

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ST SEGMENT YÜKSELMELİ AKUT MİYOKART İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
BAŞVURU ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE FİBRİNOLİTİK TEDAVİ
SONRASI ST SEGMENT REZOLÜSYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür KIRBAŞ

KARDİYOLOJİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet BİLGE

ANKARA-2011

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca tüm bilgi birikimini paylaşan, eğitimim boyunca her alanda destek veren ve mesleki heyecanımı sürekli zirvede tutmamı sağlayan değerli hocam Prof Dr. Mehmet Bilge'ye teşekkür ederim. Eğitimime katkı sağlayan ve destek olan değerli hocam Prof. Dr. Engin Bozkurt'a teşekkür ederim.

Yetişmemde emeği geçen Uz Dr. Ayőe SAATCI YAŞAR, Uz Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA, Uz Dr. İsa Öner YÜKSEL, Uz Dr. Emine BİLEN ŐENKAYA ve Uz Dr. Murat AKÇAY'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın planlanmasında ve gerçekleşmesinde emeği bulunan Uz Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA'ya teşekkür ederim.

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Ayőe KIRBAŞ'a, beni bugünlere özveri ile getiren anne ve babama, ailemin diğer fertlerine teşekkür ederim.

Özgür KIRBAŞ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİLLİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1.ATEROSKLEROZ	3
2.1.1.Ateroskleroz Risk Faktörleri	4
2.1.1.1. Major risk faktörleri	4
2.1.1.2. Yeni aterosklerotik risk faktörleri	6
2.1.2. Ateroskleroz Etiyopatogenezi	8
2.1.2.1. Erken aterotromboz	8
2.1.2.2. İleri aterotromboz	10
2.1.3. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları	12
2.1.4. Aterosklerozda Trombositler ve Akut Koroner Sendromlar	13
2.1.5 Plak Yırılması	14
2.1.6 Trombotik Komplikasyonlar	14
2.1.7 Koroner Vazokonstriksiyon	15
2.1.8 Aterotrombozun Klinik Bulguları	16
2.2 AKUT KORONER SENDROMLAR	16
2.2.1 Akut Koroner Sendrom Tanımı	16

2.2.2 Akut Koroner Sendromlarda Fizyopatoloji.....	16
2.2.3 Akut Koroner Sendromların Klinik Spektrumu	17
2.3 ST-SEGMENT YÜKSELMELİ AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ..	19
2.3.1 Patofizyoloji	19
2.3.2 Tanımlama.....	20
2.3.3 Klinik Tanı	21
2.3.4 Ayırıcı Tanı	22
2.3.5. Laboratuvar İncelemesi	23
2.3.6 Tanısal Testler	24
2.3.7 Risk Sınıflaması	26
2.3.8 Tedavi:.....	27
2.3.8.1 Acil tedavi ve stabilizasyon.....	27
2.3.8.2 Reperfüzyon tedavisi.....	28
2.3.8.3 Perkutan koroner girişimler.....	29
2.3.8.3.1 PKG ile birlikte verilen yardımcı tedaviler	31
2.3.8.4 Fibrinolitik tedavi	33
2.3.8.4.1 İlaç seçenekleri.....	34
2.3.8.4.2 Fibrinoliz ile birlikte verilen yardımcı tedaviler ..	36
2.3.8.5 Diğer tedaviler.....	37
2.3.8.6 Pompa yetersizliği ve şok tedavisi	38
2.3.8.7 Özgül İnfarktüs tiplerinde tedavi.....	40
2.3.8.8 Hastanedeki özgül komplikasyonlarda tedavi.....	41
2.4. TROMBOSİTLER	43
2.4.1 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)	44
III.MATERYAL METOD	46
3.1 Ortalama Trombosit Hacminin Ölçülmesi	47

3.2 Biyokimyasal parametrelerin ölçümü	47
IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
V.BULGULAR	49
VI. TARTIŞMA	60
VII. KAYNAKLAR	67

ÖZET

Giriş: Akut miyokart infarktüsünün patogenezinde trombosit agregasyonunun önemli bir rolü vardır. Trombosit aktivitesinin göstergesi olan ortalama trombosit hacminin (OTH) akut koroner sendromlarda, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve miyokart infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ST yükselmeli akut miyokart infarktüsü hastalarda, başvuru ortalama trombosit hacmi ile fibrinolitik tedavi sonrası ST-segment rezolüsyonu arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmada, ST yükselmeli akut miyokart infarktüsü ile başvuran ve göğüs ağrısının ilk 12 saati içinde trombolitik tedavi uygulanan ardışık 232 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hekimin kararı ile 118 hastaya streptokinaz, 114 hastaya rekombinan doku tipi plazminojen aktivatörü uygulandı. Fibrinolitik tedavi öncesinde alınan kan örneklerinde OTH ölçüldü. Her hastaya tedavi başarısını ve miyokardiyal reperfüzyonu değerlendirmek için, fibrinolitik tedavi başlangıcı ile 60-90 dakika sonra elektrokardiyografi kaydı alındı ve ST-segment rezolüsyonu hesaplandı..

Bulgular: Fibrinolitik tedavi sonrası 154 hastada (%67) %50'den fazla ST-segment rezolüsyonu saptanırken, 78 hastada (%33) %50'den az ST-segment rezolüsyonu gözlemlendi. Yetersiz ST-segment rezolüsyonu görülen hastalarda başvurudaki OTH anlamlı derecede yüksek bulundu (9.9 ± 1.3 ve 8.5 ± 1.1 fl; $p < 0.001$). İki grup hastalıklı damar sayısı açısından benzerdi ($p:0.62$). İnfarkt ilişkili arter açısından değerlendirildiğinde LAD tutulumu olanlarda yetersiz ST-segment rezolüsyonu istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha sık saptandı ($p:0.002$). Toplam 16 hastada (%6) tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite gelişti. Ortalama trombosit hacmi ile hastane içi mortalite arasında zayıf ilişki görüldü ($p:0.04$). Çok değişkenli analizde OTH, yetersiz ST-segment rezolüsyonu için bağımsız öngördürücü olarak saptanmadı. ROC analizinde, OTH'nin yetersiz ST-segment rezolüsyonunu öngörmesinde kesim değeri 9.31 fl duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %66.7 ve %77.9 olarak saptandı.

Sonuç: ST-segment elevasyonlu miyokart infarktüsü hastalarda başvuru anındaki yüksek OTH düzeyi fibrinolitik tedavi sonrası elektrokardiyografide yetersiz ST-segment rezolüsyonu ile ilişkili olabilir.

Anahtar sözcükler: miyokart reperfüzyonu, trombosit aktivasyonu, trombolitik tedavi, ST rezolüsyonu

ABSTRACT

Introduction: Platelet aggregation plays an important role in the pathogenesis of acute myocardial infarction. Mean platelet volume (MPV), a marker of platelet reactivity, have been shown to be independent risk factor of myocardial infarction outcomes and increased in acute coronary syndromes compare with healty individuals. We evaluated the association between admission MPV and ST-segment resolution after fibrinolytic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients.

Study design: We retrospectively evaluated 232 consecutive patients with ST-elevation AMI, who received fibrinolytic therapy within 12 hours of chest pain 118 patients received streptokinase and 114 patients received recombinant tissue-type plasminogen activator, based on the decision of the physician. Blood samples were obtained to determine admission mean platelet volume and fibrinolytic therapy was administered. Electrocardiography was performed after 60-90 minutes begining of fibrinolytic therapy and ST-segment resolution assessed to determine sufficiency of myocardial perfusion.

Results: After fibrinolytic therapy, >50% ST-segment resolution aschieved in 154 patients (67%), whereas 78 patients (33%) had insufficient ST-segment resolution. Patients with insufficient ST-segment resolution had higher mean admission MPV (9.9 ± 1.3 ve 8.5 ± 1.1 fl; $p < 0.001$). There was no differenece about number of diseased vessels ($p:0,62$). There was a correlation between type of infarct related artery (IRA) and insufficient ST-segment resolution ($p:0.002$). Hospital mortality was detected in 16 patients (6%). There was a weak correlation between MPV and hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients ($p:0.04$). Results of multivariate analysis, MPV was not independent predictors of insufficient ST-segment resolution. The receiver operating characteristic (ROC) analysis yielded a cutoff value of 9.31 fl for MPV to predict insufficient ST-segment resolution, with sensitivity and specificity being 66.7% and 77.9%, respectively.

Conclusion: High levels of admission mean platelet volume might be associated with insufficient ST-segment resolution after thrombolitic therapy in patients with acute ST-segment elevation MI.

Key words: myocardial reperfusion, platelet activity, thrombolitic therapy. ST-segment resolution.

TABLO LİSTESİ

Tablo-2.1: Okside LDL'nin Ateroskleroza Başlatan ve Progresyonuna Neden Olan Özellikleri.....	9
Tablo-2.2 : Kararsız Anjina Braunwald Sınıflaması	18
Tablo-2.3: Farklı Miyokart İnfarktüsü Tiplerinin Klinik Sınıflaması.....	21
Tablo-2.4 Akut Miyokart İnfarktüsünde EKG Alt Grupları ve Bağlantılı İnfarkt İlişkili Arter ve Mortalite	25
Tablo-2.5: Sol Dal Bloğu Varlığında Akut Miyokart İnfarktüsü İçin Elektrokardiyografi Kriterleri.....	26
Tablo-2.6: Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları	35
Tablo-2.7: Hemodinamik Sınıflamaya Göre (Killip) 30 Günlük Mortalite	38
Tablo-5.1: Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri	49
Tablo-5.2: ST Rezolüsyon Gruplarına Göre Olguların Lipid Profilleri.....	51
Tablo-5.3: ST Rezolüsyon Gruplarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri	52
Tablo-5.4: ST Rezolüsyon Düzeylerine Göre Olguların Diğer Klinik Özellikleri	53
Tablo-5.5. Bazı Alt Gruplar İçerisinde ST Rezolüsyon Düzeylerine Göre Olguların OTH Düzeyleri	55
Tablo-5.6: ST Rezolüsyonunu Tahmin Etmede OTH'ye Ait ROC Eğrisi Altında Kalan Alan Hesaplamaları, En İyi Kesim Noktası ve Tanısal Performans Göstergeleri	56
Tablo-5.7: Tablo. ST Rezolüsyon Gruplarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri	57
Tablo-5.8: OTH Değerinin Yetersiz ST-segment Rezolüsyonunu Öngördürmede En İyi Kesim Değerine Göre Olguların Demografik Özellikleri	58
Tablo-5.9: OTH Düzeyleri İçerisinde ST Rezolüsyon Düzeylerine Göre Olguların Mortalite Oranları.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-2.1: Ateroskleroz Progresyonu.....	12
Şekil 5.1: Cinsiyete Göre ST-segment Rezolüsyonu İlişkisi.....	50
Şekil-5.2: Sigara Kullanma Öyküsüne Göre ST-segment Rezolüsyonu İlişkisi	50
Şekil-5.3: ST-segment Rezolüsyon Gruplarına Göre Olguların OTH Düzeyleri.....	52
Şekil-5.4: İnfarkt İlişkili Artere Göre ST-Segment Rezolüsyonu İlişkisi	54
Şekil-5.5: ST-segment Rezolüsyonu Gruplarına Göre Verilen Trombolitik Ajan Açısından Olguların OTH Düzeyleri	54
Şekil-5.6: ST Rezolüsyonunu Tahmin Etmede OTH'ye Ait ROC Eğrisi	56
Şekil-5.7: OTH Değerinin Yetersiz ST-segment Rezolüsyonunu Öngördürmede En İyi Kesim Değerine Göre Olguların ST-segment Rezolüsyonu Açısından Karşılaştırılması	57
Şekil-5.8: OTH Değerinin Yetersiz ST-segment Rezolüsyonunu Öngördürmede En İyi Kesim Değerine Göre Olguların Mortalite Dağılımları.....	59

KISALTMALAR

AMI	: Akut miyokart infarktüsü
AKS	: Akut koroner sendrom
OTH	: Ortalama trombosit hacmi
STEMI	: ST-segment elevasyonlu MI
PKG	: Perkutan koroner girişim
LBBB	: Sol dal bloğu
RBBB	: Sağ dal bloğu
BMI	: Beden kitle indeksi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP	: Monosit Kemotaktik Protein
MMP	: Matriks metalloproteinaz
ADP	: Adenozin difosfat
CRP	: C-reaktif protein
IFN	: İnterferon
DF	: Doku faktörü
COX	: Siklooksijenaz
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
UFH	: Anfraksiyone heparin
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GP	: Glikoprotein
ICD	: İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
KABC	: Koroner arter baypas cerrahisi
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
TIMI	: Miyokard infarktüsünde tromboliz

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalıkları dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkinlerde mortlite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Aterosklerotik damar hastalığı ve komplikasyonları kardiyovasküler hastalıkların en önemli bölümünü oluşturur. Koroner ateroskleroz çoğunlukla kronik koroner arter hastalığına yol açsa da koroner damarlar içinde gelişen tıkaçıcı lezyonlar, aterosklerotik plaklar miyokartta akut iskemiyede neden olabilmektedir. Kısa sürede gelişen ve miyokart dokusunu tehdit eden iskemik tabloların tamamı günümüzde akut koroner sendromlar (AKS) olarak tanımlanmaktadır (1).

Akut koroner sendromlar içinde en ölümcül olanı ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsüdür. ABD’de her yıl 1 milyondan fazla kişide akut miyokard infarktüsü (MI) görülmektedir. Koroner bakım ünitelerinin çoğalması, fibrinolitik ve kateter ile reperfüzyon tedavisinin gelişmesi nedeniyle mortalitede azalma gözlenmesine rağmen, akut MI’da hastaneye başvurmadan önce ölenler dahil tüm mortalite hızı %30’dan fazladır (2).

Akut miyokart infarktüsünde en önemli nokta, erken dönemde reperfüzyonu maksimal düzeyde sağlamak ve bunu sürdürebilmektir. Bunun için hangi reperfüzyon stratejisinin tercih edileceği oldukça önemli olup fibrinolitik tedavi ve birincil PKG tedavisi arasında hızlıca karar verilmeli ve reperfüzyon işleminin başarısı takipte dikkatlice değerlendirilmelidir. Akut miyokard infarktüsünde reperfüzyon tedavisi sonrası ST segment rezolüsyonu, reperfüzyon başarısını ve prognozu değerlendirmede önemli ve basit bir öngörüdür (3,4).

ST yükselmeli akut miyokart infarktüsüne majör koroner arterlerden birinin tıkanması neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akışındaki azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak ayrılması sonucu ortaya çıkan trombosit agregasyonu nedeniyle gelişen tıkaçıcı trombüs oluşmasına bağlıdır.

Trombosit aktivitesinin göstergesi olan ortalama trombosit hacminin akut koroner sendromlarda, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve miyokart infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (5,6). Ayrıca, perkutan koroner girişim yapılan akut miyokart infarktüsülü hastalarda ortalama trombosit hacminin yetersiz anjiyografik reperfüzyonun ve altı aylık mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir (7). Fibrinolitik tedavi uygulanan akut ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsülü hastalarda ortalama trombosit hacminin reperfüzyonun elektrokardiyografik

bulguları üzerine etkisi net bilinmemektedir. Çalışmamızda fibrinolitik tedavi uygulanan ST-segment yükselmeli akut miyokart infarktüsli hastalarda başvuru anındaki ortalama trombosit hacmi ile fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtının elektrokardiyografik bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1 ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Aterosklerotik damar hastalığı ve komplikasyonları kardiyovasküler hastalıkların en önemli bölümünü oluşturur. Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar mekanizmanın tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Bu kompleks mekanizmaları açıklamak için dislipideminin, hiperkoagülabilitenin, oksidatif stresin, endotel disfonksiyonunun, inflamasyonun ve infeksiyonun ön planda rol aldığını öne süren değişik teoriler bildirilmiştir. Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz multifaktoriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisi yanında, inflamasyon plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadır (9,10)

Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteryal bir hastalıktır. Sıklıkla aorta, karotid, koroner ve periferik arterler etkilenmektedir (11). Ateroskleroz genelde çocukluk çağından başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. İntimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu, kollagen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevredeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol ve kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir (12). Bu komponentler değişik oranlarda değişen oranlarda bulunmaktadır. Bu durumda lezyonların heterojenik yapıda olmasına neden olmaktadır. Bu komponentler çoğunlukla intimayı etkilemektedir. Ancak medya ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenmektedir. Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmelere erken çocukluk dönemlerinde bile rastlanabilirken daha ileri lezyonlar genelde erişkin dönemde izlenmektedir. Yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklar koroner damarlarda darlıklara neden olarak veya plakların yırtılması sonucu akut koroner sendromlara yol açarak kendisini göstermektedir (1).

2.1.1 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denir. Major risk faktörleri popülasyondaki risk artışının %90'ından sorumludur (13).

2.1.1.1 Major risk faktörleri

1. Yaş: Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak önemli bir risk faktörüdür.

2. Cinsiyet: Erkek cinsiyet bir çok çalışmada bağımsız bir risk olarak belirlemektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır.

3. Aile hikayesi: Ailede veya birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması major risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 12 kat fazladır.

4. Sigara: En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür. Endotel fonksiyonlarını bozar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır, sekonder polisitemiyi artırır. Bu etkilerle protrombotik bir etki oluşturur. Sigara içmeyenlerde dahi pasif içiciliğin koroner riski arttırdığı gösterilmiştir (14). Sigaranın bırakılmasıyla koroner arter hastalığı riski %36 azalmaktadır (15).

5. Hipertansiyon: Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliğinin koroner arter hastalığı riskini arttırdığını gösterilmiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir (16). Framingham çalışmasında yüksek-normal (sistolik 130-139 mmHg ve/veya diastolik 85-89 mmHg) kan basıncının riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir (17). Diastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşme ile inmede 63 %, koroner arter hastalığı (KAH) riskinde 46% azalma izlenmektedir.

6. Hiperlipidemi: Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Kolesterol hipoteziyle birlikte düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı

zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya çıkarılmıştır. NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III) kriterlere göre total kolesterol <200 mg/dl olması normal, >240 mg/dl yüksek olarak benimsenmiştir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması düşük, HDL kolesterolün >60 mg/dl olması yüksek olarak değerlendirilmektedir. Güncellenen NCEP-ATP III verilerine göre yüksek riskli grup olarak değerlendirilen, koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, karotis arter hastalığı gibi KAH eşdeğeri başka bir aterosklerotik damar hastalığı, diyabet ya da iki veya daha fazla major risk faktörü olup, Framingham risk değerlendirilmesi sonucunda 10 yıllık KAH riskinin %20'nin üzerinde olan hastalarda LDL kolesterol değeri ≥ 100 mg/dL ise LDL kolesterol düşürücü tedavinin yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte başlanabileceği bu hastalarda en iyi LDL kolesterol hedefinin <70 mg/dL olacak şekilde kolesterol düşürücü ilaç tedavisinin verilmesinin, tedavi edici bir yaklaşım olacağı vurgulanmıştır. ATP III'e göre ≥ 2 risk faktörü olup, KAH 10 yıllık riskinin %10-20 olduğu orta risk grubundaki hastalarda LDL kolesterol değeri ≥ 130 mg/dL ise LDL kolesterol düşürücü tedavinin başlanabileceği bu hastalarda en iyi LDL kolesterol hedefinin <100 mg/dL olacak şekilde kolesterol düşürücü ilaç tedavisinin verilmesi gerektiği gösterilmiştir. İki'den az major risk faktörü bulunan ve Framingham risk değerlendirmesine göre 10 yıllık KAH riskinin %10'un altında olan düşük riskli hastalarda LDL kolesterol düzeyi 160 mg/dL'den düşük olmalıdırB(18,19).

7. Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom: Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer olarak görülmektedir. Kardiyovasküler riski 2-8 kat arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riski klinik diyabet görülmeden önce başlamaktadır. İnsülin rezistansı kardiyovasküler hastalık açısından major risk faktörü olarak görülmektedir.

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (20,21). IDF 2005 klavuzuna göre abdominal obezite ile birlikte diğer risk faktörlerinden en az ikisinin olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Abdominal obezite için bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm üzerinde olması kriterdir. Diğer risk faktörleri hipertrigliseritemi (>150mg/dl), düşük HDL (erkeklerde <40mg/dl, kadınlarda <50mg/dl), hipertansiyon (TA >130/85/mmHg), açlık kan şekeri >100 mg/dl olarak değerlendirilir. Koroner arter hastalığı geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır.

2.1.1.2 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri

Kan lipidlerinin önemine rağmen miyokart infarktüslerinin yarısı belirgin hiperlipidemisi olmayanlarda görülmektedir. Çok merkezli bir çalışmada erkeklerin %15'inde, kadınların %19'unda hiç bir klasik risk faktörü olmadığı görülmüştür (22). Vasküler risk belirlenmesinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır ve bu yüzden yeni risk faktörlerinin tanımlanabilmesi amacıyla bir çok çalışma yürütülmektedir.

1. Homosistein: Metionin metabolizması ile ilgili kalıtsal hastalıklar, ciddi hiperhomosisteinemiye (plazma düzeyi >100 mmol/L) neden olarak erken aterotromboz ve venöz tromboemboli riskini ciddi olarak artırır. Toplumda hafif ve orta dereceli hiperhomosisteinemi (plazma düzeyi > 1 mmol/L) folik asitin diyetle alınımının yetersiz olmasına bağlı olarak sık görülmektedir (23). Metotreoksat ve karbamazepin gibi folat antagonisti tedavisi alınmasına ve hipotiroidizm veya böbrek yetersizliği nedeniyle bozulmuş homosistein metabolizmasına bağlı olarak homosistein seviyeleri yükselebilir. Yeni klavuzlar homosistein düzeyinin rutin ölçümünü desteklenmemektedir. Homosistein düzeyinin tespiti; geleneksel risk faktörleri olmayan, böbrek yetmezliği, erken ateroskleroz, genç yaşta ailede MI öyküsü veya inme öyküsünün bulunduğu özgün hasta popülasyonlarında uygun olabilir. Sekonder koruma çalışmalarında yükselmiş homosistein düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (24).

2. C Reaktif Protein: Yüksek sensitivite C reaktif protein (hsCRP), insanlarda inflamasyonun sistemik bir belirteçidir. Karaciğerde üretilmesine rağmen, aterosklerotik plakta ve insan endotelyumunda da üretilir. Üretimi makrofajların ve interlökin1-6' nın varlığı ile artar. hsCRP nin yükseldiği durumlar arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve tüm inflamatuvar hastalıklar vardır. hsCRP koroner olaylar riskinin bağımsız bir belirteçidir.

Günümüzde koroner olaylar yönünden orta düzeyde risk altında olduğu düşünülen hastalarda hsCRP ölçümünün yapılması önerilmektedir. Yüksek hsCRP düzeyleri bu hastaların yüksek risk kategorisine girmesini sağlayacak kadar risk artışına neden olabilmekte ve bu hastalarda daha agresif bir lipid düzeyinin hedeflenmesine gerek duyulduğuna işaret edebilmektedir. Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda da hsCRP gelecekte olacak miyokart enfarktüsü, ölüm ve perkutan koroner anjioplasti ve stent yerleştirilmesini takiben restenoz için bağımsız prognostik bir belirteçtir (25).

3. Fibrinojen ve D-Dimer: Plazma fibrinojen düzeyi platelet agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara, diyabet, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, egzersiz düzeyi ve ters olarak HDL düzeyi ile ilişkilidir (26). Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar yanıtla artar. Gothenburg ve ark.(27) Framingham kalp çalışmalarında fibrinojen düzeyi ile gelecek kardiyovasküler risk arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Fibrinojen ölçüm ve standardizasyonun yetersiz olması, bir çok çalışmada CRP'ye göre prediktif değerinin daha az olması, fibrinojenin düşürülmesinin klinik sonlanıma etkisinin araştırıldığı çalışmalarda yararının tespit edilememesi nedeniyle fibrinojenin klinikte değerlendirilmesi sınırlı kullanım alanı bulmuştur.

Fibrinolitik sistem belirteçleri, Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (tPA) arasındaki dengesizlik bozulmuş fibrinolizise neden olur. PAI-1 düzeyleri sabah saatlerinde tepe yapar. Sabahları platelet aktivitesinde artma ile beraber PAI-1'in artmasıyla hipofibrinolitik bir durum oluşur. Myokard infarktüsünde sabah saatlerindeki artmış riske katkıda bulunur. Visceral obezite PAI-1 üretiminin artışına neden olur. İnsülin rezistansına hipofibrinolizis eşlik eder. Metabolik sendrom durumunda PAI-1 düzeyleri CRP gibi kardiyak olayların ve tip 2 diyabet gelişiminin öngörücüsüdür (28). Fibrinolitik belirteçlerin geleneksel risk faktörlerine ek olarak kullanımını destekleyen data bulunmamaktadır. PAI-1 aktivitesinin direkt ölçülmesi klinikte zordur ve özel antikoagülanlar, flebotomi tekniği gerektirir.

