen yaşla birlikte giderek azalır [19]. 65-94 yaş arasındaki sıklık 35-64 yaşlara kıyasla erkeklerde iki kat, kadınlarda üç kat daha fazladır.

●Premenopozal kadınlarda, ME ve ani ölüm gibi koroner hastalığın ciddi belirtileri nispeten nadirdir. Menopoz sonrasında, koroner hastalık insidansı ve şiddeti aniden artmakta ve premenopozal kalan aynı yaşta kadınlara göre üç katı oranlara ulaşmaktadır [23].

●65 yaşın altında, erkeklerde tüm koroner olayların yıllık insidansı 1000'de 12, tüm diğer aterosklerotik kardiyovasküler olayların oranını 1000'de 7 bulmuştur.65 yaşın ötesinde, koroner hastalık hâlâ baskındır.Koroner olaylar erkeklerde aterosklerotik kardiyovasküler olayların yüzde 33 ila 65'ini ve kadınlarda yüzde 28 ila 58'ini oluşturmaktadır.

●KKH'nin erkek baskınlığı, angina pectoris için daha az dikkat çekicidir. 75 yaşın altında, kadınlarda ilk koroner hastalık sunumunun ME'den daha çok angina pectoris olma olasılığı yüksektir [24].Enfarktüslerin sadece yüzde 20'sinin uzun süredir devam eden anjinalardan önce geldiği erkeklerde hemen hemen her yaşta baskındır; MI sessizse veya tanınmıyorsa, yüzde daha da düşüktür [24, 25].

## **2.1.2. Patofizyoloji**

### **2.1.2.1. Yağlı çizgiler**

Aterosklerozdaki ilk aşama histolojik olarak, lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreleri) ve hücre dışı matriks birikimi ile intima'nın fokal kalınlaşması şeklinde gerçekleşir(şekil 1) [26].

Bazıları hematopoetik kök hücrelerden ortaya çıkabilen düz kas hücreleri intima tabakasını doldurabilir [27],oraya göç eder ve çoğalır.Yağlı çizgi oluşumu sırasında yağlı çizgiyi meydana getiren hücre içi ve hücre dışı birikintileri oluşturan lipitler erken birikmeye başlar.Aterosklerotik koroner arter segmentlerinin intimalarında saptanan küçük bir dermatan sülfat proteoglikan olan biglikan, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ve düşük yoğunluklu lipoprotein dahil lipoproteinleri bağlayabilir ve hapsedebilir [28].Yağlı çizgi, T lenfositleri de içerebilir.Köpük hücreleri, erken ateromun damgasını oluşturur.

## Yağlı çizgi

---



Bir insan koroner arterinin enine kesiti, bir intima (kısa ok) ve yumuşak bir lipid çekirdek (uzun ok) ile kalınlaşan bir yağ çizgisinin erken aterosklerotik değişikliklerini gösterir.

### Şekil 1: Yağlı Çizgi

Bu lezyonlar genişledikçe intimada düz kas hücreleri birikmektedir.Yağlı çizgilerin derin tabakasındaki düz kas hücreleri, yağlı çizgilerin aterosklerotik plaklara geçişine katkıda bulunan, ayrıca makrofaj birikimi ve kalsifiye olabilen mikrovezikllerle de ilişkilendirilen apoptoza maruz kalabilir [29].

#### 2.1.2.2. Fibröz kapak

Fibröz kapak ateromları, görece asellüler olabilen (yoğun kollajenden yapılmış) veya pürüzsüz hücrelerde zengin olabilen bir fibröz kapakla kaplanmış iyi tanımlanmış bir lipid çekirdeğe sahip plaklar olarak tanımlanır.

### 2.1.2.3. Vasa vasorum

Vasa vasorum, öncelikle büyük arterlerin adventisya katmanından kaynaklanan bir mikro-damar ağı oluşturur. Bu damarlar arter duvarının dış katmanlarına oksijen ve besin sağlar [30]. Aterosklerotik plaklar geliştikçe ve genişledikçe, adventisyadan medya yoluyla ve kalınlaşmış intimaya uzanan kendi mikrovasküler ağlarını kazanırlar [31]. Bu ince cidarlı damarlar bozulmaya eğilimli olduğundan plak maddesi içinde kanamaya neden olur ve koroner aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur [32, 33].

### 2.1.2.4. Fibröz plak

Fibröz plak, lipidlerle dolu artan düz kas hücreleri sayısı ile bağ dokusu birikmesi yoluyla yağlı çizgiden gelişir.

### 2.1.2.5. Gelişmiş lezyonlar

Daha gelişmiş lezyonlar sıklıkla nekrotik lipid bakımından zengin bir çekirdek ve sonunda kalsifiye bölgeler içerir [34].

Aterom oluşumu koroner arterde yeniden şekillenme ile ilişkilidir [35]. Negatif yeniden şekillenme lezyon bölgesinde, damar boyutunun lokal olarak büzülmesinden dolayı daha küçük bir dış elastik membran alanına işaret ederken, pozitif yeniden şekillenme, lokal damar boyutundaki telafi edici bir artış nedeniyle plak ve dış elastik membran alanının genişlemesini içerir.

Pozitif yeniden şekillenme, erken koroner arter hastalığında, plak birikimine rağmen lümen kaybını önleyen telafi edici bir mekanizma görevi görür. Bununla birlikte, plak oluşumu ve genişlemesi ile sonuçlanan arteriyel yeniden şekillenme, anormal arter fizyolojisinin yanı sıra klinik semptomların gelişimi ile de ilişkilidir [35]. Kararsız anjina ile başvuran hastalarda karmaşık, dengesiz plaklarla pozitif yeniden şekillenme görülür; aksine, negatif yeniden şekillenme, stabil angina hastalarında tıkaçıcı plaklarla ilişkilidir [36].

### **2.1.2.6. İntraplak kanama**

Plak içine kanama temel olarak plak neovaskülarizasyonundan ve artmış yeni damar geçirgenliğinden kaynaklanır [37,38]. Plak içine kanama gelişmiş aterosklerotik lezyonların ortak bir özelliğidir ve plak progresyonunun hızlandırılmasına yol açan kritik bir unsurdur [39, 40].

### **2.1.2.7. Endotelial disfonksiyon**

Endotel, kan ve diğer tüm dokular arasında aktif bir biyolojik arayüz oluşturur. Arterlerin endotel tabakası sürekli olarak kan ile trombojenik subendotelial tabaka arasında benzersiz tromboresistan tabaka oluşturur. Endotel ayrıca dolaşım sistemi boyunca vaskülertonus, büyüme, hemostaz ve iltihabı da modüle eder. Endotelial vazodilatör disfonksiyonu aterosklerozda ilk adımdır ve temel olarak endotel kaynaklı nitrik oksit kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir [41].

Endotel disfonksiyonu, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, sigara içmeyi içeren ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinin birçoğuyla ilişkilidir. Özellikle, endotel disfonksiyonu oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) tarafından indüklenir ve bazı açılardan son ortak yol olarak düşünülebilir [42]. Endotelial disfonksiyon, hiperlipidemini diyetle düzeltilmesi veya nitrik oksidin biyoyararlanımını artıran bir statin (HMG-koenzim A redüktaz inhibitörü) tedavisi ile [43], anjiyotensin dönüştürücü inhibitörleri ile [44] ya da kırmızı şarap ve mor üzüm suyunda bulunan C vitamini veya flavonoidler gibi yüksek dozlarda antioksidanlar ile düzeltilebilir [45].

### **2.1.2.8. İnflamasyon**

Aterosklerotik lezyonlarda iltihaplanma olduğunun kanıtına en erken histolojik gözlemlerden ulaşılabilmektedir ve inflamasyon aterosklerozun patogenezi anlamak için merkezi öneme sahiptir [46]. Oksitlenmiş DYL'yi almış makrofajlar, çeşitli enflamatuar maddeleri, sitokinleri ve büyüme faktörlerini serbest bırakır [47]. Yerleştirilen birçok molekül arasında: monosit kemotaktik protein (MCP) -1



[48]; hücreler arası yapışma molekülü (ICAM) -1 [48]; makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler [49]; CD40 ligandı; interlökin (IL) -1, IL-3, IL-6, IL-8 ve IL-18 [50]; ve tümör nekroz faktörü alfa [51] bulunmaktadır.

Ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun önemini destekleyen kanıtlar, ateroskleroz riski ile ilişkili artmış veya azalmış sistemik inflamasyon belirteçlerinin ortaya çıktığı gözleminden gelmektedir. Ayrıca Canakinumab Anti-enflamatuar Tromboz Sonuçları Çalışması (CANTOS), canakinumab ile interlökin-1 beta inhibisyonunun, önceden miyokardiyal enfarktüsli hastalarda aterojenik lipidleri değiştirmeden enflamatuar biyobelirteçleri hsCRP ve IL-6'yı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada bir kardiyovasküler ölümün, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün ve ölümcül olmayan inme riskinin her üç ayda bir canakinumab 150 mg deri altı enjeksiyonu ile yüzde 15 ( $p = 0.021$ ) düşürdüğü görülmüştür [52].

### **2.1.3. Risk faktörleri**

#### **2.1.3.1. Dislipidemi**

Lipid anormallikleri ateroskleroz gelişiminde kritik bir rol oynar [53]. Hayvanlarda yapılan erken deneyler, yüksek kolesterol diyeti ile aterosklerozu hızlandırdığını göstermiştir. Dünyanın dört bir yanındaki ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serum kolesterol konsantrasyonları 150 mg / dL'nin (3.9 mmol / L) üstüne çıktığında ateroskleroz insidansının arttığını göstermiştir [54].

Yüksek DYL kolesterol seviyeleri [55] ateroskleroz için özellikle önemli risk faktörleridir [56].

Diğer koroner risk faktörleri olan düşük YYL düzeyleri, sigara içme, hipertansiyon, diabetes mellitus ve östrojen eksikliği de DYL'nin oksidasyonunu arttırır.

Kolesterol, lipid yüklü makrofajlarda (köpük hücreleri) ve aterosklerotik plaktaki lipit çekirdeğinde birikir [57]. DYL'nin oksidatif modifikasyonu, regüle edilmemiş makrofaj tutucu reseptörleri (aralarında CD36, ayrıca çöpçü reseptör B olarak da adlandırılır) ve kolesterol birikimini hızlandırmak için makrofaj alımını

kolaylaştırır [58].DYL kolesterolün makrofaj alımı, başlangıçta DYL'nin neden olduğu endotel hasarını önleyen adaptif bir cevap olabilir [59].Bununla birlikte, köpük hücrelerinde kolesterol birikmesi, hücresel proteazların, enflamatuar sitokinlerin ve protrombotik moleküllerin serbest salınımıyla birlikte, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, apoptoz ve nekroza yol açar [59].Son 50 yıldaki birikmiş kanıtların büyük bir kısmı, DYL-K'nin düşürülmesinin kardiyovasküler olayları azaltabileceğini ve elde edilen düşük DYL-K seviyelerinin daha iyi bir klinik sonuç ile ilişkili olduğunu göstermiştir [60].

YYL, DYL'nin aksine, ters kolesterol taşınmasını, endotel fonksiyonunun sürdürülmesini ve tromboza karşı korumayı içeren varsayılan anti-aterojenik özelliklere sahiptir. Plazma YYL-kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasında ters bir ilişki vardır [61].

YYL için 75 mg/dL'nin üzerindeki değerler (1.9 mmol/L) uzun ömürlü bir hayatla ilişkilidir. Framingham Risk Değerlendirmesinde 60 mg/dL'nin (1.5 mmol/L) üzerindeki değerler negatif risk faktörü olarak sayılmıştır [62].Bununla birlikte özellikle iyi kontrol edilmiş DYL kolesterol seviyesine sahip hastalarda artmış YYL kolesterolün kardiyovasküler hastalıkları azalttığı tespit edilememiştir [63].Bir Mendelian randomizasyon çalışması, bazı genetik mekanizmalar yoluyla artmış plazma YYL-kolesterol seviyelerinin düşük ME riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir [64].Çalışmalar, damar içinde YYL-kolesterol akışının klinik ateroskleroz [65] ve KV olayları [66] ile yakın bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir.Bu veriler, YYL-kolesterol seviyelerinin yükselmesinin, KV olayları riskinde bir düşüşe eşit şekilde dönüşeceği fikrine meydan okumaktadır [67].Genetik çalışmalar, düşük YYL düzeyleri ile aterosklerotik olay riskinin artması arasındaki nedensel ilişki konusunda şüphe uyandırmıştır. Bu nedenle, YYL, bir risk markeri olarak hizmet verebilir, ancak kanıtlar henüz YYL-kolesterolün değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermemektedir [68, 69].

Mevcut epidemiyolojik ve genetik kanıtlar, özellikle apolipoprotein C3 içerenler olmak üzere trigliserit bakımından zengin lipoproteinler için nedensel bir rolü desteklemektedir.

60608 kişide yapılan bir analiz sonucu total kolesterol-yyl kolesterol-dyl kolestreol değerinin iskemik kalp hastalığı ve düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür [70].

DYL [53], YYL [71], kalıntı lipoproteinler [72] ve fosfolipid [73] içeren okside lipoproteinlerin, endotel hücre yüzeyinin bozulmasına neden olduğu ve makrofajlardan sitokin salınımı, azalmış kolesterol taşınması yoluyla enflamatuvar olduğu ve aterosklerozun gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda okside DYL düzeyleri artmakta ve sendromun ciddiyeti ile pozitif korelasyon göstermektedir [74]. Ek olarak, okside DYL'ye karşı antikolar, insan aterosklerotik plaklarında ve ateroskleroz hastalarının plazmasında bulunmuştur [75].

Gözlemsel ve genetik çalışmalar, apolipoproteine kovalent olarak bağlanan DYL olan lipoprotein (a) için nedensel bir rolü desteklemektedir [76].

Lp (a) 'nın DYL kısmı, aterosklerozu teşvik ederken, plazminojen benzeri apo (a) molekülü, fibrinolize müdahale ederek trombus birikimini destekleyebilir [77]. Lp (a) 'nın ilave fonksiyonları, makrofajlar [78] ve vasküler endotel hücrelerde [79] sinyal yollarının başlatılmasını içerir, bu da hücre fenotipinde ve gen ekspresyonunda proaterojenik değişikliklere neden olur. Lp (a) makrofajlara bağlanma, köpük hücre oluşumuna ve Lp (a) 'nın aterosklerotik plaklarda lokalizasyonuna yol açabilir [80].

### **2.1.3.2. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, özellikle koroner ve serebral dolaşımlarda ateroskleroz gelişimi için majör bir risk faktörüdür [81]. Arteriyel duvar gerginliğini artırabilir, potansiyel olarak rahatsız edici onarım işlemlerine ve anevrizma oluşumuna neden olabilir [82]. Yaşam boyu KVH geliştirme riski hipertansiyonlu hastalarda anlamlı derecede yüksektir. Bazal KVH'siz 30 yaş ve üstü 1.25 milyondan fazla hasta kohortunda (%20 si bazal tansiyon olup tedavi görmüş hastalardan oluşmuş) normal kan basıncına sahip hastalarda yaşam boyu KVH olasılığı %46.1 iken kan basıncı yüksek olanlarda % 63.3 idi [83]. INTERHEART grubundan yapılan ayrı bir çalışmada, hipertansiyon, ilk ME'nin popülasyona bağlı riskinin yüzde 18'ini oluşturmuştur [84].

Hem koroner hastalık hem de inme riski, çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterildiği gibi, kan basıncındaki 115/75 mmHg'nin üzerinde artan artışlarla progresif olarak artar [85,86]. Bununla birlikte, bu gözlemler nedensel bir ilişki olduğunu kanıtlamaz, çünkü kan basıncını arttırmak, dislipidemi, glukoz intoleransı ve metabolik sendromla ilişkili vücut ağırlığının artması gibi diğer risk faktörleri için bir belirteç olabilir. Kardiyovasküler komplikasyonlarda kan basıncını arttırmanın nedensel rolünün en iyi kanıtı ise antihipertansif tedavi ile elde edilen bir iyileşmedir [87].

Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin büyüklüğü, spesifik kardiyovasküler sonuca göre değişmektedir. Örneğin, büyük bir kohort çalışmasında hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140 / 90$  mmHg olarak tanımlandı), göreceli inme riskini (erkekler ve kadınlarda sırasıyla yüzde 3.8 ve 2.6) ve kalp yetmezliğini (erkekler ve kadınlarda sırasıyla yüzde 2.2 ve 2) arttırmıştır [88].

Kardiyovasküler riskteki artış, 60 yaş üstü yaşlarda sistolik basınçta artışla, genç bireylerde ise hem sistolik hem de diyastolik basınçta artış ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki fark olan ve öncelikle büyük arter sertliği ile belirlenen nabız basıncı da güçlü bir risk belirleyicisidir [89].

### **2.1.3.3. Sigara**

Sigara içmek diğer bir önemli risk faktörüdür [81] ve endotel disfonksiyonundan akut klinik olaylara kadar aterosklerozun tüm aşamalarını etkiler, büyük ölçüde de trombotik süreci başlatır [90]. Sigara ile ilgili aşağıdaki gözlemler yapılmıştır;

İnsanlarda, sigara dumanına maruz kalma endotel bağımlı vazodilatasyonu, belki de azalan nitrik oksit (NO) mevcudiyeti ile bozar [91].

Sigara içmek, hem erkek hem de kadınlarda C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa dahil, artmış çoklu inflamatuvar belirteçler ile ilişkilidir [92].

Sigara içmek, trombosit kaynaklı NO mevcudiyetini azaltabilir, trombosit hassasiyetini eksojen NO'ya düşürür (her ikisi de artmış aktivasyon ve adezyona yol açabilir) [93], fibrinojen seviyelerini artırır [94] ve fibrinolisi'yi azaltır [95].

Sigara içmek DYL'nin oksidatif modifikasyonunu artırır [96] ve DYL oksidasyonuna karşı koruyan bir enzim olan paraoksonazın plazma aktivitesini azaltır [97]. Sigara içenler arasında görülen trigliserit / YYL anormalliklerinin insülin direnci ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [98].

#### **2.1.3.4. Diyabet**

Diyabetle ilişkili dislipidemiden (yüksek trigliseritler, düşük YYL kolesterol seviyesi ve küçük / yoğun DYL partikülleri) aterojenik etkilerine ek olarak, yukarıda belirtildiği gibi, birçok klinik ve deneysel çalışma, yüksek seviyelerde insülinin arteriyel hastalıkların gelişimini önlediğini ortaya koymaktadır [99,100]. Makrofajlar IR substrat 1 (IRS1) ve glukoz taşıyıcı tip 4 dışındaki çoğu insülin sinyal molekülünü ortaya çıkarır [101]. İnsülin, diğer insüline duyarlı hücrelerde olduğu gibi makrofajlardaki IR / IRS2 / PI3K / Akt yolunu aktive etse de, az sayıda çalışma makrofajlardaki insülin sinyalleşmesinin biyolojik fonksiyonlarını araştırmıştır.