4. Lipoprotein-a: Apo(a) proteinine disülfid köprüsüyle bağlı LDL partikülü ve apo B-100 bileşimi içerir. Lipoprotein (a) ile plazminojen arasındaki homoloji lipoproteinin endojen fibrinolizisi inhibe edebileceği olasılığını ortaya çıkarmıştır. Yeni çalışmalar lipoprotein (a)'nın doku faktörü yoluna bağlanarak inhibe ettiğini ve PAI-1 sentezini arttırdığını göstermektedir (29). Pprospektif çalışmanın metaanalizinde lipoprotein düzeyleri yüksek olan bireylerin 1.6 kat artmış riske sahip olduğu ortaya çıkmıştır (30). Lipoprotein(a)'nın risk belirteci olarak klinikte kullanımı hiperfibrinojenemi veya homosistein düzeyi artışının eşlik ettiği durumlar, bilinen koroner arter hastalığı veya renal yetmezliği olan hastalar, tip 2 diyabet veya hiperlipideminin bulunduğu yüksek riskli gruplarda kullanımının yararlı olduğuyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (29).

2.1.2 Ateroskleroz Etiyopatogenezi

2.1.2.1 Erken aterotromboz

Patolojik çalışmalar arter duvarında ateroskleroz ile ilişkili erken değişikliklere yönelik bilgiler sunmaktadır. Bebeklerin %45'nin intimasında lipid birikiminin en erken bulgusu olan izole köpük hücreleri (makrofajlar) bulunmuştur. Ergenlik çağı ile birlikte bu köpük hücrelerinin birikimine ekstrasellüler matriks ve düz kas hücrelerindeki lipid damlacıkları eşlik etmektedir. Yağlı çizgilenme olarak isimlendirilen bu lezyonlar 12-14 yaş arası çocukların %65 inde bulunmaktadır. Üçüncü dekatta düz kas hücreleri ve kollajenden oluşan kılıfla birlikte fibroaterom plakları izlenmektedir. Bu fibröz kılıfların oluşumu genellikle oldukça yavaştır.

Endotel disfonksiyonu: Endotel, damar duvarının antiinflamatuvar, mitojenik ve kontraktıl aktivitelerinin yanında damar lümenindeki hemostatik süreçide kontrol eden dinamik otokrin ve parakrin bir organdır (31). Nitrik oksid sentezinde azalma ile karakterize endotel disfonksiyonu geliştiğinde, dolaşımdaki lipoproteinlerin damar duvarına geçişi ve oksidasyonu kolaylaşmakta ve monosit girişi artmakta, inflamasyon tetiklenmekte, düz kas hücre proliferasyonu, hücre dışı matriks birikimi, vazokonstriksiyon ve protrombotik durum artmaktadır (32). Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Endotel hücreleri oluşan lokal gerilim kuvvetlerine karşı çeşitli hücre adezyon moleküllerinin eksprasyona neden olmaktadır. Bu hücre adezyon molekülleri monositlerin aktive endotel hücrelerine gelmesine ve adezyonuna yol açmaktadır (11,33).

Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar: LDL arteryal endotele infiltre olmaktadır ve intimaya geçmektedir. İnternal elastik lamina ile endotel hücrelerinin bazal membranı arasında bulunan proteoglikanlarla okside LDL arasındaki ilişkiler (lipoprotein retansiyonu, intravasküler LDL agregasyonu ve inflamasyon) erken aterosklerozda önemli rol oynamaktadır (34). Düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu makrofaj alımına ve kolesterolün hücresel birikimine yol açmaktadır. Okside LDL'nin aterosklerozu başlatan ve progresyonuna neden olan özellikleri tablo 2.1'de gösterilmiştir (1).

Tablo-2.1. Okside LDL'nin Aterosklerozu Başlatan Özellikleri

-
- Makrofajlar tarafından hızlıca alınırlar
 - Dolaşımdaki monositler ve T hücreleri için kemoatraktandır
 - Monositlerin farklılaşmasını kolaylaştırır
 - Endotel hücrelerinden makrofaj koloni uyaran faktörünün salınmasını sağlar
 - İmmünojenik
 - Endotel hücreleri de dahil çeşitli hücre tiplerine karşı sitotoksiktir
 - Metalloproteazları aktive eder
 - Düz kas hücrelerinin apoptozisini indükler
-

Hücre içi lipid peroksidazların başlattığı oksidasyon süreci ve lipid peroksidasyonu plazma zarının bir parçası olan lipid yapısını bozmaktadır ve yağ asitlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu reaksiyonlar sonucu açığa çıkan lipoperoksidler plazma zarına toksiktir ve apolipoprotein B ve fosfolipidlere bağlanarak LDL'nin LDL reseptörüne bağlanmasını engellemektedir (11). Asetile olan LDL okside forma dönüşmektedir ve doğal reseptörlerine bağlanamamaktadır. Okside LDL'de bulunan lisofosfotidilkolin makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktandır. Lisofosfotidilkolin, endotel üzerinde bulunan ve monosit adezyonuna yol açan vasküler hücre adezyon moleküllerinin (örn, intersellüler adezyon molekülü, ICAM-1) ekspresyonunu artırmaktadır. Makrofaj içine gelen okside LDL monosit hareketini inhibe etmektedir. LDL'yi fagositozla alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşmekte ve süreç devam etmektedir.

İmmün teori-doğal ve adaptif bağışıklık yanıtı: Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu son yıllarda anlaşılmıştır (35). Doğal bağışıklık sistemi mikroorganizma veya patojenle karşılaşıldığında ortaya çıkan ilk inflamatuvar yanıtı içermektedir. Bu yanıtta genellikle makrofaj ve dendritik hücreler rol oynamaktadır. Çöpçü (scavenger) ve toll-like reseptörler (TLR) aterotrombozda doğal bağışılıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir (36). Doğal bağışıklık yanıtının ilk basamağında, çöpçü reseptörler SR-A ve CD36 okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesine yol açar. Ayrıca, bu yolak NF-kappa-B nükleer transkripsiyonel faktörünü aktive ederek, monosit migrasyonu ve makrofaj /köpük hücre oluşumuna yol açan çeşitli kemoatraktanları (monosit kemoatraktan protein-MCP-1/lokotrien

B4, monosit koloni uyarıcı faktör-M-CSF) tetiklemektedir. Makrofaj/köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks ve fibrozise neden olmaktadır (11). Bakteriye lipopolisakkaritler için bir reseptör olan TLR4 doku hasarı sırasında üretilen ve hastalığın erken dönminde otoantijen olarak rol alan endojen peptid-heat shock proteinlerini ve sellüler fibronektini tanımaktadır. TLR4 reseptörleri koroner aterotrombotik plaklarda, intima ve adventisya tabakalarında fibroblastlarda ve makrofajlarda bulunmaktadır. Bu reseptörün uyarılması çeşitli sitokinlerin mRNA aktivasyonuna yol açmaktadır. Bundan başka adventisyal TLR4 aktivasyonunun neointimal oluşmu yol açtığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (37).

Son yıllardaki bilgiler TLR4'ün aterotrombozun başlangıcının dışında, progresyonunda ve yaygın yeniden biçimlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Adaptif bağışıklık sistemi doğal bağışıklık sistemine göre daha spesifiktir. Bu sistem, T ve B hücre reseptörlerinin ve yabancı antijenleri tanıyan immünglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bağışıklık yanıtını içermektedir. Modifiye lipoproteinler, heat shock proteinleri, beta 2 glikoprotein 1b ve enfeksiyöz ajanlar bu tip bağışıklık sistemini uyarabilir. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. CD4 (+) T hücrelerinin (helper) bir subtipi olan TH1, interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve tümör nekrozis alfa gibi proinflatuar sitokinlerin salınımına yol açarak, plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitolitik T hücreleri (CD8) fas ligand ve diğer sitotoksik faktörler aracılığıyla sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar) apoptozisine yol açmaktadır (11). Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonlara katkıda bulunmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde immün sistemin öneminin alışılması ile ateroskleroza karşı aşı geliştirme girişimleri başlamıştır.

2.1.2.2 İleri aterotromboz

Sistemik ve proaterojenik ortama devamlı maruz kalma, monositlerin kemotaksisine, lipid birikimine nekrotik çekirdekte artışa ve fibröz kılıf oluşumuna ve sonuçta ileri ateroskleroza yol açacaktır. Özellikle lipidden zengin plakların omuz bölgelerindeki yoğun inflamasyon ve metalloproteinaz ekspresyonundaki artış ile birlikte plak yırtılmaları ortaya çıkacaktır. Son yıllarda vasküler yeniden biçimlenme ve lipid çekirdeğinin genişlemesine ve plak içi kanamalara yol açan vazo vazorum neovaskülarizasyonunun gösterilmesi ile yapısal ve fonksiyonel özelliklerde ortaya çıkarılmaktadır (1).

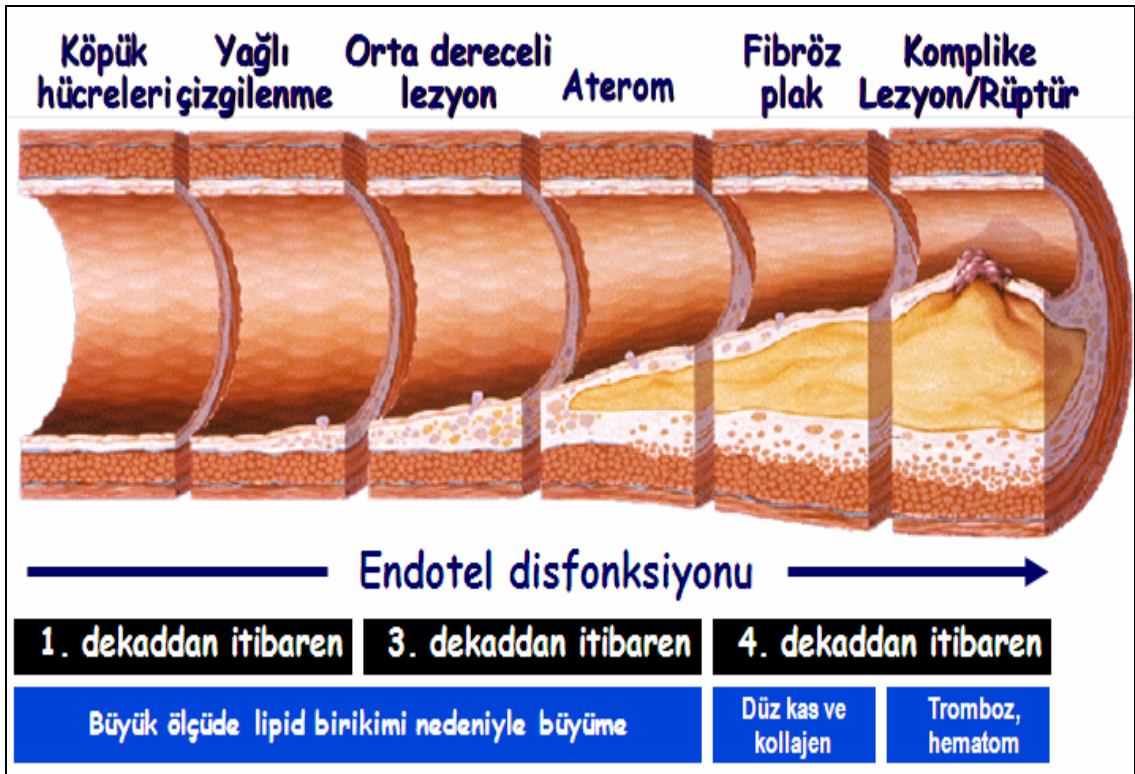
Egzantrik vasküler yeniden biçimlenme: Aterom plağının damar lümeninde belirgin darlığa neden olmadan egzantrik olarak damar duvarında dışa doğru genişlemesi olarak tanımlanır (37). Yeniden biçimlenme gösteren aterosklerotik plaklar daha geniş lipid çekirdeğiyle, daha az düz kas hücresi ile ve daha fazla makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir (38). Aterosklerotik plaklar damar lümenine doğru değilde, damar duvarına doğru eksantrik olarak büyüdüklerinde, media ve adventisya tabakalarında önemli değişikliklere yol açmaktadır.. Çeşitli çalışmalar yeniden biçimlenmenin olduğu olduğu plaklarda matriks metaloproteinaz 2 ve 9 ekspresyonunda belirgin artışın olduğu ve plak yırtılmasının güçlü bir prediktörü olan internal elastik laminanın hasara uğradığını göstermektedir.

Vazo vazorum neovaskülarizasyonu: Normal damar duvarının beslenmesi damar lümeninden oksijen difüzyonu veya adventisyal vazo vazorum aracılığıyla olmaktadır. Damar duvar kalınlığı efektif oksijen difüzyon kapasitesini geçince vazo vazorumda proliferasyon meydana gelmektedir. Okside LDL ile aktive olmuş makrofajlar sitokin üretimini artırarak, yeni damar gelişimine neden olmaktadır (39). Prolifere olan aterosklerotik vazo vazorum media tabakasını içine alan ve lipidden zengin ateromaya doğru yaygın neovaskülarizasyona neden olmaktadır (40). Moreno PR ve ark. insan aortasında yırtılmamış plaklarla karşılaştırdıklarında, yırtılmış plaklarda neovaskülarizasyonun belirgin derecede arttığını göstermişlerdir (41). Neovaskülarizasyonun yanında monositten zengin inflamasyonun ve internal elastik laminadaki parçalanmanında plak yırtılmasında ciddi katkı sağladığı saptanmıştır (42).

Diyabetik hastalarda aterotrombotik lezyonların mikrodamar içeriğinde belirgin artış saptanmıştır (42). Yine diyabetik hastaların yırtılmış plaklarında, diyabetik olmayan hastaların yırtılmış plaklarına göre neovaskülarizasyonda artış izlenmiştir. Lipidden zengin plaklarla karşılaşıldığında, fibrokalsifik (regresyon tipi lezyonlar) lezyonlarda mikrodamar içeriği daha az olarak rapor edilmiştir (41). Daha önemlisi, diyabetik hastaların fibrokalsifik lezyonlarında neovaskülarizasyonun kaybolduğu saptanmıştır. Bu mikrodamar yapısının azalması veya kaybolmasının plak stabilizasyonunun bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (41). Cort ve ark. plak stabilizasyonunun adventisyadan başladığını göstermişlerdir (43). Bu bulgular vazo vazorumun ters lipid transportunda potansiyel bir yolak olabileceğini göstermektedir. Plaktan kolesterol ayrıldıkça, neovaskülarizasyonda ve damarın dış tabakalarında regresyonun meydana geldiği deneysel olarak hayvanlarda gösterilmiştir.

2.1.3. Plak Progresyonu ve Aterotrombozun Fazları

Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) vasküler lezyon sınıflamasına göre plak progresyonu şekil 2.1’de gösterilmiştir (45). Bu süreç 5 klinikopatolojik faza ayrılmaktadır (44).



Şekil-2.1. Ateroskleroz Progresyonu

Faz 1 (Erken): Lezyonlar küçük genellikle gençlerde izlenmekte ve 3 sınıfa kategorize edilmektedir. Tip 1 lezyonlar, lipid damlacıkları içeren makrofajlardan oluşmuş köpük hücrelerini içermektedir. Tip 2 lezyonlar hem makrofajları hem düz kas hücrelerini ve hafif derecede hücre dışı lipid birikimini içermektedir. Tip 3 lezyonlar ise, hücre dışı bağ dokusu, fibriller ve lipid birikimi ile çevrelenmiş düz kas hücrelerini kapsamaktadır.

Faz 2 (İleri): Lezyonlar genelde darlık oluşturmazlar da, yüksek lipid içeriklerinden, artmış inflamasyondan ve ince fibröz kılıfdan dolayı yırtılmaya meyillidir. Bu plaklar morfolojik olarak 2 tipe kategorize edilebilirler. Tip 4 lezyonlar, birbirlerine birleşmiş hücrelerle, yoğun hücre dışı lipid birikimi ve fibröz kılıfla karakterizedir. Tip 5a lezyonları

hücre dışı lipid çekirdeği kapsayan fibröz kılıfı içermektedir. Faz 2 plakları akut faz 3 ve 4 plaklarına dönüşebilmektedir.

Faz 3: Bu lezyonlar yırtılmış veya erode olmuş tip 4 veya tip 5a lezyonlardan oluşan akut komplike tip 6 lezyonlarını içermektedir. Bu durum mural, tıkaçıcı olmayan trombüse neden olmaktadır ve genellikle klinik olarak sessizdir, ancak zaman zaman angina izlenebilmektedir.

Faz 4: Bu lezyonlar, fiske veya tekrarlayan tıkaçıcı trombüslerle karakterize akut komplike tip 6 lezyonlarını içermektedir. Bu durum genellikle akut koroner sendrom kliniği ile ilişkilidir (46). Yaklaşık akut koroner sendromların üçte ikisinde tıkaçıcı trombüs darlık oluşturmeyen plaklar üzerinde oluşmaktadır (9).

Faz 5: Bu lezyonlar anginaya neden olan tip 5b (kalsifik) ve tip 5c (fibrotik) lezyonlarla karakterizedir. Bununla birlikte, darlık veya iskemi ile ilişkili tıkanıklıklarda, miyokart kollateral dolaşımın etkisiyle korunabilmektedir. Bu nedenle, bu lezyonlar sessiz veya klinik olarak belirgin olmayabilmektedir (47).

İki farklı mekanizma, plak yırtılması ve erozyonu arteriyel trombozdan sorumludur. AHA sınıflaması inflame ince kılıflı fibroaterom (TCFA-inflamed thin cap fibroatheroma) ve plak erozyonunu tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, Virmani ve ark. bu iki terimide kapsayan yeni bir sınıflama önermişlerdir (48).

2.1.4. Aterosklerozda Trombositler ve Akut Koroner Sendromlar

Aterosklerotik lezyonlarda trombüs birikimi ve tromboz oluşumu iki büyük olaya neden olmaktadır. İlk olarak tıkaçıcı olmayan lüminal tromboz sessiz, hızlı plak büyümesine neden olmaktadır. Seri anjiyografilerin yapıldığı çalışmalarda, hafif ve orta derecede (<%50) darlığa neden olan plakların akut iskemik olayların en sık sebebi olduğu gösterilmiştir (49,50). Bu çalışmalarda, klinik semptomlar olmasa bile, bazı küçük lezyonların kısa sürede hızla ilerlediği de izlenmiştir. İskemik olaylara bağlı olarak ölenlerde yapılan otopsi çalışmalarında, hem lezyon progresyonunun hem de akut olayların nedeni olarak plak ilişkili tromboz öne sürülmüştür (51). Bu tür trombotik olaylara yatkınlık gösteren aterosklerotik lezyonlar duyarlı plaklar olarak adlandırılmaktadır.

İkinci olarak, tıkaçıcı (geçici veya kalıcı) lüminal tromboz kararsız anjina, akut miyokart infarktüsü (ST yükselmeli veya yükselmez) veya ani ölümle sonuçlanabilmektedir. Geniş

aterotromboz çekirdeği olan yırtılmaya meyilli hassa plaklar akut koroner sendromların büyük bir kısmından sorumludur (51). Ciddi darlığa neden olan daha fibrotik plaklarda makrofajdan zengin makrofajdan zengin intimal erozyonların üzerine binen plak trombozuda akut koroner sendromlara yol açabilmektedir.

2.1.5 Plak Yırılması

Plak yırtılması aterotrombotik sendromların en önemli özelliklerinden biridir. Plak yırtılmasının tetiklenmesinde iki önemli faktör rol oynamaktadır. Birincisi, fiziksel kuvvetlere bağlıdır ve sıklıkla fibröz kılıfın en ince ve köpük hücreleri tarafından en fazla infiltre edilen en zayıf bölgelerden olmaktadır. Egzantrik plaklar için bu bölge genellikle omuz veya plakla normal damar segmenti arasındaki bölgedir. Çevresel duvar stresi, kılıfın kalınlığı, ateromatöz çekirdeğin lokasyonu, büyüklüğü ve içeriği ve kan akım karakteristikleri gibi faktörler yırtılmaya olan eğilimi belirlemektedir. İkinci mekanizma ise plak içerisinde meydana gelen aktif süreçtir. Akut koroner sendromu olan hastaların atektomi örneklerinde, yoğun makrofaj ve mast hücresi infiltrasyonu saptanmıştır (52). Bu hücreler fagositöz veya plazminojen aktivatörleri, matriks metalloproteinazlar (kollajenaz, elastaz, jelatinaz ve stromelizin) gibi proteolitik enzimleri salgılayarak ekstrasellüler matriksi parçalamakta, fibröz kılıfı zayıflatmakta ve plağı yırtılmaya meyilli hale getirmektedir (53). ICAM, MCP-1 ve M-SCF faktörlerle aktive olan monosit/makrofaj hücreleri interferon gama, tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 1 gibi faktörlerle apoptozise uğramaktadır. Devam eden bu inflamatuvar olaylar zinciri membran mikropartiküllerinin dökülmesine ve plak yırtılması sonucunda arteriyal tromboz için major faktörlerden birisi olan fosfotidilserinin hücre yüzeyinde ekspoz olmasına neden olmaktadır.

Son yıllardaki veriler, apoptozisin inflamasyon ile tromboz arasındaki en önemli bağlantılardan birini oluşturduğuna işaret etmektedir (42). Diğer inflamatuvar hücrelerden mast hücreleri de, triptaz ve kimaz gibi güçlü proteolitik enzimleri salgılayarak, MMP'leri aktive etmektedir.

2.1.6 Trombotik Komplikasyonlar

Yüksek riskli hassas plakların yırtılması veya erozyonu sonucunda plağın geometrisi bozulmakta ve koroner trombüs oluşumu tetiklenmektedir. Damarda oluşan trombüse bağlı olarak akut koroner sendrom kliniği ortaya çıkmaktadır. Aterosklerotik plağın yırtılması AKS

olgularının yaklaşık %60'ı olarak gösterilmektedir (11). Vakaların yaklaşık %25'inde ise intimal yüzey erozyonu sorumludur.

Lokal arteryal hasarın olduğu bölgedeki plağın trombojenitesi klinik durumun ciddiyetini belirleyen önemli unsurlardandır. Aynı insanda bile plak kompozisyonunun heterojenitesi farklılıklar gösterebilmektedir. Lipidden zengin plaklar en trombojenik plaklardır. Trombojenite makrofajdan zengin bölgelerdeki doku faktörü (DF) içeri ile doğru orantılıdır (53). Rezidüel mural trombus monosit-DF ilişkili trombin oluşumu nedeniyle başlı başına oldukça trombojeniktir. Doku faktörü ekstrinsik koagülasyon sisteminin aktivasyonunda rol oynayan en major düzenleyici glikoproteindir. Doku faktörü plak yırtılması veya erozyonu ile kan ile temasa geçtiğinde, koagülasyon faktörü VII ile etkileşime girmektedir ve sırasıyla faktör IX ve X aktive olmaktadır. Bu aktivasyonlar sonucunda trombin oluşumu izlenmektedir. Yapılan çalışmalar doku faktörü ve makrofajlar arasındaki güçlü ilişkiyi göstermektedir (54).

Lokal arteryal bölgedeki trombojeniteyi belitleyen önemli faktörlerden bir tanesi de, yırtılan plak ve oluşan mural trombusun yaptığı darlığın derecesidir. Plak yırtılmasından sonraki akut platelet birikimi yırtılma sonrasındaki darlık derecesi ile doğru orantılıdır. Geometrideki bu değişimler platelet birikimini arttırmaktadır ve hasar bölgesinde trombusun ani büyümesi daha fazla daralmaya ve trombotik tıkanmaya yola açmaktadır. Bunların yanında, lipid metabolizmasındaki değişiklikler, hormonal metabolizmalar, sigara içimi, hiperglisemi ve hemostaz gibi bir çok faktör kan trombojenitesini arttırmaktadır. Plazma katekolamin seviyesindeki artış trombosit aktivitesini ve agregasyonunu arttırmaktadır. Bu ilişki özellikle emosyonel stres ve sabah saatlerindeki MI görülme sıklığındaki artışı açıklayabilmektedir.

2.1.7 Koroner Vazokonstriksiyon

Koroner vazospazm akut koroner sendromların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Küçük plak yırtılmalarına trombotik yanıt az olsa bile, hem trombositlerden hem de endotelden salınan vazoaktif maddeler (serotonin, tromboksan A2 ve trombin) ciddi vazokonstriksiyona neden olabilmektedir (55). Koroner arter vazospazmı akut MI hastalarında intermittan koroner arter tıkanıklıklarının en önemli nedenidir.

2.1.8 Aterotrombozun Klinik Bulguları

Koroner arter hastalığında iki önemli süreç söz konusudur. Birincisi, fikse veya nadir olarak geri dönüşümlü olabilen yıllar içerisinde lümeninde daralmaya yol açan süreçtir (ateroskleroz). İkincisi, dinamik ve çoğunlukla geri dönüşümlü olabilen süreç, beklenmeyen bir zamanda hızla damarda tam veya parsiyel tıkanıklığa (tromboz veya vazospazm veya her ikisi) neden olmaktadır. Bu ikinci süreçte ortaya çıkan klinik tablo (akut koroner sendromlar) akut tromboz ve/veya vazokonstriksiyonla başlamakta ve kan akımında ani ve kritik bir azalmaya yol açmaktadır. Plak yırtılmasına neden olan kompleks mekanizmalarda inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Daha nadir olarak, ateroskleroz dışında, arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, konjenital anomali, kokain kullanımı ve iyatrojenik (kateterizasyon) nedenler de akut koroner sendromlara yol açmaktadır. Plak yırtılması, fissürü veya erozyonuna bağlı olarak ortaya çıkan aterotromboz, karasız anjina pectoris, akut miyokart infarktüsü (ST segment elevasyonlu veya elevasyonsuz) veya ani kardiyal ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Koroner kan akımında azalmanın derecesi ve aniliği, miyokart perfüzyon bozukluğunun süresi, tıkanıklığın gerçekleştiği zamandaki myokardın oksijen ihtiyacı ve plak yırtılmasına bağlı ortaya çıkan trombotik yanıtın yaygınlığı klinik sunumu belirlemektedir.

2.2 AKUT KORONER SENDROMLAR

2.2.1 Akut Koroner Sendrom Tanımı

Koroner arter hastalığının temel nedeni koroner damarlarda gelişen aterosklerozdur. Koroner ateroskleroz çoğunlukla kronik koroner arter hastalığına yol açsa da koroner damarlarda gelişen tıkaçıcı lezyonlar miyokartta akut iskemiye de neden olabilmektedir. Akut miyokart iskemisi ve bunun sonucunda gelişen akut göğüs ağrısı acil servislere en sık başvuru nedenlerinden bir tanesidir. Kısa sürede gelişen ve miyokart dokusunu tehdit eden iskemik tabloların tamamı akut koroner sendromlar olarak tanımlanmaktadır. Bu başlık altında ani kardiyak ölüm miyokart nekrozu riskinin yüksek olduğu hastalıklar toplanır.

2.2.2 Akut Koroner Sendromlarda Fizyopatoloji

Akut koroner sendrom gelişmesinde fizyopatolojik olarak aterosklerotik plak ile arteriyel trombüs oluşumunun bir arada olması gereklidir. Bu iki faktör göz önüne alınırsa

AKS fizyopatolojik olarak aterotromboz olarak özetlenebilir (12). Aterosklerotik plakların koroner akımda yaptığı darlığın derecesi kararlı anjinalardan sorumlu iken bu plakların içeriği akut koroner sendrom gelişimi için en önemli faktördür. Ciddi darlığa neden olmayan plaklar sayıca ciddi darlığa neden olan plaklardan daha fazladır ve akut koroner sendromların yaklaşık üçte ikisi ciddi darlığa neden olmayan aterosklerotik plaklardan kaynaklanmaktadır (12).

Akut koroner sendrom etiyolojisinde aterosklerotik plağın yüksek riskli, kararsız veya çatlamaya eğilimli bir plak olması gerekir. Lokal ve sistemik faktörler sonucunda üzerindeki fibröz başlığı gevşek, lipid içeriği yüksek, düz kas hücre proliferasyonundan yoğun, akut koroner sendromlara neden olan bu plaklara duyarlı plak denir. Ancak AKS gelişiminde duyarlı plak tek başına yeterli olmayıp, bu durumu mutlaka belli oranda trombüsünde eşilik etmesi gerekir. Pıhtı oluşumunda aynı şekilde lokal ve sistemik faktörlerden etkilenir. Pıhtı oluşmasını artıran faktörler AKS gelişimini de hızlandıracaktır; o zaman hassas plak gibi duyarlı kan elemanlarından da söz etmek mümkündür (12). İnflamasyon duyarlı plak ve kan elemanlarının oluşmasında en önemli etkendir (56).

Akut koroner sendromlarda koroner damarlarda oluşan duyarlı plak ve bu plak üzerine eklenen trombüs kan akımında yetersizliğe yol açarak miyokart disfonksiyonuna neden olabilir. Bu nedenle AKS terimi hem risk altındaki miyokart (duyarlı miyokart) hem de hayati riski olan hastayı (duyarlı hasta) tanımlamaktadır (57). Duyarlı plak üzerine eklenecek olan trombüs lokal olarak kalırsa kararsız anjinala yol açar; bu durum aterosklerotik plakla trombüsün lümeni kısmi tıkayarak kan akımını kısmi olarak engellemesi olarak tanımlanabilir. Bu lümeni kısmi tıkayan plak ve trombüsten distale gidecek olan emboli parçacıkları miyokart zedelenmesine neden olursa (kardiyak enzimlerin yükselmesi) ST yükselmesiz miyokard infarktüsü tanısı konulacaktır. Koroner arterdeki hassas aterom plağı üzerine eklenen trombüs lümeni tam olarak tıkarsa sıklıkla ST yükselmeli miyokart infarktüsüne neden olur (41).

2.2.3 Akut Koroner Sendromların Klinik Spektrumu

Akut koroner sendrom tanısı miyokarda akut iskemi klinik semptomları ile gelen hastaları tanımlamada kullanılan bir terim olarak ortaya çıkmıştır. Bu tanı ST yükselmeli, ST yükselmesiz, Q dalgalı, Q dalgasız miyokart infarktüslerini ve kararsız anjina pektorisini içermektedir.

Kararsız anjina: Akut koroner sendromlar içinde en subjektif tanı konulanıdır. Kararsız anjina karşımıza 3 şekilde çıkabilir:

(a) Yirmi dakikaya yakın devam eden istirahat göğüs ağrısı veya hafif eforla ortaya çıkabilen göğüs ağrısı

(b) Son bir ay içerisinde ilk defa ortaya çıkan ciddi göğüs ağrısı

(c) Daha önceden kararlı anjina tanısı olan hastaların ağrılarının daha sık, daha uzun ve ciddi bir hal alması hızlanarak artan (kreşendo) anjina ismini alarak kararsız anjina sınıflaması içerisinde yer alacaktır.

Braunwald kararsız anjinada risk belirlemesi açısından oldukça yararlı bir sınıflama oluşturmuştur (Tablo 2.2). Bu sınıflamada anjinanın ortaya çıkış şekli, primer kalp hastalığı ile ilişkili nedenler ya da anemi, hipotansiyon gibi miyokart iskemisini artıran sekonder nedenler bulunması veya miyokart infarktüsü sonrası gelişen durumlar göz önüne alınarak risk belirlenmektedir. Bu sınıflamada sayılar ve harfler arttıkça risk artmaktadır. Enzim artışı özellikle troponin artışı kararsız anjinanın ST yükselmesiz miyokart infarktüsü ile örtüştüğü geçiş dönemini oluşturacaktır.

Tablo-2.2. Kararsız Angina Braunwald Sınıflaması

İskeminin ciddiyeti	Miyokart iskemisini arttıran ikincil nedenler	Birincil nedenlere bağlı iskemi	AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen iskemi
Yeni ortaya çıkan veya kreşendo ciddi angina (istirahat anginası yok)	IA	IB	IC
Son bir ay içinde olan ancak son 48 saat içinde olmayan istirahat anginası	IIA	IIB	IIC
Son 48 saat içinde istirahat anginası	IIIA	IIIB	IIIC

ST yükselmesiz Miyokart infarktüsü: ST yükselmesiz miyokart infarktüsü kararsız anjinaya yakın bir klinik durumdur. EKG’de ST yükselmesi olmaksızın biyokimyasal belirteçlere bakılarak miyokard nekrozu olduğu kanıtlanır ise tanı konulmuş olur. Bu hastalar agresif antitrombosit (asetilsalisilik asit, klopidogrel, glikoprotein 2b3a antagonistleri) tedavi başlandıktan sonra erken dönemde girişime alınırlarsa konservatif tedaviye göre daha fazla yarar görecektirler (58,59). Miyokart infarktüsü tanısında daha hassas olması sebebi ile troponin değerleri tercih edilmektedir.

2.3 ST-SEGMENT YÜKSELMELİ AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ

Akut miyokart infarktüsü Kuzey Amerika’da ve Avrupa’da ölümün önde gelen nedenidir. ABD’de her yıl 1 milyondan fazla kişide akut miyokart infarktüsü görülmektedir. Ek olarak 300000’den fazla kişinin hastaneye başvurmadan önce akut MI nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Son 30 yıl içerisinde koroner bakım ünitelerinin çoğalması, fibrinolitik ve kateter ile reperfüzyon tedavisinin gelişmesi nedeniyle mortalitede azalma gözlenmesine rağmen, akut MI’de hastaneye başvurmadan önce ölenler dahil tüm mortalite hızı %30’dan fazladır (2).

2.3.1 Patofizyoloji:

Olguların çoğunda STEMI’ye majör koroner arterlerden birinin tıkanması neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akışındaki azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak ayrılması sonucu tıkaçıcı trombus oluşmasına bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon da bir ölçüde bulunabilir. Daha seyrek olarak, endotel çeperindeki yüzeysel bir erozyona bağlı trombus oluşabilir.

Plak ayrılması riskinde plağın bileşimi ve hassasiyeti (plak tipi) ve stenoz derecesi (plak büyüklüğü) belirleyicidir (42). Enfarktüsle ilişkili trombusların dörtte üçünün, yalnızca hafif ya da orta şiddette stenoza neden olan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter ağacının anjiyografik ölçütlere göre normal sayılan bölümlerinde bile önemli boyutlarda ateroskleroz saptanmaktadır. Özellikle, dışı doğru önemli boyutlarda yeniden biçimlenme ya da ‘kompansatuar genişleme’ bulunan plaklarda lümeneye taşmayan, ince fibröz başlıklar ve geniş lipid havuzları bulunabilir (60,61). Bununla birlikte, hafif stenozlar kadar, şiddetli stenozlarda da enfarktüse yol açan plaklar gelişebilmektedir (62). Genellikle plak rüptürü ile bunun klinik sonuçları arasında (2 haftaya kadar süren) bir zaman aralığı

vardır.(63). İnflamasyon, plak dengesizliğinde, buna bağlı olarak da akut koroner sendromların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki düzeyleri ile akut koroner sendromun klinik seyri ve sonlanımı arasında bağıntı vardır (64,65).

Akut miyokart infarktüsünün sirkadyen değişkenlik göstermesi ve sabahın erken saatlerinde daha sık görölmesi, b-adrenerjik uyarı (vasküler tonus ve kan basıncı artışı), kanda hiperkoagülabilitate ve trombosit hiperreaktivitesinin ortak etkisiyle açıklanabilir. Fiziksel ve duygusal stres gibi sempatik uyarı ve vazokonstriksiyonda artışla bağlantılı aktiviteler de plak yırtılmasını ve koroner trombozu tetikleyebilir (66). Tam koroner arter tıkanmaya bağlı miyokart nekrozu 15–30 dakika süren şiddetli iskeminin (ileriye doğru ya da kollateral akışın olmaması) ardından gelişmeye başlar ve zamana bağlı bir biçimde endokarddan subepikarda doğru ilerler (dalga-cephe fenomeni). Kollaterallerin devreye girmesi de dahil olmak üzere reperfüzyon gerçekleşirse, risk altındaki miyokartta nekroz gelişmesi önlenabilir ve kritik düzeyin altında olsa bile kan akışının devam etmesi durumunda miyokardın kurtarılması için gerekli pencere dönemi uzayabilir.

Plak yırtılmasına karşı trombotik yanıt dinamiktir: çoğu zaman vazospazmla bağlantılı olan tromboz ve pıhtı erimesi eşzamanlı gerçekleşir ve kan akışında aralıklı tıkanmalara ve distal embolizasyona neden olabilir (67). Yaşlanan bir plağın tam iyileşmemesi (eksik reendotelizasyon) ve trombüs oluşumu ani tıkaçıcı koroner tromboz oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Birincil perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastaların yaklaşık %25–30’unda ilk anjiyografide infarktla ilişkili arterin açık olduğu saptanır.(68). Bu hastalarda, anjiyografi öncesinde kendiliğinden endojen lizis gerçekleştiği varsayılmaktadır.

Süregiden bir koroner trombüsün seyrinde hem trombositler, hem de fibrin rol oynamaktadır. Trombosit adezyonu ve agregasyonu damar çeperinde trombüs oluşumunu başlatır; trombüsün daha sonra stabilize olmasında ise fibrinin rolü önemlidir.

2.3.2 Tanımlama:

Akut MI, kardiyak belirteçlerin en az bir birim daha fazla yükselmesi ve/veya azalmasının saptanmasıyla birlikte iskemi kanıtının olması olarak tekrar tanımlanmıştır (69). İskemi; iskemik semptomlar, elektrokardiyogramda patolojik Q dalgalarının gelişmesi veya görüntüleme yöntemleri ile infarktın belirlenmesi olarak tanımlanmıştır. Bu tanımda miyokart

iskemisi kanıtının olduğu ani kardiyak ölüm (yeni ST yükselmesi, sol dal bloğu veya koroner trombus), PKG sonrası biyobelirteçlerin 3 katından fazla veya koroner arter by pass greftleme sonrası biyobelirteçlerin 5 katından fazla yükselmesi de kapsanmıştır. Kanıtlanmış stent trombozunda bu yeni tanımlamada kullanılmıştır (Tablo-3). Yerleşmiş MI ise aşağıdaki kriterlerden herhangi birini sağlayan durum olarak tanımlanmıştır: Seri EKG’lerde patolojik Q dalgası gelişmesi, görüntüleme yöntemleri ile MI’nün kanıtlanması, iyileşmiş veya iyileşmekte olan MI’nün patolojik bulguları..

Tablo-2.3. Farklı Miyokart İnfarktüsü Tiplerinin Klinik Sınıflaması

Tip 1	Koroner plak rüptürü ya da diseksiyonu sonrası gelişen spontan MI
Tip 2	Artmış oksijen gereksinimi veya azalmış sunumu nedeniyle MI gelişmesi
Tip 3	İskemik semptomlar, yeni ST-segment yükselmesi, sol dal bloğu veya koroner trombus varlığında ani kardiyak ölüm
Tip 4a	PKG ilişkili MI
Tip 4b	Stent trombozu ilişkili MI
Tip 5	Koroner arter by pass cerrahisi ile ilişkili MI

2.3.3 Klinik Tanı:

Kardiyak kökenli olduğu düşünülen göğüs ağrısı hikayesi olduğu düşünülen her hastaya görüldüğü ilk 5 dakika içinde bir EKG çekilmeli ve reperfüzyon tedavisine uygunluk açısından değerlendirilmelidir. Eğer EKG’de akut ST segment elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğu varsa, fibrinoliz veya birincil perkutan koroner girişim (PKG) ile acil reperfüzyon tedavisi gereklidir. Bu değerlendirme periyodu sırasında hedefe yönelik tıbbi öykü alınmalı ve fizik inceleme yapılmalıdır. Eğer hastanın öyküsü kardiyak iskemi ile uyumlu ise ve EKG reperfüzyon tedavisi için gerekli kriterleri karşılamıyorsa hastada kararsız anjina ya da ST-segment yükselmesiz miyokart infarktüsü olabilir (2,11).

Belirti ve bulgular: Klasik belirtiler ciddi, ezici hasta tarafından sıkıştırıcı veya baskı hissi şeklinde tarif edilen ve sıklıkla sol kola yansıyan ve kötü sonun yaklaştığı hissi ile beraber olan substernal göğüs ağrısıdır. Bu rahatsızlık hissi anjina pektorise benzerdir ancak tipik olarak çok daha ciddidir, daha uzun sürelidir. Nitrogliserin veya istirahatle geçmez. Ağrı şiddetinin zirveye ulaşması pulmoner emboli veya aort diseksiyonundaki gibi ani olmaz. Göğüsdeki rahatsızlık hissi boyun, çene, sırt omuz, sağ kol ve epigastrik bölgeye yansiyabilir.

Göğüs ağrısı olmaksızın bu bölgelerden herhangi birinde ağrı olması mümkündür. Epigastriuma lokalize olmuş göğüs ağrısı genelde hazımsızlık ile karıştırılır. Akut MI, özellikle postoperatif dönemdeki hastalarda, yaşlılarda ve diabetes mellitus hastalarında göğüs ağrısı olmadan da görülebilir. Eğer göğüs ağrısı sırta yayılıyor ve yırtılma veya bıçak saplanır tarzda tarif ediliyorsa aort diseksiyonundan şüphelenilmelidir. Akut MI ile ilişkili semptomlar terleme, nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntı, baş dönmesi, akut, bilinç bulanıklığı, hazımsızlık, bulantı ve kusma olabilir. Gastrointestinal semptomlar özellikle inferior infarktüste sıktır.

Fizik muayene: Genelde fizik muayene akut MI tanısına ek katkı sağlamaz. Ancak taklit edebilecek diğer tanıları ekarte etmek, risk sınıflaması yapmak, gelişen kalp yetmezliğinin tanısını koymak ve akut MI sonucu gelişebilecek mekanik komplikasyonları takip etmek amacıyla bazal muayene olması için fizik muayene yapılması çok önemlidir. Akut MI'da risk sınıflaması hasta yaşına, kalp hızına, kan basıncına, pulmoner ödem ve üçüncü kalp sesi olup olmamasına bağlı olarak yapılır. Ayrıca mitral yetmezlik ve ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlar yeni bir sistolik üfürüm ile tanınabilir.

2.3.4 Ayırıcı Tanı

Perikardit: Hastanın göğüs ağrısının sırt üstü yatarken artması ve öne doğru eğilince azalması perikarditin tipik bulgusudur. Akut MI ekarte etmek için dikkatli olmak gereklidir. Çünkü perikardit akut MI'yı komplike edebilir. Akut perikarditin elektrokardiyografik anormallikleri akut MI ile karışabilir. Yaygın ST segment elevasyonu perikardit için tanısaldır ancak bu bulgu sol ana koroner arter ya da kalbi geniş şekilde besleyen sol anterior inen arter ile ilişkili akut MI'da da görülebilir. PR segment depresyonu, sivri T dalgası perikarditi destekler. Perikarditteki ST elevasyonu genelde konkavdır ancak akut MI'da ST segment elevasyonu genelde konvektir. Resiprokal ST depresyonu aVR ve 1. göğüs derivasyonu (V1) haricinde perikarditte görülmez.

Miyokardit: Miyokarditin belirti ve bulguları akut MI'daki bulgulara benzerlik gösterir. Her iki durumda da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu beklendiğinden ekokardiyografi akut MI, miyokardit ayırımında yararlı değildir. Ayrıntılı bir öykü miyokarditte daha sinsi bir başlangıç ve eşlik eden viral sendromu ortaya koyar.

Akut Aort Diseksiyonu: Keskin, yırtılma tarzında göğüsden sırta doğru yayılan göğüs ağrısı aort diseksiyonu için tipiktir. Diseksiyonun herhangi bir koroner ostium içine doğru proksimal uzanımı akut MI'ya neden olabilir. Göğüs röntgeninde genişlemiş bir

mediasten, transtorasik ekokardiyografide proksimal çıkan aortadaki diseksiyon flebi görülebilir. Kesin tanı için transözofajiyal ekokardiyografi (TEE), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.

Pulmoner Emboli: Pulmoner ödem bulguları olmaksızın plöretik göğüs ağrısı ile beraber olan nefes darlığı pulmoner emboliyi destekler. Ekokardiyografi duvar hareket bozukluğu olmadığını göstermek açısından faydalıdır ve sağ ventrikül yüklenmesini gösterebilir, ki bu durum pulmoner emboli varlığında fibrinolitik tedavi verilmesi için bir endikasyondur.

Özofagus Hastalıkları: Gaströzofajiyal reflü hastalığı, özofagus hareket bozuklukları, özofajiyal hiperaljezi kardiyak iskemik ağrıya çok benzeyen tipte göğüs ağrısına neden olur. Özofagus kökenli olduğunu destekleyen ancak tanısız olmayan belirtiler arasında yemek sonrası semptomların olması, şikayetlerin antiasitlerle geçmesi ve yansıyan ağrının olmaması vardır.

Akut Kolesistit: Akut inferior MI benzeri belirtilere yol açabilir. Elektrokardiyografik değişiklikler görülebilir.

2.3.5. Laboratuvar İncelemesi:

Kreatin kinaz: ST segment elevasyonu olan bir hastada akut MI tanısı için yükselmiş. Kreatin kinaz (CK) seviyesi nadiren faydalıdır. Çünkü genelde tespit edilebilir CK yüksekliklerine 4-6 saat içinde ulaşılmaktadır, bu nedenle normal seviyeler yeni gelişmiş tam tıkanıklık anlamına gelebilir. CK ve CKMB (miyokardiyal band) seviyeleri yaygın ST elevasyonuna yol açan perikardit ya da miyokardit varlığında da yükselebilir. CK seviyeleri tanıdan ziyade akut MI'ın boyut ve zamanını belirlemede faydalıdır. CK seviyeleri 24 saat içinde zirve yapar. Başarılı reperfüzyon olan hastalarda CK seviyelerinin daha erken zirve yaptığı düşünülmektedir. CK yüksekliğinin yanlış pozitif sonuçları iskelet kası hastalıkları veya travma benzeri bir çok durumda görülebilir.

Troponinler: Troponin T ve troponin I testleri, yüksek duyarlılıkları, yatak başı hızlı uygulanabilme ve yorumlanabilme özellikleri ve yaygın kullanımı nedeniyle kararsız anjina ve ST yükselmesiz MI tanı ve tedavi yönetiminde oldukça yararlıdır. Ancak oklüzyon ile tespit edilebilir serum seviyelerinin gelişmesi arasında geçen zaman (3 ile 6 saat) akut STEMI tanısındaki yararlılığını kısıtlamaktadır. Veriler akut MI'dan 72 saat sonra ölçülen tek bir troponin T konsantrasyonunun, reperfüzyondan bağımsız olarak akut MI genişliğini predikte

edeceğini göstermiştir (70). İskemik kalp hastalığı olmadan, konjestif kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, hipertrofik kardiyomyopati, pulmoner emboli, akut nörolojik hastalık, kardiyak kontüzyon, ilaç toksistesinde de troponin yükselmesi gözlenebilir.

Miyogloblin: Hasar görmüş miyositler hızla bu proteini kan dolaşımına salar. Zirve seviyeler 1 ila 4 saatte oluşarak akut MI erken tanısına olanak sağlar. Ancak miyogloblinin kardiyak özgüllüğü yoktur bu da klinik kullanımı kısıtlar. Çalışmalar reperfüzyon tedavisi sonrasında risk sınıflamasında kullanılabileceğini göstermiştir.

2.3.6 Tanısal Testler

Elektrokardiyografi: Akut MI'ın kesin elektrokardiyografik tanısı için, iki veya daha fazla derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST-segment elevasyonu ve karşı derivasyonlarda resiprokal ST depresyonu gereklidir. V2 ve V3 derivasyonlarında erkekte en az 2 mm kadında en az 1.5 mm ST-segment yükselmesi tanı için gereklidir. Bununla birlikte, ilk saatlerde EKG kesin sonuç vermeyebilir ve kanıtlanmış bazı infarktüs olgularında bile klasik ST segment elevasyonu ya da yeni Q dalgaları tablosu hiç ortaya çıkmayabilir. EKG tekrar edilmeli ve mümkünse son alınan EKG öncekilerle karşılaştırılmalıdır. Bazı olgularda, gerçek posterior infarktüs tanısı için posterior derivasyonları (V7-V8) ya da sağ ventrikül infarktüsü tanısı için sağda 4. göğüs derivasyonunu (V4R) kapsayan ek kayıtlar tanıya yardımcı olabilir. ST segment elevasyonu infarkt ilişkili arter ve ölüm riski ile bağlantılı olarak alt gruplara ayrılabilir. Bu alt gruplar tablo-2.4 de gösterilmiştir.

Tablo-2.4. Akut Miyokart İnfarktüsünde EKG Alt Grupları ve Bağlantılı İnfarkt İlişkili Arter ve Mortalite

Kategori	Oklüzyon anatomisi	EKG bulguları	30-günlük mortalite hızı (%)	1-yıllık mortalite hızı (%)
Proksimal LAD	Proksimalden ilk septal perforatöre	V1-6, D1-aVL ST yükselmesi ve fasiküler ya da dal bloğu	19.6	25.6
Mid LAD	Büyük diagonalin proksimaline kadar	V1-6, D1-aVL ST yükselmesi	9.2	12.4
Distal LAD veya diagonal	Büyük diagonalin distali ya da kendisi	V1-4, D1-aVL, V5-6 ST yükselmesi	6.8	10.2
Büyük inferiorun ortası (posterior, lateral, sağ ventriküler)	Proksimal RCA ve sirkumfleks	D2-3, aVF'de ve aşağıdakilerin birinde ST yükselmesi a. V1, V3R, V4R b. V5-6 c. V1-2 de R/S >1	6.4	8.4
Küçük inferior	Distal RCA veya sol sirkumfleks dalı	Sadece D2-3 aVF'de ST elevasyonu	4.5	6.7

Akut MI belirtilerinin başlaması ile beraber yeni gelişmiş sol dal bloğu (LBBB) proksimal sol anterior inen koroner arteri içeren geniş, ön duvar akut MI'yı gösterir ve akut STEMI gibi yönetilmelidir. Eski bir EKG örneği olmadığında ya da bazalde sol dal bloğu olanlarda akut STEMI tanısı tablo-2.5'de (2) listelenen kriterlerle; toplam skor 3'ün üzerinde ise %90'dan yüksek hasssiyetle yapılabilir (71).