Ateroskleroz ve tip 2 diyabet, her ikisinin altta yatan iltihabına katkıda bulunan MCP-1 ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerde yükselme dahil olmak üzere benzer patolojik mekanizmaları paylaşır [102]. Yayımlanmış bir çalışma [102], insülinin makrofaj köpük hücre oluşumunu etkileyip etkilemediğini ve insülinin CD36 ekspresyonunu arttırdığını ve insan monosit kaynaklı makrofajlarda kolesterol birikimini artırabilen ABCA-1 ekspresyonunu azalttığını tespit etti. Çalışma ayrıca düşük adiponektin konsantrasyonunun Akt (Ser436) 'nın fosforilasyonunu insülin ile aynı derecede arttırdığını ve CD36 ve ABCA-1 üzerinde insülin ile aynı modüle edici etkisinin olduğunu gösterdi. Klinik olarak, tip 2 diyabetin sağladığı genel risk artışı, önceden var olan aterosklerozun klinik kardiyovasküler olaylara ilerlemesinin hızlandırılması ile sağlanmaktadır [103].

#### **2.1.3.5. Yaş ve cinsiyet**

Sadece yaşın artışı, tek başına KVH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalık (ayak bileği brakial indeksi, karotis dupleks ultrason ve abdominal ultrason) taramasından geçirilen 40 yaş ve üstü 3,6 milyondan fazla kişiden oluşan bir kohortta, herhangi bir vasküler hastalığın prevalansı yaşamın her on yılı ile anlamlı olarak artmıştır [104]. Geleneksel risk faktörlerini ayarladıktan sonra, yaşamın her bir ek on yılı, vasküler hastalık riskinin yaklaşık iki katına(40-50 yaş arası %2 ile başlayıp yaklaşık 2 kat artış) çıkmasıyla ilişkiliydi [104].

Tek başına erkek cinsiyet, bu risk için potansiyel mekanizmalar tam olarak anlaşılmamasına rağmen, KKH riskine katkıda bulunabilir. Birçok popülasyon çalışması erkek cinsiyetini KKH ve KKH ile ilişkili mortalite oranlarının daha yüksek olması için risk faktörü olarak tanımlamıştır [105-107].Ortalama 56 ay boyunca takip edilen ONTARGET ve TRANSCEND çalışma popülasyonlarından 31.000 hasta (9378 kadın, 22,168 erkek) arasında kadınlarda, kardiyovasküler ölüm de dahil olmak üzere tüm ana kardiyovasküler son noktalar için erkeklerden yaklaşık yüzde 20 daha düşük risk vardı [107].

#### **2.1.3.6. Aile öyküsü**

Aile öyküsü, özellikle ailede prematüre hastalık öyküsü olan genç bireylerde KKH için bağımsız bir risk faktörüdür [108-110].Erkeklerde 55, kadında 65yaşından önce aterosklerotik KVH gelişiminin veya KVH'dan ölümün birinci dereceden bir akrabada (yani ebeveyn veya kardeş) gelişmesinin, önemli bir aile öyküsünü gösterdiği genel kabul görmüştür.

2011-2014 NHANES anketinden elde edilen verileri kullanarak, 2017 AHA kalp hastalığı ve felç istatistikleri, yetişkinlerin yüzde 12.2'sinin 50 yaşından önce kalp krizi veya anjina ile ebeveynlerinin veya kardeşlerinin olduğunu bildirmektedir [111]. 163.000'den fazla hastayı toplu olarak takip eden birçok büyük kohort çalışmasında (Hekimin Sağlık Çalışması, Kadın Sağlığı Çalışması, Reykjavik Kohort Çalışması, Framingham Çocuk Araştırması, INTERHEART Çalışması, Cooper Center Boyuna Çalışması, Danimarka ulusal nüfus veritabanı) aile tarihinin önemi gösterilmiştir ve pozitif bir aile öyküsünün KKH gelişme riski ile ilişkili olduğunu

göstermiştir [108, 110, 112, 113]. Olumlu bir aile öyküsü varlığında KKH gelişmesi riski, çeşitli kohortlarda yüzde 15 ila 100 arasında değişmekte olup çoğu kohort yüzde 30 ila 60 artış göstermiştir [114].

#### **2.1.3.7. Obezite**

Obezite, ateroskleroz, KVH ve hipertansiyon, insülin direnci ve glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol ve düşük adiponektin seviyeleri gibi kardiyovasküler mortalite için bir dizi risk faktörü ile ilişkilidir [115-117]. Bununla birlikte, Framingham Offspring Study'deki 4780 erişkinden elde edilen verilerin analizinde, BMI tarafından ölçülen obezite, geleneksel risk faktörlerini ayarladıktan sonra KKH ve serebrovasküler hastalık oluşumunu anlamlı ve bağımsız bir şekilde öngördürmüştür [118]. Ek olarak, yüksek VKİ ile KVH riski arasında sürekli bir doğrusal ilişki vardır [119, 120].

#### **2.1.3.8. Fiziksel inaktivite**

Orta dereceli bile olsa egzersiz, KKH'a ve tüm nedenlere bağlı ölümlere karşı koruyucu bir etkiye sahiptir [84, 121]. Egzersiz, serum YYL kolesterolündeki bir yükselme, kan basıncında bir azalma, daha az insülin direnci ve kilo kaybı dahil olmak üzere çeşitli yararlı etkilere sahip olabilir. Yapılan egzersiz miktarına ek olarak, bir koşu bandında egzersiz süresi ve maksimum oksijen alımı ile belirlenen kardiyovasküler zindelik derecesi (fiziksel aktivite ölçüsü) de KKH riskinde ve genel kardiyovasküler mortalitede azalma ile ilişkilidir [122, 123].

Mesleğinin bir parçası olarak hafif ila orta derecede fiziksel aktivite seviyesine sahip kişiler, sedanter işçilere kıyasla daha düşük ME riskine sahip gibi görünmektedir [124].

INTERHEART çalışmasında, düzenli fiziksel aktivite eksikliği, ilk ME'nin popülasyona bağlı riskinin yüzde 12'sini oluşturuyordu [84].

## **2.2. Kronik Koroner Arter Hastalığı**

Aynı zamanda koroner kalp hastalığı olarak da adlandırılan iskemik kalp hastalığı, özellikle aterosklerozdan kaynaklanan epikardiyal koroner arterlerin tıkanması nedeniyle miyokardiyuma yetersiz kan verilmesi ile karakterize edilir. İskemik kalp hastalığı olan hastalar, semptomlar esasen eforla ortaya çıktığından ve ciddiyetinde ilerleme olmadığından, stabil olarak adlandırılırlar.

Hastaların çoğu, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için ya da bilinen risk faktörleri varlığında klasik anjina pektoris öyküsüne dayanan stabil iskemik kalp hastalığı tanısı alabilir. Anjina pektoris veya kısaca angina, miyokard oksijen ihtiyacı oksijen kaynağını aştığında ortaya çıkan göğüs rahatsızlığını ifade eder. Kararlı anjina, belli bir efor seviyesinde tahmin edilebilir ve tekrarlanabilir bir şekilde ortaya çıkan ve istirahat veya nitrogliserin ile hafifletilen göğüs rahatsızlığını ifade eder [125, 126]

Bazı hastalarda iskemik kalp hastalığı olabilir, ancak klasik anjinal semptomlar yaşamamış olabilir. Atipik göğüs ağrısı, eforla dispne gibi azalmış kardiyak kan akışına bağlı anjinal olmayan semptomlar veya (özellikle diabetes mellituslu hastalarda) sessiz iskemi olabilir. Bu tür hastalarda, iskemik kalp hastalığı teşhisi, stres testi veya eğer kararsız ise, altın standart koroner anjiyografi ile doğrulanabilir [127, 128].

## **2.2.1. Anjina pektorisin tipik özellikleri**

### **2.2.1.1. Karakter**

Anjina genellikle ağrıdan çok bir rahatsızlık olarak tanımlanır. Hastalar tarafından sıkça kullanılan terimler arasında sıkma, sıkılık, basınç, daralma, boğma, yanma, kalp yanması, göğüste dolgunluk, bant benzeri his, göğsün ortasındaki düğüm, boğazda şişlik, ağrı, göğüste ağır bir ağırlık olması (göğüste oturan fil), çok sıkı bir sutyen ve diş ağrısı gibi (alt çeneye yayılım olduğunda) [129].

Anjina bir rahatsızlık olduğu için, hastalar tekrarlayan iskemik ataklarla aynı kalitede göğüs rahatsızlığına sahip olma eğilimindedir [130]. Genellikle aynı yerde hissedilir.



Anjina, solunum veya pozisyonla değişmeyen sürekli bir rahatsızlıktır. Ayrıca göğüs duvarının palpasyonu ile provoke edilmez veya kötüleştirilmez. Bununla birlikte, solunumda (veya pozisyonda) ağrıda veya palpasyonla ortaya çıkan ağrıda bir değişimin varlığı, neden olarak anjinayı dışlamaz.

#### **2.2.1.2. Lokasyon ve yayılım**

Yukarıda belirtildiği gibi anjina, torasik ve servikal sinirler yoluyla bir nöral refleks yolağının tutulmasından dolayı bahsedilen bir ağrıdır. Sonuç olarak, belirli bir noktada hissedilmez, ancak genellikle lokalize edilmesi zor olabilecek yaygın bir rahatsızlıktır.

Hastalık, rahatsızlığın nerede hissedildiği sorulduğunda genellikle tüm göğsünü gösterir. Göğsün küçük bir bölgesine yerleşen ağrının viseralden ziyade göğüs duvarı veya plevral kökenli olması muhtemeldir.

#### **2.2.1.3. Tetikleyici faktörler**

Anjina, fiziksel aktivite, soğuk algınlığı, duygusal stres, cinsel ilişki, yemekler veya yatma (venöz dönüşünde artış ve duvar stresinde artışa neden olur) gibi miyokard oksijen talebini artıran etkinlikler ve durumlar tarafından ortaya çıkar [125, 131].

#### **2.2.1.4. Süre ve rahatlama**

Klasik anjina, provoke edici faktörün sonlandırılması ile genellikle rahatlar. Anjina genellikle iki ila beş dakika sürer. Sadece birkaç saniye süren veya bir dakikadan az süren geçici bir rahatsızlık değildir ve hasta, özellikle de miyokard enfarktüsü olmak üzere akut bir koroner sendrom yaşamadıkça genellikle 20 ila 30 dakika sürmez.

### **2.3. Akut Koroner Sendrom**

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımındaki ani bozulmaya bağlı olarak, beslediği miyokard bölgesinde oluşan iskeminin neden olduğu klinik durumdur. Kararsız angina (UA), akut ST yükselmeyen miyokard enfarktüsü (NSTYME) ve akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) olmak üzere 3 sunumdan oluşur [132].

### **2.3.1. Anstabil anjina pektoris**

UA'nın, bir AKS'yi düşündüren ve troponinde yükselmesi olmayan iskemik semptomları olan hastalarda, iskemiye gösteren EKG değişiklikleri olsun veya olmasın (örneğin, ST segment depresyonu veya geçici yükselme veya yeni T dalgası inversiyonu) olan hastalarda olduğu düşünölmektedir [132]

#### **2.3.1.1. Yeni başlangıçlı anjina**

Yeni başlangıçlı anjinaların doğal öyküsü, kısmen göğüs ağrısını tetiklemek için gereken efor derecesine bağlıdır. Yeni başlangıçlı anjina olan ancak sadece kar küremek ya da ağırlık kaldırmak gibi ağır fiziksel zorlamalardan sonra ortaya çıkan hastalar, kronik stabil anjina sahip hastalara benzer bir prognoza sahiptir. Buna karşılık, asgari egzersizden sonra veya istirahatte ortaya çıkan yeni anjina, özellikle uzun süreli ise, müdahale olmadığında daha kötü bir prognoz taşır.

#### **2.3.1.2. İstirahat anjinası**

Dinlenme anjina, özellikle uzun süreli ve / veya geçici ST-segmenti > 0,05 mV ile ilişkiliyse, yüksek risk altındaki hastaları tanımlar.

#### **2.3.1.3. Erken ME sonrası anjina**

Erken enfarktüs anjina (akut bir ME sonrası 48 saat içinde meydana gelen göğüs ağrısı olarak tanımlanır) tipik olarak kompleks lezyonlar ve/veya persistan intrakoroner trombüs ve daha ciddi koroner hastalıkla ilişkilidir [133,

134]. Tekrarlayan göğüs ağrısı, infarkt bölgesinde kalan canlı miyokardiyumu veya risk altındaki farklı bir miyokard alanını gösterebilir [135].

Akut bir ME'den kısa bir süre sonra ortaya çıkan anjina, müdahale olmadığında yüksek risk ile ilişkilidir [136]. Bu, GUSTO-IIb çalışmasının [137] bir raporunda gösterildi. NSTYME olan 3513 hastanın (serum troponinleri içermeyen eski tanımı kullanarak), yüzde 36'sının yüzde 79'da tıbbi tedaviye yanıt veren tekrarlayan iskemi vardı. Tekrarlayan iskemi olan veya tıbbi tedaviye yanıt veren tekrarlayan iskemi hastalarında 30 gün daha yüksek reenfarktüs oranına sahipti. GUSTO-I'de de STYME'li 40.000'den fazla hastada benzer bulgular kaydedildi [138].

#### **2.3.1.4. Revaskülarizasyon sonrası angina**

Perkütan koroner girişimden (PKG) veya koroner arter bypass greft (KABG) sonrası meydana gelen anjinabir prosedürel olayı veya uzun vadede, stent sonrası restenozunu, bir greftte stenozu (genellikle safen ven greftleriyle) veyahastanın kendi damarlarındaki hastalığın ilerlemesini yansıtabilir [139]

#### **2.3.2. Akut Miyokard Enfarktüsü**

Miyokard iskemi şüphesi olan hastalarda kardiyak enzim troponinin en az birdeğer>%99 üst referans limit olup tipik yükselmesi ve /veya düşmesi olarak tanımlanır [140]

**2.3.2.1. Avrupa Kardiyoloji Derneği, Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı, Amerikan Kalp Birliği ve Dünya Kalp Federasyonu'nun Ortak Görev Gücü (ESC / ACCF / AHA / WHF), akutMI (2018) 'ı nedenlerine göre 5 sınıfa ayırmaktadır [141];**

##### **2.3.2.1.1. Tip 1**

Akut aterotrombotik koroner arter hastalığının neden olduğu ME ve genellikle aterosklerotik plak bozulması (yırılma veya erozyon) ile oluşur.

#### **2.3.2.1.2. Tip 2**

Oksijen arzı ve talebi arasındaki uyumsuzluğun neden olduğu ME. Bu, koroner diseksiyon, vazospazm, emboli, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu gibi altta yatan koroner arter hastalığı olan veya olmayan talep artışlarını içeren çok çeşitli potansiyel mekanizmaları içerir.

#### **2.3.2.1.3. Tip 3**

Miyokard enfarktüsünün tipik bulgularıyla başvuruda bulunan EKG’de yeni iskemik değişiklikleri veya ventriküler fibrilasyon bulunup kardiyak enzimleri alınmadan veya sonuçları çıkmadan önce ölen hastaları içerir.

#### **2.3.2.1.4. Tip 4**

PKG ile ilişkili ME olarak tanımlanır. İki tipi vardır

**Tip 4 a;** Tip 4a ME, normal bazal troponin değerleri olan hastalarda yüzde 99'luk URL'nin beş katından fazla kardiyak troponin (cTn) değerlerinin yükselmesi veya işlem öncesi troponin (cTn) değerleri yüksek olan hastalarda işlem sonrası %20 üzerinde artış olmasının gerektirir.

Yukardaki kardiyak enzim değişikliklerinin yanısıra şunların da olması gerekir;

- Yeni iskemik EKG değişiklikleri
- Yeni patolojik Q dalgası
- İskemik etiyojiye uygun bir bölgede yeni canlı miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin kanıtlarının görüntülenmesi
- Koroner diseksiyon, trombus gibi koroner kan akımını azaltan bulguların veya no-reflow, distal embolizasyon gibi akımı yavaşlatan bulguların olması

**Tip 4 b;** Tip 1 MEkriterlerini içerip stent trombozunu kapsar.

### **2.3.2.1.5. Tip 5**

KABG sonrası ME, normal bazal troponin değerleri olan hastalarda yüzde 99'luk URL'nin 10 katından fazla kardiyak troponin(cTn) değerlerinin yükselmesinin veya işlem öncesi troponin (cTn) değerleri yüksek olan hastalarda %20 üzerinde artış olmasının yanısıra aşağıdakilerde birinin olmasını gerektirir;

- Yeni patoloji Q dalgası
- Anjiyografikolarak yeni greft tıkanıklığı veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının görüntülenmesi
- İskemik etiyojiye uygun bir bölgede yeni canlı miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin kanıtlarının görüntülenmesi

### **2.3.2.1. Akut miyokard enfarktüsü kavramı da ST morfolojisine göre ikiye ayrılmaktadır.**

#### **2.3.2.1.1. ST yükselmeli ME (STYME)**

STYME'deki en erken değişiklik, lokalize hiperkalemiyi yansıtan bir hiperakut veya pik T dalgasının gelişimidir. Bundan sonra, ST-segmenti, miyokardın ilgili bölgesinin elektriksel aktivitesini kaydeden elektrotlarda yükselir; aşağıdaki görünüme sahip olur;

- Başlangıçta, J noktasının yükselir ve ST-segment içbükey yapılandırmasını korur.
- Zamanla, ST segment yükselmesi daha belirgin hale gelir ve ST segmenti daha dışbükey veya yukarı yuvarlanır.
- ST segmenti sonunda T dalgasından ayırt edilemez hale gelebilir; QRS-T kompleksi aslında bir monofazik aksiyon potansiyeline benzeyebilir. Bu bir “yaralanma akımı” veya “mezar taşı” deseni olarak adlandırılır. Karşılıklı ST segment çöküntüleri genellikle diğer uçlarda görülür.

•ST-segmenti taban çizgisine geri döner, ilk Q dalgası gelişir ve R dalgası genliği kaybı olur. ST segment yükselmesi, olaydan sonra üç haftadan daha uzun bir süre devam ettiğinde, bölgedeki bir ventriküler anevrizmadan şüphelenilebilir [142].

Avrupa Kardiyoloji Derneği, Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı, Amerikan Kalp Birliği ve Dünya Kalp Federasyonu (ESC/ACCF / AHA / WHF) ME'nin tanımlanması için ortak EKG kriterleri belirlemiştir [141].

V2-V3 derivasyonlarının dışındaki birbirine komşu en az iki derivasyonda j noktasından itibaren  $\geq 0.1$  mv ST segment yükselmesinin bulunması

V2-V3 derivasyonlarında ise 40 yaşın altındaki erkeklerde  $\geq 2.5$  mv 40 yaş ve üzeri erkeklerde ise  $\geq 2$  mv kadınlarda ise yaştan bağımsız  $\geq 1.5$  mv ST segment yükselmesinin bulunması.

EKG, ME'yi lokalize etmek için kullanılabilir ve zaman zaman enfarktüs ile ilgili arteri öngörebilir. Alt duvar iskemisine ilişkin EKG bulguları varsa (II, III ve aVF'de ST veya T dalgası değişiyorsa), sağ ventrikül enfarktüsü olasılığını değerlendirmek için sağ taraftaki V4R, V5R ve V6R uçları da elde edilmelidir. Posterior enfarktüs olasılığını değerlendirmek için inferior derivasyonlarda ST segment depresyonu ile başvuranlar için posterior derivasyonlar (V7-V9) da endikedir [143].

Her ne kadar ST segment yükselmesi akut ME ile uyumlu olsa da (özellikle yeniye) diğer hastalıklarda görülebilmektedir. Örnek olarak, ST-segment yükselmesi miyokardit, akut perikardit, eski ME ve sıklıkla ST duvar yükselmesi olan hastalarda sıklıkla duvar hareket anormallikleri ve erken repolarizasyon varyantı ile ilişkili olabilir.

#### **2.3.2.2.2.Non ST yükselmeli ME (NSTYME)**

NSTYME olan hastalar, tipik olarak iki veya daha fazla derivasyonda ST segment çökmesi ve/veya T dalgası inversiyonu gösterir. Yukarıda da belirtildiği gibi bazen ST segment çökmesi ST eleve ME'nin karşıt derivasyonlardaki değişikliği olabilir (Örneğin V1 ila V3'te ST depresyonu görülürse, yan / arka göğüs derivasyonları eşlik eden ST-segment yükselmesi için değerlendirilmelidir).

Bununla birlikte NSTYME hastalarında transmural enfarktüs olmadığı için Q dalgası görülmez [144]. ME'nin Dördüncü Evrensel tanımı için ortak ESC / ACCF / AHA / WHF komitesi, NSTYME'nin teşhisi için spesifik EKG kriterlerini şu şekilde belirlemiştir [141]:

Komşu iki derivasyonda yatay veya aşağıya inen şekilde 0.5 mm ve üzeri STdepresyonu olması ve/veya komşu iki derivasyonunda belirgin R dalgası veya R/S oranı 1 den büyük olmak üzere 1 mm ve üzerinde T negatifliğinin bulunması.

## **2.4. Miyokard Enfarktüs Sonrası Prognoz**

ME'den sağ kurtulanlar ölüm, tekrarlayan ME, kalp yetmezliği, aritmi, anjina ve inme gibi önemli kardiyovasküler olaylar riskiyle karşı karşıyadır. Hastalar ve aile üyeleri sıklıkla geleceklerinin neler taşıdığını sorarlar; bu nedenle, hasta bakımı için ME sonrası prognozla ilgili bilgiler gereklidir.

Prognoz, ME'den önce mevcut risk faktörlerinin varlığına veya yokluğuna göre bireyler arasında geniş ölçüde değişebilir.

### **2.4.1. ME'den önce bulunan faktörler**

#### **2.4.1.1. KKH risk faktörlerinin sayısı**

Değiştirilebilir dört koroner kalp hastalığı (KKH) risk faktörü (hipertansiyon, sigara içme, dislipidemi ve diyabet) ve erken KVH ailesinin aile öyküsü gibi ateroskleroz gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin sayısı ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki, ilk miyokard enfarktüsü (ME) ve Ulusal (Amerika Birleşik Devletleri) Miyokard Enfarktüsü (NRMI) 'den önceki kardiyovasküler hastalığı olmayan 542,008 hasta ile yapılan çalışmada değerlendirilmiştir [145]. Hastaların yüzde 85'inden fazlasında en az bir KKH risk faktörü vardı. Yaş ve diğer klinik risk faktörleri için ayar yapıldıktan sonra, KKH risk faktörü sayısı ile hastane içi mortalite arasında riskte istatistiksel olarak anlamlı bir ters artış olduğu görülmüştür (0, 1.54, 1.39, 1.30, 1.10, 1.09 ve 1.00 oranlar, Sırasıyla 1, 2, 3, 4 ve 5 risk faktörü). Bu şaşırtıcı bulgunun açıklaması bilinmemektedir.

### 2.4.1.2.Kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi son dönem böbrek hastalığı olanlarda, miyokard enfarktüsünden sonra daha yüksek risk ve daha kötü sonuç alınmaktadır [146].

Bu etkinin büyüklüğü çeşitli çalışmalarda incelenmiştir [147, 148];

•Akut ME ile hastaneye yatırılan 130.000'den fazla yaşlı hastanın incelemesinde, bir yıllık mortalite serum kreatininleri <1.5, 1.5-2.4 ve 2.5-3.9 mg / dL olan hastalarda sırasıyla % 24, 46 ve% 66 olduğu görüldü [147]. Hasta ve tedavi özellikleri için ayarlama yapıldıktan sonra, hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği için tehlike oranları bir ayda en yüksek seviyede idi ve kademeli olarak azaldığı görüldü, bir yıldan sonra artık anlamlı değildi.

•Kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu veya her ikisi ile komplike bir akut ME olan 14.527 hastanın VALIANT denemesinde yapılan bir analizde benzer gözlemler yapılmıştır [148]. Üç yılda, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $\geq 75$ , 60 - 74.9, 45 - 59.9 ve GFR <45 mL / dak olan hastalar için ölüm oranları sırasıyla yüzde 14.1, 20.5, 28.9 ve 45.5 idi. Diğer risk faktörleri için ayar yapıldıktan sonra, ölüm riski veya ölümcül olmayan kardiyovasküler komplikasyonların, GFR'nin azalmasıyla önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür.

Bu çalışmaların olası bir sınırlaması, sadece bazal serum kreatin değerlerinin kullanılmasıdır. Bu bir hata kaynağı olabilir, çünkü kreatinin klirensinin hesaplanması için kullanılan formüller ve tahmini GFR, akut koroner sendromlu hastalarda bulunmayabilecek zaman içinde kararlı değerler gerektirir.

### 2.4.1.3.İleri yaş

Yaş, yaygın koroner hastalık için ve özellikle ST yükselmesiz miyokard enfarktüslü (NSTYME) hastanede yatan hastalarda daha kötü sonuç için en önemli risk faktörlerinden biridir [149, 150]. TIMI III kayıt defterinde,NSTYME ile 75 yaşın üzerindeki hastalar, hem hastanede hem de taburcu olduktan sonraki ilk altı



hafta içinde 75 yaşından küçük olanlardan daha fazla yaygın ve ciddi koroner hastalığa ve olumsuz sonuçlara sahip olduğu görülmüştür [150].

#### **2.4.1.4.Periferik arter hastalığı**

Aralıklı olarak bacaktopallama varlığı, ME geçiren hastalarda daha kötü sonuçlar öngörüyor gibi görünmektedir. Bu sonuç, 78'inin (% 7) aralıklı bacak topallamasına sahip olduğu akut ME'den iki ay sonra değerlendirilen 1045 hastanın alındığı bir çalışmada gösterilmiştir [151]. 26 aylık takipte, topallaması olanların, ölümcül kardiyak olay geçirme olasılığı, topallaması olmayanlara göre beş kat daha fazlaydı (19,2% vs. 3,6%). Topallaması olan hastalar daha yaşlıydı ve diyabet öyküsü, önceki ME, inme veya azalmış sol ventrikül fonksiyonuna sahip olma olasılığı daha yüksekti. Bu komorbiditeler dikkate alındığında bile, topallama olan hastalarda kardiyak ölüm insidansı anlamlı derecede daha yüksek olmuştur (hazard oranı 6.57).

#### **2.4.1.5.Düşük VKİ**

Çok sayıda çalışmada düşük vücut kitle indeksi, ME sonrası kötü sonuçların bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. Örnek olarak, ME'li 57.000'den fazla hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında, düşük kilolu hastaların% 13 oranında daha fazla 30 günlük ölüm riskine sahip olduğu bulunmuştur [152]. Bu artan risk, 17 yıl boyunca devam etmiştir.

#### **2.4.1.6.Önceki ME**

Akut ME olan hastalar arasında, geçmiş ME öyküsü varlığı, ilk ME geçirenlere kıyasla komplikasyon ve mortalite riskini arttırır [153-155].

#### **2.4.1.7.Kronik obstrüktif akciğer hastalığı**

KOAH'ın akut ME hastalarının sonuçları üzerindeki etkisi, 1997 ve 2007 yılları arasında bakılan yaklaşık 6300 hastanın (KOAH öyküsü ile yüzde 17) tek bir

10 yıllık retrospektif çalışmasında değerlendirildi [156]. Kısa süreli mortalite hem hastanede yatış sırasında (yüzde 13,5'e karşı yüzde 13,5) hem de 30 günlük taburculukta (18,7'ye karşı 13,2) KOAH'lılarda daha yüksekti. Çok değişkenli ayarlardan sonra, KOAH'ın taburcu olduktan sonraki 30 günlük taburcu ölüm sonucu üzerindeki olumsuz etkileri devam etmiştir (OR 1.31,% 95 CI 1.10-1.58). Hastane içi mortalite için benzer bir eğilim vardır.

## 2.4.2.ME anındaki özellikler

### 2.4.2.1.Kalp yetmezliği

Fizik muayenede veya akciğer grafisinde kalp yetmezliği kanıtının olması, hastaneye gelişte geniş sol ventrikül sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonunu gösterir ve akciğerde sıvı birikimi olmamasınakiyasla daha kötü prognoz ile ilişkilidir [157].

#### 2.4.2.1.1.Killip sınıfı

Killip sınıflaması, basit fizik muayene bulgularının varlığına veya yokluğuna bağlı olarak akut miyokard enfarktüsü (ME) hastaları sol ventrikül disfonksiyonu dercesine göre sınıflandırır(Tablo 1) [158].

**Tablo 1: Akut miyokard enfarktüsünün killip sınıflandırması**

<b>Sınıf I</b>	Kalp yetmezliği kanıtı yok
<b>II. Sınıf</b>	Hafif ve orta derecede kalp yetmezliği ile uyumlu bulgular (S3 dörtlal, arka akciğer alanlarının yarısından azında akciğer rolleri veya juguler venöz distansiyon)
<b>Sınıf III</b>	Akciğer ödemi aşırı
<b>Sınıf IV</b>	Kardiyojenik şok

Akut ME'yi karmaşıklaştıran Killip sınıf II veya III kalp yetmezliği ile başvuran hastalar, daha yaşlı olma eğilimindedir ve daha sık kadındır; ayrıca hipertansiyon ve diyabet de dahil olmak üzere daha yüksek komorbidite oranlarına sahiptirler [159, 160], Aspirin, heparin, beta blokerler, statinler, fibrinolitik ajanlar ve anjiyoplasti dahil olmak üzere akut ME'de etkinlikleri bilinen ilaçlar her ne kadar bu hastalarda da kullanılsa da etkinlikleri düşüktür [159, 160].

Hastanın ilk başvuru anında Killip sınıfı ne kadar yüksekse, sonraki mortalite o kadar yüksektir [157, 158]. İkinci Ulusal Miyokard Enfarktüsü Kayıt Defteri'nden (NRMI-2) yapılan bir çalışmada, akut ME olan 190.518 hasta vardı ve bunların 36.303'ünde (yüzde 19) başvuruda Killip sınıf II veya III KY vardı [159]. Bu hastalarda hastane içi mortalite KY olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti (21,4'e karşı yüzde 7,2). GRACE kayıt defterinde ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) 4830 hastanın uluslararası verilerinin analizinde de benzer bulgular kaydedilmiştir [160]. Yüzde on altı, başvuru sırasındaki Killip sınıf II ya da III KY hastalarında hastane içinde ve taburculuktan altı aya kadar mortalite artmış olduğu izlendi (yüzde 17'ye karşı yüzde 4 ; yüzde 20'ye karşı yüzde 3, sırasıyla). Bu raporda, kabul sonrası gelişen KY, hastanede daha yüksek bir ölüm oranıyla (18%) ilişkilendirilmiştir.

Killip sınıfı, fibrinoliz [157,161]veya primer perkütan koroner girişim (PKG) (stentli veya stentsiz anjiyoplasti) [162,163]yapılan hastalarda prognostik olarak önemlidir. Primer anjiyoplasti yapılan 1548 hastanın bir dizisinde, artan Killip sınıfı, bir yıldaki artan mortalite ile ilişkiliydi ve bu mortalitenin suboptimal miyokard perfüzyonunun daha yüksek görülme sıklığına bağlı olduğu anlaşılmaktadır [164].

#### **2.4.2.1.2.Hipotansiyon**

Hipotansiyon (sistolik basınç <100 mmHg) veya şok kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu, özellikle hipotansiyonun geniş miyokard hasarı ve belirgin derecede azalmış LV ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) bir sonucu olduğu anterior ME'li hastalarda geçerlidir [157].Buna karşılık, inferior ME varlığında hipotansiyon, Bezold-Jarisch refleksi olarak adlandırılan artan vagal aktivitenin bir sonucu olabilir.

Bu, genellikle atropin ve / veya intravenöz hacim uygulamasıyla tersine çevrilen geçici bir fenomen olma eğilimindedir. Bu hastalar için prognoz genellikle iyidir.

#### **2.4.2.1.3.Taşikardi**

Kalp atışı hızı > 90 atım/dk olan hastalar genellikle daha büyük ve daha sık ön enfarktlara, sol ventrikül fonksiyonunun belirgin şekilde bozulmasına ve dolayısıyla kötü prognoza sahiptir [157, 165].

#### **2.4.2.2.Elektrokardiyografi**

ST yükselmeli miyokard enfarktüsünden (STYME) sonra daha kötü sonuçlar, genellikle daha büyük bir infarktü gösteren aşağıdaki elektrokardiyogram (EKG) bulguları ile görülür [166, 167]:

- İnferior enfarktlara göre anterior
- Q dalgalarının varlığı
- ST yüksekliğinin daha fazla derivasyonda görülmesi
- Fibrinolizden sonra 90 ila 180 dakika sonra ST yükselmesi çözünürlüğünün olmaması veya ST yükselmesi olmayan derivasyonlarda ST depresyonu olması

ST yükselmez miyokard enfarktüsünde ise şu bulgular ön plana çıkmaktadır.

#### **2.4.2.2.1.ST-depresyonu**

Prognoz, ST segment depresyonu olan hastalarda, yalnız T dalgası inversiyonlu veya normal EKG'li olanlara göre daha kötüdür [168].ST depresyonunun önemi, istirahatte EKG ile doğrulanan kardiyak iskemi semptomları ile gelen 12.000'den fazla hastanın GUSTO IIB'sinin analizinde gösterildi [169]. 30 günlük ölüm veya ME insidansı, ST depresyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (sadece T dalgası inversiyonu olanlarda yüzde 5.5'e karşılık, ayarlanmış olasılık oranı 1.62). Ölüm oranındaki bu fark altı ayda devam etti (15,4%vs.

8,1%). ST segment depresyonu ve tekrarlayan veya inatçı ST segment depresyonunun büyüklüğü, yeri ve kapsamı da daha kötü sonuçların göstergesidir.

#### **2.4.2.2.2.Enfarktüs yeri**

Enfarktüs yerleşimi, ST yükselmeli olmayan miyokard enfarktüslü hastalarda prognozun önemli bir belirleyicisidir. Ön enfarktüslü hastalar, tekrarlayan kardiyak olaylar açısından inferiyor duvar enfarktüsü geçiren hastalara göre daha fazla risk altındadır [170-172]. Bu, ön NSTYME olan hastaların, diğer risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra, bir yıllık kardiyak olay oranında anlamlı bir artışa sahip olduğu SPRINT sicilindeki bir raporda gösterilmiştir (olasılık oranı 3.15) [172]. Ön enfarktüs, daha büyük enfarktüs boyutu ve daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkilidir [170].

#### **2.4.2.3.Atriyal fibrilasyon**

Atriyal fibrilasyon (AF), ME'den sonra en sık görülen supraventriküler aritmidir ve herhangi bir zamanda gelişimi, mortalite artışı ile ilişkilidir. Belirtilen yeni başlangıçlı (önceden öykü yok) ME'nin 48 saat içerisinde AF insidansı büyük serilerde yüzde 6,7 ila 7,8'dir [173].ME sonrası AF ile uzun vadeli mortalite arasındaki ilişki hakkındaki en iyi bilgi, 1983 ve 2007 yılları arasında ilk ME bakımına sahip 3220 hastanın toplum temelli bir çalışmasından gelmektedir [174]. AF, beş yılda %19'luk bir kümülatif insidansla (1000 kişi başına 42 insidans hızı) gelişmiştir. Ortalama 6.6 yıllık takipte, AF gelişimi bağımsız olarak artmış ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir (hazard oranı [HR] 3.77,% 95 CI 3.37-4.21).

#### **2.4.2.4.Troponin**

Troponin I (cTnI) ve Troponin T (cTnT), kalp miyositlerinde bulunan düzenleyici proteinlerdir; hassas ve spesifik miyokard nekrozu belirteçleridir ve yüksek düzeylerin prognostik önemi vardır.

STYME hastalarında, perkütan bir koroner girişim yapıldığında bile, 24 saat içinde veya hatta miyokard enfarktüsünden üç ya da dört gün sonra elde edilen yüksek troponinlerin prognostik değeri gösterilmiştir [175-177]. Hasar miktarı az olduğunda prognoz daha iyidir [178].

Troponin T'nin prediktif değerinin büyüklüğü konusundaki en büyük deneyim ise erken revaskülarizasyona girmemiş 7000'den fazla hastanın GUSTO IV ACS çalışmasından gelir [179]. Hastalar troponin T'nin çeyrekleri ile sınıflandırıldı (<0.01, 0.01-0.12, 0.12-0.47 ve >0.47). 30 günlük ölüm oranı cTnT'nin seviyesine göreyüzde 1,1'den 7,4'ye kadar yükselmiştir. Ayrıca 30 günlük ME oranında cTnT'nin birinci ile ikinci çeyreğinde (yüzde 2.5 ila yüzde 6.7) önemli bir artış vardı, ancak üst üç çeyrek arasında daha fazla artış olmadı. Troponin T'nin bağımsız ve tamamlayıcı prognostik önemi olduğu gösterilmiştir.

#### **2.4.2.5. Beyin natriüretik peptid**

BNP ve NT pro-BNP de STYME'de prediktif değere sahip gibi görünmektedir [180-183]. Yüksek değerler, klinik kalp yetmezliği olmayan hastalarda ve yaş ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için ayar yapıldıktan sonra bile artmış mortalite ile ilişkilidir [184, 185]. Göğüs ağrısı başlangıcından sonraki 24 saat içinde bakılan NT- BNP'nin dokuz aylık ölüm oranını öngörmeye TIMI risk skorundan daha doğru olduğu öne sürülmüştür [186].

#### **2.4.2.6. C-reaktif protein**

CRP'deki yükselmeler ME sonrası daha kötü kısa ve uzun dönem prognozlarla ilişkilidir [5, 187, 188].

#### **2.4.2.7.Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein**

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), kalp kası hücrelerinde uzun zincirli yağ asitlerinin temel taşıyıcı olarak işlev gören küçük bir sitozolik proteindir [189]. Miyokard yaralanmasına cevap olarak dolaşım içine salınır ve miyokard enfarktüsünün erken teşhisi için diğer kalp biyobelirteçlerine katma değer sağlayabilir [190].