Tablo-2.5. Sol Dal bloğu Varlığında Akut Miyokart İnfarktüsü İçin Elektrokardiyografi Kriterleri

Kriterler	Skor
QRS ile aynı yönlü ≥ 1 mm ST segment elevasyonu	5
V1, V2, V3 derivasyonlarında ≥ 1 mm ST segment depresyonu	3
QRS ile farklı yönlü ≥ 5 mm ST segment elevasyonu	2

Sağ dal bloğu (RBBB), V1 ile V3 derivasyonlarındaki ST elevasyonunun yorumlanmasını zorlaştırır. V1 ile V3 veya V4'de RBBB olan hastada normal sekonder T dalga değişiklikleri QRS ile aynı polariteye sahip T dalgaları ile yer değiştirirse (psödonormalizasyon gibi) akut anterior MI tanısı koymak mümkündür. RBBB diğer derivasyonlardaki ST elevasyonunu gizlemez.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografi akut göğüs ağrısı bulunan hastaların sınıflandırılmasında yararlı bir hastabaşı tekniği olmaya başlamıştır. Nekrozdan çok önce, koroner tıkanmayı izleyen saniyeler içinde bölgesel duvar hareket anormallikleri gelişmektedir. Bununla birlikte duvar hareket anormallikleri STEMI'ye özgü değildir. İskemiye ya da eski bir infarktüse bağlı olabilir. Duvar anormalliklerinin olmaması major miyokart iskemisini dışlar. Özellikle süresi bilinmeyen LBBB değerlendirmesinde duvar hareket bozukluğu olmaması durumunda devam eden belirtilerin akut MI'ya bağlı olmadığını göstermek açısından faydalıdır. Ayrıca STEMI tanısının kesin olmadığı durumlarda ayırıcı tanıya giren diğer durumları değerlendirmek için ekokardiyografiden yararlanılabilir.. Ekokardiyografi yapılması tedavinin başlatılmasında gecikmeye neden olmamalıdır.

2.3.7 Risk Sınıflaması:

Akut MI hastasında ölüm riskini tahmin etmek mümkündür ve yararlıdır. Bu tahmin tedavi kararında önerilerin yapılmasında ve hasta ve ailelerine danışmanlık verilmesinde yardımcı olur. Klinik çalışmalarda ve kayıtlarda erken mortaliteye eşlik eden en önemli bağımsız tahmin göstergelerinin ileri yaş, yüksek killip sınıfı, yüksek kalp hızı, düşük sistolik kan basıncı, anterior infarkt lokalizasyonu olduğu belirlenmiştir(72-74). Bu beş parametre 30 günlük mortalite için %90'ın üzerinde bilgi sağlar.

2.3.8 Tedavi:

2.3.8.1 Acil tedavi ve stabilizasyon

Aspirin ve oral antiplatelet tedavi: Gerçek bir aspirin alerjisi öyküsü olmayan, akut MI olan her hastaya en kısa sürede aspirin verilmelidir. Aspirin için az sayıda kontrendikasyon vardır, ancak aşırı duyarlılık öyküsü, aktif gastrintestinal kanama, pıhtılaşma bozuklukları öyküsü ya da şiddetli karaciğer hastalığı bulunan kişilere aspirin verilmemelidir. Aspirin tedavisi mortalite için streptokinaz kadar yararlı sonuç verir ve kombinasyonda aditif yarar sağlar. Doz dört adet 80 mg çiğneme tableti (daha hızlı emilim için) veya bir adet 325 mg çiğnenmez tablettir. Etkisi geç başladığı için enterik kaplı aspirin verilmemelidir. Oral yoldan alınması mümkün değilse bir seçenekte 250-500 mg dozunda aspirinin i.v. yoldan uygulanmasıdır. Ancak bu stratejinin daha üstün olduğuna ilişkin veri bulunmamaktadır. Gerçek aspirin alerjisi olan hastalarda klopidogrel monoterapisi en iyi alternatiftir. STEMI hastalarında, aspirin dışındaki steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve seçici siklooksijenaz (COX-2) inhibitörleri ile ölüm, yeniden infarktüs oluşumu, kardiyak rüptür ve diğer komplikasyon risklerinin arttığı gösterilmiştir. STEMI sırasında bu ilaçların kesilmesi gerekmektedir (75,76).

Ağrının, nefes darlığının ve anksiyetenin giderilmesi: Ağrının giderilmesi, yalnızca insani nedenlerle değil, ağrının vazokonstruksiyona yol açan ve kalbin iş yükünü artıran sempatik aktivasyona bağlantılı olması nedeniyle son derece önemlidir. Bu bağlamda en yaygın kullanılan analjezikler intravenöz opioidlerdir. Hastalara ağrı kesilene kadar 5-15 dakika arayla 2 mg dozunda toplamda 4-8 mg morfin uygulanabilir. Yan etkileri arasında bulantı ve kusma, hipotansiyon ile birlikte bradikardi ve solunum baskılanması bulunabilir. Olası protrombotik etkileri nedeniyle, ağrının giderilmesinde nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar kullanılmamalıdır.

Nefes darlığı şikayeti olan ya da kalp yetmezliği ya da şok bulguları olan hastalara oksijen uygulanmalıdır. Oksijen, maske veya nazal kanül ile dakikada 2-4/litre olacak şekilde verilmelidir.

Tienopridinler: Yakın zamandaki veriler klopidogrel ve aspirin tedavisinin STEMI'de PKG veya fibrinoliz tedavilerinden bağımsız olarak eklenmesi gerektiğini göstermektedir. İlaça yükleme dozu olarak en az 300 mg ile başlanır, ancak 600 mg'lık

yükleme dozuyla trombosit kümeleşmesi daha hızlı ve daha güçlü inhibe edilmektedir (77,78). Bunun ardından günlük doz 75 mg ile devam edilmelidir.

Nitrogliserin: Reperfüzyon tedavisine başlamak için hazırlık yapılması sırasında ST segment yükselmesinin koroner arter spazmına bağlı olup olmadığını belirlemek için sublingual nitrogliserin vermek yararlıdır. Hastaların yakın zamanda sildenafil kullanma öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Çünkü son 24 saat içinde sildenafil ile beraber nitrogliserin kullanılması hayatı tehdit eden hipotansiyona yol açabilir. Nitrogliserin, konjestif kalp yetmezliği, devam eden semptomlar veya hipertansiyon ile komplike olan akut MI tedavisinde yararlı olabilir. Uygun yoğun doz uygulaması ile sistolik kan basıncında %30 azalma beklenir. İntravenöz tedaviye, kalp yetmezliği veya rezidü iskemisi olan hastalarda 24-48 saat devam edilir. Taşiflaksiden kaçınmak için uygun nitratsız zaman aralığının ardından oral ya da topikal tedaviye geçilebilir.

2.3.8.2 Reperfüzyon tedavisi:

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST segment elevasyonu ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede mekanik (PKG) ya da farmakolojik reperfüzyon uygulanmalıdır. Semptomların ne zaman başladığı genelde tam olarak bilinmediği için, hastaya göre semptomların başlaması üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varsa reperfüzyon tedavisi (birincil PKG) üzerinde durulması gerektiğine ilişkin genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Bununla birlikte halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtların olmadığı durumda, PKG'nin semptomların başlaması üzerinden 12 saatten daha uzun süre geçmiş hastalarda yararlı olup olmadığı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Semptom başlangıcından 12 ile 48 saat sonra ısrarcı semptomları olmaksızın başvuran STEMI hastalarının incelendiği randomize bir çalışmada PKG'nin myokardın anlamlı ölçüde kurtarılması ile ilişkili olduğunun gösterilmesi bu gibi hastalarda invaziv strateji uygulanmasını belli ölçüde desteklemektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda klinik sonuçlar daha iyi değildir. (79). Akut MI tedavisinde reperfüzyon tedavisinin yararları yaş, cinsiyet ve en temel karakteristiklerden bağımsız olarak iyi dökümanite edilmiştir. Ancak en çok fayda gören hastalar daha erken tedavi edilenler ve anterior MI gibi en yüksek risk altında olanlardır.

Fibrinoliz ve Direkt Perkutan Koroner Girişim: Hastanın reperfüzyon tedavisi için bir aday olduğu belirlendikten sonra fibrinolitik tedavi ve direkt PKG tedavisi arasında hızlıca karar verilmelidir.

1. Acil koroner anjiyografi ve PKG ilk başvurudan sonraki 90 dakika içinde uygulanabilirse tercih edilen tedavi yöntemi olmalıdır. Bir çok büyük çalışmadan toplanan verilerde primer anjioplastinin kısa dönem mortaliteyi anlamlı şekilde %22 azalttığı görülmüştür (80). Bu yarar devamlıdır çünkü uzun dönem takiplerinde ölüm, ölümcül olmayan MI ve tekrarlayan iskemi insidansında anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca PKG fibrinolitik tedaviye göre intraserebral kanama insidansında azalma ile ilişkilidir.

2. Eğer acil koroner anjiyografi ve direkt PKG için olanaklar mevcut değilse kontrendikasyon olmadığı sürece fibrinolitik tedavi başvurudan sonraki 30 dakika içinde uygulanmalıdır. Hastanın primer PKG yapabilecek bir merkeze transferinin uzun süreceği (başvuru ile balon zamanı >90 dakika) düşünülmeside fibrinolitik tedavi endikasyonudur.

Uzun transfer zamanı gereken primer PKG'ler konusunda tartışmalar mevcuttur. Bazı çok merkezli klinik çalışmalarda hemen yapılan fibrinoliz direkt PKG için üçüncü merkeze transfer ile karşılaştırılmış, PKG için transfer edilen hastaların transfer zamanındaki artmış süre dikkate alındığında bile daha iyi sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (81-83).

3. Eğer fibrinoliz için kontrendikasyon varsa veya tanıda şüphe varsa koroner anjiyografi ve mekanik reperfüzyonun uygulanabileceği bir merkeze transfer için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

4. Kardiyojenik şokta olan veya daha önce bypass operasyonu geçirmiş hastalarda litik tedavinin etkinliği kısıtlı olduğundan bu hastalarda özellikle direkt PKG için uygundur. Ancak eğer uzun bir gecikme (>3saat) mevcutsa koroner anjiyografi düzenlemeleri yapılan kadar fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır.

2.3.8.3 Perkutan koroner girişimler:

STEMI'yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir: Birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisi ile birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG), farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınmaması durumunda uygulanan kurtarıcı PKG.

Birincil PKG: Daha önce ya da eş zamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjioplasti ve/veya stent uygulanması şeklinde tanımlanır. Deneyimli bir ekip

tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Hastanın mümkün olan en kısa sürede kalp kateterizasyon laboratuvarına alınması ve hastaya koroner anjiyografi yapılması gereklidir. Sorumlu lezyon tespit edildikten sonra standart PKG teknikleri ile reperfüzyon sağlanmalıdır. Birincil PKG koroner arterin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve fibrinoliz ile bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan birincil PKG'lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, birincil PKG ile damarların daha etkili bir biçimde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının daha düşük, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımının daha olumlu olduğu gösterilmiştir (84).

STEMI hastalarına rutin olarak koroner stent uygulanması hedef damarlarda revaskülarizasyon gereksinimini azaltmaktadır. Ancak birincil anjioplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden infarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır (85,86). Bunun yanında STEMI hastalarının orta vadede izlendiği birkaç randomize klinik çalışmada ilaç salan stentlerle yeniden girişim riskinin çıplak metal stentlerden daha düşük olduğu, ancak stent trombozu riski, yineleyen miyokart infarktüsü ve ölüm üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı gösterilmiştir (88,89).

Gerek randomize klinik çalışmalarda, gerekse kayıtlarda birincil PKG'ye kadar geçen sürenin uzamasının daha olumsuz klinik sonlanım ile bağlantılı olduğu gözlemlenmektedir. PKG ile ilişkili gecikme süresinin 120 dakika olmasına kadar birincil PKG'nin fibrinolitik tedaviye üstünlük gösterdiği hesaplanmıştır (90). Bir çok randomize klinik çalışma sonuçları göz önüne alındığında, bütün hastalarda birincil PKG'nin ilk tıbbi tedaviyi izleyen 2 saat içinde yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Erken başvuran ve büyük bir miyokart bölgesinin risk altında olduğu hastalarda gecikme süresi daha kısa olmalıdır. Özgül çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, bu hastalarda ilk tıbbi tedaviden sonra yalnızca 90 dakikalık maksimum bir gecikme süresi hedef alınmalıdır.

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda morbidite ve mortalite, fibrinolitik tedaviye uygun hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarda birincil PKG başarı ile gerçekleştirilebilir. Şoktaki hastalarda da tercih edilen birincil PKG'dir. Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında akut müdahale koşullarında yalnızca tablodan sorumlu lezyon dilate edilmelidir. Tablodan sorumlu olmayan lezyonların tam revaskülarizasyonu, geriye kalan iskemi alanına göre daha sonraki bir girişimde gerçekleştirilebilir.

Kolaylaştırılmış PKG: Planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein 2b3a inhibitörü ile birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına glikoprotein 2b3a inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir (91,92). Litik ilaçların temel alındığı tedavilerde PKG öncesinde sağlanan açıklık oranları daha yüksek olmakla birlikte, mortalite açısından yarar gösterilmemiştir. Sonuç olarak kolaylaştırılmış PKG tavsiye edilen bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmemektedir.

Kurtarıcı PKG: Fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Kanıtlanmış mortalite yararına rağmen litik tedavi alan hastaların %30'dan fazlasında 90. dakikada TIMI akım 0 ya da 1 dir, Ayrıca 90. Dakikadaki akımın uzun dönem yaşam ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (93). Başarısız bir fibrinolizin invaziv olmayan yöntemlerle saptanması halen zordur, ancak giderek artan bir şekilde gösterge olarak fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60-90 dakika sonra ST segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST segmentteki gerilemenin %50'nin altında olması temel alınmalıdır. Kurtarıcı PKG'nın verimli sonuç verdiği ve görece güvenli olduğu gösterilmiştir (94). Klinik bulgular ve ST segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz (<%50) olması temelinde fibrinolizin başarısız olduğu hastalarda, büyük infarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa bu işlem kabul edilebilir bir gecikmeyle (semptomların başlamasını izleyen 12 saat içinde yapılabilirse) kurtarıcı PKG üzerinde durulmalıdır.

2.3.8.3.1 PKG ile birlikte verilen yardımcı tedaviler:

Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri: Trombosit glikoprotein 2b/3a inhibitörleri trombosit kümeleşmesi sürecinin son adımını bloke etmektedir. Bazı klinik çalışmada birincil PKG sonrası abciximab uygulanmasının klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Birkaç randomize çalışmada bu hastalarda girişimle bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulanmasına ek intravenöz bolus abciximab uygulanmasının yararı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların incelendiği sistematik bir derlemede abciximab ile 30 günlük mortalitenin %32 azaldığı, buna karşılık kanamalı inme ve major kanama riskinin yükselmediği gösterilmiştir (95). Abciximab infarkt ile ilişkili damarların açıklığı üzerinde anlamlı bir etki yapmamıştır ve planlanan bir PKG girişiminin öncesinde uygulanmasının kateter laboratuvarında uygulanmasına üstün olmadığı belirlenmiştir (91). Abciximab i.v. yoldan bolus olarak 0.25

mg/kg, ardından infüzyonla dakikada 0.125 ug/kg dozunda uygulanmaktadır. Bununla birlikte PKG öncesinde optimal klopidogrel tedavisi uygulanan STEMI hastalarında abciximab ile ek yarar sağlanıp sağlanmadığı henüz bilinmemektedir (92).

Sonuç olarak glikoprotein 2b3a inhibitörleri rutin olarak önerilmese de birincil PKG sırasında yardımcı ek tedavi olarak uygulanabilir. Özellikle trombüs yükü fazla olan ya da PKG öncesi yeterli klopidogrel yüklenmemiş hasta gruplarında yararlı olduğu düşünülmektedir.

Heparin: PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. STEMI hastalarında PKG sırasında heparin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamasının nedeni, bu işlem sırasında antikoagülasyon tedavisinin zorunlu olduğuna inanılmasıdır. Heparin i.v. bolus olarak başlatılmakta ve alışılmış başlangıç dozu olan 100U/kg vücut ağırlığı uygulanmaktadır (Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri alıyorsa 60U/kg). Bu girşimin aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) klavuzluğunda uygulanması tavsiye edilmektedir. Uygulanan heparin dozu ACT değerinin 250-300 saniye (Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri kullanılıyorsa 200-250 saniye) düzeyinde tutulmasını sağlamalıdır. Fraksiyone olmayan heparin (UFH), aktif trombositler ile nötralize edilir ve pıhtıya bağlı trombinin inhibe edemez. Koroner trombüste, trombin anahtar rol oynadığından ve paradoksik olarak fibrinoliz sonrası aktivitesi arttığından, fibrinoliz sonrası kan damarlarında akımı sağlamak için trombin inhibisyonu önemlidir.

Enoksaparin bir düşük molekül ağırlıklı heparindir. Sabit biyoyararlanımı olması, platelet faktör 4 tarafından daha az inhibisyona sahip olması ve heparin ile indüklenmiş trombositopeni sıklığının az olması nedeniyle avantajlıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), birincil PKG uygulanan az sayıda STEMI hastasında incelenmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda heparin yerine DMAH kullanmayı destekleyen kanıt azdır. Hirudin ve bivalirudin gibi direkt trombin inhibitörleri, sıvı faz trombine ek olarak fibrin bağlı trombinin inhibe edebilir. Ayrıca bunlar daha tekrarlanabilir farmakokinetiğe sahiptirler ve dolaşan inhibitörlerden etkilenmezler.

Bivalirudin: Doğrudan trombinin inhibe eden bivalirudin PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak incelenmiştir. PKG uygulanan hastaların yer aldığı bir çalışmada, glikoprotein 2b/3a inhibitörü ve bivalirudin ile heparin ve glikoprotein 2b/3a inhibitörü uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır. Birincil son nokta olan 30 günlük birleşik major istenmeyen kardiyak olay ya da major kanama insidansı bivalirudin ile anlamlı ölçüde

azalmıştır ancak akut stent trombozu daha sık gerçekleşmiştir. Bivalirudin i.v. bolus olarak 0.75 mg/kg dozunda başlanmakta, ardından saatte 1.75mg/kg infüzyonla devam ettirilmektedir. ACT'ye göre doz ayarı yapılmamakta ve girişim tamamlandığında genellikle tedavi sona erdirilmektedir.

Fondaparinux: Bir faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux, fibrinolitik ilaç tedavisi ya da PKG uygulanan veya reperfüzyon tedavisi uygulanmayan 112092 STEMI hastasında heparin ya da plasebo ile karşılaştırılmıştır. PKG alt grubunda, 30. günde fondaparinuxun ölüm ya da infarktüs yenilemesi insidansında %1'lik anlamlı olmayan bir artışla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında bu bulgular birincil PKG uygulanmakta olan hastalarda tek antikoagülan olarak fondaparinux kullanılmasını desteklemektedir.

Yardımcı cihazlar: Bir çok randomize çalışmada distal eöbolizasyonun önlenmesine yönelik yardımcı cihazlar araştırılmıştır. Bu çalışmaları kapsayan metaanalizlerin sonuçları heterojendir ve anjiyografik distal embolizasyon oranının düşük olmasına karşın, genelde klinik yarar gösterilememektedir (97). Yeni bir randomize çalışmada 1071 hastada konvansiyonel PKG ile karşılaştırıldığında PKG öncesinde trombüs aspirasyonunun doku reperfüzyonunun düzelmesiyle ve 1. yılda sağkalımda yükselmeye bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

2.3.8.4 Fibrinolitik tedavi

Erken fibrinolitik tedavinin hayat kurtarabilme özelliği GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) çalışmasından başlayarak açık bir şekilde ortaya konulmuştur. Toplanmış veriler mortalitede göreceli azalmanın %18 net azalmanın %2 civarında olduğunu gösterir. Normal sol ventrikül fonksiyonlarının korunması daha belirgin uzun dönem kazanç ile sonuçlanabilir. Genelde en büyük mutlak yarar en yüksek risk altındaki hastalarda sağlanmaktadır. Altı binin üzerinde hastanın hastane öncesi ya da hastanede fibrinolitik uygulanan gruplara randomize edildiği çalışmaların analizinde hastane öncesi tedaviyle erken mortalitede anlamlı bir azalma olduğu (%17) gösterilmiştir (96). Yirmi iki çalışmanın incelendiği bir metaanalizde (98) ilk 2 saat tedavi edilen hastalarda sağlanan mortalite azalmasının, daha sonra tedavi uygulanan hastalardan çok daha önemli boyutlarda olduğu görülmüştür. Bu veriler, reperfüzyon stratejisinin endike olması durumunda fibrinolitik tedavinin hastane öncesinde başlatılmasını desteklemektedir. Girişim gereken

kişilere erken anjiyografi ve PKG uygulanması koşuluyla, bu çalışmaların çoğunda bildirilen çalışma verileri birincil PKG'ye benzer düzeydedir.

2.3.8.4.1 İlaç seçenekleri.:

a. Alteplaz (tPA): GUSTO I (Global Use of Strategies to Open coronary arteries) çalışması akselere alteplaz kullanımını, subkutan veya intravenöz heparinle beraber streptokinaz (SK) kullanımına kıyasla 30 günlük mortaliteyi anlamlı şekilde %15 oranında azalttığını göstermiştir (72), Bu mortalite azalması SK ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olan 90. Dakika TIMI (miyokard infarktüsünde tromboliz) 3 akım ile ilişkilidir. Hızlandırılmış protokole göre 15 mg i.v. bolusu takiben 0.75mg/kg (50 mg'a kadar) 30 dakika süreyle ve sonra 0.5/mg/kg 60 dakika süreyle infüze edilir. Alteplaz pıhtıya bağlı fibrin için rölatif bir seçicilik gösterdiğinden fibrin spesifik ajan olarak kabul edilir.

b. Reteplaz (rPA): Üçüncü kuşak bir fibrikolitik ajandır. Reteplaz alteplazdan daha uzun bir yarı ömre sahiptir ve çift bolus olarak uygulanabilir (30 dakika ara ile 10'ar mg) GUSTO III çalışması reteplaz ile mortalite yararının alteplaza göre farklı olmadığını göstermiştir ancak kullanımının kolay olması uygulama zamanını azaltmak açısından faydalıdır.

c. Tenekteplaz (TNK): Üçüncü kuşak bir fibrinolitik ajandır. Yüksek fibrin spesifikliği, plazminojen aktivatör inhibitörüne (PAI-1) karşı artmış direncinin olması azalmış plazma klirensi ile karakterizedir. Bu özellikleri tek bir bolus şeklinde uygulanmasına izin verir. Bir çalışmada TNK ve tPA arasında farklılık bulunmuş ancak TNK ile daha az serebral olmayan kanama görülmüş ve semptomların başlamasından 4 saat sonra tedavi edilen hastalarda mortalitede iyileşme görülmüştür (79).

d. Streptokinaz (SK): İlk jenerasyon fibrin spesifik olmayan fibrinolitik ajandır. SK, fibrin spesifik olmayan, dolaşımda olan veya pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine yıkma kapasitesi olan bir ajandır. Bu süreç önemli miktarda sistemik fibrinolitik, fibrinolitik ve fibrin yıkım ürünlerinde artış ile sonuçlanır. İntraserebral kanama oranı SK'da (%0.5) tPA'dan (%0.7) daha düşüktür. Ayrıca, antikor gelişmesi ihtimali nedeniyle geçmişte uygulanmış hastalara SK uygulanmamalıdır.