#### **2.4.2.8.Serum potasyum**

Beta bloker, statin ve agresif antitrombotik tedavinin rutin kullanımından önce yapılan çalışmalar, birçok hastada acil reperfüzyona ek olarak, düşük serum potasyum seviyeleri ile ventriküler aritmi riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu erken çalışmalar, akut miyokard enfarktüsü (MI) hastalarda serum potasyum seviyesi için spesifik önerilere yol açmıştır

Akut ME'li ve önerilen tedavilerle tedavi edilen hastalarda serum potasyum düzeyi ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki, 2000 ve 2008 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri veri tabanına kayıtlı yaklaşık 40.000 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada değerlendirildi [191]. Çok değişkenli analizden sonra, ortalama yatış sonrası serum potasyum düzeyi ile hastane içi ölüm arasında U şeklinde bir ilişki bulundu.Referans olarak ortalama kabul sonrası serum potasyum seviyesi 3.5 - 4.0 mEq / L arası kabul edildi.Serum potasyumu <3.0, 3.0 -3.5, 4.0 -4.5, 4.5 -5.0, 5.0 -5.5 ve  $\geq 5.5$  mEq / L olanların mortalite için ayarlanmış olasılık oranı sırasıyla 8.11, 1.45, 1.25, 1.96,3.27 ve 6.44 olarak bulundu.Daha önce “normal sınırlar dahilinde” kabul edilen bir dizi olan 4.5 ve 5.0 mEq / L arasında serum potasyum bulunan hastaların, 3.5 -4.0 mEq arasında olanlara kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla ölüm riski bulunduğunu not etmek önemlidir. Akut ME'li hastalarda hiperkalemi ile mortalite arasındaki ilişki 2016 raporunda doğrulanmıştır [192].

#### **2.4.2.9. Beyaz kan hücresi**

Enflamasyon belirteci olan bazal beyaz kan hücresi (WBC) sayımı yüksek olan hastalar, akut ST yükselmesinden sonra advers olaylar ve kısa ve uzun süreli mortalite riski artar [193, 194] TIMI 10A ve B çalışmalarında, WBC sayısı > 15.000/ $\mu$ L olan hastalarda 30 gündeki ölüm oranının daha yüksek olduğu çalışmalarda belirtilmiştir [195] Bu çalışmalarda ayrıca, 60 ve 90 dakika sonra kapalı bir arteri olan hastaların, trombüs kanıtı olanlar ve daha düşük TIMI miyokard perfüzyon dereceleri olanların, bu bulgulara sahip olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek bir WBC sayısına sahip olduğu gözlenmiştir [195]. Yüksek bazal WBC ile ilişkili mortalite artışı, 10 ay boyunca devam etmektedir [196].

#### **2.4.2.10. Anemi**

Anemi varlığı, STYME hastalarda prognoz olumsuz bir belirleyicisi olarak görünmektedir. STYME'li 25.000'den fazla hastayı içeren klinik çalışmaların gözden geçirilmesinde, 30 günlük mortalite için hemoglobindeki her 1 g /dL düşüş, kardiyovasküler mortalite için 1.21 düzeltilmiş bir olasılık oranı (OR) ile artış ile ilişkiliydi. Hemoglobin değerleri 17 g / dL'nin üstünde olan hastalarda risk de anlamlı şekilde artmıştır [197].

Ayrıca anemisi olan ve taburcu olan hastalardaki geç (24 aya kadar) mortalitede de dereceli bir artış olabilir [198].

#### **2.4.2.11. Plasma aldosteron**

Akut miyokard enfarktüsli hastalarda plazma aldosteron konsantrasyonu rutin olarak ölçülme de, bunun hasta sonuçlarının bir yordayıcısı olduğuna dair kanıt vardır. ST yükselmeli miyokard enfarktüsünün ortaya çıkması sırasında plazma aldosteron konsantrasyonu ile takip eden kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki primer perkütan koroner girişim ile tedavi edilen 356 hastanın gözlemsel bir çalışmasında değerlendirildi [199]. Hastalar dört çeyrek plazma aldosteron grubuna ayrılarak hastane içi olaylar ve altı aylık mortalite açısından değerlendirildi. Hastane ölümü riskinde kademeli olarak önemli bir artış olduğu tespit edildi. İlk aldosteron çeyreğindeki hastalara göre yaş, Killip sınıfı ve reperfüzyon durumu ayarlandıktan



sonra, en yüksek çeyreğindeki hastalar altı ayda anlamlı olarak daha yüksek ölüm riski altındaydı

### 2.4.3. MI sonrası erken dönem mortaliteyi öngördüren araçlar

Yukarda tek tek anlatmaya çalıştığımız prognostik öneme sahip faktörlerin yanısıra hastanın erken ve geç dönem prognozu hakkında bilgi veren risk skorlamaları da mevcuttur. ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz ME hastalarında farklı şekillerde oluşturulduğu için ayrı ayrı ele alınacaktır.

#### 2.4.3.1. TIMI risk skoru

Fibrinolitik tedavi için uygun STYME olan 15.000 hastanın verisine dayanan TIMI risk skoru, sekiz bağımsız mortalite tahmin edicisinin aritmetik toplamıdır [200].

- Yaş  $\geq 75$  yıl - 3 puan
- Yaş 65 ila 74 yaş - 2 puan
- Diyabet, hipertansiyon veya anjina öyküsü - 1 puan
- Sistolik kan basıncı  $< 100$  mmHg - 3 puan
- Kalp atış hızı  $> 100$  / dak - 2 puan
- Killip 2-4 arası - 2 puan
- Ağırlık  $< 67$  kg - 1 puan
- Ön ST yüksekliği veya sol dal bloğu - 1 puan
- Reperfüzyon tedavisine gitme zamanı  $> 4$  saat - 1 puan

Ölüm oranı ve puan arasında sürekli bir ilişki vardır; 0 ila  $> 8$ 'lik bir puan, 30 günlük bir ölüm oranı yüzde 0,8 ila 36 arasında iken, ilk 30 gün hayatta kalanlar arasında bir yıllık ölüm oranı yüzde 1 ila 17 arasında değişmektedir

TIMI risk skorunun hastane içi mortaliteyi tahmin etmedeki yararı 84.029 hastanın topluluğa dayalı bir popülasyonunda doğrulandı; TIMI risk skorunun kestirimsel doğruluğu, fibrinolitik veya perkütan koroner girişim ile tedavi edilenlerde aynıydı [201].

TIMI 11B ve ESSENCE çalışmalarından elde edilen verilerin analizi, NSTYME hastalarında sonucun bağımsız olarak öngörülmesi için yedi değişken buldu. Bu kriterler TIMI risk skoru olarak tanımlandı. Puanı hesaplamak için, her değişken bulunduğunda 1, bulunmadığında 0 değeri atanır [202].

- Yaş  $\geq 65$  yıl
- Koroner kalp hastalığı (KKH) için en az üç risk faktörü varlığı
- Önceki yüzde 50 koroner darlığı
- Giriş EKG'sinde ST segmenti sapma varlığı
- Önceki 24 saat içinde en az iki anjinal epizod
- Yükselmiş serum kardiyak biyobelirteçleri
- Önceki yedi günde aspirin kullanımı

Daha yüksek bir TIMI risk skoru 14 günde artmış sayıda olayla (tüm nedenlere bağlı ölüm, yeni veya tekrarlayan ME veya revaskülarizasyon gerektiren ciddi tekrarlayan iskemiye) anlamlı şekilde koreledir.

Risk artışı şu şekildedir;

0/1 - %4,7

2 - % 8,3

3 - %13,2

4-%19,9

5-%26,2

6/7 - % 40,9

TIMI risk skoru çoklu kohortlarda da doğrulanmıştır [203, 204]

Benzer bir prediktif değer, altı haftadaki taburculuk sonrası olaylar için [205]ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda 30 günlük majör kardiyak olaylar için kaydedilmiştir

Beklendiği gibi, daha yüksek TIMI risk skorları daha ciddi anjiyografik hastalık ile koreledir.PRISM-PLUS'dan yapılan bir analizde, TIMI risk puanlarının 0'dan 2'ye (düşük risk) 5'ten 7'ye (yüksek risk) artması,çok damarlı hastalık (yüzde 43 ila 80), görünür trombus (yüzde 30 ila 41)ve sol ana hastalık gibi yüksek riskli anjiyografik sonuçların ortaya çıkması ile ilişkili bulunmuştur [206].

#### 2.4.3.2. GRACE risk modeli

TIMI risk skoru, toplum temelli popülasyonlarda doğrulanmış olmasına rağmen klinik deneme veritabanlarından elde edildi [201, 207]. 14 ülkedeki 94 hastaneden oluşan küresel bir akut koroner sendrom hastası olan GRACE kaydı, AKS'li tüm hastalar arasında hastanede ve altı aylık mortalite riskini tahmin etmek için iki model geliştirmiştir.

Hastane içi model, STYME veya ST yükselmesiz ACS'li 11.389 hastanın verilerine dayanıyordu [208]. Bu model daha sonra GRACE'den ek 3972 hastanın ve GUSTO IIb denemesinin 12,142 hastasının verilerine dayanarak doğrulandı. Sekiz bağımsız risk faktörünün prognostik bilginin neredeyse yüzde 90'ını oluşturduğu bulundu

- Yaş
- Killip sınıfı
- Sistolik kan basıncı
- ST segment sapmasının varlığı
- Sunum sırasında kalp durması
- Serum kreatinin konsantrasyonu
- Artmış serum kardiyak biyobelirteçlerinin varlığı
- Kalp atış hızı

Her prediktif faktör için puan puanı verildi ve hastane içi ölüm riskinin tahminine ulaşmak için bir araya getirildi. Risk puanının hesaplanmasına izin vermek için GRACE risk modeli ile bir nomogram yayınlandı [208, 209].

Altı aylık model, 15.007 hastanın verilerine dayanıyordu ve hepsi GRACE sicilindeki 7638 hastanın bir kohortunda doğrulandı [209].

Hastane içi ölüm riskini değerlendirmek için tasarlanmış olmasına rağmen, bu GRACE risk modeli ayrıca altı ay ve bir yılda mortalite veya tekrarlayan ME'yi de öngörmektedir. Bir yıldaki öngörü değeri, TIMI risk skoruna göre biraz daha yüksektir [210, 211].

#### 2.4.4. MI sonrası geç dönem mortaliteyi öngören araçlar

#### 2.4.4.1. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda altı ay ve bir yıllık süreçte mortalitede artış saptanmıştır [212-214]. Mortalitede artış en fazla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\leq 30$  olan hastalarda belirgindir. Ayrıca, SVEF  $\leq 35$  olan hastalar MI sonrası ani kardiyak ölüm riski artar ve implante edilebilir bir kardiyoverter-defibrilatör için aday olarak kabul edilmelidirler.

SVEF genellikle taburcu olmadan önce ekokardiyografinin hastanede yatışta erken dönemde belirtilebileceği belirli bir endikasyon yoksa (örn. Kalp yetmezliği veya şüpheli mekanik komplikasyon yokluğunda) ölçülür. Ancak, hastanede yatış sırasındaki ölçümler yanıltıcı olabilir, çünkü SVEF'deki iyileşme, üç gün içinde başlar ve büyük ölçüde 14 güne kadar tamamlanır, reperfüze edilen hastalarda yaygındır. İki ayrı çalışma, hastaların yaklaşık yüzde 58'inin akut STYME'de reperfüzyon sonrası SVEF'nin anlamlı şekilde iyileştiğini göstermiştir [215, 216]. Bu, en azından kısmen, miyokard perfüzyon defekti boyutunun küçültülmesiyle ilişkili olduğu için miyokard gerilmesindeki [215, 217] iyileşmeyi yansıtabilir [216]. Gelişmiş SVEF'li hastalar, iyileşme göstermeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük mortaliteye sahip olabilirler (bir çalışmada üç yılda yüzde 1.2 ile 2.1 arasında) [216].

Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için çoklu görüntüleme teknikleri mevcuttur ve her biri ME sonrası hastada eşdeğer prognostik değere sahiptir. Genel olarak, akut ME sonrası SVEF'nin rutin değerlendirmesinde ekokardiyografi kullanılmalıdır. Çünkü ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonlarında ciddi bozulmaya yol açan diyastolik disfonksiyon, eş zamanlı sağ ventrikül disfonksiyonu, sol atriyal genişleme, mitral yetersizliği ve yüksek duvar hareket skoru indeksi gibi daha kötü prognoz ile ilişkili olabilecek diğer faktörleri tespit etme avantajına sahiptir [218-222].

#### 2.4.4.2. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

ME sonrası sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun uzun süreli bozulması daha kötü prognoz ile ilişkilidir [223]. Bu, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun kontrastlı kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirildiği ME'den 30 gün

sonra (ortalama enfarktüs yaşı 6.7 yıl) 147 hastada yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [224]. Ortalama 17 aylık takipte, sağ ventrikül EF <% 40 olan hastalarda sağ ventrikül EF >% 40 olanlara göre anlamlı derecede yüksek mortalite görülmüştür (düzeltilmiş odds oranı 2.9).

## 2.5. Serum Soluble ST2

Reseptör ST2, farklı promotörler tarafından düzenlenen 2 primer izoforma sahip bir interlökin (IL) -1 reseptörü (IL-1R) aile üyesidir. Transmembran ST2 izoformu (ST2L), 3 hücre dışı immünoglobulin G alanı, tek bir transmembran alanı ve Toll benzeri reseptörlere ve diğer IL-1R'lere homolog olan hücre içi bir alana sahip zara bağlı bir izoformdur. SST2 izoformu, transmembran ve hücre içi alanlardan yoksundur. Hem ST2L hem de sST2, sıçan kardiyomiyositlerinde ve kardiyak fibroblastlarda [225, 226] mekanik zorlanma, ayrıca IL-1 $\beta$ 'de ve kardiyomiyositlerde [225] forbol ester tarafından transkripsiyonel olarak indüklenir

Son zamanlarda, IL-33, ST2L'nin fonksiyonel bir ligandı olarak tanımlandı. Sanada ve arkadaşları [226] IL-33'ün kardiyak miyositlerde ve fibroblastlarda mekanik streç, anjiyotensin II ve forbol ester tarafından transkripsiyonla indüklendiğini bildirmiştir. IL-33, kardiyomiyositlerde anjiyotensin II- ve fenilefrine bağlı nekroz faktörü (NF) - $\kappa$ B aktivasyonunu ve hipertrofisini belirgin şekilde bloke etmektedir. Transvers aortik daralma nedeniyle basınç aşırı yüklenmesinden sonra, ST2 farelerde daha fazla sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal fibrozis ve oda genişlemesi, vahşi tipte littermates ile karşılaştırıldığında fraksiyonel kısalma ve sonuç olarak ise sağkalım azaltmıştır [226]. Ayrıca, rekombinant IL-33 tedavisi, vahşi tip farelerde transvers aortik daralma sonrası sağkalım hipertrofisi ve fibrozisi azaltmış ve sağkalımı arttırmıştır.

sST2 ile tedavinin, IL-33'ün kardiyomiyositlerde anjiyotensin II- ve fenilefrin kaynaklı hipertrofiyi bloke etme kabiliyetini arttırdığı bulunmuştur [226]. Ek olarak, kardiyak fibroblastlar forbol esteri ile uyarıldığında, hem sST2 hem de toplam IL-33 uyarılmakta, ancak bağlanmamış IL-33 azalmaktadır [226]. Toplu olarak, bu veriler, sST2'nin miyokardiyumda çözünür bir yem alıcı reseptörü olarak işlev gördüğünü ve

yerel IL-33 ve sST2 oranının IL-33-aracılı sinyallemeği düzenleyebileceğini göstermektedir.

Son deneysel ve klinik çalışmalar farklı kardiyak durumlarda aşırı sST2 serum rapor etmişlerdir. Koroner arter ligasyonuna tabi tutulan farelerde miyokard enfarktüsünden sonra geçici sST2 artışı bulunmuştur [225]. Akut miyokard enfarktüsünden 1 gün sonra hastaların dolaşımında artmış sST2 seviyeleri bildirilmiş ve pozitif olarak kreatin kinaz ve negatif olarak ejeksiyon fraksiyonu ile korele edilmiştir [225]. Ek olarak, başlangıçtaki yüksek sST2 düzeylerinin 30 gün boyunca akut miyokard enfarktüslü hastalarda konjestif kalp yetmezliği ve mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir [227, 228]. İlgili konusu olan, sST2 ve amino terminal B-tipi natriüretik peptidin (NT-proBNP) kombinasyonu, risk tabakalaşmasını önemli ölçüde iyileştirmiştir [228]. Akut destabilize kalp yetmezliğine bağlı olsun veya olmasın, akut dispnesi olan hastalarda artmış serum sST2 düzeyleri bildirilmiştir [229, 230]. Bazal serum sST2 düzeyi de bu hastalarda 1 yıllık ölüm oranının güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsüydü, öngörücü yeteneği NT-proBNP'nin yeteneğinden daha yüksekti [229-231]. Son olarak, ciddi kronik kalp yetmezliği hastalarında anormal derecede yüksek serum sST2 seviyeleri tanımlanmıştır [232]. 2 haftalık bir süre boyunca sST2'deki değişim, bu hastalarda, beyin natriüretik peptidinden (BNP) ve pro-atrilyal natriüretik peptitten bağımsız olarak, önemli bir mortalite ve transplantasyon ihtiyacının öngörüdürücüsü olduğu belirtilmiştir.

Rehman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [233], akut kalp yetmezlikli 346 hastanın kohortunda, serum sST2 değerleri üzerindeki etkileri ile hastaya özgü özellikler analiz edilmiştir. Ek olarak, yazarlar bu hastalarda serum sST2 düzeyleri ile sonuç arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Serum sST2 düzeyleri daha şiddetli New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıf semptomları ile pozitif yönde ve ejeksiyon fraksiyonu ile negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. Ek olarak, serum sST2 seviyeleri, en az 1 yıla kadar olan mortaliteyi kuvvetle öngördürmüştür. BNP ve NT-proBNP de dahil olmak üzere yerleşik klinik ve biyokimyasal öngörücüleri içeren çok değişkenli bir Cox modelinde, sST2 mortalite için bağımsız bir öngörücü olarak kalmaya devam etmiştir. Hem sST2 hem de natriüretik peptidler yükseldiğinde, en yüksek ölüm oranları gözlenmiştir.



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu tek merkezli çalışmaya, Mayıs 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında merkezimize Miyokard enfarktüs tanısı ile başvurmuş hastalar dahil edildi. Çalışmamız için dışlanma kriterlerini şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1- 18 yaş altı olmak
- 2- Aktif malignensi veya infeksiyon varlığı
- 3- İnflamasyonu tetikleyici aktif bağ dokusu hastalığı
- 4- Çalışma için planlanan verilerin tam olarak elde edilememesi
- 5- Takip süresince medikal tedavinin bırakılması gibi hasta uyumsuzlukları
- 6- Sekonder sonlanımları tespiti için gerekli olan iletişimin, hastalarla kurulamaması

Bu kriterlere sahip hastaların çalışma dışı bırakılması sonucu toplamda 380 hasta çalışma popülasyonu olarak kabul edildi. STYME hastaları, standart 12-derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG) iki veya daha fazla bitişik derivasyonda yeni ST-segment yükselmeleri veya iskemik repolarizasyon paternlerine sahip yeni dal bloğu blokları geliştiren, tipik göğüs rahatsızlığı veya diğer iskemik semptomları olan hastalar olarak tanımlandı. EKG'de ST elevasyonu olmaması durumunda hastalar, NSTYME olarak kabul edildi. Bütün PKG prosedürleri, tek bir merkezde (> 1000 PKG / yıl) yılda 100'den fazla PKG gerçekleştiren operatörler tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı ve yerel etik kuruldan çalışma için onay alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonunun kurallarına uygun şekilde tertip edildi.

#### 3.2. Hasta Verilerinin Analizi

Hasta demografik bilgileri, tıbbi çizelgeleri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Bir önceki aya kadar sigara içen hastalar sigara içiyor olarak kabul edildi. Hiperkolesterolemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) seviyesinin 130 mg/dL'nin üzerinde olması veya antihiperlipidemik ilaçlar kullanılması olarak tanımlandı.



Diabetes mellitus (DM), açlık glikoz seviyesinin 125 mg/dL'nin üzerinde olması veya antidiyabetik ilaçlar kullanılması olarak tanımlandı. Hipertansiyon, 140 mm/Hg'ın üzerinde sistolik kan basıncı ve/veya 90 mmHg'nin üzerinde diyastolik kan basıncı veya iki haftadan daha uzun süreli antihipertansif ilaçlar kullanımı olarak tanımlandı.

Tüm hastalardan beş mililitre periferik venöz kan alındı ve hastaneye yatırıldığı sırada EDTA kaplı vakumlama tüplerine yerleştirildi. Bundan hemen sonra santrifüjleme ile ayrıldı ve sonrasında -70 ° C'de saklandı. Üreticinin protokolünü takip ederek ELISA kitleri (Shanghai YL Biotech, Shanghai, Çin) kullanılarak sandviç enzim immünoassay ile ölçülerek sST2 seviyelerine ulaştık. Test içi ve testler arası ST2 varyasyon katsayıları %8-10'du. Plazma örnekleri için sST2 testinin duyarlılığı 0.13 ng/ L'di. Hastalar sST2 seviyesine göre 2 gruba ayrıldı: sST2 seviyesi yüksek olanlar (n=116) , sST2 seviyesi düşük olanlar (n=264).

Acil servise başvurduktan hemen sonra, her hastanın EKG'si analiz edilerek miyokard enfarktüsü tipi tespit edildi. Revaskularizayondan 24-72 saat sonra Simpson yöntemi ile, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) transtorasik ekokardiyografi cihazı kullanılarak (Vivid S5 probu 3 S-RS, GE Healthcare, Wisconsin, ABD) hesaplandı [234].

### **3.3. Tanımlar**

Her hasta için başvuru sırasında Killip sınıflaması yapıldı [158]. Taburcu olduktan üç ay sonra bakılan ekokardiyografide SVEF'si 35'in altında olan, optimum tıbbi tedaviye rağmen New York Kalp Birliği sınıflamasına göre evre 3 semptomları olan hastalar kalp yetmezliği olarak değerlendirildi. Kardiyovasküler mortalite; miyokard enfarktüsü, aritmi veya kalp yetmezliği nedeniyle açıklanamayan ölüm olarak tanımlandı. Hedef damar revaskularizasyonu, PKG veya koroner bypass gerektirecek kadar sorumlu arterin ciddi restenoz veya reoklüzyonu olarak tanımlandı. Reenfarktüsün tanımı ise önceden tanımlanmış miyokard enfarktüs kriterlerine göre belirlendi [235].

### **3.4. Koroner Girişim Prosedürü**

Tüm katılımcılara koroner anjiyografiden önce çiğnenebilir 300 mg veya 100 mg aspirin (önceki kullanıma göre) ve klopidogrel (600 mg yükleme dozu) veya tikagrelor (180 mg yükleme dozu) verildi. Çalışmamızda, ikinci antiplatelet tedavi için ilk seçenek tikagrelordu. Kontrendike tikagrelor kullanımı olan hastalarda ikinci antiplatelet ajanı olarak klopidogrel tercih edildi. Koroner girişim yapılması kararından sonra heparin (100 IU/kg) verildi. Anjiyoplasti sonrası tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alındı, burada rutin dual antiplatelet tedavi verildi. Hastaların anjiyografik verilerine kateter laboratuvar kayıtları değerlendirilerek ulaşıldı. Enfarktle ilişkili olmayan arter olarak kabul edilen arter ilk olarak enjekte edildi. Enfarktla ilişkili arterde (EİA) kan akımı, TIMI sınıflamasına göre hesaplandı. Primer anjiyoplasti sadece EİA için yapıldı (ya tamamen ya da kısmi). Çok damarlı hastalık, bir veya daha fazla majör epikardiyal damarda veya EİA hariç majör dallarda% 50'den fazla darlık olarak tanımlandı.

### **3.5. Takip Süreci**

Hastaların takiplerinde hasta verileri, hastane kayıtlarından veya hastalarla, aileleri veya doktorlarıyla görüşülerek (şahsen veya telefonla) elde edildi. Şüpheli klinik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Birincil klinik sonlanım kardiyovasküler mortalite idi. İkincil klinik sonlanımlar ise hedef damar revaskülarizasyonu, ölümcül olmayan reenfarktüs, inme ve kalp yetmezliği olarak tanımlandı. Birincil ve ikincil klinik sonlanımların toplamı major kardiyovasküler kötü olaylar olarak kabul edildi.

### **3.6. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analiz Windows için SPSS yazılım sürümü 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Değerlerin normal dağılıp dağılmadığı görsel ve analitik yöntemlerle belirlendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım

göstermeyen değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralık olarak, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Çalışma grupları, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için eşleştirilmemiş Student t testi kullanılarak ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. sST2 için farklı yöntemler ve kitler kullanıldığından, eşik değeri literatürde açıkça belirtilmemiştir. Bununla birlikte, >35 ng/ml'nin kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi öngördüğü tespit edilmiştir [236]. Diğer bir çalışmada ise, hem STYME hem de NSTYME olan hastalarda 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için 35 ng/ml'nin kullanılabileceği gösterilmiştir [11]. Ek olarak, Kohli ve arkadaşları, yüksek sST2 değerlerinin (>35 ng/ml), akut koroner sendromlu hastalarda 30 günlük ve bir yıllık kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliğini üç kat riskle öngördüğünü belirtmiştir [6]. Bu nedenle, 35 ng/ml üstü değerlere sahip olan hastalar çalışmamızda yüksek sST2 grubu olarak belirlendi. Tek değişkenli analizde  $P < 0.1$  olan değişkenler, çok değişkenli regresyon analize konularak, 1 yıllık mortalitenin bağımsız prediktörleri bulundu. 0.05'ten küçük bir P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma dışı kriterlere sahip olan hastalar hariç tutulduktan sonra toplam 380 hasta çalışmaya dahil edildi. Eşik değer olan 35 ng/ml sST2 seviyesine göre 2 gruba ayrıldığında, düşük sST2 olan grupta 264 hasta, yüksek sST2 olan grupta 116 hasta mevcudiyeti sağlandı. Demografik özellikler ve özgeçmiş açısından değerlendirildiğinde 2 grup arasında fark mevcut değildi (Tablo 2).

Hastaların başvuru sırasındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri de benzerdi. sST2 yüksek olan grupta Killip sınıfı birden yüksek olanlar, düşük sST2 gruba göre daha fazla orandaydı. (14.7% vs 6.8%,  $p=0.015$ ). Yüksek sST2 olan grupta daha fazla oranda STYME bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı. (65.5% vs 56.4%,  $p=0.097$ ).

İki grup angiografik özelliklerine göre de karşılaştırıldı (Tablo3). Bu karşılaştırmada sorumlu arter ve tedavi açısından fark yoktu. Ayrıca Gensini skoru, stent özellikleri, predilatasyon ve postdilatasyon varlığı açısından da fark mevcut değildi. sST2 yüksek olan grupta, preTIMI akımının düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca yüksek sST2 grubunda daha fazla oranda preTIMI 0 ve 1 akımı mevcuttu (45.7% vs. 38.6% ve 5.2% vs. 1.5%, sırasıyla). Benzer şekilde total lezyon varlığı yüksek sST2 grubunda daha fazla orandaydı (48.3% vs. 38.3%). Fakat istatistik olarak bakıldığında preTIMI akımda ve total lezyon varlığında 2 grup arasında anlamlı fark yoktu ama sınırda bir değer mevcuttu ( $p=0.079$ ,  $p=0.068$  sırasıyla). PostTIMI açısından değerlendirildiğinde ise yüksek sST2 grubunda TIMI 3 akıma ulaşma daha az oranda tespit edildi (71.6% vs. 79.9) Fakat burda da, gruplar arasında sınırda bir istatistiksel anlam mevcuttu ( $p=0.051$ ).

**Tablo 2:**Çalışma popülasyonunun gruplara göre klinik karakteristik özellikleri

Değişken	Düşük sST2 grubu (n=264)	Yüksek sST2 grubu (n=116)	P
Yaş, yıl	60.0±12.1	60.5±11.6	0.689
Erkek, s (%)	190 (72.0)	89 (76.7)	0.334
Sigara içme, s (%)	104 (39.4)	45 (38.8)	0.912
DM, s (%)	86 (32.6)	35 (30.2)	0.643
HT, s (%)	114 (43.2)	54 (46.6)	0.542
HL, s (%)	62 (23.5)	23 (19.8)	0.431
Aile öyküsü, s (%)	32 (12.1)	14 (12.1)	0.989
SVO, s (%)	2 (0.8)	2 (1.7)	0.395
PAH, s (%)	10 (3.8)	1 (0.9)	0.117
KKY, s (%)	10 (3.8)	7 (6.0)	0.329
PKG, s (%)	16 (6.1)	10 (8.6)	0.363
CABG, s (%)	12 (4.5)	5 (4.3)	0.919
Önceki anjina, s (%)	52 (19.7)	21 (18.1)	0.717
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	26.4±12.5	27.0±2.9	0.083
Killip Sınıfı >1, s (%)	18 (6.8)	17 (14.7)	<b>0.015</b>
SKB (mmHg)	127.4±24.3	128.1±27.9	0.800
DKB (mmHg)	72.4±12.2	72.4±13.2	0.984
STYME, s (%)	149 (56.4)	76 (65.5)	0.097

Kısaltmalar: sST2, soluble ST2; DM, diyabet mellitus; HL, hiperlipidemi; HT, hipertansiyon; VKİ, vücut kitle indeksi; PKG, perkütan koroner girişim; KABG, koroner arteriel baypas graft; STYMI, ST-yükselmeli miyokart enfarktüsü ; SKB, sistolik kan basıncı ; DKB, diyastolik kan basıncı; PAH, periferikarter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; SVO, serebrovasküler olay; s, sayı

Değişken	Düşük sST2 grubu S=264	Yüksek sST2 grubu S:116	P
<b>Enfarktla ilişkili arter, s (%)</b>			0.642
LAD	107 (40.5)	51 (44.0)	



**Tablo 3:** Çalışma popülasyonunun anjiyografik özellikleri

CX	68 (25.8)	23 (19.8)	
RCA	84 (31.8)	39 (33.6)	
Diğerleri	5 (1.9)	3 (2.6)	
<b>Tedavi, s (%)</b>			<b>0.419</b>
PKG	193 (73.1)	92 (79.3)	
KABG	54 (20.5)	19 (16.4)	
Medikal	17 (6.4)	5 (4.3)	
Gensini Skoru	46.5±18.6	50.2±22.4	0.121
Stent Sayısı*	1.30±0.58	1.32±0.59	0.723
Stent çapı*	2.89±0.43	2.91±0.42	0.765
Stent uzunluğu*	18.8±6.0	19.4±5.1	0.407
Stent tipi (DES), s (%)	104 (59.1)	54 (57.4)	0.794
Predilatasyon%, s (%)	108 (60.7)	59 (63.4)	0.657
Postdilatasyon*, s (%)	48 (18.2)	21 (18.1)	0.709
Tek damar, s (%)	179 (67.8)	72 (62.1)	0.277
İki damar, s (%)	48 (18.2)	21 (18.1)	0.985
Üç damar, s (%)	37 (14.0)	23 (19.8)	0.152
Pre TIMI, s (%)			0.079
0	102 (38.6)	53 (45.7)	
1	4 (1.5)	6 (5.2)	
2	25 (9.5)	10 (8.6)	
3	133 (50.4)	47 (40.5)	
Post TIMI, s (%)			0.051
0	26 (9.8)	9 (7.8)	
1	6 (2.3)	6 (5.2)	
2	21 (8.0)	18 (15.5)	
3	211 (79.9)	83 (71.6)	
Total lezyon, s (%)	101 (38.3)	56 (48.3)	0.068

\*Tedavide stent takılan hastalar arasında yüzde hesaplaması yapılmıştır

Kısaltmalar:LAD,sol ön inen arter;CX,sirkumflex arter;RCA,sağ koroner arter;PKG,perkutan koroner girişim;CABG,koroner arter baypas grefti;DES,ilaç kaplı stent;TIMI,miyokard enfarktüsünde tromboliz;s,sayı.

Tablo 4'te ise gruplar arası laboratuvar değerlerinin kıyaslanması izlenmektedir. Bu tabloya göre Peak CK-MB yüksek sST2 grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ( 146.6±118.8 vs. 100.9±107.3, p<0.001). Fakat aynı istatistiksel fark troponin için geçerli değildi. Kreatinin değerinde, karaciğer fonksiyon testlerinde, kolesterol panelinde, glukoz değerinde fark mevcut değildi.

Tam kan sayımında ise yüksek sST2 grubunda daha yüksek oranda nötrofil ( $9.9\pm 5.1$  vs.  $8.5\pm 3.9$ ,  $p=0.005$ ) ve MPV ( $9.3\pm 1.6$  vs.  $9.0\pm 1.2$ ,  $p=0.038$ ) tespit edildi. Diğer kan parametrelerinde fark mevcut değildi. SVEF açısından değerlendirildiğinde ise yüksek sST2 grubunun daha düşük SVEF değerine sahip olduğu görüldü. ( $44.4\pm 9.8$  vs.  $48.0\pm 9.5$ ,  $p=0.001$ )

**Tablo 4:** Çalışma popülasyonunun laboratuvar değerlerinin gruplar arası kıyaslaması

Değişken	Düşük sST2	Yüksek sST2	P value
Kreatinin mg/dl	0.98±0.36	1.09±0.83	0.163
Pik CK-MB mmg/dl	100.9±107.3	146.6±118.8	<b>&lt;0.001</b>
Pik troponin, mg/dl	3.1±2.9	3.6±2.7	0.145
Total kolesterol mg/dl	195.3±49.1	207.0±147.3	0.251
Trigliserid mg/dl	169.0±118.7	167.2±89.1	0.886
DYL, mg/dl	123.8±39.5	122.1±43.8	0.762
YYL, mg/dl	41.0±10.2	40.0±8.4	0.522
Glukoz, mg/dl	142.2±56.6	143.4±63.5	0.907
Beyaz Küre	11.9±6.9	12.9±5.6	0.184
Trombosit	241.2±76.7	240.3±73.0	0.909
Hemoglobin, mg/dl	13.5±2.0	13.1±1.9	0.110
Nötrofil	8.5±3.9	9.9±5.1	<b>0.005</b>
Lenfosit	1.94±0.99	1.91±1.20	0.786
MPV	9.0±1.2	9.3±1.6	<b>0.038</b>
RDW	14.2±1.5	14.4±1.6	0.271
HBA1C	7.1±6.2	6.5±1.6	0.307
AST	69.3±100.1	89.3±116.5	0.089
ALT	38.6±60.6	42.2±44.9	0.569
NT-BNP	2016.9±4747.8	2134.9±4069.2	0.816
Ürik asit	6.1±1.5	6.4±1.5	0.170
SVEF	48.0±9.5	44.4±9.8	<b>0.001</b>

Kısaltmalar:CK-MB,kreatin kinaz- MB;DYL,düşük yoğunluklu lipoprotein;YYL,yüksek yoğunluklu lipoprotein;MPV,ortalama trombosit hacmi;RDW,kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği;HBA1C,hemoglobin A1C;AST,aspartat transaminaz;ALT,alanin transaminaz;NT-BNP,beyin natriüretik peptid hormon;SVEF,sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MI ile başvuran hastalarda hastane içi ölüm oranı tüm hastalar için %4.4'tü. Yüksek sST2 hastalarında hastane içi ölüm oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı. ( $7.8\%$  vs.  $3.0\%$ ,  $p=0.040$ ) Hastane içi olaylar açısından incelendiğinde; hastane dışı arrest, inotrop desteği, VT/VF gelişme oranı, geçici pil ihtiyacı, işlem sırasında CPR,



şok ve mekanik ventilatuvar ihtiyacı yüksek ST2 grubunda istatistiksel olarak daha fazlaydı. İABP ve mekanik komplikasyon açısından ise iki grup arasında fark yoktu (Tablo 5).

**Tablo 5:** sST2 seviyesine göre hastane içi olayların karşılaştırılması

Kısaltmalar: VT/VF,ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon;CPR,kardiyopulmoneresüstasyon;İABP,intra aortik balon pompası

Hastaların 1 aylık, 6 aylık ve yıllık sonuçları değerlendirildi (Tablo 6). Buna göre 1 aylık kardiyak mortalite oranları yüksek sST2 grubunda daha fazlaydı. (9.5%

Değişken	Düşük sST2 grubu	Yüksek sST2 grubu	P
Hastane dışı arrest, s (%)	4 (1.5)	10 (8.6)	<b>0.001</b>
İnotrop desteği, s (%)	6 (2.3)	11 (9.5)	<b>0.002</b>
VT/VF, s (%)	4 (1.5)	9 (7.8)	<b>0.002</b>
Geçici pil, s (%)	0 (0)	2 (1.7)	<b>0.032</b>
İşlem sırası CPR, s (%)	1 (0.4)	7 (6.0)	<b>&lt;0.001</b>
Şok, s (%)	3 (1.1)	7 (6.0)	<b>0.006</b>
Mekanik komplikasyon, s (%)	18 (6.8)	9 (7.8)	0.742
İABP, s (%)	6 (2.3)	2 (1.7)	0.732
Mekanik Ventilasyon, s (%)	6 (2.3)	9 (7.8)	<b>0.011</b>
Hastane içi Ölüm, s (%)	8 (3.0)	9 (7.8)	<b>0.040</b>

vs. 4.2%, p=0.041) Sekonder sonlanımlar açısından ise gruplar arası fark yoktu. 6 aylık takipte ise yine kardiyak mortalite yüksek sST2 grubunda daha fazlaydı. (11.2% vs. 4.2%, p=0.009). İnme, sınırda istatistiksel anlamdaydı. 1 yıllık sonlanımda ise kardiyak mortalite açısından istatistiksel fark daha da anlamlı hale geldi. (15.5% vs. 4.9%, p=0.001). Buna ek olarak kalp yetmezliği varlığı yüksek sST2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekti. (8.6% vs. 3.4%, p=0.032).