Fibrinolitik tehlikeleri: Fibrinolitik tedavi inme sıklığında küçük olmakla beraber anlamlı bir artışla bağlantılıdır (99) ve bu tehlike özellikle tedaviyi izleyen ilk gün için geçerlidir. Erken inmeler genelde serebral kanamaya bağlıdır; geç inmeler ise özellikle

tromboz ya da emboliyle ilişkilidir. İntrakranyal kanama açısından ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet, serebrovasküler hastalık öyküsü ve yatıştaki sitolik ve diyastolik hipertansiyon anlamlı tahmin göstergeleridir (100). Tedavi edilen hastaların %4-13'ünde serebral olmayan major kanamalar (kan transfüzyonu gerektiren ya da yaşamı tehdit edici nitelikte) gelişebilmektedir. En yaygın kanama nedenleri girşimle ilişkilidir. Serebral olmayan kanmalar için bağımsız kanama göstergeleri ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, cinsiyetin kadın olmasıdır. SK tedavisi hipotansiyon ile bağlantılı olabilir, ancak şiddetli alerjik reaksiyonlar seyrekir. Rutin hidrokortizon kullanılması endike değildir. Hipotansiyon gelişmesi durumunda infüzyonun geçici olarak durdurulması, hastanın sırt üstü yatırılması ve ayaklarının yükseltilmesi yoluyla bu giderilebilir. Zaman zaman atropin uygulanması ve intravasküler hacmin genişletilmesi gerekli olabilir.

Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları: Fibrinolitik tedavi için kesin kontrendikasyonlar, yeni geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), hemorajik SVO, intrakranyal neoplazi, aktif iç kanama ve aort diseksiyonu şüphesidir. Tablo 2.6'da gösterilen kesin ve göreceli kontrendikasyonlarda birinin varlığı reperfüzyonun gecikmesi anlamına gelse de PKG yapılmasını destekler (101).

Tablo-2.6. Fibrinolitik Tedavi Kontendikasyonları

<p>Mutlak kontrendikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme• Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme• Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi• Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/kafa travması (son 3 hafta içinde)• Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama• Bilinen kanama bozukluğu• Aort diseksiyonu• Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)
<p>Göreceli kontrendikasyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak• Oral antikoagülan tedavisi• Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum• Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)• İlerlemiş karaciğer hastalığı• Enfektif endokardit• Aktif peptik ülser• Resüsitasyona yanıt alınamaması

2.3.8.4.2 Fibrinoliz ile birlikte verilen yardımcı tedaviler:

Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri ve fibrinolitik tedavi: Fibrinolitik tedavi uygulanan hastaların sadece %25'inde doku seviyesinde kalıcı reperfüzyon sağlanır. Trombosit aktivitesi paradoksik olarak fibrinoliz sonrasında artar ve trombositler damarın yeniden tıkanmasına yatkınlık oluşturma açısından önemli araçlardır. Aspirin yolak özgüdür ve bu nedenle zayıf bir antitrombosit ajandır. Fakat glikoprotein 2b/3a inhibitörleri, trombosit agregasyonunun ortak son yolağını bloke eden güçlü antiplatelet ajanlardır. Bu nedenle yarı doz fibrinoliz ile kombinasyonu araştırılmıştır. GUSTO V çalışması yarım doz reteplaza abciximab eklenmesinin 30 günlük veya 1 yıldaki mortaliteyi tam doz reteplaza kıyasla azaltmadığını ancak reinfarkt ve MI sonrası komplikasyonları azalttığını göstermiştir (95). Ancak 75 yaş üstü hastalarda intrakranyal kanama sıklığı standart litik tedaviye oranla kombinasyon tedavisinde 2 kat artmıştır.

Heparin ve fibrinolitik tedavi: tPA'ya ek olarak verilen heparinin geç açıklığı arttırdığı gösterilmiştir. Mortalityi plassebodan daha fazla iyileştirdiği gösterilmemiş olsa da GUSTO I çalışmasında i.v. heparin tPA ile birlikte kullanılmıştır. Önerilen heparin AHA/ACC klavuzlarında 60 U/kg bolus (maksimum 4000U) takiben 12 U/kg (maksimum 1000U/saat). Hedeflenen aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kontrolün 1.5-2 katı olmalıdır (50-70 saniye). Anjiyografik açıdan başarılı olduğu kanıtlanmış koroner fibrinoliz ardından taburcu edilene kadar i.v. heparin uygulamasının yeniden tıkanmayı önlediği gösterilmemiştir. Fibrinolitik tedavi ardından uygulanan heparin infüzyonu 24-48 saat sonra kesilebilir. Hastanın heparin tedavisi için başka bir endikasyonu olmadığı sürece SK ile i.v. heparin kullanımını destekleyen veri yoktur.

Sonuç olarak hem UFH hem enoksaparin fibrinolitik tedavi ile birlikte uygulanabilen tedavi seçenekleri olarak kabul edilmiştir. Güncel bir çalışmada fibrinolizden sonra PKG'ye giden hastalarda, enoksaparin UFH'ye göre, kanama riskinde artışa neden olmadan, daha üstün bulunmuştur (86). Fondaparinuxs, akut MI'da çalışılan bir diğer düşük molekül ağırlıklı heparindir. Güncel bir çalışmada fibrinolitik tedaviyle fondaparinuxs değerlendirilmiş ve plasebo/UFH'ye göre, kanamada artışa neden olmadan 30 günlük ölm ve reinfarktüste azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Fakat primer PKG alt grubunda, fayda gözlenmemiş ve guiding kateter trombozunda belirgin artışa neden olmuştur, bu da yaygın olarak kullanımını kısıtlamıştır

Fibrinolitik tedaviden sonra koroner anjiyografi: Fibrinolitik tedavinin başarılı sonuç verme işaretleri mevcutsa ve kontrendikasyon yoksa anjiyografi tavsiye edilmektedir. Hem fibrinolitik tedavi alan hastaların protrombotik dönemde erken bir PKG uygulamasından kaçınmak, hemde yeniden tıkanma riskini en aza indirmek için başarılı bir fibrinolitik tedaviden 3-24 saatlik bir pencere dönemi tavsiye edilmektedir.

2.3.8.5 Diğer tedaviler:

Beta blokörler: STEMI ardından uzun dönemli beta blokör tedavisinin yararları iyi bilinmektedir. Ancak erken evrede i.v. uygulama konusu bu kadar kesin değildir. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol Infarction Trial) çalışmasında infarktüs kuşkusu ile tedavi edilen 45852 hastada i.v. metoprolol uygulamasının, ardından da bu tedavinin hasta taburcu edilene kadar ya da 4 hafta boyunca oral yoldan devam edilmesinin sağ kalım açısından plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Metoprolol grubunda yeniden infarktüs oluşumu ya da VF gelişen hasta sayısı daha düşüktür, ancak buna kardiyojenik şok olgularında anlamlı bir artış eşlik etmektedir. Hipotansiyon ya da konjestif kalp yetersizliği klinik bulguları olan hastalara erken evrede i.v. beta blokör uygulaması açıkça kontrendikedir. Düşük riskli, hemodinamik açıdan stabil hastalarda erken uygulama bir ölçüde yararlı olabilir. Devam eden iskemi ile birlikte taşikardi ve hipertansiyonda, ventrikül işlevleri hızlıca değerlendirildikten sonra i.v. metoprolol (her 5 dakikada bir 5 mg) yapılabilir. İntravenöz yüklenmeyi tolere eden hastalara orta düzeyde oral dozlar başlanabilir.(12.5-50 mg metoprolol, günde 2-4 kez). Doz günler içinde maksimum tolere edilen dozlara çıkarılmalıdır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri: Hipotansiyon, akut renal yetmezlik ya da başka bir kontrendikasyon olmayan her hastaya ilk 24 saat içinde oral olarak başlanmalıdır. Bu ilaçların mortaliteyi azalttığı pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir. ACE inhibitörleri sol ventrikül disfonksiyonu olan veya klinik konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sürekli devam edilmelidir. Çünkü bu hastalarda mortalite kazancı olduğu gösterilmiştir. Uygulamada kademeli ayarlanan oral rejim önerilmektedir. ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) kullanılmalıdır.

Kalsiyum Antagonistleri: Akut MI hastalarının tedavisinde mortalitede potansiyel artışa yol açtığını gösteren kanıtlar olduğundan kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımı kısıtlanmıştır. Bu ilaçlar, supraventriküler taşiaritmiler, kokain ile indüklenen MI veya beta blokaja cevap vermeyen postinfarktüs anjinanın giderilmesi için kullanılır. Aksi halde bu ajanlardan kaçınılmalıdır. Nifedipin gibi kısa etkili ajanlar refleks sempatik aktivasyona yol

açtığından kontrendikedir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda verapamil ve diltiazemden kaçınılmalıdır. Amlodipin etkili bir antianjinaldir. Kalp yetmezliği olan hastalarda bu endikasyonla kullanılması güvenli görülmektedir.

2.3.8.6 Pompa yetersizliği ve şok tedavisi

Klinik özellikler: Kalp yetersizliği genellikle miyokart hasarına bağlıdır, ancak aritmi sonucunda ya da mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlara bağlı olarak da gelişebilir. STEMI'nin akut evresinde kalp yetersizliği gelişmesi, kısa ve uzun dönemde kötü prognozla bağlantılıdır (103). Klinik özellikler nefes darlığı, sinüs taşikardisi, üçüncü kalp sesi ve genellikle akciğer bazallerinde saptanan, ancak her iki akciğerin bütün alanlarında da işitilebilen rallerdir. Kalp yetersizliğinin derecesi Killip sınıflandırmasına göre gruplara ayrılabilir. Killip sınıflaması ve mortalite ilişkisi tablo 2.7'de gösterilmiştir (2).

Genel önlemler arasında, monitörle aritmilerin izlenmesi, valvüler işlev bozukluğu ya da pulmoner hastalık gibi eş zamanlı durumların araştırılması bulunmaktadır. Ekokardiyografi tanıda belirleyici rolü olan bir yöntemdir ve miyokarttaki hasarın boyutlarını ve eşlik eden mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi olası komplikasyonları değerlendirmek üzere uygulanmalıdır.

Tablo-2.7. Hemodinamik Sınıflamaya Göre (Killip) 30 Günlük Mortalite

Killip sınıflaması	Özellik	Hastalar (%)	Mortalite (%)
I	KKY bulgusu yok	85	5.1
II	Ral, BVD veya S3	13	13.6
III	Pulmoner ödem	1	32.2
IV	Kardiyojenik şok	1	57.8

Hafif kalp yetersizliği (Killip sınıf 2): Erken evrede maskeyle ya da nazal kanül ile oksijen uygulanmalı, ancak kronik akciğer hastalığı varsa dikkatli olunmalıdır. Oksijen saturasyonunun izlenmesi gereklidir. Hafif kalp yetmezliğinde özellikle nitratlara ve diüretiklere hızlı yanıt alınır. Örneğin, furosemid i.v. yoldan önce 20-40 mg daha sonra 1-4

saatte bir tekrarlanarak uygulanır Böbrek yetersizliği olan ya da önceden diüretik kullanmakta olan hastalarda daha yüksek dozlar gerekli olabilir. Hipotansiyon yoksa nitratlat i.v. yoldan uygulanmalıdır. Hipotansiyon, hipovolemi ya da önemli böbrek yetersizliği yoksa, ilk 24 saat içinde ACE inhibitörleri verilmelidir.

Ağır kalp yetersizliği ve şok (Killip 3-4): Oksijen uygulanmalı ve kan gazları düzenli aralıklar ile kontrol edilmelidir. Kesintisiz pozitif havayolu basıncı uygulaması ya da endotrakeal entübasyonla entübasyon desteği sağlanması gerekli olabilir. Akut kardiyojenik pulmoner ödem gelişen bütün hastalarda erken evrede invazif olmayan ventilasyon desteği üzerinde durulmalıdır. Entübasyon ve mekanik ventilasyon, invazif olmayan yöntemler yetersiz kaldığında ve hiperkapni değerlendirmesi temelinde respiratuar tükenme bulguları saptanması durumunda uygulanmalıdır. Hasta hipotansif değilse i.v. nitrogliserin uygulanmalı, tedaviye dakikada 0.25ug/kg dozunda başlanmalı ve sistolik kan basıncında en az 30 mmHg düşüş gözlenene kadar ya da sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altına düşene kadar her 5 dakikada bir doz arttırılmalıdır. Hipotansiyon varsa inotropik ajanlar faydalı olabilir. Kan basıncı çok düşükse dakikada 5-15 mcg/kg dozunda dopamin uygulanması tercih edilmektedir. Renal hipoperfüzyon bulguları varsa, dopamin dozunun dakikada 3mcg/kg'ın altına çekilmesi gerekli olabilir.

Kardiyojenik şok: Sistolik kan basıncının 90 mmHg düzeyinin altında, santral dolum basıncının da (kama basıncı) 20 mmHg düzeyinin üzerinde olmasıyla ya da kardiyak indeksin 1.8/L/dak/m² düzeyinin altına inmesi ile ayırt edilen, canlı miyokart dokusunun çok azalmasına bağlı bir klinik hipoperfüzyon durumudur. Hipovolemi, vazovagal reaksiyonlar, elektrolit bozuklukları, farmakolojik yan etkiler. Tamponad ya da aritmiler gibi diğer hipotansiyon nedenleri dışlanan hastada kardiyojenik şok tanısı konulmalıdır. Bu durum genelde yaygın sol ventrikül hasarı ile bağlantılıdır, ancak sağ ventrikül infarktüsündede gelişebilir. Sol ventrikül işlevi ve olası mekanik komplikasyonlar acil olarak ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Tedavide hedef pulmoner kama basıncının en az 15 mmHg, kardiyak indeksinde 2 L/dak/m² değerinin üzerinde olmasıdır. Bazı kardiyojenik şok olgularında inotrop ilaç tedavisi ile ilerleyici hemodinamik kollaps riski altındaki hastalarda stabilizasyon sağlanabilir ya da bu tedavi sonraki kesin tedaviye kadar köprü oluşturabilir. Aynı şekilde köprü oluşturmak amacıyla, balon pompsıyla destekleyici tedavide tavsiye edilmektedir. Acil PKG ya da cerrahi girişim yaşam kurtarıcı olabilir (104) ve erken evrede bu seçenek üzerinde durulmalıdır.

2.3.8.7 Özgül İnfarktüs tiplerinde tedavi:

Sağ ventrikül infarktüsü: Sağ ventrikül infarktüsünün ayırt edilmesi, kardiyojenik şok tablosuna yol açabilmesine karşın, bu infarktüs tipinde etkili tedavi stratejisinin şiddetli sol ventrikül (LV) işlev bozukluğuna bağlı şok tedavisinden oldukça farklı olması nedeniyle önemlidir. İnférieur STEMI bulunan bir hastada yüksek özgüllükte, ancak düşük duyarlılıkta bir klinik üçleme olan hipotansiyon, temiz akciğer alanları ve juguler venöz basınç yüksekliği saptanması durumunda sağ ventrikül infarktüsünden şüphelenilmelidir. Sağda 4. Göğüs (V4R) derivasyonundaki ST segment yükselmesi bu tanıyı düşündüren güçlü bir bulgudur. Bu derivasyon STEMI ve şok olgularının hepsinde mutlaka kaydedilmelidir. İlk 3 göğüs derivasyonunda (V1-3) derivasyonunda da ST segment yükselmesi saptanması da sağ ventrikül infarktüsünü düşündüren bir bulgudur. Ekokardiyografi ile tanı doğrulanabilir. Hipotansiyon ya da şokta, sağ ventrikül infarktüsünün rolü gösterilen olgularda, sağ ventrikülden ön yükü sürdürmek önemlidir. Bu hastalarda opioidler, nitratlar, diüretikler, ACE inhibitörleri ve ARB'ler gibi vazodilatör ajanlardan kaçınılmalıdır. Bir çok olguda i.v. sıvı yüklemesi etkilidir. Sıvı yüklenmesi sırasında hemodinamik durumun yakın takip edilmesi gereklidir.

Sağ ventrikül infarktüsünde sıklıkla atriyal fibrilasyon (AF) gelişir. Bu gibi olgularda atriyumun sağ ventriküle katkısı önemli olduğu için, AF hızla düzeltilmelidir. Aynı şekilde, kalp bloğunun geliştiği durumlarda çift odacıklı pace maker uygulanmalıdır. Birincil PKG hemodinamik durumun hızla düzelmesini sağlayabilir. Sağ ventrikül infarktüsünde fibrinolitik tedavinin etkinliği konusunda bazı tartışmalar vardır (105), ancak PKG olanağı yoksa hipotansif hastalarda bu yaklaşımın uygun olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik Hastalarda Miyokart İnfarktüsü: İnfarktüs hastalarının yaklaşık %20'sinde diyabet vardır ve bu oranın giderek artması beklenmektedir (106). En önemli noktalardan biri bu hastaların atipik semptomlarla başvurabilmeleridir. Bu hastalarda kalp yetersizliği yaygın bir komplikasyondur. Israrıcı STEMI bulunan diyabetik hastalarda mortalite diyabetik olmayanlara göre 2 kat daha fazladır (107,108). Diyabetik hastalarda retinopati varsa bile, eğer endikasyon varsa fibrinolitikten kaçınılmamalıdır. Kaldı ki günümüzdeki veriler diyabetik hastalarda statin, ACE inhibitörleri, beta blokör gibi tedavilerin diyabetik olmayanlardaki kadar etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir.

Akut koroner olay nedeniyle hastaneye yatış sırasında diyabetik hastaların glukometabolik durumunda gözlenen kötüleşmenin LV işlevindeki bozulmaya verilen akut

stres yanıtını yansıttığı ve olumsuz sonlanımlarda belli ölçüde rol oynadığı tahmin edilmektedir. Nitekim, STEMI gelişen diyetetiklerde hastaneye yatış sırasında glukoz düzeyinin yüksek olması mortalite artışı ile bağlantılıdır (109,110). İnsülin infüzyonu ve ardından çoklu doz insülin tedavisi ile sıkı glisemi denetimi sağlanmasına dikkat edilen diyetetiklerde uzun dönemli mortalitenin, rutin oral antidiyabetik tedavi uygulanan hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir (111). Bununla birlikte, akut koroner sendrom gelişen diyetetiklerde sonlanım hipohlisemiye bağlı iskemiden olumsuz etkilenebileceği için, kan glukoz düzeyinin 80-90mg/dl altına inmemesine özen gösterilmelidir (112).

Böbrek İşlev Bozukluğu Bulunan Hastalar: Son evre böbrek hastalığı (kreatinin klirensi <30 ml/dk) bulunan STEMI hastalarında 2 yıllık mortalite genel toplumdan çok daha yüksektir (113). Bu durum, bu hastalarda kardiyovasküler risk faktörü oranının daha yüksek olmasıyla, diğer taraftan yüksek kanama oranlarından ve kontrast maddeye bağlı böbrek yetersizliğinden korkulduğu için bu hastalara akut reperfüzyon stratejilerinin daha seyrek önerilmesi ile açıklanabilir.

2.3.8.8 Hastanedeki özgül komplikasyonlarda tedavi:

İntraventriküler Tromboz ve Sistemik Embolik Olay: Özellikle büyük ön duvar infarktüsü bulunan hastalarda, ekokardiyografide intraventriküler trombüsler görülebilir. Trombüsler hareketli ya da volümlü ise önce i.v. UFH ya da DMAH ile, ardından en az 3-6 ay boyunca oral antikoagülanlar ile tedavi edilmelidir.

Perikardit: Transmural nekroz gelişen STEMI'de akut perikardit komplikasyonu gelişebilir. Bu durum göğüs ağrısına yol açabilir ve yanlışlıkla infarktüs yenilemesi ya da anjina olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte ağrının keskinliği, duruş ve solunum ile ilişkili olması ayırt edici bir özelliktir. Tanı perikardiyal sürtünme sesi ile doğrulanır. Ağrı rahatsız edici nitelikteyse i.v. yüksek doz aspirin (1000mg/24 saat) ya da NSAİİ'lerle tedavi edilebilir. Özellikle antitrombin tedavisiyle bağlantılı seyrek bir komplikasyon olarak kanamalı effüzyon ve kalp tamponadı gelişebilir. Sürekli kullanılmasını gerektiren bir durum yoksa, antitrombin tedavi kesilmelidir.

Geç ventriküler aritmiler: İlk 24-48 saat içinde VT-VF gelişmesi, zaman içinde tekrar aritmi gelişme riski açısından zayıf bir tahmin göstergesidir. Daha sonra gelişen aritmilerin tekrar etme olasılığı vardır ve bunlar ani ölüm riskinde artış ile bağlantılıdır (114). Ventriküler taşiaritmi gelişen hastalarda kalp yetersizliğini tedavi etmek ve miyokardiyal

iskemiye araştırmak ve gidermek için agresif davranılmalıdır. VF ya da polimorfik VT gelişmesi durumunda ani ölüm riskini azaltmak için, uygun hastalara miyokardiyal revaskülarizasyon işlemi yapılmalıdır.

Çok merkezli ileriye dönük birkaç klinik çalışmada, önceki infarktüse bağlı LV işlev bozukluğu (EF <%40) bulunan yüksek risk altındaki hastalara implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör (ICD) tedavisiyle sağkalımın düzeltilebileceği gösterilmiştir. Geleneksel antiaritmik ilaç tedavisi ile karşılaştırıldığında, ICD tedavisinin incelenen risk grubuna bağlı olarak %23 ila %55 arasında mortalite azalması ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla hemodinamik açıdan stabil olmayan süregen vntriküler taşikardi (VT) ile başvuran ya da ilk 24-48 saatlik süre dışında gelişen ventriküler fibrilasyon (VF) nedeniyle resüsitasyon uygulanan ve anlamlı LV işlev bozukluğu bulunan hastalarda mortalitenin azaltılmasında birinci tedavi ICD'dir (115). Hemodinamik dengesizliğin eşlik etmediği süregen monomorfik VT bulunan hastalarda, her zaman değilse bile çoğu zaman ani ölüm riski düşüktür (yılda %2). Ataklar görece seyrekse, ilaç tedavisinin etkisiz olması ya da istenmeyen komplikasyonlara yol açması gibi olasılıklardan kaçınmak için, başlangıçta en uygun tedavi tek başına ICD olabilir. Bu bağlamda, LV işlevi normal ya da normale yakın olan hastalarda yineleyen süregen VT tedavisinde en akla uygun yaklaşım ICD yerleştirilmesi olabilir.

Hemodinamik dengesizlikle bağlantılı olmadığı sürece, süregen olmayan asemptomatik VT'nin baskılanmasıyla yaşamın uzatılabileceğine işaret eden herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Süregen olmayan semptomatik VT'nin beta adrenerjik blokörlere yanıt vermediği durumlarda en uygun ilaç sotalol ya da amiodoron olacaktır. Randomize klinik çalışmalarda, yaşamı tehdit edici nitelikte ventriküler aritmilerin ya da ani ölümün önlenmesinde beta blokörler dışında antiaritmik ilaçların etkisi gösterilememiştir ve birincil tedavi yaklaşımı olarak bu ilaçlar kullanılmamalıdır.

İnfarktüs Sonrası Anjina ve İskemi: Erken postinfarktüs evresinde başarılı bir fibrinoliz ya da PKG ardından anjina ya da yineleyen iskemi ya da yeniden infarktüs oluşumu acil olarak (tekrar) koroner anjiyografi ve endikasyonu varsa (tekrar) PKG ya da KABC uygulaması açısından mutlak endikasyon oluşturmaktadır. Birçok çalışmanın analizlerinde infarkt ilişkili damarın açık olmasının uzun dönemde olumlu sonlanım açısından iyi bir gösterge olmasına karşın, tek başına damar açıklığını sağlamak amacıyla geç evrede PKG uygulamasının yararı gösterilememiştir.

2.4. TROMBOSİTLER

Trombositler megakaryositlerden oluşur. Normal kanda 150.000-450.000/uL trombosit bulunur. Trombosit oluşumunun en önemli belirleyicisi karaciğerden sentezlenen trombopoetindir (TPO). Trombopoetin sentezi inflamasyon ve özellikle IL-6 ile artar. Eğer kanda trombosit düzeyi düşmeye başlarsa, sentezi uyarmak için TPO düzeyi yükselir. Trombositlerin kan dolaşımındaki ömrü yaklaşık 7-10 gündür. Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel bir rol oynar. Dolaşımdaki trombositlerin üçte biri dalakta bulunur ve bu sayı dalak boyutu ile orantılı olarak değişir. Trombositler fizyolojik olarak aktiftir ancak çekirdekleri olmadığı için yeni protein sentez etme kapasiteleri sınırlıdır. Wright-Giemsa ile boyanmış yaymada küçük, ovoid veya yuvarlak, gri-mavi sitoplazmalı, mor-kırmızı granüller içeren hücrelerdir. Normalde $7,06 \pm 4,85 \mu\text{m}^3$ hacminde, $3,6 \pm 0,7 \mu\text{m}$ çapında ve $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ kalınlıktadır. Trombosit boyutları kişiden kişiye değişebildiği gibi çeşitli hastalıklarda küçük veya büyük trombositlere rastlanabilir (116)

Trombositler 4 farklı granül içerir; alfa granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlar. Trombositlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolasıma verirler. Nükleus ve DNA içermemelerine karşın, bir hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (117). Membran fosfolipidleri prostoglandin (PG) ve tromboksan A2 (TxA2) sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller adenosin difosfat (ADP) substratları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki alfa granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör- 4, beta tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir.

Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (117). Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonudur. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli rol oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve Von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden

biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir. istirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel degisiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin sekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bagli fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir. Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI2 gibi endotelial vazodilatatör faktörleri ve nitrit oksit (NO) gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (118). Adezyon gerçekleştiginde trombositler sismeye baslar ve yüzeyi düzensiz hal alır. Kontraktılproteinlerin güçlü bir sekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA2, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (116).

2.4.1 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Son yıllarda OTH, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (120,121). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeniyle genel popülasyonda OTH, artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çesitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (122). Koroner arter hastalığı, kararsız anjina, renal arter stenozu, akut iskemik inme ve gebeliğe bagli hipertansiyon, hiperfonksiyonel plateletlerle ve trombomegali ile ilişkilidir. Trombosit hacmi sadece aterosklerozda degil, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, son dönem böbrek yetmezligi ve obesite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (122). Ayrıca artmış OTH, AMI sonrası kötü prognozun ve balon angioplasti sonrası restenozun habercisidir. AKS ile başvuran hastalarda OTH ile yapılan bir çalışmada AMİ'de OTH yüksekliği, ölüm ve rekürren vasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (17,123). Güncel bazı çalışmalarda, STEMI hastalarında yüksek OTH düzeyleri ile fibrinolitik tedavi sonrası yetersiz miyokardiyal perfüzyon ilişkisi saptanmıştır (17, 124,126,127)

Artmış OTH, daha büyük platelet hacmini gösterir. Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, platelet fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, trombosit büyüklüğüne bağlıdır. Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir (128). Büyük trombositler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (128). Hemostazın sağlanmasında küçük trombositlerden daha etkilidirler. Daha büyük trombositlerin daha aktif olması, büyük

trombositlerin daha fazla miktarda tromboksan A2 üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (129). Trombosit hacmi artmış agregasyon, artmış TxA2 sentezi, artmış serotonin, platelet faktör-4 ve alfa tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi trombosit aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir (128). OTH, trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan GP Ib ve GPIIb-IIIa reseptör ekspresyonu ile de ilişkilidir. Daha büyük trombositlerde daha fazla fibrinojen reseptörünün varlığı, daha fazla aktivasyon ve artmış trombus gelişme riskini gösterir (129).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE METOD

Retrospektif veri analizi yöntemi ile yapılan bu çalışmada, Haziran 2006 ve Mayıs 2010 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde ST elevasyonlu miyokart infarktüsü tanısı ile takip edilen ve göğüs ağrısının ilk 12 saatinde fibrinolitik tedavi alan 232 hasta incelendi. Hekimin tercihi ile 118 hastaya streptokinaz, 114 hastaya rekombinan doku tipi plazminojen aktivatörü uygulandı. Fibrinolitik tedavi öncesinde alınan kan örneklerinde ortalama trombosit hacmi (OTH) ölçüldü. Her hastaya tedavi başarısını değerlendirmek için, fibrinolitik tedavi başlanmasından 60 ila 90 dakika sonra elektrokardiyografi kaydı alındı.. Herhangi bir nedenle ilk 24 saat içerisinde taburcu edilenler ve tam doz fibrinolitik tedavi uygulanamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri mevcut hastane kayıtlarından elde edildi.

ST elevasyonlu miyokart infarktüsü tanısı; 30 dakikayı aşan tipik göğüs ağrısı ve on iki kanallı elektrokardiyogramda birbirini takip eden en az iki derivasyonda ST segment yükselmesi varlığında konuldu.

Intravenöz fibrinolitik tedavi olarak, 118 hastaya streptokinaz (1.5 milyon U/60 dakika) ve 114 hastaya rekombinan doku tipi plazminojen aktivatörü (15 mg bolus takiben 0.75 mg/kg 30 dakika ve 0.5/mg/kg 60 dakika infüzyon) verildi. Hastalar arası streptokinaz ya da rekombinan doku tipi plazminojen aktivatörü seçimi tedaviye başlayan klinisyenin tercihinine göre belirlendi. Buna ek olarak, bütün hastalara günlük 300 mg aspirin, 300 mg yükleme dozunu takiben günlük 75 mg klopidogrel ve kiloya göre enoksaparin tedavisi, böbrek ve karaciğer fonksiyonları göz önüne alınarak verildi.

Fibrinolitik tedavi başarısının invazif olmayan yöntemlerle saptanmasında gösterge olarak, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2008 yılında yayınlanan Israrcı ST-Segment Yükselmesi Bulunan Hastalarda Akut Miyokart İnfarktüsü Tedavisi Klavuzundaki (130) öneriler doğrultusunda, fibrinolitik tedavinin başlatılmasından önce alınan elektrokardiyografide ST segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonun değerlendirilip; fibrinolitik tedavi başlanmasından 60-90 dakika sonra alınan elektrokardiyografi kaydında ST segment yükselmesinin en yüksek olduğu bu derivasyondaki ST segmentindeki gerilemenin %50'nin üzerinde olması temel alındı.

3.1 Ortalama Trombosit Hacminin Ölçülmesi

Ortalama trombosit hacmi fibrinolitik tedavi başlanmadan alınan tam kan örneklerinden yapılan analiz ile ölçüldü. Bunun için, her hastadan ortalama 5 cc periferel venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplere alındı ve ölçüm Beckmann Coulter LH 780 hematoloji analizatörü ile yapıldı.

3.2 Biyokimyasal parametrelerin ölçümü:

Plazma glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolestreol ve trigliserit düzeyleri, koroner yoğun bakıma yatışından itibaren ilk 24 saat içinde alınan periferel venöz kan örneklerinden yapılan analiz ile tespit edildi.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. ST rezolüsyon düzeyleri yönünden olguları ayırt etmede OTH'nin istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde en iyi kesim noktası Youden İndeks kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif olabilirlik oranları hesaplandı. ST Rezolüsyon düzeyinin %50'den az olmasını ön görmede en fazla etkili olan risk faktörü/faktörlerini tespit etmek amacıyla Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BEŞİNCİ BÖLÜM

BULGULAR

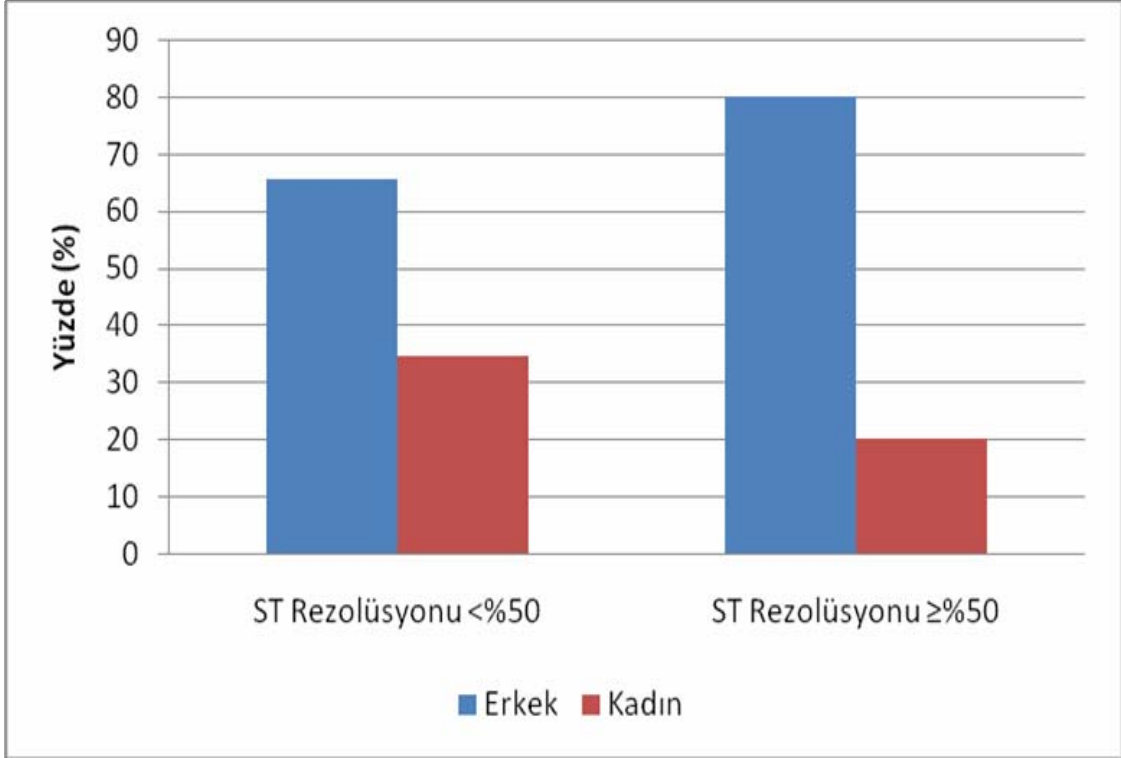
Çalışmaya toplam 232 ST-segment elevasyonlu miyokart infarktüsü ile başvuran hasta dahil edildi. Bu hastalar, fibrinolitik tedavi başlanmadan önce ve başlanmasından 60 ila 90 dakika sonra alınan elektrokardiyografi kayıtlarının değerlendirmesi ile %50 ve daha fazla ST-segment rezolüsyonu gösterenler ve %50'den az ST-segment rezolüsyonu gösterenler olarak gruplandırıldı. ST-segment rezolüsyonu %50 ve üzerinde ise yeterli, %50'den az ise yetersiz rezolüsyon olarak değerlendirildi. Yetersiz rezolüsyon gözlenen grupta (27 kadın/51 erkek; ortalama yaş: 65 ± 11.4 yıl) ve yeterli rezolüsyon gösteren grupta (31 kadın/123 erkek; ortalama yaş: 58 ± 12.3 yıl) alındı. %50'den fazla ST-segment rezolüsyonu gözlenen gruptaki yaş ortalamasının, %50'den az ST-segment rezolüsyonu gözlenen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar cinsiyetleri açısından incelendiğinde (Şekil-5.1), yetersiz rezolüsyon gözlenen grupta kadın cinsiyetin anlamlı ölçüde daha fazla olduğu görüldü ($p:0.016$). Yapılan analizde sigara kullanma öyküsü olan hastalarda yeterli rezolüsyon sıklığının (Şekil-5.2) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlemlendi ($p:0.008$). Ayrıca yeterli rezolüsyon görülen hastalarda hipertansiyon öyküsü anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0.006$).

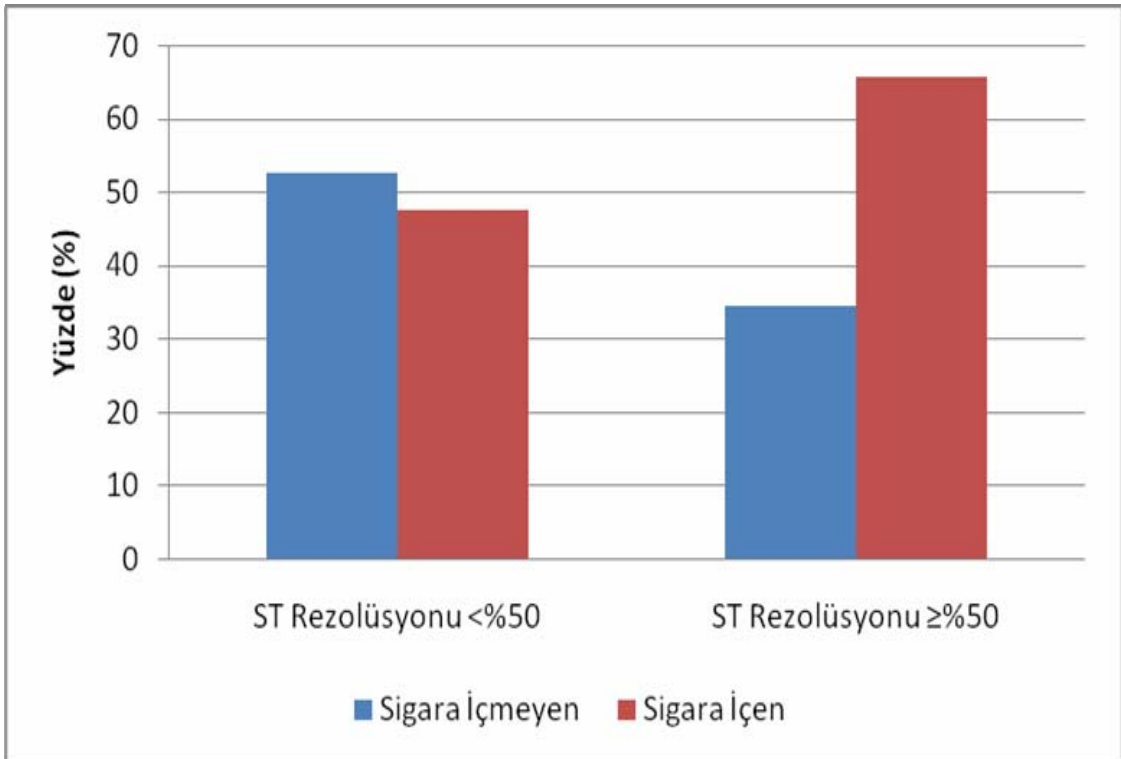
Her iki grup arasında VKİ (vücut kitle indeksi) ve diyabet sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Çalışmaya alınan hastaların temel karakteristik özellikleri tablo-5.1 'de özetlenmiştir.

Tablo-5.1. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	ST Rezolüsyonu <0,5 (n=78)	ST Rezolüsyonu ≥0,5 (n=154)	<i>p-değeri</i>
Yaş	65,0±11,4	58,7±12,3	<0,001
Cinsiyet			0,016
Erkek	51 (%65,4)	123 (%79,9)	
Kadın	27 (%34,6)	31 (%20,1)	
VKİ	24,6±3,0	24,3±3,1	0,625
Sigara Öyküsü	37 (%47,4)	101 (%65,6)	0,008
DM Öyküsü	23 (%29,5)	36 (%23,4)	0,313
HT Öyküsü	42 (%53,8)	54 (%35,1)	0,006



Şekil 5.1. Cinsiyete Göre ST-segment Rezolüsyonu İlişkisi



Şekil-5.2. Sigara Kullanma Öyküsüne Göre ST-Segment Rezolüsyonu İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen hastalar lipid profilleri açısından incelendiğinde, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların lipid profilleri tablo-5.2 'de özetlenmiştir.

Tablo-5.2. ST-segment Rezolüsyon Gruplarına Göre Olguların Lipid Profilleri

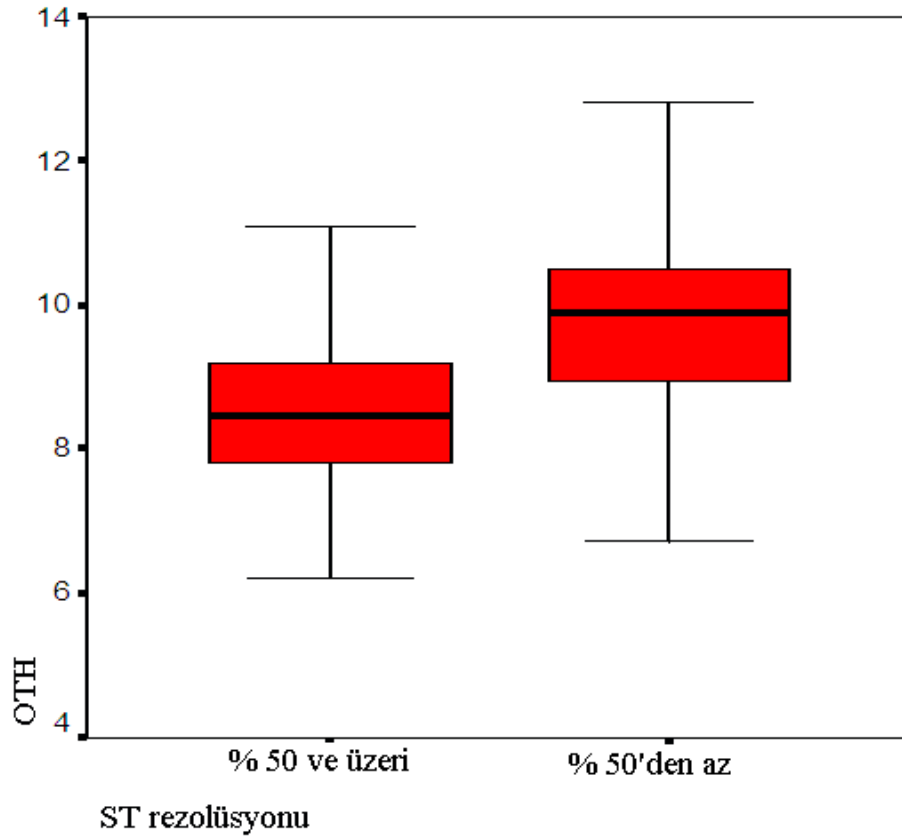
Değişkenler	ST Rezolüsyonu <0,5	ST Rezolüsyonu ≥0,5	p-değeri
Total Kolesterol	182,3±49,1	194,3±48,2	0,079
Trigliserid	144 (42-688)	144 (36-1245)	0,607
LDL	110,3±40,6	117,7±39,0	0,183
HDL	35 (18-128)	36,5 (22-171)	0,369

Çalışmamızda hastalar hematolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Başvuru anındaki ortalama trombosit hacmi (OTH), %50'den az ST-segment rezolüsyonu gözlenen grupta, %50 ve daha fazla ST-segment rezolüsyonu gösteren gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p < 0.001$). Yetersiz rezolüsyon gözlenen grupta OTH ortalaması (9.9 ± 1.3 fl) iken yeterli rezolüsyon gözlenen grupta OTH ortalaması (8.5 ± 1.1 fl) olarak bulundu. Başvuru anındaki OTH'si yüksek STEMI hastalarında, yetersiz ST-segment rezolüsyonu daha sık gözlemlendi (Şekil-5.3).

Ayrıca yeterli rezolüsyon görülen hastalarda başvuru hematokrit düzeyi anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0.01$). Bunun yanında, her iki grup arasında başvuru trombosit ve beyaz küre sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Çalışmaya alınan hastaların hematolojik parametreler açısından özellikleri tablo-5.3 'de özetlenmiştir.

Tablo-5.3. ST-segment Rezolüsyonu Gruplarına Göre Olguların Laboratuar Ölçümleri

Değişkenler	ST Rezolüsyonu <0.5	ST Rezolüsyonu \geq 0.5	<i>p</i> -değeri
OTH	9,9 (6,7-12,8)	8,5 (6,2-12,0)	<0,001
PLT X 1000	250 (35-567)	245 (33-454)	0,649
Beyaz Küre	11150 (3900-88000)	11400 (2620-111000)	0,454
Hematokrit	40,6 \pm 5,2	42,4 \pm 4,9	0,010



Şekil-5.3. ST-segment Rezolüsyonu Gruplarına Göre Olguların OTH Düzeyleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların diğer klinik verileri incelenmiştir. İnfarkt ilişkili arter açısından karşılaştırıldığında (Şekil-5.4) yeterli ST-segment rezolüsyonu, Cx arter tutulumunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla saptandı (p:0.012). Buna karşılık, LAD arter tutulumu olan hastalarda yetersiz rezolüsyon daha fazla gözlemlendi (p:0.002). Ayrıca çalışmaya alınan hastalar başvuru MI lokalizasyonu olarak, anterior MI ve non-anterior MI olarak gruplandırıldı. Anterior MI ile başvuran grupta yetersiz ST-segment rezolüsyonu sıklığının non-anterior MI grubuna göre belirgin derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p:0.004).

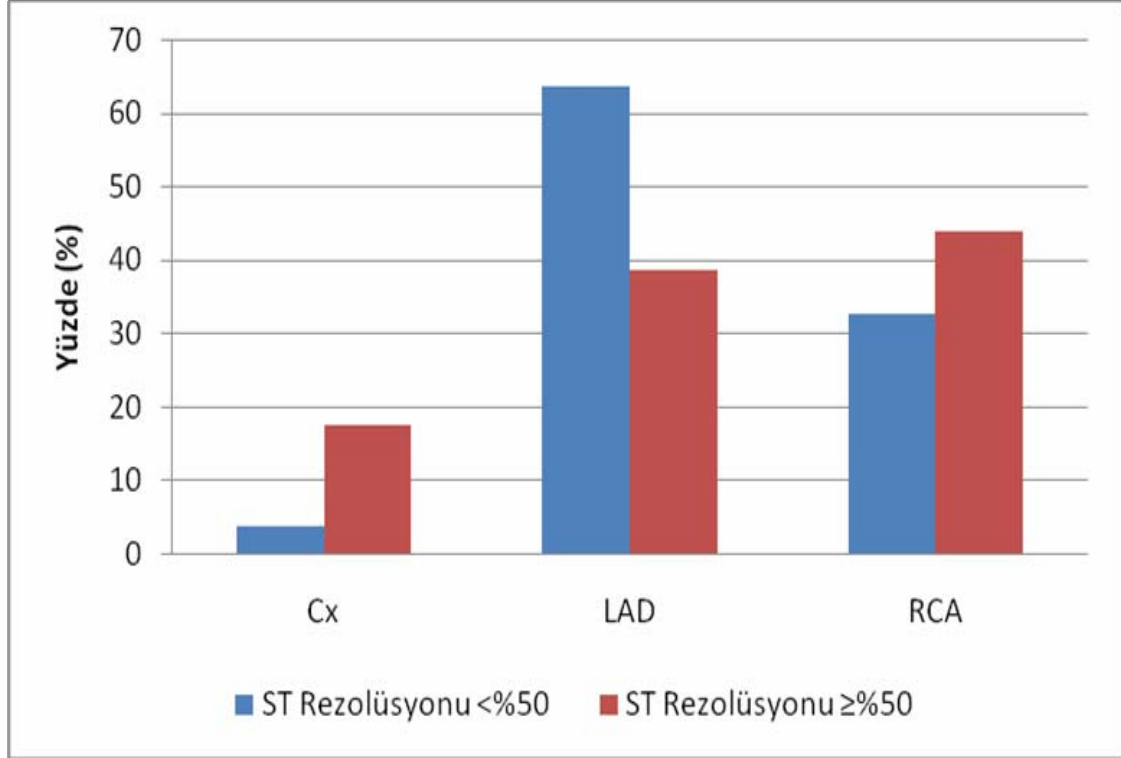
Çalışmaya dahil edilen hastaların, hastanede takip edildikleri süre boyunca tüm nedenlere bağlı ölümü hastane içi mortalite olarak alındı. Bu durum iki grup arasında karşılaştırıldığında yetersiz ST-segment rezolüsyonu olan grupta hastane içi mortalite daha sık saptandı (p.0.002). Çalışmamızda, yetersiz ST-segment rezolüsyon grubunda 11 (%11.4) ve yeterli ST-segment rezolüsyon grubunda 5 (%3.2) olmak üzere toplam 16 hastada tüm nedenlere bağlı hastane içi ölüm gözlemlendi.

Bunun yanında, her iki grup arasında tıkalı damar sayısı, infarkt lokalizasyonu, infarkt ilişkili damarda trombüs varlığı ve verilen fibrinolitik ajan açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil-5.5). Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri tablo-5.4 'de gösterilmiştir.

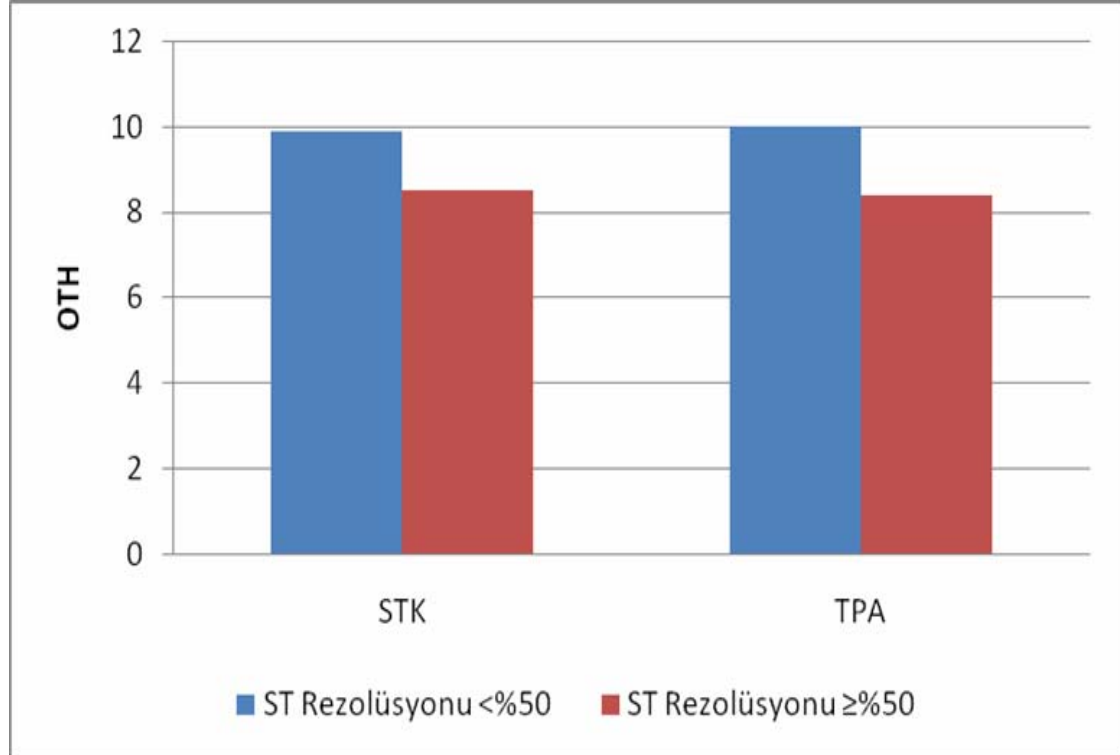
Tablo-5.4. ST-segment Rezolüsyonu Düzeylerine Göre Olguların Diğer Klinik Özellikleri

Değişkenler	ST Rezolüsyonu <0,5	ST Rezolüsyonu ≥0,5	p-değeri
Tıkalı Damar Sayısı	2 (1-3)	2 (1-3)	0,629
İnfarkt İlişkili Lokalizasyon			0,192
<i>Distal</i>	6 (%10,9)	16 (%12,2)	
<i>Medial</i>	16 (%29,1)	55 (%42,0)	
<i>Proksimal</i>	33 (%60,0)	60 (%45,8)	
İnfarkt İlişkili Arter			0,002
<i>Cx</i>	2 (%3,6) ^a	23 (%17,4) ^a	
<i>LAD</i>	35 (%63,6) ^b	51 (%38,6) ^b	
<i>RCA</i>	18 (%32,7)	58 (%43,9)	
Trombüs			0,094
<i>Yok</i>	34 (%63,0)	97 (%75,2)	
<i>Var</i>	20 (%37,0)	32 (%24,8)	
Trombolitik Ajan			0,355
<i>STK</i>	43 (%55,1)	75 (%48,7)	
<i>TPA</i>	35 (%44,9)	79 (%51,3)	
MI Lokalizasyonu			0,004
<i>Anterior</i>	46 (%59,0)	60 (%39,0)	
<i>Non-anterior</i>	32 (%41,0)	94 (%61,0)	
Mortalite	11 (%14,1)	5 (%3,2)	0,002

a p=0,012; b p=0,002.



Şekil-5.4. İnfarkt ilişkili Artere Göre ST-Segment Rezolüsyonu İlişkisi



Şekil-5.5. ST-segment Rezolüsyonu Gruplarına Göre Verilen Trombolitik Ajan Açısından Olguların OTH Düzeyleri

Olguların OTH düzeyine göre alt grup analizleri yapıldığında, cinsiyet, tedaviye başlama zamanı, verilen trombolitik ajan ve MI lokalizasyonundan bağımsız olarak her grupta yüksek OTH düzeyleri, yetersiz ST-segment rezolüsyonu ile istatistiksel açıdan ilişkili saptandı (Tablo-5.5). Tek değişkenli analizde, STEMI hastalarında başvuru OTH düzeyleri elektrokardiyografide ST segment rezolüsyonunun bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu.

Tablo-5.5. Bazı Alt Gruplar İçerisinde ST-segment Rezolüsyon Düzeylerine Göre Olguların OTH Düzeyleri

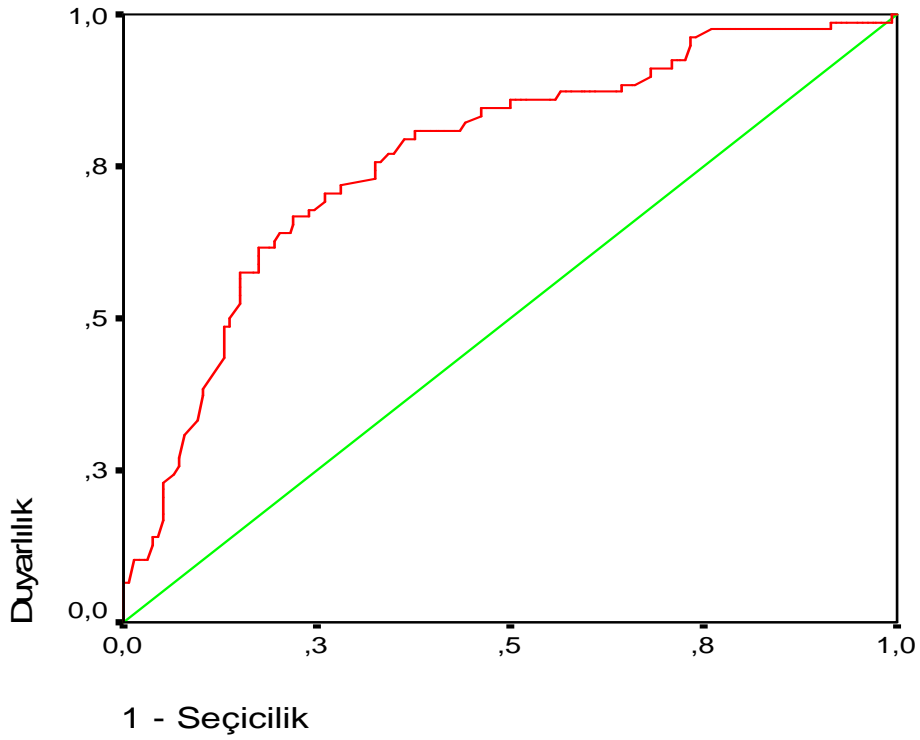
Değişkenler	ST Rezolüsyonu <0.5	ST Rezolüsyonu ≥0.5	p-değeri
Cinsiyet			
<i>Erkek</i>	9,7 (7,3-12,6)	8,4 (6,2-11,9)	<0,001
<i>Kadın</i>	10,0 (6,7-12,8)	8,8 (7,0-12,0)	0,005
Tedaviye Başlama Zamanı			
<i>≤ 3 Saat</i>	9,5 (6,7-12,6)	8,4 (6,2-12,0)	<0,001
<i>> 3 Saat</i>	10,0 (7,9-12,8)	8,5 (7,1-11,8)	<0,001
Fibrinolitik Ajan			
<i>STK</i>	9,9 (6,7-12,5)	8,5 (7,0-11,8)	<0,001
<i>TPA</i>	10,0 (7,3-12,8)	8,4 (6,2-12,0)	<0,001
MI Lokalizasyonu			
<i>Anterior</i>	9,9 (6,7-12,6)	8,4 (6,2-11,7)	<0,001
<i>Non-anterior</i>	9,8 (7,9-12,8)	8,5 (7,0-12,0)	<0,001

Yapılan çoklu değişkenli analizde, STEMI hastalarında başvuru anındaki OTH düzeyleri, fibrinolitik tedavi sonrası elektrokardiyografide ST segment rezolüsyonunu öngördürmede bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı. Bu durumun, hipertansiyon öyküsü, trombus varlığı ve anterior infarkt lokalizasyonundan etkilendiği saptandı.

Yapılan ROC analizinde, OTH değerinin yetersiz ST segment rezolüsyonunu öngördürmede en iyi kesim değeri 9.31 fl, ROC eğrisi altında kalan alan 0.766, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %66.7 ve %77.9 olarak hesaplanmıştır.

Tablo-5.6. ST Rezolüsyonunu Tahmin Etmede OTH'ye Ait ROC Eğrisi Altında Kalan Alan Hesaplamaları, En İyi Kesim Noktası ve Tanısal Performans Göstergeleri

Göstergeler	OTH
Eğri Altında Kalan Alan (%95 Güven Aralığı)	0,766 (0,701-0,831)
En İyi Kesim Noktası	9,31
Duyarlılık	52/78 (%66,7)
Seçicilik	120/154 (%77,9)
Pozitif Tahmini Değer	52/86 (%60,5)
Negatif Tahmini Değer	120/146 (%82,2)

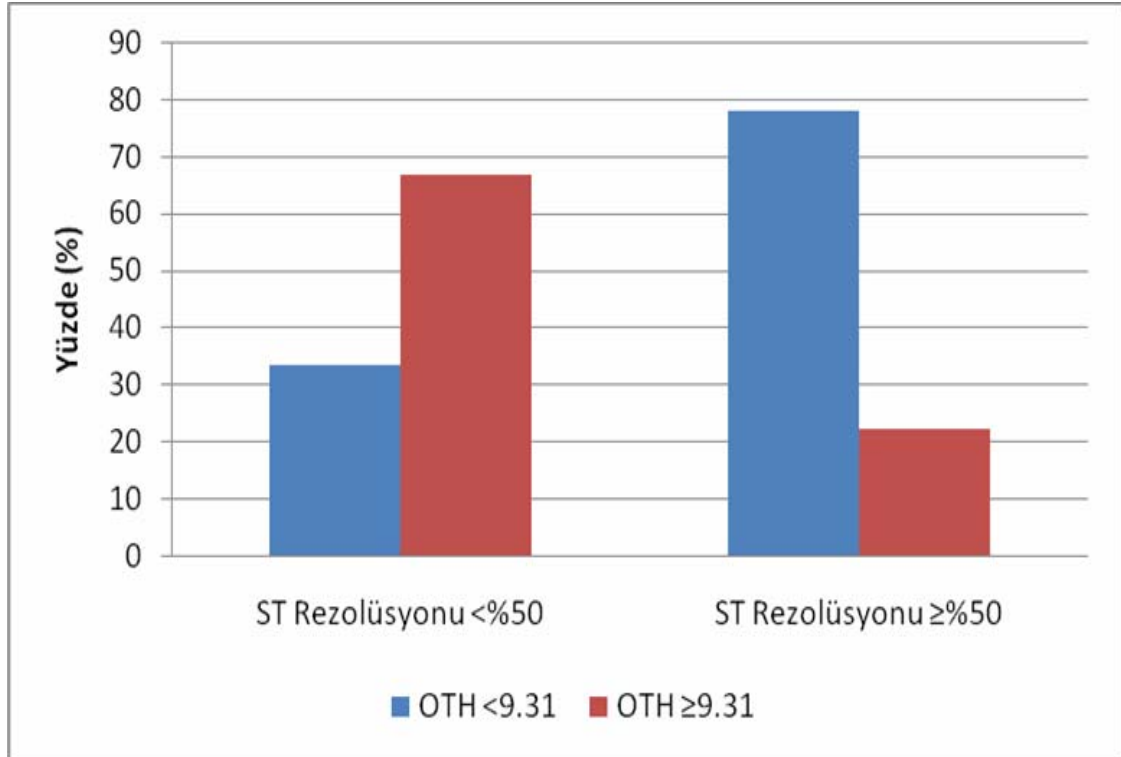


Şekil-5.6. ST Rezolüsyonunu Tahmin Etmede OTH'ye Ait ROC Eğrisi

ROC analizinde hesaplanan OTH değerinin yetersiz ST segment rezolüsyonunu öngördürmede en iyi kesim değerine göre olguların dağılımı tablo-5.8 de özetlenmiştir. En iyi OTH kesim değerine göre olguların ST-segment rezolüsyonu açısından karşılaştırılması şekil-5.7'de gösterilmiştir.

Tablo-5.7. ST Rezolüsyon Gruplarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	ST Rezolüsyonu <0,5	ST Rezolüsyonu ≥0,5	<i>p</i> -değeri
OTH	9,9 (6,7-12,8)	8,5 (6,2-12,0)	<0,001
OTH düzeyleri			<0,001
<9.31	26 (%33,3)	120 (%77,9)	
≥9.31	52 (%66,7)	34 (%22,1)	



Şekil-5.7. OTH Değerinin Yetersiz ST segment Rezolüsyonunu Öngördürmede En İyi Kesim Değerine Göre Olguların ST-segment Rezolüsyonu Açısından Karşılaştırılması

ROC analizinde hesaplanan OTH değerinin yetersiz ST segment rezolüsyonunu öngördürmede en iyi kesim değerine göre hastalar gruplandırıldığında, OTH 9.31 fl'nin altında olan grupta yaş ortalaması OTH 9.31 fl'nin üzerinde olan gruba göre anlamlı ölçüde daha düşük bulundu ($58,9 \pm 12,6$ ve $58,9 \pm 12,6$ $p:0.002$). Aynı şekilde OTH 9.31 fl'nin altında olan grupta erkek cinsiyetin kadın cinsiyetle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha fazla olduğu görüldü ($p:0.019$). Ayrıca VKİ ortalaması OTH değeri 9.31 fl'nin altında olan grupta istatistiksel olarak daha düşük saptandı. ($24,0 \pm 2,7$ ve $25,0 \pm 3,5$ $p:0,029$). Buna karşın sigara,

DM ve HT öyküsü açısından yapılan değerlendirmede her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

ROC analizinde hesaplanan OTH değerinin yetersiz ST segment rezolüsyonunu öngördürmede en iyi kesim değerine göre hastaların bazal karakteristik özelliklerinin dağılımı tablo-5.9' da özetlenmiştir.

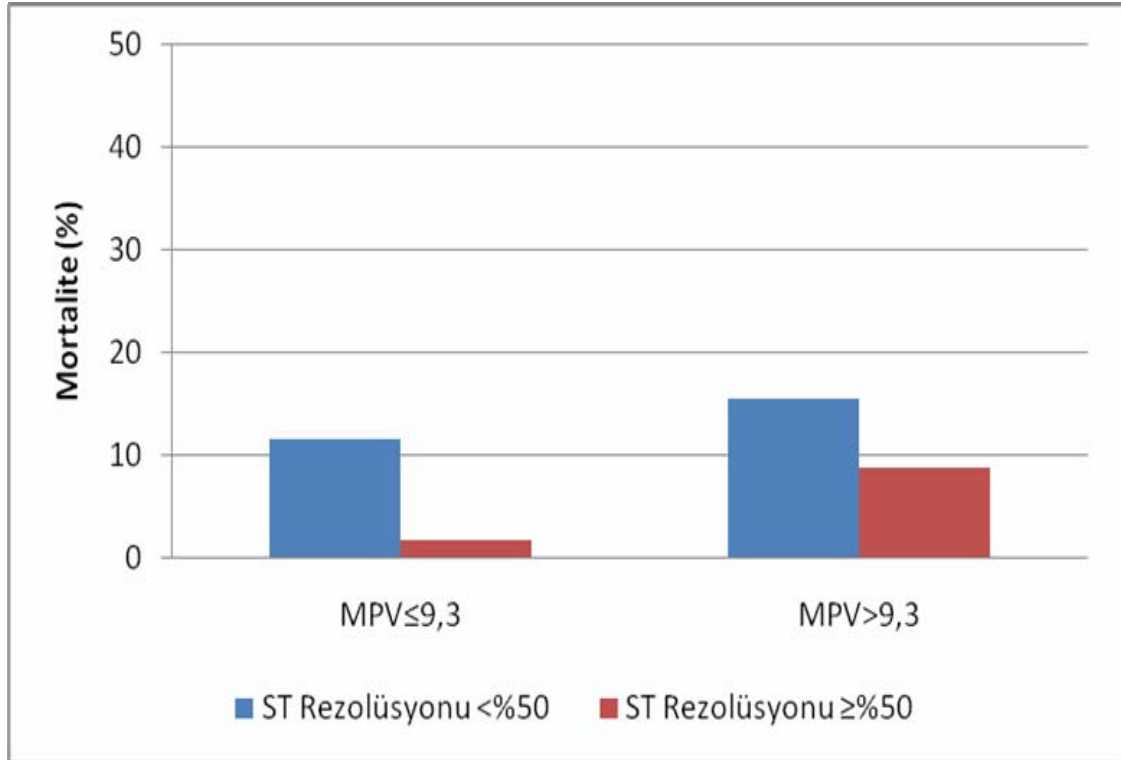
Tablo-5.8. OTH Değerinin Yetersiz ST-segment Rezolüsyonunu Öngördürmede En İyi Kesim Değerine Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	OTH <9.31 (n=146)	OTH ≥9.31 (n=85)	p-değeri
Yaş	58,9±12,6	64,0±11,3	0,002
Cinsiyet			0,019
<i>Erkek</i>	117 (%80,1)	57 (%66,3)	
<i>Kadın</i>	29 (%19,9)	29 (%33,7)	
VKİ	24,0±2,7	25,0±3,5	0,029
Sigara	90 (%61,6)	48 (%55,8)	0,382
Öyküsü			
DM Öyküsü	35 (%24,0)	24 (%27,9)	0,506
HT Öyküsü	59 (%40,4)	37 (%43,0)	0,696

Çalışmamızda hastalar tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite ve OTH değeri açısından karşılaştırılmıştır. OTH 9.31 fl'nin altında olan hasta grubunda yetersiz rezolüsyon gözlenenlerde 3 (%11.5) ve yeterli rezolüsyon gözlenenlerde 2 (%1.7) olmak üzere toplam 5 hastada hastane içi mortalite izlendi. OTH 9.31 fl'nin üzerinde olan gruba bakıldığında yetersiz rezolüsyon gözlenenlerde 8 (%15.4) ve yeterli rezolüsyon gözlenenlerde 3 (%8.8) olmak üzere toplam 11 hastada hastane içi mortalite saptandı. (Şekil-5.8). OTH Düzeyleri içerisinde ST-segment rezolüsyon düzeylerine göre olguların mortalite oranları tablo-5.10 'da özetlenmiştir.

Tablo-5.9. OTH Düzeyleri İçerisinde ST Rezolüsyon Düzeylerine Göre Olguların Mortalite Oranları

Değişkenler	ST Rezolüsyonu <0,5	ST Rezolüsyonu ≥0,5	<i>p</i> -değeri
OTH<9.31			0,040
<i>Hayatta</i>	23 (%88,5)	118 (%98,3)	
<i>Ölüm</i>	3 (%11,5)	2 (%1,7)	
OTH≥9.31			0,515
<i>Hayatta</i>	44 (%84,6)	31 (%91,2)	
<i>Ölüm</i>	8 (%15,4)	3 (%8,8)	



Şekil-5.8. OTH Değerinin Yetersiz ST-segment Rezolüsyonunu Öngördürmede En İyi Kesim Değerine Göre Olguların Mortalite Dağılımları

ALTINCI BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu çalışmada STEMI ile başvuran hastalarda, başvuru OTH düzeyi ile fibrinolitik tedavi sonrası ST-segment rezolüsyonu arasındaki ilişki araştırıldı. Daha önceki çalışmalarda STEMI hastalarında başvuru OTH düzeyi ile anjiyografik reperfüzyon karşılaştırılmıştı (7,124,132,133). Çalışmamızda STEMI hastalarında başvuru OTH düzeylerinin reperfüzyonun elektrokardiyografik bulgularını anlamlı derecede etkileyen bir parametre olduğu ilk kez gösterildi.

Ateroskleroz ve onun komplikasyonu olan akut miyokart infarktüsü halen dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Akut MI patogenezinde en önemli nokta aterosklerotik plak rüptürü ve trombojenik olayın başlamasıdır. İntrakoronar trombusun oluşması ve ilerlemesi için dolaşımdaki trombositlerin aktivitesi önemlidir (135). Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivitesini belirleyen bir parametredir. OTH değeri ne kadar yüksekse, trombositler hemostatik olarak o kadar aktiftir. Çalışmalarda yüksek OTH düzeyleri ile akut koroner sendrom, stroke ve stent restenozu ilişkisi ortaya konmuştur (136,137). Bunun yanında birçok klinik çalışmada, akut miyokart infarktüsü ile başvuran hastalarda yüksek OTH düzeylerinin mortalite ve yetersiz reperfüzyon sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (7,133).

Akut miyokart infarktüsünde en önemli nokta, erken dönemde reperfüzyonu maksimal düzeyde sağlamak ve bunu sürdürülebilmektir. Bunun için hangi reperfüzyon stratejisinin tercih edileceği oldukça önemli olup fibrinolitik tedavi ve direkt PKG tedavisi arasında hızlıca karar verilmeli ve reperfüzyon işleminin başarısı takipte dikkatlice değerlendirilmelidir.

Akut miyokard infarktüsünde reperfüzyon tedavisi sonrası ST segment rezolüsyonu reperfüzyon başarısını ve prognozu değerlendirmede önemli ve basit bir öngörüdür (3.4). Birçok çalışmada erken dönemde yeterli ST-segment rezolüsyonunun, infarkt ile ilişkili arterde daha yüksek oranda açıklık (138) daha küçük infarkt alanı (139,141), daha iyi sol ventrikül fonksiyonu (139,140), ve daha düşük mortalite oranları (138,140) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fibrinolitik tedavi sonrası infarktten sorumlu arterin açıklığı sağlansa bile miyokard reperfüzyonu yeterli olmayabilir (141). Uygulanan reperfüzyon tedavisi sonrası ST segment rezolüsyonu doku seviyesindeki perfüzyonun bir göstergesidir (138).

Bizim çalışmamızda, fibrinolitik tedavi sonrası %50'den daha az ST-segment rezolüsyonu gözlenen grupta OTH düzeyleri, %50 ve daha fazla ST-segment rezolüsyonu gözlenen gruba göre belirgin olarak yüksek saptandı. Bu bulgular, fibrinolitik tedavi sonrası ST-segment rezolüsyonunu öngördürmede, başvuru anındaki ortalama trombosit hacmi değerinin önemli bir göstergesi olduğunu düşündürebilir.

Başvuru OTH düzeyinin birincil PKG ile tedavi edilen hastalarda infarkt ilişkili arter açıklığını ve buna bağlı olarak yardımcı tedavi ihtiyacını öngördüren bir gösterge olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (131). Benzer şekilde Yaşar ve ark STEMI ile başvuran hastalarda başvuru anındaki OTH değeri ile fibrinolitik tedavi sonrası infarkt ilişkili arter TIMI akımını karşılaştırmış, başvuru yüksek OTH'nin fibrinolitik tedavi sonrası infarkt ilişkili arterde yetersiz TIMI akım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (124). Pereg ve ark yaptığı güncel bir çalışmada, fibrinolitik tedavi yetersiz miyokart perfüzyonu ile sonuçlanan STEMI hastalarında başarılı reperfüzyon sağlananlara göre OTH düzeyi belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (132).

Akut miyokart infarktüsünde yüksek OTH düzeylerinin, ölüm ve MI tekrarlama açısından bir risk faktörü olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (134, 137). Huczek ve ark. birincil PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında başvuru OTH düzeylerinin anjiyografik reperfüzyonu ve altı aylık mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (7). Bizim çalışmamızda tüm nedenlere bağlı hastane içi ölüm ile başvuru OTH düzeyleri karşılaştırılmış, yüksek OTH düzeylerinde hastane içi mortalite sıklığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir. Bunun nedeni, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısalığı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda dahil olduğu güncel birçok çalışma intravasküler platelet aktivasyonunun fibrinolizis sonrası yetersiz reperfüzyona yol açtığını doğrulamaktadır. Gurbel ve ark yüksek p-selectin ve platelet endotel adezyon molekülü-1 seviyelerinin, akut miyokart infarktüsü geçiren hastalarda yetersiz reperfüzyon ile ilişkisini ortaya koymuştur (134). Bizim çalışmamızda, platelet aktivasyonunu gösteren bir parametre olan OTH düzeyi, yetersiz elektrokardiyografik reperfüzyon gösteren grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmede, elektrokardiyografik olarak ST-segment rezolüsyonunun tespiti anjiyografide epikardiyal akımın değerlendirmesinden daha değerli bir parametre olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (129). Buna bağlı olarak, çalışmamızın sonuçlarında değerlendirildiğinde; aktive plateletlerin miyokardiyal

reperfüzyonun sağlanmasında olumsuz bir faktör oldukları öngörülebilir. Bunun nedenini, Razkalla ve ark. yaptıkları çalışmada, aktive plateletlerin mikrovasküler yatakta hasara neden olduklarını ve bununla STEMI hastalarında bozulmuş miyokardiyal reperfüzyonla sonuçlanabileceğini göstererek açıklamıştır (162). Akut koroner sendrom patogenezinin ana basamağının plak yırtılması ile birlikte ortaya çıkan trombositlerin agregasyonu ve aktivasyonu olduğu bilinmektedir (11,42). Aynı zamanda aktive trombositlerden salınan mediyatörler sürecin devamını sağladıkları gibi fibrinolitik tedaviye yanıtın yetersiz olmasına neden olabilmektedir (131). Platelet aktivasyonunun bir göstergesi olan OTH değeri, basit yöntemlerle ve kısa sürede saptanabilen bir parametre olarak; fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtının erken belirlenmesini ve buna bağlı olarak ek tedavi seçeneklerinin hızlı ve etkin uygulanmasını sağlayabilir.

ST-segment rezolüsyonunun mikrovasküler perfüzyonu gösteren bir parametre olduğu ve yetersiz ST-segment rezolüsyonu ile mortalite riskinin arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (143). Bazı çalışmalarda ST-segment rezolüsyonunun anjiyografi ile epikardiyal akım değerlendirmesinden daha önemli bir prognostik değer olduğu öne sürülmüştür (138). İnfarkt ile ilişkili arterin açık olduğu durumlarda bile ST gerilemesinin olmaması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş ve bu durum yaygın doku ve mikrovasküler hasara bağlanmıştır (138). Akut miyokart infarktüsünde erken ve kalıcı miyokardiyal reperfüzyonunun mortalite, sol ventrikül fonksiyonu ve klinik sonuçlar üzerine olan olumlu etkisi iyi bilinmektedir (143,163). Bizim çalışmamızda da tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite sıklığı değerlendirilmiş ve yetersiz ST-segment rezolüsyonu gösteren grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan reperfüzyonu sağlama süresinin mortaliteye etki eden bağımsız bir risk faktörü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (153,154,163). Çalışmamıza göğüs ağrısının ilk 12. saatinde olan hastalar dahil edildiğinden; gecikmiş başvuru sürelerinde mortalite üzerine etkisi olabileceği düşünülebilir.

ST-segment rezolüsyonunu etkileyen risk faktörleri bazı güncel çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kadın cinsiyet ile reperfüzyon ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, birincil PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında yetersiz anjiyografik reperfüzyon görülen grupta kadın cinsiyet erkek cinsiyete göre istatistiksel açıdan daha sık saptanmıştır. Ancak yapılan çoklu değişkenli analizlerde kadın cinsiyetin reperfüzyon açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (145). GUSTO I çalışmasının subgrup analizinde fibrinolitiklerle tedavi edilen kadın STEMI hastalarında ölümcül ve ölümcül olmayan komplikasyonlar erkeklere göre daha sık gözlenmiştir (146). Bizim çalışmamızda da yetersiz

ST-segment rezolüsyonu grubunda kadın cinsiyet istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Kadın cinsiyette yetersiz reperfüzyon sıklığının artması, östrojen gibi sex hormonlarının platelet agregasyonunu artırıcı etkisi nedeniyle mikrovasküler yatakta miyokart perfüzyonunu bozan bir hasara bağlı olabilir (147). Ayrıca oral kontraseptif ajan kullanımının genç kadınlarda tromboemboli riskini oldukça arttırdığı iyi bilinmektedir (145). Ancak bu verinin değerlendirilmesinde daha geniş katılımlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut ST elevasyonlu miyokart infarktüsü ile başvuran ve birincil PKG uygulanan ileri yaş hastalarda işlem sonrası bozulmuş miyokardiyal perfüzyon daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Pu ve ark. yaptığı bir çalışmada elde edilen çoklu değişkenli analiz sonuçlarında, özellikle 75 ve üstü yaş grubunun yetersiz ST rezolüsyonu ve bozulmuş miyokardiyal perfüzyonu göstermede bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (145). Benzer şekilde hamda ve ark yaptıkları çalışmada 70 yaşın üzerinde olmanın yetersiz ST-segment rezolüsyonunun bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (149). Buna karşın Chelham ve ark. fibrinolitikler uygulanan hastalarda ST-segment rezolüsyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada yaptıkları çoklu değişkenli analiz sonuçlarında yaş, ST-segment rezolüsyonunu öngördüren bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (144). Çalışmamızda yeterli ST-segment rezolüsyonu gösteren hastalarda ortalama yaşın, yetersiz rezolüsyon gösteren grupla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde belirgin düşük bulunmuştur. Yaş ile trombosit aktivasyonu ve agregasyonu arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, yaş ile beraber polifosfoinozitol dönüşümünün ve beta tromboglobulin seviyesinin artmasının trombositleri daha kolay uyarılabilir duruma getirdiğini göstermiştir (150). Ayrıca ileri yaş endotel fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir (164). Endotel ile trombosit arasındaki yakın ilişki özellikle prostoglandinler üzerindedir. Prostosiklinin trombosit agregasyonunu engellediği bilinmektedir (165). Yaş ile birlikte trombositlerin daha kolay uyarılabilmesi ve endotel fonksiyon bozukluğu gelişmesi mikrovasküler yatakta miyokart perfüzyonunu bozan bir hasara neden olabilir.

Sigara kullanma öyküsü olan ve fibrinolitiklerle tedavi edilen STEMI hastalarında iyileşmiş erken dönem sonuçlar daha önceki çalışmalarda sigara kullanan paradoksu olarak rapor edilmişti. Bunun nedeninin sigara kullanma sıklığının genç popülasyonda daha yüksek olması ve sigara kullananlarda klinik ve anjiyografik özelliklerin daha iyi olması ile açıklanabileceği vurgulanmıştı (144). Katayama ve ark yaptıkları çalışmada sigara kullanma

öyküsü olan STEMI hastalarında kullanmayanlara göre daha düşük oranda mortalite ve daha yüksek oranda ST-segment rezolüsyonu saptamıştı (151). Çalışmamızda da yeterli ST-segment rezolüsyonu olan grupta sigara kullanım öyküsü yetersiz ST-segment rezolüsyonu gösteren gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha fazla bulundu. Bu sonucun, sigara içen popülasyonun daha genç ve daha az risk faktörüne sahip hastalardan oluşması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda diyabet öyküsü ile ST-segment rezolüsyonu karşılaştırılmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç diğer çalışmalarla çelişmektedir. Hipergliseminin bozulmuş koroner reperfüzyon ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (143,152). Diyabetes mellitus öyküsü inkomplet ST-segment rezolüsyonu ile ilişkilidir (143,153,154). Bu çelişkinin nedeni, başvuru esnasında yeni tanı almış diyabetik olguların veri eksikleri nedeniyle istatistiksel analize dahil edilmemelerinden kaynaklanabilir.

Hiperlipideminin STEMI ile başvuran hastalarda ST-segment rezolüsyonuna olan etkisi konusunda sınırlı bilgi vardır. Ancak Dobrzycki ve ark birincil PKG ile tedavi edilen ve no-reflow (akışsızlık) geliştiren STEMI hastalarında yaptıkları çalışmada, yüksek LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinin doku perfüzyon bozukluğu ile ilişkisini göstermişler ve yüksek lipid düzeylerinin endotel fonksiyon bozukluğuna neden olarak no reflow patogenezinde rol alabileceğini öngörmüşlerdir (155). Ancak çalışmamızda hem yeterli rezolüsyon görülen grupta hemde yetersiz rezolüsyon görülen grupta görülen ortalama lipid değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu konunun değerlendirmesinde daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda STEMI ile başvuran hastaların koroner anjiyografi verileri ile ST-segment rezolüsyonu karşılaştırılmıştır. Tıkalı damar sayısı ve infarkt ilişkili arterde tıkalı segment açısından yeterli rezolüsyon grubu ile yetersiz rezolüsyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın, EUROTRANSFER çalışması kayıtlarından yapılan bir analizde STEMI ile başvuran, koroner anjiyografisinde çoklu damar hastalığı saptanan ve birincil PKG ile tedavi edilen hastalarda, anjiyografik değerlendirmede yetersiz epikardiyal reperfüzyon ve elektrokardiyografik değerlendirmede yetersiz ST-segment rezolüsyon sıklığı belirgin olarak artmış bulunmuştur. Ayrıca bu analizde STEMI hastalarında çoklu damar hastalığı, bir yıllık ölüm olasılığını belirleyen bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (156). STEMI hastalarında, anjiyografik veriler ile yetersiz reperfüzyonun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, infarkt ilişkili arterde proksimal segment tutulumunun,

diğer segmentlere göre yetersiz reperfüzyon ile belirgin ilişkili olduğu gösterilmiştir (157). Çalışmamızda hem tıkalı damar sayısı hemde tutulan segment açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanamaması, toplam hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Bu verilerin değerlendirilebilmesi için geniş hasta katılımlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnfarkt ilişkili arter ile ST-segment rezolüsyonu ilişkisi çalışmamızda değerlendirilmiştir. LAD arter tutulumu olanlarda yetersiz rezolüsyon sıklığı diğer damar tutulumları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir. Kandzari ve ark. yaptıkları bir çalışmada, STEMI hastalarında infarkt ilişkili arter lokalizasyonunu birincil PKG sonrası miyokardiyal reperfüzyon ile karşılaştırılmış ve LAD tutulumu olan STEMI hastalarında yetersiz miyokardiyal perfüzyon ve yetersiz ST-segment rezolüsyonuna daha sık saptandığı gösterilmiş ve bu sonuç kötü prognoz ve artmış kardiyak olay sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (158). Nikolsky ve ark yaptığı bir diğer çalışmada STEMI ile başvuran hastalar LAD tutulumuna göre gruplandırılmış ve birincil PKG sonrası miyokardiyal perfüzyon açısından karşılaştırılmıştır. LAD tutulumunun kötü epikardiyal ve mikrovasküler reperfüzyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (159). Maden ve ark. yaptıkları bir çalışmada, LAD tutulumunun distal embolizasyona daha fazla yatkınlıkla beraber olduğunu göstermişlerdir (131). Diğer taraftan, çalışmamızda infarkt lokalizasyonu açısından bir karşılaştırma yapılmış; anterior miyokart infarktüs geçiren STEMI hastalarında yetersiz ST-segment rezolüsyonu, diğer infarkt lokalizasyonları ile karşılaştırıldığında daha sık saptanmıştır ve bu sonuç benzer diğer çalışmalarla desteklenmektedir (143,144 153,154,158,159).

İnfarkt ilişkili arterde trombüs varlığı no reflow fenomeni ile ilişkilidir (157). Çalışmamızda infarkt ilişkili arterde trombüs varlığı ile ST-segment rezolüsyonu arasındaki ilişki karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın trombüs varlığı olmayanlarda yeterli ST-segment rezolüsyonu istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış ile beraberdir. Bu çelişkinin nedeni, infarkt ilişkili arterde trombüs varlığı olan bazı hastalarda trombüs aspirasyon kateterinin kullanılması ve çalışmaya alınan bütün hastaların fibrinolizis sonrası ya kurtarıcı ya da erken PKG ile tedavi edilmesine bağlı olabilir.

Fibrinolitik tedavinin yararı çok iyi bilinmektedir (99). GUSTO I çalışması, akselere alteplaz (tPA) kullanımını, subkutan veya intravenöz heparinle beraber streptokinaz (SK) kullanımına kıyasla 30 günlük mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (161). Bu mortalite azalması SK ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olan 90. dakika TIMI 3 akım ile ilişkilidir. Tomasević ve ark yaptığı güncel bir çalışmada alteplaz tedavisi STEMI

hastalarında, komplet ST-segment rezolüsyonunu sağlamada streptokinaz tedavisine göre belirgin olarak üstün bulunmuştur (160). Çalışmamızda da alteplaz ve streptokinaz ST-segment rezolüsyonu açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durumun ST-segment rezolüsyonunu öngördüren yaş, cinsiyet, başvuru zamanı, infarkt lokalizasyonu gibi diğer risk faktörlerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli limitsyonu retrospektif bir analiz olmasıdır. Ayrıca hasta sayısını sınırlandırmamak için, göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 12 saat içinde başvuran STEMI hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Birincil PKG ile tedavi edilen hastalar çalışma dışı bırakılmış ve hastalara başvurudan sonra ortalama 24 saat içinde koroner anjiyografi yapılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, STEMI hastalarında başvuru anındaki yüksek OTH düzeyleri ile fibrinolitik tedavi başlanmasından 60-90 dakika sonra alınan elektrokardiyografide yetersiz ST-segment rezolüsyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Akut miyokart infarktüsünün başlangıcında önemli rolü olduğu bilinen büyük ve reaktif plateletler yeterli miyokart reperfüzyonu sağlanmasında olumsuz etkilere neden olabilirler. Reperfüzyon tedavisi sonrası değerlendirilen ST-segment rezolüsyonu, STEMI hastalarında yeterli miyokardial reperfüzyonu göstermede en iyi parametre olup ayrıca prognozun en kuvvetli öngördürücülerindedir. Bununla birlikte, yetersiz ST-segment rezolüsyonunun hem erken hem geç mortaliteyi arttırıcı etkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. STEMI hastalarında başvuru anında değerlendirilen OTH, tedavi yöntemini ve sonucunun etkinliğini belirlemede buna bağlı olarak reperfüzyon tedavisine ilave tedavi müdahalelerinin erken yapılması için öngördürücü olabilir

YEDİNCİ BÖLÜM

KAYNAKLAR

1. Oto A, Tokgözoğlu L, İlkay E, Aytemir K. Akut Koroner Sendrom, Ankara, Erkem yayınevi 2009; 2-16.
2. Griffin P, Topol EJ. Manual of cardiovascular medicine. Philadelphia Pa: Lippincott Williams&Wilkins 2009.
3. De lemos JA. ST segment resolution as a marker of epicardial and myocardial reperfusion afetr thrombolysis. J electrocardiol 2000;33(suppl):67-72.
4. Shroder R, Dissman R, Bruggemann T, et al. Extent of early STsegment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll 1994;24:384-91.
5. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Bewick AD, O'brien JR, Yarnell JWG, İschemic heart disease and platelet agregation: The caerphilly Collaborative Heart Disease Study. Circulation 1991;83-88.
6. Yeşilbursa D, Yuvaç U, Serdar A, Odabaşı A, Cordan J: Akut koroner sendrom ve kararlı anginada trombosit hacim ve sayısındaki değişiklikler. T Klin Kardiyoloji 2003;16:93-96.
7. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and longterm mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2005;46:284-90.
8. Mallika V, Goswami B, Bajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007;58:513-22.
9. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:667-71.
10. Lippy P. Molecular basis of acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844-50.
11. Lippy P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia Pa; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008 52, 878-92

12. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from committee on Vascular lesions of atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405.
13. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd. istanbul, 2000.
14. He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1998;340:920-22.
15. Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
16. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 355:866-71.
17. Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 2001 345:1291-96
18. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA. Pravastatin OR atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Am J Cardiol* 2004 Apr 1;89(7):860-1.
19. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):154-8.
20. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
21. Turhan H, Yasar AS, Basar N, Bicer A, Erbay AR, Yetkin E. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2005;16:37-40.
22. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904

23. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al: Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Heart Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 73:613, 2001.
24. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al: Elevated homocysteine levels are associated with ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1217-23.
25. Conen D, Ridker PM. Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease. *Biomark Med* 2007 Aug;1(2):229-41.
26. Margaglione M, Cappucci G, Colazzio D, et al: Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: Relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998;80:805-808.
27. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1347-50
28. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type-2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2000;51:1131-7.
29. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98:2980-7
30. Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-86.
31. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
32. Vatesch B, Jin RC, Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis. *Histochem Cell Biol*. 2004;122:353-67.
33. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-44.

34. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551-65.
35. Hanson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
36. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;91:281-91.
37. Vink A, Schoneveld AH, van der Meer JJ, et al. In vivo evidence for a role of toll-like receptor 4 in the development of intimal lesions. *Circulation* 2002;106:1985-90.
38. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, et al. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000; 102:1186-91.
39. Lee WS, Jain MK, Arkonac BM, et al. Thy-1, a novel marker for angiogenesis upregulated by inflammatory cytokines. *Circ Res* 1998;82:845-51.
40. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late sign of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:2843-50.
41. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications of plaque vulnerability. *Circulation* 2001;104:249-52.
42. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
43. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, non invasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249-52.
44. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-8.

45. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, 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 Sep 1;92(5):1355-74.
46. Canto CG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9.
47. Pohl T, Seiler C, Billenger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1872-8.
48. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden cardiac death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
49. Ambrose JA, Tanenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
50. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease. *Circulation* 1988;78:1157-66.
51. Worthley SG, Osende JI, Helft G, et al. Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes. *Mt Sinai J Med* 2001;68:167-81.
52. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994;90:1669-78.
53. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9.
54. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez CJ, et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina. *Circulation* 1996;94:3090-7.

55. Willerson JT, Golino P, Eidt J et al. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205.
56. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1994;14:840-56.
57. Lipp P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1035-43.
58. Cannon CP, Weintraub WS, Demopolous LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001 Jun 21;344(25):1879-87.
59. FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):708-15.
60. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002 Jun;87(6):520-4.
61. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli, et al. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006;27:1921-7.
62. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
63. Rittersma SZ, van der Wal A, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:1160-5.
64. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.

65. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells von willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526–32.
66. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1716–8.
67. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–6.
68. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–88.
69. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-95.
70. Leka M, Zimmermann R, Zehelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002;87:520-24.
71. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbegelata A et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Eng JMed* 1996;334:481-87.
72. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659–68.
73. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091–4.
74. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous tPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031–7.
75. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906–13.

76. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:326–32.
77. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
78. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759–65.
79. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, et al. Beyond 12 h Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293: 2865–72.
80. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–88.
81. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. 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;353:1547–57.
82. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006;151:501–7.
83. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O’Neill WW, Todaro TG, Vahanian A, Van de Werf F. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43–51.

84. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
85. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949–56.
86. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–66.
87. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093–104.
88. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105–13.
89. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal in patients with acute myocardial infarction. *Eur Hearth J* 2007;28:2706–13.
90. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–88.
91. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen, et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
92. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–46.

93. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824–26.
94. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–30.
95. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759–65.
96. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686–92.
97. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GG, Trani C, Romagnoli E, Mazzari M, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008;123:313–21.
98. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg P-G, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, . Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009 Jan;30(2):183-91
99. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–22.
100. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, et al. Califf RM. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811–18.

101. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:761–69.
102. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–89.
103. Nicod P J, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, Henning H, Ross J Jr. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1165–71.
104. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, Mann K, Erbel R, Jakob H. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114(Suppl I):I448–53.
105. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, Tebbe U, Molhoek P, Schroder R. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:876–881.
106. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–75.
107. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
108. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249:225–35.

109. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver WD. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:183–86.
110. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626–32.
111. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512–15.
112. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1245–48.
113. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm L, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050–65.
114. Behar S, Kishon Y, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Abinader E, Agmon J, et al. Prognosis of early versus late ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1994;45:191–98.
115. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death— executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099–140.

116. Fauci AS, Harrison's principles of internal medicine. 17th edition. 2009 Mc Graw Hill, New York, USA.
117. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. 1991 W. B. Saunders company Philadelphia, USA
118. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001, 1-19.
120. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18(3): 173-76.
121. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002; 13 (5-6): 301-6.
122. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25(2): 103-8.
123. Martin J, Bark PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338:1409-11.
124. Yaşar AS, Bilen E, Yüksel İ, et al. Association between admission mean platelet volume and coronary patency after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Arch Turk Soc Cardiol* 2010; 38(2):85-9.
125. Yilmaz M B, Ozeke O, Akin Y, Guray U, Biyikoglu SF, Kisacik HL, Korkmaz S. Platelet aggregation in left ventricular thrombus formation after acute anterior myocardial infarction: mean platelet volume. *Int J Cardiol* 90 (2003) 123-25.
126. Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet Size in Stroke Patients. *Stroke* 1995; 26:995-99.
127. Alexander Y, Luciano P, Berndt L. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thrombosis Research* 2005; 49,1-7.

128. Serruys PW, yan Hout B, Bonnier H et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673–81.
129. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 704–8.
130. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: *Eur H Jour* (2008) 29, 2909–45
131. Maden O, Kacmaz F, Selcuk MT, Selcuk H, Metin F, Tufekcioglu O, Atak R, Balbay Y, Ilkay E. Relationship of admission haematological indices with infarct-related artery patency in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Coron Artery Dis* 2007 Dec;18(8):639-44.
132. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets* 2010;21(2):117-21.
133. Estévez-Loureiro R, Salgado-Fernández J, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Pérez-Pérez A, Noriega-Concepción V, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2009 Nov;124(5):536-40.
134. Yaşar AS, Başar N, Kasapkara A, Yüksel İÖ, İpek G, Bilge M. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombolitik tedavi sonrası ST segment gerilemesi üzerine metabolik sendromun etkisi. *Yaşar ve ark. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombolitik tedavi Dicle Tıp Derg* 37;3:276-81
135. Krucoff MW, Johanson P, Baeza R, Crater SW, Dellborg M. Clinical utility of serial and continuous ST-segment recovery assessment in patients with acute ST- elevation myocardial infarction: assessing the dynamics of epicardial and myocardial reperfusion. *Circulation* 2004;110:e533–9.
136. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009 Oct;63(10):1509-15.

137. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010 Jan;8(1):148-56.
138. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. for the TIMI 14 Investigators. ST segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:299–304.
139. Dissmann R, Schroder R, Busse U, et al. Early assessment of outcome by ST-segment analysis after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;128:851–7.
140. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution, a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384–91.
141. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meye-Sabellek W. For the INJECT Trial Group. Extent of early ST-segment elevation resolution: A strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens: a substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657–64.
142. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699–705.
143. Sejersten M, Valeur N, Grande P, Nielsen TT, Clemmensen P. Long-term prognostic value of ST-segment resolution in patients treated with fibrinolysis or primary percutaneous coronary intervention results from the DANAMI-2 (DANish trial in acute myocardial infarction-2). *J Am Coll Cardiol* 2009 Nov 3;54(19):1763-9.
144. Bhatia L, Clesham GL. Clinical implications of ST-segment non-resolution after thrombolysis for myocardial infarction. *J R Soc Med* 2004;97:566–570
145. Pu J, Shan P, Ding S, Qiao Z. Gender differences in epicardial and tissue-level reperfusion in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2010 Nov 26.

146. Weaver WD, White HD, Wilcox RG. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. GUSTO-I investigators. *ACP J Club* 1996 Sep-Oct;125(2):43.
147. Ottahachi M, Simoni J, Simoni G. Gender differences in platelet aggregation in healthy individuals. *J Thromb Thrombolysis* 2010 Aug;30(2):184-91.
148. Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, Sonmez K, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center. *Circ J* 2008 May;72(5):716-21.
149. Khaldoun BH, Moatemri F, Denguir F. Predictive factors of ST-segment resolution after primary angioplasty and clinical outcome. *Arch C Dis Supp* 2010;2:1-15.
150. Edward J, Mark M, et al. Platelet Activity and Phosphoinositide Turnover Increase with Advancing Age. *Am J Med* 1990;80:601-6.
151. Katayama T, Iwasaki Y, Yamamoto T, et al. Smoker's paradox" in patients with acute myocardial infarction receiving primary coronary intervention. *J Cardiol* 2006 Oct;48(4):193-200.
152. Zeng Y, Huang CL, Shang LH, Zhang SY, Fang Q. Myocardial blush grade, ST-segment elevation resolution and prognosis in acute myocardial infarction patients with or without diabetes mellitus post primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007 May;35(5):439-42.
153. Harkness JR, Sabatine MS, Braunwald E, Morrow DA, Sloan S, Wiviott SD, et al. Extent of ST-segment resolution after fibrinolysis adds improved risk stratification to clinical risk score for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2010 Jan;159(1):55-62.
154. Schröder K, Zeymer U, Wegschneider W, Schröder R. Prediction of outcome in ST elevation myocardial infarction by the extent of ST segment deviation recovery. Which method is best? *Z Kardiol* 2004 Aug;93(8):595-604.
155. Dobrzycki S, Kozuch M, Kamiński K, Korecki J, Ostasz A, Podgrudna E, et al. High cholesterol in patients with ECG signs of no-reflow after myocardial infarction. *Rocz Akad Med Bialymst* 2003;48:118-22.

156. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol* 2010 Aug 1;106(3):342-7.
157. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, Wu CJ. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest* 2002 Oct;122(4):1322-32.
158. Kandzari DE, Tcheng JE, Gersh BJ, Cox DA, Stuckey T, Turco M, Mehran R et al. Relationship between infarct artery location, epicardial flow, and myocardial perfusion after primary percutaneous revascularization in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006 Jun;151(6):1288-95.
159. Nikolsky E, Stone GW, Lee E, Lansky AJ, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Turco MA, Rutherford BD, Kalynych AM et al. Correlations between epicardial flow, microvascular reperfusion, infarct size and clinical outcomes in patients with anterior versus non-anterior myocardial infarction treated with primary or rescue angioplasty: analysis from the EMERALD trial. *EuroIntervention* 2009 Sep;5(4):417-24.
160. Tomasević M, Kostić T, Apostolović S, Perisić Z, Djordjević-Radojković D, Koraćević G, Salinger-Martinović S. Comparative effect of streptokinase and alteplase on electrocardiogram and angiogram signs of myocardial reperfusion in ST segment elevation acute myocardial infarction. *Srp Arh Celok Lek* 2008 Sep-Oct;136(9-10):481-7.
161. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–407.
162. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-62.
163. Ribeiro S, Gaspar A, Rocha S, Nabais S, Azevedo P. Predictors of pre-hospital delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2010 Oct;29(10):1521-32.

164. Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. *Hum Pathol* 1987;18:234-9.
165. Pamukçu B, Önür İ, Oflaz H, Elitok A, Buğra Z, Nişancı Y The relationship between aspirin resistance and endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36:103-107