**Tablo 6:** Kısa ve Uzun Dönem Kardiyovasküler Sonlanımlar

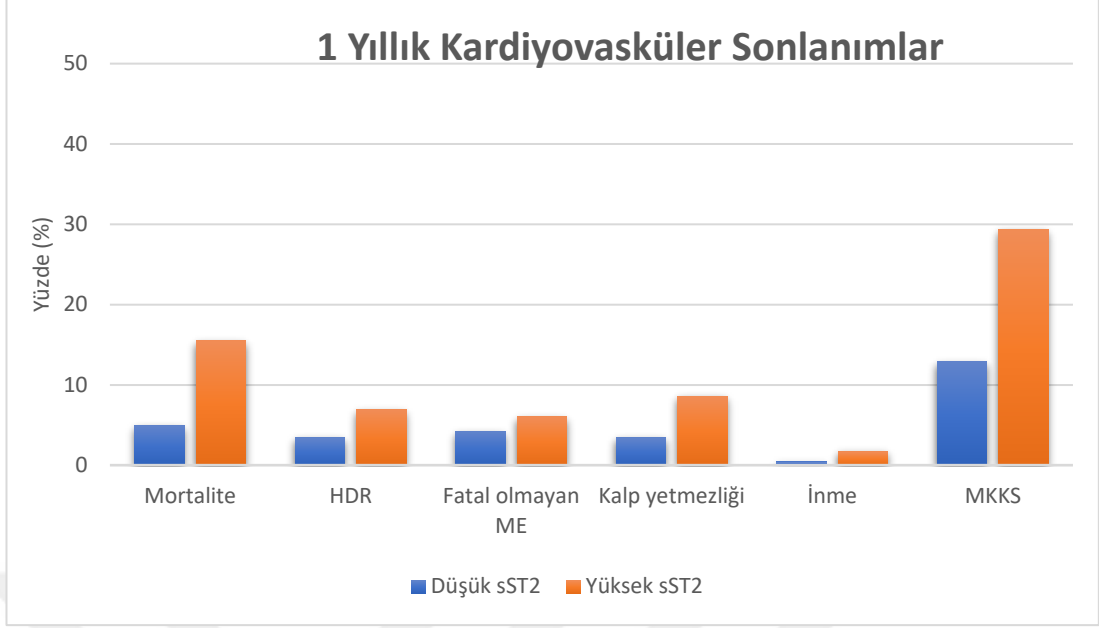
Değişken	Düşük sST2 grubu	High sST2	P
	S=264	S=116	

<b>1. Ay sonuçlar</b>			
Mortalite	11 (4.2)	11 (9.5)	<b>0.041</b>
Non-Fatal MI	2 (0.8)	3 (2.6)	0.150
HDR	1 (0.4)	1 (0.9)	0.549
İnme	0 (0)	1 (0.9)	0.912
Kalp Yetmezliği	2 (0.8)	3 (2.6)	0.150
<b>6. ay sonuçlar</b>			
Mortalite	11 (4.2)	13 (11.2)	<b>0.009</b>
Non-Fatal MI	7 (2.7)	6 (5.2)	0.213
HDR	3 (1.1)	4 (3.4)	0.123
İnme	0 (0)	2 (1.7)	0.052
KY	5 (1.9)	6 (5.2)	0.079
<b>12. ay sonuçlar</b>			
Mortalite	13 (4.9)	18 (15.5)	<b>0.001</b>
Non-Fatal ME	11 (4.2)	7 (6.0)	0.430
HDR	9 (3.4)	8 (6.9)	0.130
İnme	1 (0.4)	2 (1.7)	0.172
KY	9 (3.4)	10 (8.6)	<b>0.032</b>

Kısaltmalar:HDR,hedef damar revaskülarizasyonu;KY,kalp yetmezliği

Şekil 2 'de 1 yıllık kardiyovasküler sonlanımlar grafik olarak gösterilmektedir. Major kardiyovasküler kötü sonlanımların yüksek ST2 grubunda daha fazla olduğu da şekil 2'de görülebilmektedir ( 29.3% vs. 12.9%).

**Şekil 2:** Kısa ve Uzun Major Kötü Kardiyovasküler Sonlanımların Bar Sütun Grafiği



Kısaltmalar:HDR,hedef damar revaskülarizasyon;MKKS,majör kötü kardiyovasküler sonlanım

Kardiyovasküler mortalitenin bağımsız prediktörlerinin belirlenmesi için çoklu koks regresyon analizi uygulandı (Tablo 7).Bu analize göre tekli analizde p değeri <0.1 olan yaş , DM , EİA, Killip sınıfı >1, düşük sistolik kan basıncı, düşük SVEF ve yüksek sST2 grubu çoklu analize konuldu. Yaş (HO: 1.042 CI 95% 1.013-1.073, p=0.006) , LAD lezyonu varlığı (HO: 3.007 CI 95% 1.425-6.349, p=0.004) , Killip sınıfı >1 (HO: 4.536 CI 95% 2.159-9.533, p<0.001) , düşük sistolik kan basıncı (HO: 0.977 CI 95% 0.962-0.992, p=0.002) ve yüksek sST2 sınıfında olmak (HO: 2.263 CI 95% 1.124-4.557, p=0.022) kardiyovasküler mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak belirlendi.

**Tablo 7:** Kardiyovasküler Mortalitenin Potansiyel Bağımsız Prediktörlerinin Tespiti için Yapılan Çoklu Koks Regresyon Analizi

Değişkenler	HO (GA95%)	P	HO (GA 95% )	P
Yaş, yıl	1.053 (1.024-1.082)	< <b>0.001</b>	1.042 (1.012-1.073)	<b>0.006</b>
Erkek	0.600 (0.302-1.191)	0.144		
DM	1.874 (0.963-3.643)	<b>0.064</b>	1.434 (0.703-2.926)	0.322
HT	1.501 (0.722-2.918)	0.232		
EİA*	3.074 (1.506-6.276)	<b>0.002</b>	3.007 (1.425-6.349)	<b>0.004</b>
Killip >1	8.337 (4.235-16.412)	< <b>0.001</b>	4.536 (2.159-9.533)	< <b>0.001</b>
SKB, mmHg	0.972 (0.958-0.987)	< <b>0.001</b>	0.977 (0.962-0.992)	<b>0.002</b>
Pik troponin, mg/dl	1.090 (0.987-1.207)	0.109		
Kreatinin, mg/dl	1.296 (0.937-1.792)	0.117		
MI Tipi‡	1.168 (0.598-2.281)	0.650		
SVEF	0.928 (0.898-0.959)	< <b>0.001</b>	0.980 (0.944-1.018)	0.298
Yüksek sST2 group¶	3.250 (1.664-6.349)	<b>0.001</b>	2.263 (1.124-4.557)	<b>0.022</b>

Kısaltmalar: DM, Diabet mellitus; HT, hipertension; ME, miyokardiyal enfarktüs, SVEF sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; EİA, enfarktla ilişkili arter; SKB, sistolik kan basıncı; sST2, soluble ST2; HO, hazard oranı; GA, güven aralığı;MI,miyorkad enfarktüs

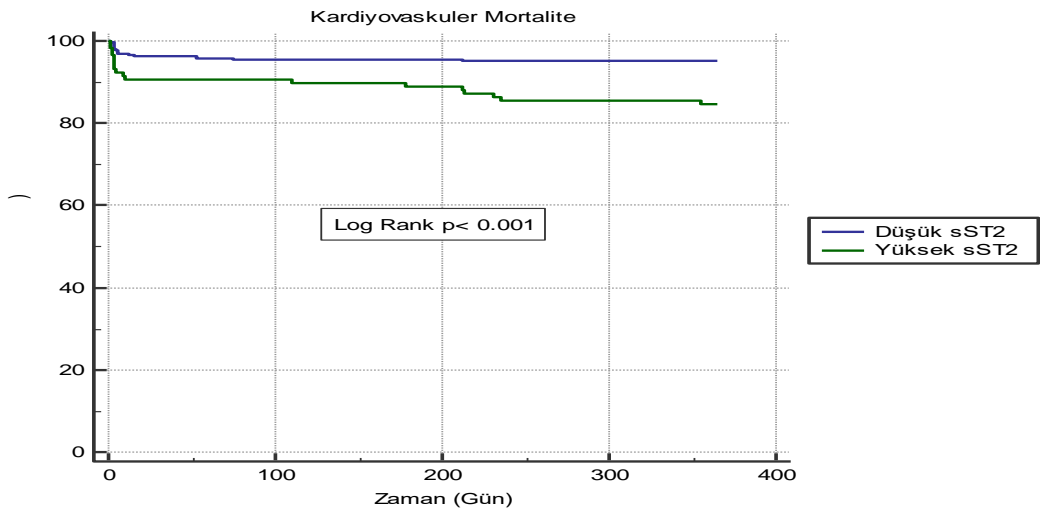
¶ Sınıflandırma, önceki çalışmalardan elde edilen 35 ng / ml'lik cut-off değerine dayanılarak yapıldı.

\* Çalışma popülasyonu, sorumlu arter olarak LAD ve diğer arterler olarak sınıflandırıldı. Regresyon analizinde LAD'nin sorumlu arter olmasının mortalite ile ilişkisi araştırıldı.

‡ STEMI varlığı regresyon analizine alındı.

Kaplan Meier analizinde de sST2 seviyesine göre gruplar arasında survey eğrileri görülmektedir. (Şekil 3).

**Şekil 3:** sST2 gruplarına göre 1 yıllık Kaplan Meier Analizi



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, yüksek sST2 seviyelerinin 1 yıllık kardiyovasküler mortalitede belirgin bir artışla ilişkili olduğunu bulduk. Ayrıca, ikincil bir sonuç olarak, kalp yetmezliği vakaları 1 yıllık bir süre boyunca yüksek sST2 grubunda anlamlı olarak daha sık görüldü. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise, gruplar arasında hastane içi kardiyovasküler mortalite açısından sınırdan anlamlı bir fark olmasına rağmen, bu farkın takip süresi uzadıkça istatistiksel olarak daha kuvvetli seviyeye ulaşmasıydı. Ayrıca, yüksek sST2 grubunda olmanın 1 yıllık kardiyovasküler mortalitenin bağımsız öngördürücülerinden biri olduğu ve yüksek sST2 varlığının 2.2 kat oranında daha fazla kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu tespit edildi. Buna ek olarak, ileri yaş, başvuru sırasındaki düşük sistolik kan basıncı, sorumlu arterin LAD olması ve Killip sınıfının >1 olması 1 yıllık kardiyovasküler mortalitenin diğer bağımsız prediktörleriydi.

sST2 miyokardiyal fibrosiz ve remodellingde görev alan IL-1 reseptör ailesine üye olan bir moleküldür. Kardiyomiyosit ve kardiyoblastlardan üretilen sST2, miyokartta fibroz dokuyu azaltan, kardiyomiyosit hipertrofini engelleyen, apoptosizi azaltan ve miyokardiyal fonksiyonu arttıran IL-33'e bağlanarak, onun bu pozitif etkilerini ortadan kaldırır [9, 237]. Serum ST2'nin AMI'dan hemen sonra yükselmesi, erken dönemdeki patofizyolojisi ile ilgili olabilir. IL33 ve ST2L'ye bağlanarak Th2 hücreleri üzerinden üretilen sitokinlerle inflamasyon ve miyokardiyal hipertrofiyi engellediği düşünülmektedir [238-240]. Ayrıca, IL-33/ST2L yolundan bağımsız olarak, sST2 kendi başına extracellular matrix remodelingde ve inflamasyonda rol oynayarak aritmi ve diğer kardiyovasküler olayların meydana gelmesiyle ilişkili olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır [241-244]. Bir hayvan çalışmasında, sol ventrikül basınç ve volümü yükü sonrası sST2'nin salınmasının miyokardiyal hipertrofi, ventrikül boşluklarının dilatasyonu ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya sebep olduğu bulunmuştur [7]. Miyokard enfarktüsün klinik karakteristikleriyle, sST2 arasında sınırlı bağlantı olduğu görülmektedir ve bu durum da, sST2'ningeleneksel biyomarkernlardan farklı bir mekanik yolla alakalı olduğu sonucuna varsaydırmaktadır. Bu sebeple sST2 prognostik bilgi açısından potansiyel bir yeni belirteç olduğu düşünülerek kardiyak prognozla sST2'nin ilişkisini araştıran

çalışmalar yapılmış ve bazı çalışmalarda sST2'nin kötü olayların prediktörü olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır [228, 245]. Fakat bu çalışmalarda farklı tipte kitler kullanılmış olup, buna ek olarak heterojen tanımlar mevcuttur. Ayrıca takip süreleri genellikle kısa kalmıştır. Buna ilaveten literatürde çelişkili sonuçların olduğu karşıt düşünceyi savunan çalışmalar da mevcuttur [246, 247]. Bu sebeple sST2'nin uzun dönem prognostik değeri konusunda net bilgiye sahip olmadığımızı söyleyebiliriz. Bu amaçla, literatürdeki boşluğa istinaden bu çalışmayı planladık.

Özellikle son 10 yılda miyokard enfarktüs epidemiyolojisinde ciddi değişiklikler oldu. ME sonrası düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği daha sık görülmekle birlikte, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği oranlarında da ciddi artışlar oldu. Bu sebeple miyokard enfarktüs epidemiyolojisinde ve komplikasyonlarındaki değişimler yeni risk sınıflandırması yaklaşımlarına ihtiyacı doğurmaktadır ve geçmişte kullanılan yöntemler yetersiz kalabilmektedir. Buna ek olarak, primer PKG sonrası mortalite % 50 oranında azalmış olsa da [248] erken risk sınıflaması, genel değerlendirme ve koruyucu stratejiler için gerekli olmaktadır ve bu bağlamda kullandığımız risk skorları da bazen eksik kalabilmektedir. Bu sebeple, sST2'nin yeni risk sınıflandırması belirteci olarak önem verilmesi gereken bir molekül olduğunu düşünmekteyiz.

Miyokard enfarktüs sonrası sST2'nin arttığının gösterilmesinden sonra [9] prognostik olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair tartışmalar başlamış ve sST2'nin miyokardiyal fibrosiz ve inflamasyonla ilişkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır [249,250]. Ayrıca, fibrosiz ve miyokardiyal hasar gösteren diğer belirteçlerden sST2'nin bazı üstünlükleri vardır [251]. Öncelikle glomerular filtrasyon oranından daha az etkilenir. İkinci olarak ise biyolojik variabilitesi daha azdır. Üçüncü olarak da sST2 tedaviye iyi yanıt verir. Bu özellikler sayesinde daha stabil olması bize değerli bilgiler verebilmesini, böylece sST2'nin risk sınıflamasında kullanılabileceğini düşündürmüştür. İlk olarak Shimpo ve arkadaşları AME hastalarında sST2'nin klinik sonuçlarını predikte edebileceğini göstermiştir [227] ve kılavuzlara özellikle kalp yetmezliği hastalarında prognozu belirlemek için bu belirtecin kullanılabileceği şeklinde girmiştir [252]. Ayrıca sST2 nin var olan biyomarkere ek olarak prognostik olarak yeni bilgi sağlamasından da öte STYME hastalarında ölüm ve kalp yetmezliğinin bağımsız olarak predikte edebileceği iddia

edilmiştir [228, 253].Yakın zamanda primer PKG yapılmış ME hastalarında sST2'nin prognostik olarak uygulanmasına odaklanılmıştır. Wang ve arkadaşları sST2 serum seviyelerinin 1 yıllık MKKS'nin bağımsız prediktörü olduğu ve Gensini skoru ile korele olduğunu tespit etmiştir [254]. Yu ve arkadaşlarının yürüttüğü diğer bir çalışmada ise 1 yıllık takipte 323 STYME hastasının 38 tanesinde MKKS olayı gerçekleşmiş ve sST2 baseline değeri 1 yıllık MKKS'yi bağımsız olarak predite edebilmiştir [255]. Ayrıca yüksek sST2 ile birlikte yüksek NT-proBNP birlikteliği en kötü prognostik gruba işaret etmiştir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sST2>58.7 ng /ml değerinde MKKS predikasyonu için en spesifik değer oluşmuş ve mortaliteyi bağımsız olarak predikte edebilirken aynı durum kalp yetmezliği için geçerli olmamıştır [256]. Bizim çalışmamızda da yüksek sST2 grubunda olmanın kardiyovasküler mortaliteyle ilişkisi net olarak ortaya konmuştur. Ayrıca sST2 yüksekliği olan hastalarda 2.5 kat daha fazla MKKS meydana geldiğini gösterdik.

Kardiyak remodeling, ME prognozunda mihenk taşıını oluşturmaktadır. Bu remodelingde kardiyomiyositlerin apoptosisi ve hipertrofisi, fetal gen ekspresyonunun indüksiyonu ve extraselüler matrix üyelerinin, özellikle de fibroblastların değişimleri etkilidir [257]. sST2 akut miyosit hücreleri ölümündeki rolü spesifik olmayan inflamatuvar yanıtla alakalı olabilir [9]. sST2 mekanik olarak yüklenmiş kardiyomiyoitlerden salınması, kardiyak remodelingdeki rolünü düşündürmektedir. Zarar görmüş miyokard hücrelerden komşu hücrelere sST2 salınımı için aktivasyon gerçekleşmiş olabileceği varsayılmaktadır. sST2'nin ME hastalarında makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımına etki ettiği ve böylece iyileşme ve skar dokusu oluşumuna katkıda olabileceği düşünülmektedir [258]. Bu yolakla da miyokardiyal fibrozis ve remodeling etki ederek AKS sonrası prognozu etkileyebilir [259]. Klinik çalışmalarla da bu durum tespit edilmeye çalışılmıştır.Weir ve arkadaşlarının çalışmasında, ME hastalarında, hastalık sonrası remodeling üzerinde mineralokortikoid antagonsitlerinin pozitif etkilerinin görülebileceği alt grubu belirlemek için sST2 kullanılabileceği bulunmuştur [258]. Buna benzer şekilde,betablocker kullanımıdan fayda görebilecek KKY hastalarında, sST2 kullanımı söz konusu olabilir [260, 261].Weir ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise, LV sistolik disfonksiyonu gelişen 100 ME hastasında, hastalar bazal , 12 hafta ve 24. Haftada MR işlemi uygulanarak sol ventrikül fonksiyonları

değerlendirilmiştir. Buna göre, serum ST2'nin, bazal ve 24. haftada LVEF ( $r = -0.30$ ,  $P = 0.002$ , ( $r = -0.23$ ,  $P = 0.026$ , sırasıyla) ve infarkt volümü ( $r = 0.26$ ,  $P = 0.005$ , ( $r = 0.22$ ,  $P = 0.037$ , sırasıyla) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [258]. Diğer bir çalışmada ise, artan sST2 seviyelerinin myokardiyal disfonksiyonla alakalı olduğu ve ME sonrası, akut ve kronik kalp yetmezliğinde artmış inflasyon markerları ve azalmış GFR ile birlikte kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir [262]. Bizim çalışmamızda da yüksek sST2 grubunda SVEF düşük olmakla birlikte, 1 aylık ve 6 aylık dönemde kalp yetmezliği gelişimi açısından fark yoktu. Fakat takip süresi 1 yıla uzadığında yüksek sST2 grubunda anlamlı derecede yüksek oranda daha fazla kalp yetmezliği meydana geldi. Bu ulaştığımız sonuç da yukarıdaki çalışmalarda tespit edildiği gibi sST2'nin remodeling ile alakalı olduğunu göstermektedir.

Kısa dönem sonuçları görmek için yapılan çalışmada acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda sST2'nin, 30 günlük mortalitenin bağımsız prediktörü olarak tespit edilmiştir [263]. Bir diğer çalışmada ise akut koroner sendrom hastalarında sST2 yükselirken, stabil anginada yükselmediği ve STYME hastalarında prognostik değeri mevcutken, NSTYME ve stabil anginada prognoza etki etmediğini ifade etmektedir [264] Bizim çalışmamızda da hem hastane içi hem 30 günlük mortalite oranları yüksek sST2 grubunda daha fazlaydı. Çalışmamıza hem STYME hem de NSTYME hastaları dahil edildi. sST2 yüksek grupta daha fazla STYME hastası olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ve regresyon analizinde tüm ME hastalarında sST2'nin prognostik değerinin olduğu bulundu.

Akut koroner sendrom hastalarında özellikle kardiyojenik şokla başvuranlarda erken müdahale önem kazanmaktadır. Riskli grubu belirlemek için ise sadece klinik değerlendirme yeterli olmayıp başka parametrelere ihtiyaç duyulabilir. Farklı risk skorlamaları da bu konuda bize yardımcı olmakla birlikte, yeni moleküller bu minvalde önem kazanmaktadır. Bu sebeple farklı bir yolağı kullandığı düşünülen sST2 bu konuda diğer belirteçlerden ya da klinik skorlamalardan farklı ve değerli bilgiler bize verebilir. Toppanen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyojenik şok ile kombine olmuş akut koroner sendrom hastalarında 12. Saatte bakılan sST2 ve NT-pro BNP kombinasyonunun kısa-dönem mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu tespit etmiştir [265]. Diğer bir çalışmada 30 günlük mortalite için geleneksel risk faktörlerine ve TIMI risk skorlamasına ek ve diğer parametrelerden bağımsız olarak



sST2'nin prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir [228]. Bizim çalışmamızda da yüksek ST2 grubunda daha fazla VT/VF, kardiyojenik şok, geçici pil ve inotrop ihtiyacı olduğunu ve bunların sonucu olarak daha fazla hastane içi ölüm olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlarımız da erken dönemde de sST2 'nin klinisyenlere önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

Kronik artmış duvar stresi ile alakalı olan yaş, cinsiyet, HT daha önceden ME geçirmiş olmak, KKY varlığı NT -BNP ile ilgiliyken, sST2 ile korele değildir. Ayrıca sST2, peak CK ile koreleyken, NT- BNP ise infarkt lokasyonu ve Killip Class ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu da iki belirteç arasında neden zayıf korelasyon olduğunu göstermektedir [228]. Diğer bir çalışmada da mekanik gerilmenin diğer belirteçleri olangalaktin 3 ve troponin ile sST2 arasında da zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [253]. Bu sonuçlar da sST2'nin sadece myokardiyal gerilme belirteci olmadığını, inflamasyon, fibrosiz ve adverse myokardiyal remodeling ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan diğer bir çalışmada yüksek sST2 seviyelerinin yüksek killip sınıfına sahip olan hastalarda daha yüksek oranda olduğu,fakat sST2 tertilleriyle pik troponin arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir [6, 255].Clarity TIMI-28 çalışmasında sST2 ve NT-BNP birbirine tamamlayıcı olarak bulunmuştur [228]. Bu çalışmada anjio sonrası TIMI grade ve TIMI perfüzyon grade ile sST2 seviyesinin ile NT-BNP'ye göre daha korole olduğuNT-BNP'ninise LVEF ile daha ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu da göstermektedir ki sST2 total injury dokusu, nekroz ve inflamasyon ile ilişkiliyken, NT BNP daha çok kardiyak mekanik stresle alakalı gözükmektedir. Buna göre bu iki belirteç STYME hastalarında kötü prognoz açısından tamamlayıcı gözükmektedir. Bizim çalışmamızda ise sST2'nin hem preTIMI hem de postTIMI düşük akımla sınırdan anlamda bir ilişki mevcuttu. Bunun da ötesinde CK-MB ile sST2 arasında bir bağlantı mevcuttken, NT-BNP ve troponin ile benzer ilişki tespit edilemedi. Buna ek olarak yüksek ST2 grubunda killip sınıfı>1 olan hastalar daha fazlaydı.

Bir belirtecin prognostik değerinden bahsediliyorsa eşik değerinin de iyi belirlenmesi lazımdır. Kalp yetmezliği hastalarından >35 ng/ml değerinin, kardiyovasküler kötü sonlanımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir [236]. NSTYME hastalarında da yine >35 ng /ml değerinin adeverse sonlanımı öngördürdüğü tespit edilmiştir [11] . Kohli ve arkadaşları da benzer şekilde 35 ng/ml seviyesinin

üstündeki değerlerde, akut koroner sendrom hastalarında bir yıllık takipte 3 kat daha fazla kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği meydana geldiğini bulmuştur [6]. Bu sebeple biz de çalışmamızda 35 ng/ml değerini eşik değer olarak aldık.

Shimpo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner oklüzyon olan hastalarda, sST2'nin, birinci gün artma eğiliminde olduğu ve 14. günde ise normal seviyelere geldiği görülmüştür [227]. 228 MI hastasında yapılan bir diğer çalışmada ise 12. saatte pik seviyesine geldiği görülmüştür ve bazal değerinin, sonrasında alınan değerlere göre kardiyovasküler olayları daha iyi predikte edebildiği tespit edilmiştir [228]. Başka bir çalışmada ise, sST2'nin ikinci saat pik yaptığı, 9 saate kadar pik seviyenin devam ettiği ve 15. saatten itibaren ise düştüğü, BNP'nin ise maksimal indüksiyonunun 48 saat devam ettiği bulunmuştur [225,266]. Biz de çalışmamızda bazal değerine göre kardiyovasküler sonlanımı değerlendirdik.

## 6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır. İlk olarak, bu seçim yanlılığına neden olabilecek tek merkezli bir çalışmaydı. Bununla birlikte, çalışma popülasyonu homojendi ve tüm katılımcılar aynı protokolün kullanıldığı rutin kılavuzların önerdiği ME hastalarıydı. İkincisi, analiz öncesi tıbbi tedavideki, depolama tekniklerindeki ve ELISA kitlerindeki farklılıklar nedeniyle, sonuçlarımızı bu konudaki diğer çalışmalarla karşılaştırmak zor görünmektedir. Üçüncüsü, birincil hedefimiz acil servis ortamında ME için erken ve geç prognostik belirteçleri belirlemek olduğundan, acil servise girişte tüm kan testleri ve numuneleri yapıldı; ancak, tekrarlanan sST2 ölçümleri hesaplanmamıştır, bu nedenle sonucu etkileyebilecek sST2'deki değişimler elde edilememiştir. Dördüncü olarak, diğer inflamasyon belirteçlerinin yokluğu, sonuçlarımızın yorumunu değiştirebilir. Buna ek olarak NT-BNP değerleri çalışmamızda mevcut olmakla birlikte, çalışmanın dizaynı açısından NT-BNP'nin prognozla ilişkisi ve diğer çalışmalarda ifade edildiği gibi sST2 ile tamamlayıcı olup olmadığı araştırılmamıştır. Son olarak, hem prosedürün başarısını hem de mortalite oranlarını etkileyebilecek hastaların başvuru süresi ve ağrı süreleri hakkında veri mevcut değildir.

## 7. SONUÇ

Özet olarak, yüksek sST2 seviyelerinin, ME hastalarında bir yıllık takip süresince kardiyovasküler mortalite vokalp yetmezliği ön planda olmak üzere, kötü kardiyovasküler olaylarının önemli bir belirleyicisi olduğunu belirledik. Ayrıca, ileri yaşın, başvuru sırasındaki düşük sistolik kan basıncının, sorumlu arterin LAD olmasının ve Killip sınıfının >1 olmasının bir yıllık kardiyovasküler mortalitenin diğer bağımsız prediktörleri olduğunu tespit ettik. Genel popülasyonda sST2 için rutin testler önerilmemekle birlikte, ME hastalarında prognozu öngörmek için sST2 ölçümü göz önünde bulundurulmalı ve sST2 düzeyi yüksek olan hastalarda daha sık takip ve daha yoğun tedavi düşünölmelidir. Özellikle sST2 patofizyolojik olarak, diğer geleneksel belirteçlerden farklı bir yolak izlediği için ME'nin kısa ve uzun dönem prognozu açısından bize değerli bilgiler verebilir. sST2'nin prognozüzzerindeki etkisini anlamak ve sST2 değerine göre yüksek riskli hastalara uygulanacak koruyucu stratejileri belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKÇA

1. JM, G., *Global burden of cardiovascular disease*. 6th ed. 2001, Philadelphia: WB Saunders Company. 1-17.
2. Mair, J., et al., *Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction*. Clin Chem, 1995. **41**(9): p. 1266-72.
3. Adams, J.E., 3rd, et al., *Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury*. Circulation, 1993. **88**(1): p. 101-6.
4. Antman, E.M., et al., *Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 1996. **335**(18): p. 1342-9.
5. Lindahl, B., et al., *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(16): p. 1139-47.
6. Kohli, P., et al., *Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial*. Clin Chem, 2012. **58**(1): p. 257-66.
7. Pascual-Figal, D.A. and J.L. Januzzi, *The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel*. Am J Cardiol, 2015. **115**(7 Suppl): p. 3b-7b.
8. Lepojarvi, E.S., et al., *Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties*. Front Physiol, 2015. **6**: p. 200.
9. Weinberg, E.O., et al., *Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction*. Circulation, 2002. **106**(23): p. 2961-6.
10. Manzano-Fernandez, S., et al., *Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction*. Am J Cardiol, 2011. **107**(2): p. 259-67.

11. Eggers, K.M., et al., *ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*. Am Heart J, 2010. **159**(5): p. 788-94.
12. Faxon, D.P., et al., *Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology*. Circulation, 2004. **109**(21): p. 2617-25.
13. McGill, H.C., Jr., et al., *Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth*. Circulation, 2000. **102**(4): p. 374-9.
14. Tuzcu, E.M., et al., *High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound*. Circulation, 2001. **103**(22): p. 2705-10.
15. Strong, J.P., et al., *Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*. Jama, 1999. **281**(8): p. 727-35.
16. van Dijk, R.A., et al., *The natural history of aortic atherosclerosis: a systematic histopathological evaluation of the peri-renal region*. Atherosclerosis, 2010. **210**(1): p. 100-6.
17. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008. **117**(4): p. e25-146.
18. Nichols, M., et al., *Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update*. Eur Heart J, 2014. **35**(42): p. 2950-9.
19. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2018. **137**(12): p. e67-e492.
20. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk of developing coronary heart disease*. Lancet, 1999. **353**(9147): p. 89-92.
21. *Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2015. **385**(9963): p. 117-71.
22. Towfighi, A., L. Zheng, and B. Ovbiagele, *Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence*. Arch Intern Med, 2009. **169**(19): p. 1762-6.

23. Gordon, T., et al., *Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study*. Ann Intern Med, 1978. **89**(2): p. 157-61.
24. Lerner, D.J. and W.B. Kannel, *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population*. Am Heart J, 1986. **111**(2): p. 383-90.
25. Kannel, W.B., *Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death*. Circulation, 1987. **75**(3 Pt 2): p. Ii4-5.
26. Davies, M.J., et al., *Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries*. Br Heart J, 1988. **60**(6): p. 459-64.
27. Sata, M., et al., *Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis*. Nat Med, 2002. **8**(4): p. 403-9.
28. O'Brien, K.D., et al., *Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins*. Circulation, 1998. **98**(6): p. 519-27.
29. Kockx, M.M., et al., *Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques*. Circulation, 1998. **97**(23): p. 2307-15.
30. Heistad, D.D., et al., *Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall*. Am J Physiol, 1981. **240**(5): p. H781-7.
31. Barger, A.C., et al., *Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis*. N Engl J Med, 1984. **310**(3): p. 175-7.
32. Kolodgie, F.D., et al., *Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma*. N Engl J Med, 2003. **349**(24): p. 2316-25.
33. Virmani, R., J. Narula, and A. Farb, *When neoangiogenesis ricochets*. Am Heart J, 1998. **136**(6): p. 937-9.
34. Stary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1355-74.

35. Schoenhagen, P., et al., *Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(2): p. 297-306.
36. Schoenhagen, P., et al., *Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study*. Circulation, 2000. **101**(6): p. 598-603.
37. Sluimer, J.C., et al., *Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(17): p. 1517-27.
38. Virmani, R., et al., *Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(10): p. 2054-61.
39. Takaya, N., et al., *Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study*. Circulation, 2005. **111**(21): p. 2768-75.
40. Sun, J., et al., *Sustained acceleration in carotid atherosclerotic plaque progression with intraplaque hemorrhage: a long-term time course study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(8): p. 798-804.
41. Kitta, Y., et al., *Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(4): p. 323-30.
42. Anderson, T.J., et al., *Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans*. Circulation, 1996. **93**(9): p. 1647-50.
43. Harrison, D.G., et al., *Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis*. J Clin Invest, 1987. **80**(6): p. 1808-11.
44. Mancini, G.B., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study*. Circulation, 1996. **94**(3): p. 258-65.



45. Levine, G.N., et al., *Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease*. *Circulation*, 1996. **93**(6): p. 1107-13.
46. Paoletti, R., A.M. Gotto, Jr., and D.P. Hajjar, *Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy*. *Circulation*, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. Ii20-6.
47. Berliner, J.A., et al., *Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics*. *Circulation*, 1995. **91**(9): p. 2488-96.
48. Gawaz, M., et al., *Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells*. *Circulation*, 1998. **98**(12): p. 1164-71.
49. Takahashi, M., et al., *Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. *Circulation*, 1996. **93**(6): p. 1185-93.
50. Rectenwald, J.E., et al., *Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia*. *Circulation*, 2000. **102**(14): p. 1697-702.
51. Li, H., M.W. Freeman, and P. Libby, *Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines*. *J Clin Invest*, 1995. **95**(1): p. 122-33.
52. Ridker, P.M., et al., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(12): p. 1119-1131.
53. Steinberg, D. and J.L. Witztum, *Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. **30**(12): p. 2311-6.
54. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. *Jama*, 1986. **256**(20): p. 2823-8.
55. *Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel*. *Arch Intern Med*, 1988. **148**(1): p. 36-69.
56. Gordon, T., et al., *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study*. *Am J Med*, 1977. **62**(5): p. 707-14.

57. Iuliano, L., et al., *Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation*. *Circulation*, 2000. **101**(11): p. 1249-54.
58. Podrez, E.A., et al., *Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species*. *J Clin Invest*, 2000. **105**(8): p. 1095-108.
59. Tabas, I., *Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications*. *J Clin Invest*, 2002. **110**(7): p. 905-11.
60. Silverman, M.G., et al., *Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Jama*, 2016. **316**(12): p. 1289-97.
61. Castelli, W.P., *Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s*. *Am Heart J*, 1983. **106**(5 Pt 2): p. 1191-200.
62. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation*, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
63. Boden, W.E., et al., *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(24): p. 2255-67.
64. Voight, B.F., et al., *Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study*. *Lancet*, 2012. **380**(9841): p. 572-80.
65. Khera, A.V., et al., *Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(2): p. 127-35.
66. Rohatgi, A., et al., *HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(25): p. 2383-93.
67. van de Woestijne, A.P., et al., *Low high-density lipoprotein cholesterol is not a risk factor for recurrent vascular events in patients with vascular disease on intensive lipid-lowering medication*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(20): p. 1834-41.

68. Haase, C.L., et al., *Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(12): p. E500-10.
69. Rosenson, R.S., et al., *HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events*. Clin Chem, 2011. **57**(3): p. 392-410.
70. Varbo, A., et al., *Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(4): p. 427-436.
71. Khine, H.W., et al., *Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study*. Atherosclerosis, 2017. **263**: p. 156-162.
72. Nakajima, K., T. Nakano, and A. Tanaka, *The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma*. Clin Chim Acta, 2006. **367**(1-2): p. 36-47.
73. Berliner, J.A., N. Leitinger, and S. Tsimikas, *The role of oxidized phospholipids in atherosclerosis*. J Lipid Res, 2009. **50 Suppl**: p. S207-12.
74. Ehara, S., et al., *Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes*. Circulation, 2001. **103**(15): p. 1955-60.
75. Inoue, T., et al., *Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein in patients with atherosclerotic coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(3): p. 775-9.
76. Erqou, S., et al., *Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality*. Jama, 2009. **302**(4): p. 412-23.
77. Boffa, M.B. and M.L. Koschinsky, *Update on lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor and mediator*. Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(10): p. 360.
78. Seimon, T.A., et al., *Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress*. Cell Metab, 2010. **12**(5): p. 467-82.

79. Cho, T., Y. Jung, and M.L. Koschinsky, *Apolipoprotein(a), through its strong lysine-binding site in KIV(10'), mediates increased endothelial cell contraction and permeability via a Rho/Rho kinase/MYPT1-dependent pathway*. J Biol Chem, 2008. **283**(45): p. 30503-12.
80. Zioncheck, T.F., et al., *Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages*. J Clin Invest, 1991. **87**(3): p. 767-71.
81. Dawber, T.R., G.F. Meadors, and F.E. Moore, Jr., *Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study*. Am J Public Health Nations Health, 1951. **41**(3): p. 279-81.
82. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
83. Rapsomaniki, E., et al., *Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people*. Lancet, 2014. **383**(9932): p. 1899-911.
84. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
85. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
86. Son, J.S., et al., *Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events*. Jama, 2018. **320**(17): p. 1783-1792.
87. Ninomiya, T., et al., *Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2013. **347**: p. f5680.
88. Kannel, W.B., *Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment*. Jama, 1996. **275**(20): p. 1571-6.
89. Staessen, J.A., et al., *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials*. Lancet, 2000. **355**(9207): p. 865-72.

90. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
91. Mayhan, W.G. and G.M. Sharpe, *Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo*. J Appl Physiol (1985), 1996. **81**(5): p. 1996-2003.
92. Tracy, R.P., et al., *Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(10): p. 2167-76.
93. Ichiki, K., et al., *Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release*. Circulation, 1996. **94**(12): p. 3109-14.
94. Kannel, W.B., R.B. D'Agostino, and A.J. Belanger, *Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study*. Am Heart J, 1987. **113**(4): p. 1006-10.
95. Barua, R.S., et al., *Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration*. Circulation, 2002. **106**(8): p. 905-8.
96. Heitzer, T., et al., *Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL*. Circulation, 1996. **93**(7): p. 1346-53.
97. Nishio, E. and Y. Watanabe, *Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols*. Biochem Biophys Res Commun, 1997. **236**(2): p. 289-93.
98. Reaven, G. and P.S. Tsao, *Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease?* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(6): p. 1044-7.
99. Pyorala, K., *Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland*. Diabetes Care, 1979. **2**(2): p. 131-41.
100. Welborn, T.A. and K. Wearne, *Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations*. Diabetes Care, 1979. **2**(2): p. 154-60.

101. Welham, M.J., et al., *Insulin receptor substrate-2 is the major 170-kDa protein phosphorylated on tyrosine in response to cytokines in murine lymphohemopoietic cells*. J Biol Chem, 1997. **272**(2): p. 1377-81.
102. Park, Y.M., et al., *Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis*. Lab Invest, 2012. **92**(8): p. 1171-80.
103. Saely, C.H., et al., *Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events*. Int J Cardiol, 2013. **167**(3): p. 776-80.
104. Savji, N., et al., *Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(16): p. 1736-43.
105. Tunstall-Pedoe, H., et al., *Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. Lancet, 1999. **353**(9164): p. 1547-57.
106. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. **117**(6): p. 743-53.
107. Kappert, K., et al., *Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)*. Circulation, 2012. **126**(8): p. 934-41.
108. Sesso, H.D., et al., *Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women*. Circulation, 2001. **104**(4): p. 393-8.
109. Roncaglioni, M.C., et al., *Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators*. Circulation, 1992. **85**(6): p. 2065-72.

- 110.Lloyd-Jones, D.M., et al., *Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring*. *Jama*, 2004. **291**(18): p. 2204-11.
- 111.Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2017. **135**(10): p. e146-e603.
- 112.Murabito, J.M., et al., *Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults*. *Jama*, 2005. **294**(24): p. 3117-23.
- 113.Nielsen, M., et al., *Familial clustering of myocardial infarction in first-degree relatives: a nationwide study*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(16): p. 1198-203.
- 114.Patel, J., et al., *Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Mayo Clin Proc*, 2018. **93**(9): p. 1213-1223.
- 115.Eckel, R.H., et al., *Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary*. *Circulation*, 2004. **110**(18): p. 2968-75.
- 116.Calle, E.E., et al., *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(15): p. 1097-105.
- 117.Wolk, R., et al., *Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(3): p. 292-8.
- 118.Wilson, P.W., et al., *Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity*. *Circulation*, 2008. **118**(2): p. 124-30.
- 119.Jensen, M.D., et al., *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. *Circulation*, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S102-38.
- 120.Twig, G., et al., *Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(25): p. 2430-40.
- 121.Powell, K.E., et al., *Physical activity and the incidence of coronary heart disease*. *Annu Rev Public Health*, 1987. **8**: p. 253-87.
- 122.Sandvik, L., et al., *Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(8): p. 533-7.

123. Blair, S.N., et al., *Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women.* *Jama*, 1989. **262**(17): p. 2395-401.
124. Held, C., et al., *Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study.* *Eur Heart J*, 2012. **33**(4): p. 452-66.
125. Juneau, M., et al., *Exercise-induced myocardial ischemia in a cold environment. Effect of antianginal medications.* *Circulation*, 1989. **79**(5): p. 1015-20.
126. Henrikson, C.A., et al., *Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease.* *Ann Intern Med*, 2003. **139**(12): p. 979-86.
127. Robinson, J.G., et al., *Elderly women diagnosed with nonspecific chest pain may be at increased cardiovascular risk.* *J Womens Health (Larchmt)*, 2006. **15**(10): p. 1151-60.
128. Wilhelmsen, L., et al., *"Nonspecific" chest pain associated with high long-term mortality: results from the primary prevention study in Goteborg, Sweden.* *Clin Cardiol*, 1998. **21**(7): p. 477-82.
129. Kreiner, M., et al., *Craniofacial pain as the sole symptom of cardiac ischemia: a prospective multicenter study.* *J Am Dent Assoc*, 2007. **138**(1): p. 74-9.
130. Crea, F., et al., *Relation between stimulation site of cardiac afferent nerves by adenosine and distribution of cardiac pain: results of a study in patients with stable angina.* *J Am Coll Cardiol*, 1992. **20**(7): p. 1498-502.
131. Kearney, M.T., et al., *William Heberden revisited: postprandial angina-interval between food and exercise and meal composition are important determinants of time to onset of ischemia and maximal exercise tolerance.* *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(2): p. 302-7.
132. Özkan, A.A.J.T.K.D.A., *Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji.* 2013. **41**(1): p. 1-3.
133. Patel, D.J., et al., *Why is recurrent myocardial ischaemia a predictor of adverse outcome in unstable angina? An observational study of myocardial ischaemia and its relation to coronary anatomy.* *Eur Heart J*, 2001. **22**(21): p. 1991-6.
134. Bosch, X., et al., *Early postinfarction ischemia: clinical, angiographic, and prognostic significance.* *Circulation*, 1987. **75**(5): p. 988-95.



135. Schuster, E.H. and B.H. Bulkley, *Early post-infarction angina. Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone.* N Engl J Med, 1981. **305**(19): p. 1101-5.
136. *Early and six-month outcome in patients with angina pectoris early after acute myocardial infarction (the GISSI-3 APPI [angina precoce post-infarto] study).* Am J Cardiol, 1996. **78**(11): p. 1191-7.
137. Armstrong, P.W., et al., *Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators.* Circulation, 1998. **98**(18): p. 1860-8.
138. Betriu, A., et al., *Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries.* J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1): p. 94-102.
139. Robbins, M.A., et al., *Chest pain--a strong predictor of adverse cardiac events following percutaneous intervention (from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial [EPISENT]).* Am J Cardiol, 1999. **84**(11): p. 1350-3, a8.
140. Reichlin, T., et al., *Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis.* Am J Med, 2012. **125**(12): p. 1205-1213.e1.
141. Thygesen, K., et al., *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018).* J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(18): p. 2231-2264.
142. McClennen, S., et al., *ECG Wave-Maven: An Internet-based Electrocardiography Self-Assessment Program for Students and Clinicians.* Med Educ Online, 2003. **8**(1): p. 4339.
143. Kulkarni, A.U., et al., *Clinical use of posterior electrocardiographic leads: a prospective electrocardiographic analysis during coronary occlusion.* Am Heart J, 1996. **131**(4): p. 736-41.
144. Moon, J.C., et al., *The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(3): p. 554-60.

145. Canto, J.G., et al., *Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction*. *Jama*, 2011. **306**(19): p. 2120-7.
146. Muntner, P., et al., *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(3): p. 745-53.
147. Shlipak, M.G., et al., *Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients*. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(7): p. 555-62.
148. Anavekar, N.S., et al., *Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(13): p. 1285-95.
149. Goldberg, R.J., et al., *Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995)*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(11): p. 1311-7.
150. Stone, P.H., et al., *Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry*. *Jama*, 1996. **275**(14): p. 1104-12.
151. Narins, C.R., et al., *Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(4): p. 440-6.
152. Buchholz, E.M., H.A. Krumholz, and H.M. Krumholz, *Underweight, Markers of Cachexia, and Mortality in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study of Elderly Medicare Beneficiaries*. *PLoS Med*, 2016. **13**(4): p. e1001998.
153. Donges, K., et al., *Incidence, determinants, and clinical course of reinfarction in-hospital after index acute myocardial infarction (results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction [MITRA], and the myocardial infarction registry [MIR])*. *Am J Cardiol*, 2001. **87**(9): p. 1039-44.
154. Shotan, A., et al., *Prognosis of patients with a recurrent acute myocardial infarction before and in the reperfusion era--a national study*. *Am Heart J*, 2001. **141**(3): p. 478-84.

155. Wagner, S., et al., *The 60 Minutes Myocardial Infarction Project. Characteristics on admission and clinical outcome in patients with reinfarction compared to patients with a first infarction.* Eur Heart J, 1998. **19**(6): p. 879-84.
156. Stefan, M.S., et al., *The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study.* Chest, 2012. **141**(6): p. 1441-1448.
157. Becker, R.C., et al., *Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI-2) Participants.* Am Heart J, 1998. **135**(5 Pt 1): p. 786-96.
158. Killip, T., 3rd and J.T. Kimball, *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients.* Am J Cardiol, 1967. **20**(4): p. 457-64.
159. Wu, A.H., et al., *Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI-2).* J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(8): p. 1389-94.
160. Steg, P.G., et al., *Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).* Circulation, 2004. **109**(4): p. 494-9.
161. Califf, R.M., et al., *Prediction of 1-year survival after thrombolysis for acute myocardial infarction in the global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries trial.* Circulation, 2000. **101**(19): p. 2231-8.
162. De Luca, G., et al., *Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge.* Circulation, 2004. **109**(22): p. 2737-43.
163. Halkin, A., et al., *Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(9): p. 1397-405.
164. De Luca, G., et al., *Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-*

- segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. Circulation, 2004. 109(8): p. 958-61.*
165. Crimm, A., et al., *Prognostic significance of isolated sinus tachycardia during first three days of acute myocardial infarction. Am J Med, 1984. 76(6): p. 983-8.*
166. Wagner, G.S., et al., *AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation, 2009. 119(10): p. e262-70.*
167. Amier, R.P., et al., *Long-Term Prognostic Implications of Previous Silent Myocardial Infarction in Patients Presenting With Acute Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. 11(12): p. 1773-1781.*
168. Damman, P., et al., *Usefulness of the admission electrocardiogram to predict long-term outcomes after non-ST-elevation acute coronary syndrome (from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials). Am J Cardiol, 2012. 109(1): p. 6-12.*
169. Savonitto, S., et al., *Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. Jama, 1999. 281(8): p. 707-13.*
170. Stone, P.H., et al., *Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. J Am Coll Cardiol, 1988. 11(3): p. 453-63.*
171. Kao, W., et al., *Cardiac event rate after non-Q-wave acute myocardial infarction and the significance of its anterior location. Am J Cardiol, 1989. 64(19): p. 1236-42.*
172. Haim, M., et al., *Comparison of short- and long-term prognosis in patients with anterior wall versus inferior or lateral wall non-Q-wave acute myocardial infarction. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) Study Group. Am J Cardiol, 1997. 79(6): p. 717-21.*
173. Pizzetti, F., et al., *Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. Heart, 2001. 86(5): p. 527-32.*

174. Jabre, P., et al., *Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study*. *Circulation*, 2011. **123**(19): p. 2094-100.
175. Ottani, F., et al., *Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes*. *Am Heart J*, 2000. **140**(6): p. 917-27.
176. Kanna, M., et al., *Usefulness of serum troponin T levels on day three or four in predicting survival after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 2001. **87**(3): p. 294-7.
177. Giannitsis, E., et al., *Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction*. *Circulation*, 2001. **104**(6): p. 630-5.
178. Vasile, V.C., et al., *Aborted myocardial infarction: is it real in the troponin era?* *Am Heart J*, 2009. **157**(4): p. 636-41.
179. James, S.K., et al., *Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(6): p. 916-24.
180. Omland, T., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide*. *Circulation*, 1996. **93**(11): p. 1963-9.
181. Richards, A.M., et al., *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction*. *Circulation*, 1998. **97**(19): p. 1921-9.
182. Omland, T., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes*. *Circulation*, 2002. **106**(23): p. 2913-8.
183. Richards, A.M., et al., *B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction*. *Circulation*, 2003. **107**(22): p. 2786-92.
184. Tapanainen, J.M., et al., *Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(5): p. 757-63.

185. Mega, J.L., et al., *B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(2): p. 335-9.
186. Khan, S.Q., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction*. Heart, 2008. **94**(1): p. 40-3.
187. Toss, H., et al., *Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. Circulation, 1997. **96**(12): p. 4204-10.
188. Biasucci, L.M., et al., *Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability*. Circulation, 1999. **99**(7): p. 855-60.
189. Glatz, J.F., et al., *Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans*. Br Heart J, 1994. **71**(2): p. 135-40.
190. Seino, Y., et al., *Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests*. Am J Med, 2003. **115**(3): p. 185-90.
191. Goyal, A., et al., *Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction*. Jama, 2012. **307**(2): p. 157-64.
192. Grodzinsky, A., et al., *Prevalence and Prognosis of Hyperkalemia in Patients with Acute Myocardial Infarction*. Am J Med, 2016. **129**(8): p. 858-65.
193. Madjid, M., et al., *Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(10): p. 1945-56.
194. Grau, A.J., et al., *Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events*. Stroke, 2004. **35**(5): p. 1147-52.
195. Barron, H.V., et al., *Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy*. Circulation, 2000. **102**(19): p. 2329-34.

- 196.Cannon, C.P., et al., *Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators.* Am J Cardiol, 2001. **87**(5): p. 636-9, a10.
- 197.Sabatine, M.S., et al., *Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes.* Circulation, 2005. **111**(16): p. 2042-9.
- 198.Aronson, D., et al., *Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction.* Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1289-96.
- 199.Beygui, F., et al., *High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction.* Circulation, 2006. **114**(24): p. 2604-10.
- 200.Morrow, D.A., et al., *TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy.* Circulation, 2000. **102**(17): p. 2031-7.
- 201.Morrow, D.A., et al., *Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3.* Jama, 2001. **286**(11): p. 1356-9.
- 202.Antman, E.M., et al., *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making.* Jama, 2000. **284**(7): p. 835-42.
- 203.Morrow, D.A., et al., *An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTYME in PRISM-PLUS.* Eur Heart J, 2002. **23**(3): p. 223-9.
- 204.Soiza, R.L., et al., *Risk stratification in acute coronary syndromes--does the TIMI risk score work in unselected cases?* Qjm, 2006. **99**(2): p. 81-7.
- 205.Sabatine, M.S., et al., *Identification of patients at high risk for death and cardiac ischemic events after hospital discharge.* Am Heart J, 2002. **143**(6): p. 966-70.
- 206.Mega, J.L., et al., *Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in non-ST-elevation acute coronary syndromes: observations from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome*

- Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial.* Am Heart J, 2005. **149**(5): p. 846-50.
207. Wiviott, S.D., et al., *Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: a simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(4): p. 783-9.
208. Granger, C.B., et al., *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events.* Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2345-53.
209. Eagle, K.A., et al., *A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry.* Jama, 2004. **291**(22): p. 2727-33.
210. de Araujo Goncalves, P., et al., *TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS.* Eur Heart J, 2005. **26**(9): p. 865-72.
211. Aragam, K.G., et al., *Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores.* PLoS One, 2009. **4**(11): p. e7947.
212. Nicolosi, G.L., et al., *The prognostic value of pre-discharge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.* Eur Heart J, 1996. **17**(11): p. 1646-56.
213. Burns, R.J., et al., *The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(1): p. 30-6.
214. Zaret, B.L., et al., *Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II study. The TIMI Study Group.* J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(1): p. 73-9.



- 215.Solomon, S.D., et al., *Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study*. Ann Intern Med, 2001. **134**(6): p. 451-8.
- 216.Ndrepepa, G., et al., *Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(2): p. 149-56.
- 217.Sheehan, F.H., et al., *Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival*. J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(2): p. 289-300.
- 218.Nijland, F., et al., *Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(7): p. 1618-24.
- 219.Somaratne, J.B., et al., *Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events postacute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis*. J Card Fail, 2007. **13**(5): p. 346-52.
- 220.Zornoff, L.A., et al., *Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(9): p. 1450-5.
- 221.Moller, J.E., et al., *Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction*. Circulation, 2003. **107**(17): p. 2207-12.
- 222.Moller, J.E., et al., *Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction*. Am Heart J, 2006. **151**(2): p. 419-25.
- 223.Sakata, K., et al., *Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiography in patients with inferior wall acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2000. **85**(8): p. 939-44.
- 224.Larose, E., et al., *Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts poor prognosis late after myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(8): p. 855-62.
- 225.Weinberg, E.O., et al., *Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction*. 2002. **106**(23): p. 2961-2966.

- 226.Sanada, S., et al., *IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system*. J Clin Invest, 2007. **117**(6): p. 1538-49.
- 227.Shimpo, M., et al., *Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction*. Circulation, 2004. **109**(18): p. 2186-90.
- 228.Sabatine, M.S., et al., *Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction*. Circulation, 2008. **117**(15): p. 1936-44.
- 229.Januzzi, J.L., Jr., et al., *Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(7): p. 607-13.
- 230.Mueller, T., et al., *Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure*. Clin Chem, 2008. **54**(4): p. 752-6.
- 231.Rehman, S.U., et al., *Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study*. Clin Chim Acta, 2008. **392**(1-2): p. 41-5.
- 232.Weinberg, E.O., et al., *Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker*. Circulation, 2003. **107**(5): p. 721-6.
- 233.Rehman, S.U., T. Mueller, and J.L. Januzzi, Jr., *Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(18): p. 1458-65.
- 234.Schiller, N.B., et al., *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms*. J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**(5): p. 358-67.
- 235.Mendis, S., et al., *World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision*. Int J Epidemiol, 2011. **40**(1): p. 139-46.
- 236.Ky, B., et al., *High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure*. Circ Heart Fail, 2011. **4**(2): p. 180-7.

237. Vasile, V.C. and A.S. Jaffe, *Emerging biomarkers for acute heart conditions*. *Curr Opin Cardiol*, 2014. **29**(4): p. 312-8.
238. Sims, J.E., *IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family*. *Curr Opin Immunol*, 2002. **14**(1): p. 117-22.
239. Lohning, M., et al., *T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(12): p. 6930-5.
240. Kakkar, R. and R.T. Lee, *The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker*. *Nat Rev Drug Discov*, 2008. **7**(10): p. 827-40.
241. Kumar, S., et al., *Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. **235**(3): p. 474-8.
242. Sattler, S., et al., *The evolutionary role of the IL-33/ST2 system in host immune defence*. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2013. **61**(2): p. 107-17.
243. Broch, K., et al., *Heart failure biomarkers: focus on interleukin-1 receptor-like 1-based blood tests*. *Drugs Today (Barc)*, 2012. **48**(7): p. 479-91.
244. Yagami, A., et al., *IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells*. *J Immunol*, 2010. **185**(10): p. 5743-50.
245. Dhillon, O.S., et al., *Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP*. *Am Heart J*, 2011. **161**(6): p. 1163-70.
246. Brown, A.M., et al., *ST2 in emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndromes*. *Ann Emerg Med*, 2007. **50**(2): p. 153-8, 158.e1.
247. Dhillon, O.S., et al., *Pre-discharge risk stratification in unselected STYME: is there a role for ST2 or its natural ligand IL-33 when compared with contemporary risk markers?* *Int J Cardiol*, 2013. **167**(5): p. 2182-8.
248. Puymirat, E., et al., *Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction*. *Jama*, 2012. **308**(10): p. 998-1006.

249. Seki, K., et al., *Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling*. *Circ Heart Fail*, 2009. **2**(6): p. 684-91.
250. Sanchez-Mas, J., et al., *Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers*. *Eur J Clin Invest*, 2014. **44**(7): p. 643-51.
251. Diez, J. and A. Bayes-Genis, *Compelling Benefit of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Post-Myocardial Infarction Estimation of Risk: The Time Is Right for Its Routine Use in the Clinic*. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(10).
252. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. 2013. **62**(16): p. 1495-1539.
253. O'Donoghue, M.L., et al., *Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction*. *J Am Heart Assoc*, 2016. **5**(5).
254. Wang, Y.P., et al., *Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention*. *J Cell Mol Med*, 2017. **21**(11): p. 2677-2684.
255. Yu, J., et al., *Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP*. *PLoS One*, 2017. **12**(8): p. e0182829.
256. Liu, X., et al., *Soluble ST2 for Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Primary PCI*. *Int Heart J*, 2019. **60**(1): p. 19-26.
257. Colucci, W.S., *Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure*. *Am J Cardiol*, 1997. **80**(11a): p. 151-251.
258. Weir, R.A., et al., *Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(3): p. 243-50.

259. Tominaga, S., et al., *Presence and expression of a novel variant form of ST2 gene product in human leukemic cell line UT-7/GM*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. **264**(1): p. 14-8.
260. Gaggin, H.K., et al., *Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure*. *Circ Heart Fail*, 2013. **6**(6): p. 1206-13.
261. Huang, W.-P., et al., *Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected ST-segment elevation myocardial infarction*. 2018. **131**(11): p. 1282.
262. Pascual-Figal, D.A., et al., *Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure*. 2011. **13**(7): p. 718-725.
263. Marino, R., et al., *Comparison between soluble ST2 and high-sensitivity troponin I in predicting short-term mortality for patients presenting to the emergency department with chest pain*. 2017. **37**(2): p. 137-146.
264. Demyanets, S., et al., *Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome*. 2014. **9**(4): p. e95055.
265. Tolppanen, H., et al., *Combined measurement of soluble ST2 and Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide provides early assessment of severity in cardiogenic shock complicating acute coronary syndrome*. 2017. **45**(7): p. e666-e673.
266. Liang, F., et al., *Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes*. 1997. **272**(44): p. 28050-28056.



## **9. EKLER**

**Ek 1: Etik Kurul Onayı**



**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 10/10/2018  
**TOPLANTI NO** : 2018/19

**KARARLAR :**

- 2- Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-197-26/09 Protokol no'lu "Akut Miyokard Enfarktüsü Geçiren Hastalarda sST2 molekülünün Kısa (1 ay) ve Uzun (1 yıl) Dönemprognoz ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı