

T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İLK YARDIM VE ACİL ANABİLİM DALI

86746

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE TANI  
KOYDURUCU ENZİMLERİN BELİRLENMESİ  
VE GENETİK VARYASYONLARIN ANALİZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Yrd. Doç. Dr. Yüksel GÖKEL**

T 86746

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet DOKUR**

**ADANA-1999**

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İLK YARDIM VE ACİL ANABİLİM DALI

## TEŞEKKÜR

Akut Miyokard İnfarktüsünde Tanı Koydurucu Enzimlerin Belirlenmesi ve Genetik Varyasyonların Analizi konulu bu araştırmada bilimsel ve sosyal katkılarını esirgemeyen danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Yüksel GÖKEL başta olmak üzere İlk Yardım ve Acil Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistanlarına ve personellerine teşekkür ederim.

Fakültemizde İlk Yardım ve Acil Anabilim Dalı'nın kurulmasında öncü olan Prof.Dr.Hasan OKUR ile genç Anabilim Dalımızın gelişmesinde büyük fedakarlıklardan kaçınmayan Prof.Dr. Hüsnü SÖNMEZ ve Prof.Dr. Ali ALPASLAN'a özellikle teşekkür ederim.

Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, asistanlarına, intern doktorlarına ve personellerine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Araştırmamın biyokimyasal parametrelerinin özenle çalışılmasını sağlayan Prof. Dr. Kıymet AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Akif ÇÜRÜK, Uzm. İsa ÜNLÜKURT ve Uzm. Şule YILDIZ'a teşekkür ederim.

Merkez Laboratuvarı Fizyoloji ve Biyokimya kısım sorumluları Uzm. Dr. Salih ÇETİN ve Hatice ÖZÇÜRÜMEZ başta olmak üzere tüm Merkez Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmamdaki genetik varyasyonları analiz eden İç Hastalıklar Hematoloji Laboratuvarı sorumlusu Uzm. Kahraman TANRIVERDİ'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel verilerinin analizinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nazan ALPASLAN ve Uzm. Dr. Yaşar SERTDEMİR'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yazılımında katkılarını esirgemeyen Sahlime Besleme'ye ayrıca teşekkür ederim.

Tüm çalışmalarımda bana destek olan sevgili eşim Ganime ve kızım Semanur'a özellikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamı TF.99.U5. no'lu proje ile destekleyen Ç.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu'na da ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Mehmet DOKUR

Adana / 1999

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa No</b>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii-ix
ŞEKİL VE EKG LİSTESİ	x-xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Kalp Hastalıklarında Temel Risk Faktörleri.....	3
2.1.1. Yaş ve Cinsiyet.....	3
2.1.2. Aile Öyküsü.....	4
2.1.3. Sigara.....	4
2.1.4. Hipertansiyon.....	5
2.1.5. Hiperlipidemi.....	5
2.1.6. Diyabetes Mellitus .....	5
2.2. Koroner Kalp Hastalıklarında İkincil Risk Faktörleri .....	6
2.2.1. Koroner Kalp Hastalığı Anamnezi .....	6
2.2.2. Egzersiz.....	6
2.2.3. Obezite .....	6
2.2.4. Sendrom X.....	6
2.2.5. Sosyo-ekonomik ve Psikolojik Faktörler.....	7
2.2.6. Hematolojik Faktörler.....	7
2.2.6.1. Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden).....	7
2.2.6.2. Protrombin 20210G/A Genetik Varyasyonu.....	9
2.2.7. Diğer Risk Faktörleri.....	9
2.3. Akut Miyokard İnfarktüsünün Fizyopatolojisi.....	10
2.3.1. Akut Koroner Sendromlar .....	10
2.3.2. Plak Stabilitesine Etki Eden Faktörler.....	11
2.3.3. Akut Koroner Sendromların Tetiklenmesi.....	11
2.3.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Sistem.....	13
2.3.4.1. İskemi, Reperfüzyon ve Reperfüzyon Hasarı.....	13

2.3.4.2. Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit.....	14
2.3.4.3. Kalpte Serbest Oksijen Radikalleri Oluşturan Mekanizmalar.....	15
2.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde Klinik Değerlendirme.....	16
2.4.1. Prodromal Semptomlar.....	16
2.4.2. Fizik Muayene Bulguları.....	17
2.4.3. Sessiz Miyokard İnfarktüsü.....	17
2.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Tanı Yöntemleri.....	18
2.5.1. WHO AMİ Tanı Ölçütleri.....	18
2.5.2. Sağ Ventrikül Miyokard İnfarktüsü.....	18
2.5.3. EKG'de ST Segment Elevasyonu Yapan Nedenler (Yalancı İnfarktüs Paternleri) .....	19
2.5.4. EKG'de Q Dalgasının Görüldüğü Durumlar .....	19
2.5.5. Q Dalgasız Miyokard İnfarktüsü (NonQ MI).....	20
2.5.6. Akut Miyokard İnfarktüsünde Biyokimyasal Tanı Yöntemleri .....	22
2.5.6.1. Kreatinin Kinaz (CK).....	23
2.5.6.2. Kreatinin Kinaz Miyokardiyal Bant (CKMB).....	23
2.5.6.2.1. CKMB Düzeyine Yükselten Nedenler.....	23
2.5.6.2.2. CKMM ve CKMB İzoenzimlerinin Subtipleri .....	24
2.5.6.3. Kardiyak Troponinler .....	24
2.5.6.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH).....	26
2.5.6.4.1. Laktat Dehidrogenazı Yalancı Pozitif Yapan Nedenler .....	26
2.5.6.5. Aspartat Transaminaz (AST, SGOT) .....	26
2.5.6.6. Miyogloblin.....	26
2.5.7. Ekokardiyografi.....	30
2.5.7.1. Akut Miyokard İnfarktüsünde Ekokardiyografi Endikasyonları .....	30
2.5.8. Röntgen.....	31
2.5.9. Kompüterize Tomografi (CT).....	31
2.5.10. Manyetik Rezonans (MR).....	31
2.5.11. İnvaziv Tanı Yöntemleri (Koroner Anjiyografi).....	31
2.6. Akut Miyokard İnfarktüsünün Ayırıcı tanısı.....	32
2.6.1. Ayırıcı Tanıda Diğer Kardiyovasküler Hastalıklar.....	32

2.6.2. Ayırıcı Tanıda Solunum Sistemi Hastalıkları.....	32
2.6.3. Ayırıcı Tanıda Nöromusküloskeletal Hastalıklar.....	32
2.6.4. Ayırıcı Tanıda Gastrointestinal Hastalıklar.....	33
2.6.5. Ayırıcı Tanıda Psikolojik Hastalıklar.....	33
2.7. Akut Miyokard İnfarktüsünde Tedavi İlkeleri .....	33
2.7.1. Akut Miyokard İnfarktüsünde Hastane Öncesi yaklaşım.....	33
2.7.1.1. Amaçlar .....	34
2.7.2. Acil Ünitesinde / Koroner Bakım Ünitesinde Yapılması	
Gereken Tedavi .....	34
2.7.2.1 Oksijen.....	34
2.7.2.2. Nitrogliserin.....	34
2.7.2.3. Aspirin.....	35
2.7.2.4. Yeterli Analjezi Yapılması.....	35
2.7.2.5. Beta Blokerler .....	36
2.7.2.6. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri... ..	36
2.7.2.6.1. ACE İnhibitörlerinin Özellikle Önerildiği Durumlar .....	37
2.7.2.6.2. ACE İnhibitörlerinin İnfarktüs Sonrası “ Remodeling”e Etkileri.....	38
2.7.2.7. Kalsiyum Kanal Antagonistleri .....	38
2.7.2.8. Antiaritmik Tedavi.....	38
2.7.2.9. Heparin.....	38
2.7.2.10. Trombolitik Tedavi .....	39
2.7.2.10.1. Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi Endikasyonlar.....	40
2.7.2.10.2. Trombolitik Tedaviden En fazla Yarar Gören Hastalar .....	41
2.7.2.10.3. Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Ajan Seçimi .....	41
2.7.2.10.3.1. Streptokinaz.....	41
2.7.2.10.3.2. Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü.....	42
2.7.2.10.3.3. Ürokinaz.....	43
2.7.2.10.3.4. Anistreplaz (Anisolated Plasminogen-Streptokinase Activator Complex, APSAC).....	44
2.7.2.10.4. Reperfüzyonun Klinik Değerlendirilmesi.....	44
2.7.2.10.5. Reperfüzyon Aritmileri .....	45
2.8. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Komplikasyonlar .....	46
2.8.1. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Göğüs Ağrıları.....	47
2.8.1.1. Erken Perikardite Bağlı Ağrılar.....	48

2.8.1.2. Koroner Kaynaklı Ağrılar.....	48
2.8.2. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Kalp Yetersizliği ve Kardiyojenik Şok.....	48
2.8.3. Ventrikül Septum Ruptürü .....	49
2.8.4. Kardiyak Ruptür .....	49
2.8.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Ritm ve İleti Bozuklukları .....	51
2.8.5.1. Atrial Fibrilasyon .....	51
2.8.5.2. Ventriküler Taşikardi .....	51
2.8.5.3. Ventriküler Fibrilasyon .....	51
2.8.5.4. Bradiaritmi ve Kalp Bloğu.....	52
2.9. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Riskli Hastaların Belirlenmesi ve Sekonder Koruma .....	52
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	54
3.1. Araçlar ve Gereçler.....	54
3.1.1. Cihazlar.....	54
3.1.2. Kimyasal Maddeler.....	54
3.1.3. Kitler.....	55
3.2. Örnek Toplama.....	56
3.3. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri.....	57
3.3.1. Malondialdehit Yöntemi.....	57
3.3.1.1. Prensip .....	57
3.3.1.2. Hesaplama.....	57
3.3.2. Kreatinin Kinaz Miyokardiyal Bant (CKMB).....	58
3.3.3.Laktat Dehidrogenaz.....	58
3.3.4. LDH İzoenzim (İzozim) Tayini .....	58
3.3.4.1. Prensip .....	58
3.3.4.2. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	58
3.3.5. Aspartat Aminotransferaz.....	59
3.3.6. Total Kolesterol Ölçümü (CHOD-PAP Metodu-Enzimatik Yöntem).....	59
3.3.6.1. Prensip.....	59
3.3.7. LDL Kolesterol Ölçümü (Polivinil Sülfat Presipitasyon Metodu) .....	59
3.3.7.1. Prensip.....	59
3.3.8.HDL Kolesterol Tayini.....	60
3.3.8.1. Prensip.....	60

3.3.9. Trigliserit Tayini (GPO-PAP Metodu, Enzimatik Yöntem).....	60
3.3.9.1. Prensip.....	60
3.3.10. Kardiyak Troponin T (ctnT) Ölçümü.....	60
3.3.11. Kardiyak Troponin I (ctnl) Ölçümü.....	61
3.3.12. Faktör V Leiden ve Protrombin 20210G/A Genetik Varyasyonlarının Belirlenmesi.....	61
3.4. İstatistiksel Analiz .....	61
4. BULGULAR.....	62
4.1. Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarının Klinik Özellikleri.....	62
4.2 . AMİ'li Hastalarında Tanı Koydurucu Enzimlerin Analizi.....	72
4.2.1. AMİ Sonrası Yaşayan Hastalarımızın Tanı Koydurucu Enzimlerinin Analizi.....	72
4.2.2. AMİ Sonrası Eksitus Olan Hastalarımızın Tanı Koydurucu Enzimlerin Analizi.....	79
5.TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇLAR.....	92
7.KAYNAKLAR.....	93

## KISALTMALAR

- ADP:** Adenozin difosfat  
**AF:** Atriyal fibrilasyon  
**AVR:** Akselere idiyoventriküler ritm  
**AMİ:** Akut miyokard infarktüsü  
**APC:** Aktive Protein C  
**AV:** Atriyoventriküler  
**CRP:** C- reaktif protein  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**GPIIb/IIIa:** Glikoprotein IIb/IIIa  
**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein  
**hFABP:** Kalp yağ asidini bağlayan protein  
**İ.V.:** İntravenöz  
**İNH:** İnhibitör  
**KAP:** Kararsız anjina pektoris  
**KBÜ:** Koroner yoğun bakım ünitesi  
**KKH:** Koroner kalp hastalığı  
**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
**KVS:** Kardiyovasküler sistem  
**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein  
**LTB<sub>4</sub>:** Lökotrien B<sub>4</sub>  
**MHC:** Miyozin ağır zinciri  
**Mİ:** Miyokard infarktüsü  
**MLC:** Miyozin hafif zinciri  
**MVP:** Mitral kapak prolapsusu  
**PAF:** Platelet aktive edici faktör  
**SVF:** Sol ventrikül fonksiyonu  
**TLT:** Trombolitik tedavi  
**TNF:** Tümör nekrotizan faktör  
**VF:** Ventriküler fibrilasyon  
**VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein  
**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo I.</b> Kardiyak markerlerin AMİ sonrası saatlere göre duyarlılık ve özgüllükleri ....	28
<b>Tablo II.</b> AMİ tanısında kullanılan bazı kardiyak markerlerin özellikleri .....	29
<b>Tablo III.</b> AMİ tanısında kullanılan biyokimyasal testlerin sonuç verme süreleri ve birim maliyetleri.....	29
<b>Tablo IV.</b> Fibrine özgül olan ve olmayan trombolitiklerin özellikleri.....	44
<b>Tablo V.</b> Koroner rekanalizasyon göstergelerinin duyarlılık ve özgüllükleri.....	45
<b>Tablo VI.</b> Papiller kas rüptürü-VSD karşılaştırması .....	49
<b>Tablo VII.</b> Mİ'lü hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlerinin karşılaştırılması .....	64
<b>Tablo VIII.</b> Mİ'lü hasta ve kontrol gruplarının yaşlarının karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo IX.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın KKH risk faktörleri.....	65
<b>Tablo X.</b> Eksitus olan 3 hastamızın klinik özellikleri.....	66
<b>Tablo XI.</b> AMİ'lü 27 hastamızın göğüs ağrısı başlangıcının sirkadiyen ritmi.....	67
<b>Tablo XII.</b> AMİ'lü 27 hastamızın Mİ sonrası periyotta hastanemize ulaştırılma süreleri.....	67
<b>Tablo XIII.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın kardiyovasküler ve solunum sistemi muayene özellikleri.....	68
<b>Tablo XIV.</b> AMİ'lü 27 hastamızın rutin ölçümleri ve kan değerleri.....	69
<b>Tablo XV.</b> Yaşayan 24 hastamızın lipid profili.....	70
<b>Tablo XVI.</b> Yaşayan 24 hastamızın Mİ tipleri.....	70
<b>Tablo XVII.</b> AMİ'lü 27 hastamızda Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının analizi. ....	71
<b>Tablo XVIII.</b> AMİ'lü 27 hastamızın Mİ sonrası erken dönemdeki (ilk 12 saat) MDA düzeylerinin ortalaması.....	71
<b>Tablo XIX.</b> AMİ'lü 27 hastamızın yatış süreleri ve sonuç durumu.....	72
<b>Tablo XX.</b> Yaşayan AMİ'lü hasta ve kontrol gruplarının ilk kardiyak marker ve enzim değerlerinin (Mİ sonrası 0-5. saatler arası) karşılaştırılması. ....	72
<b>Tablo XXI.</b> AST değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.....	73
<b>Tablo XXII.</b> LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.....	74
<b>Tablo XXIII.</b> LDH1/LDH2 oranlarının Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri.....	75

<b>Tablo XXIV.</b> Total CKMB aktivitelerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri. ....	76
<b>Tablo XXV.</b> ctnT değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri.....	77
<b>Tablo XXVI.</b> ctnI değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri. ....	78
<b>Tablo XXVII.</b> AST değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.....	79
<b>Tablo XXVIII.</b> LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.....	80
<b>Tablo XXIX.</b> LDH1/LDH2 oranlarının Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.....	81
<b>Tablo XXX.</b> CKMB değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.....	82
<b>Tablo XXXI.</b> ctnT değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.....	83
<b>Tablo XXXII.</b> ctnI değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.....	84

## ŞEKİL VE EKG LİSTESİ

### ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Koroner kalp hastalığı risk şeması .....	3
<b>Şekil 2.</b> Diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı risk şeması.....	4
<b>Şekil 3.</b> Protein C'nin aktivasyonu ve etkileri .....	9
<b>Şekil 4.</b> Aterosklerotik iskemik kalp hastalığının klinik sendromları ve plak yırtılmasının evreleri arasındaki ilişki .....	12
<b>Şekil 5.</b> Aterosklerotik plak yırtılması sonucu trombosit adezyon ve agregasyonu.....	12
<b>Şekil 6.</b> AMİ sonrası lipit peroksidasyonu ve kardiyomiyositler üzerindeki etkileri .....	15
<b>Şekil 7.</b> Kalpte ksantin oksidaz enzimi ile oksidan maddelerin üretilmesi ve zararlı etkileri . .....	16
<b>Şekil 8.</b> Kardiyak troponinlerin kalp kasındaki rolü ve kalsiyum ile ilişkisi .....	25
<b>Şekil 9.</b> LDH izozimlerinin AMİ'lü bir hastada Mİ sonrası 12. ve 36. saatlerdeki dağılımları.....	27
<b>Şekil 10.</b> AMİ sonrası bazı enzimlerin tipik plazma profilleri .....	30
<b>Şekil 11.</b> AMİ'nde analjezinin önemi. ....	36
<b>Şekil 12.</b> AMİ'nde $\beta$ -bloker kullanımı ve mortalite ilişkisi . .....	37
<b>Şekil 13.</b> Heparin-antitrombin III (AT-III) kompleksinin koagülasyon üzerine etkileri.....	39
<b>Şekil 14.</b> Akut miyokard infarktüsünde özgül tedavi algoritması .....	40
<b>Şekil 15.</b> Trombolitik mekanizmalarda doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve streptokinazın (SKZ) yeri .....	43
<b>Şekil 16.</b> Akut miyokard infarktüsü sonrasında reperfüzyon sağlanan (Grup A) ve reperfüzyon sağlanamayan (Grup B) hastalarda, bazı kardiyak markerlerin kan düzeylerinin seyirleri (61).....	46
<b>Şekil 17.</b> Total koroner oklüzyon sonrası transmural miyokard infarktüsü oluşumu sonucu gelişen olaylar.....	47
<b>Şekil 18.</b> AMİ sonrası kalbin sistolik-diyastolik fonksiyon bozukluğu ve etkileri.....	51
<b>Şekil 19.</b> AMİ'nde riskli hastaya yaklaşım algoritması .....	53
<b>Şekil 20.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın AST değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	73

<b>Şekil 21.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	74
<b>Şekil 22.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın LDH1/LDH2 değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	75
<b>Şekil 23.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın total CKMB aktivitelerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	76
<b>Şekil 24.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın ctnT değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	77
<b>Şekil 25.</b> Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın ctnI değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	78
<b>Şekil 26.</b> Eksitus olan AMİ'lü 3 hastamızın AST değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	79
<b>Şekil 27.</b> Eksitus olan AMİ'lü 3 hastamızın LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	80
<b>Şekil 28.</b> Eksitus olan AMİ'lü 3 hastamızın LDH1/LDH2 oranlarının Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	81
<b>Şekil 29.</b> Eksitus olan AMİ'lü 3 hastamızın CKMB aktivitelerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	82
<b>Şekil 30.</b> Eksitus olan AMİ'lü 3 hastamızın ctnT değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	83
<b>Şekil 31.</b> Eksitus olan AMİ'lü 3 hastamızın ctnI değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.....	84

## EKG LİSTESİ

<b>EKG I .</b> Akut anterior miyokard infarktüsü.....	20
<b>EKG II.</b> Akut inferior miyokard infarktüsü.....	21
<b>EKG III.</b> Yüksek lateral miyokard infarktüsü.....	21
<b>EKG IV.</b> Subendokardiyal miyokard infarktüsü.....	22

## ÖZET

### AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE TANI KOYDURUCU ENZİMLERİN BELİRLENMESİ VE GENETİK VARYASYONLARIN ANALİZİ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ), olguların %20'sine tanı konulamayan ve %25'lik mortalite oranına sahip multifaktöryel etyolojili bir hastalıktır. AMİ tanısı klinik bulgular, EKG ve biyokimyasal testlerden yararlanılarak konulur.

Biz, bu çalışmamızda acil bölümüne göğüs ağrısı ile getirilen ve AMİ tanısı konulan 27 hastanın tanı koydurucu enzim ve marker düzeylerini, Mİ sonrası altı günlük periyotta takip ettik. Ayrıca hastalarımızın Faktör V Leiden ve Protrombin 20210G/A genetik varyasyonlarını da analiz ettik. Mİ sonrası periyotta yaşayan 24 hastanın 0 ve 5. saatler arasında CKMB, ctnT, ctnI ile LDH izoenzim seviyelerinin yükseldiğini, AST ve total LDH seviyelerinin ise değişmediğini tespit ettik. Mİ sonrası periyotta total CKMB aktivitesinin başlangıç düzeyine göre dokuz kat artarak ( $126 \pm 149$  Ü/L) 12. saatte, ctnT'nin yedi kat artış yaparak ( $3.3 \pm 1.2$  ng/mL) 24. saatte, ctnI otuzüç kat artış yaparak ( $629 \pm 676$  ng/mL) 12. saatte ve LDH1/2 oranının ise iki kat artış yaparak ( $3.1 \pm 1.0$ ) 24. saatte pik yaptıklarını tespit ettik. CKMB aktivitesinin 3. günden sonra normal seviyelerine düştüğünü oysa ctnT ve ctnI seviyeleri ile LDH1/LDH2 oranlarının ise 6. günde halen yüksek kaldıklarını tespit ettik. Eksitus olan 3 hastamızın (%11) ALT ( $2200 \pm 800$  Ü/L), AST ( $1234 \pm 1418$  Ü/L) ve LDH ( $8905 \pm 11774$  Ü/L) seviyelerini çok yüksek olarak saptadık. 1 hastamızda (%3.7) heterozigot Protrombin 20210G/A varyasyonu ve 1 hastamızda da (%3.7) heterozigot Faktör V Leiden varyasyonu tespit ettik. Bir serbest oksijen radikal metaboliti olan malondialdehitin, hastalarımızda Mİ sonrası 12 saatlik bir periyotta anlamlı olarak arttığını ( $5.9 \pm 1.5$  nmol/mL,  $p < 0.05$ ) tespit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** AMİ, diyagnostik testler, faktör varyasyonları

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF DIAGNOSTIC ENZYMES AND ANALYSIS OF GENETIC VARIATIONS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Acute myocardial infarction (AMI) is a disease with multifactorial etiology which has 20 percent of the cases undiagnosed and carries a 25 percent mortality rate. The diagnosis of AMI is based on by clinical findings, ECG and biochemical tests.

In our study, we followed 27 patients which were admitted to the emergency department with chest pains and later diagnosed as AMI with diagnostic enzymes and markers levels for a period of six days. We also analyzed the genetic variations of Factor V Leiden and Prothrombin 20210 G/A in our patients. In the surviving 24 patients between 0 and 5 hours creatinin kinase myocardial band (CKMB), cardiac troponin T (ctnT), cardiac troponin I (ctnl) and LDH isoenzymes levels were increased where as AST and total LDH levels did not change. The total CKMB activity increased nine fold from the initial level ( $176 \pm 149$  Ü/L) and peaked at 12 hours, ctnT level increased seven fold ( $3.3 \pm 1.2$  ng/mL) and peaked at 24 hours, ctnI level increased thirtythree times ( $629 \pm 679$  ng/mL) and peaked at 12 hours and LDH1/LDH2 ratio increased two fold ( $3.1 \pm 1.0$ ) and peaked at 24 hours. CKMB activity fell to the normal range after 3 days, but ctnT, ctnI levels and LDH1/LDH2 ratios were still elevated on the 6<sup>th</sup> day. We have found ALT ( $2200 \pm 800$  Ü/L), AST ( $1234 \pm 1418$  Ü/L) and LDH ( $8905 \pm 11774$  Ü/L) levels to be exceptionally high in the 3 patients died (%11). Heterozygot Prothrombin 20210G/A genetic variation and Factor V Leiden genetic variation were found in 1 patients (%3.7). We have also found that malondialdehyde which is a free oxygen radical metabolite was increased significantly in the immediate 12 hour period after AMI.

**Key words:** AMI, diagnostic tests, factor variations.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokard infarktüsü (AMI), tanı ve tedavi yöntemlerinde son yıllarda sağlanan gelişmelere karşın halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (162).

Gelişmiş ülkelerde son on yılda her ne kadar AMI'ne bağlı ölümlerde %30 oranında bir azalma sağlansa da halen olguların % 25'i ölümlerle sonlanmakta ve bu ölümlerin de yaklaşık %50'si ilk bir saat içinde olmaktadır ( 57, 105, 125).

Son yirmi yıldan bu yana trombolitik tedavi stratejilerinin gündeme girmesiyle birlikte AMI'nde hastane içi mortalite %10-12'lere kadar düşmüştür (33). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, AMI'nde hastane içi mortalite oranlarının, koroner kalp hastalığına (KKH) bağlı mortalite oranlarını yansıtmadığını göstermiştir. Çünkü AMI'ne bağlı ölümlerin %67-75'i hastane dışında olmaktadır (114, 119).

KKH, multifaktöryel bir etyolojiye sahiptir. KKH'ında özellikle bireyin toplam risk yükü önem taşır. Temel risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, bozuk lipit profili ve diyabetes mellitus sayılabilir. Sekonder risk faktörleri olarak KKH anamnezi obezite, egzersiz düzeyi, sosyo-ekonomik ve psikolojik faktörler ile bazı hematolojik ve metabolik faktörler sayılabilir (58, 100, 121, 128, 129, 154, 157).

AMI tanısında ilk çekilen elektrokardiyografi, klinik semptomlarla birlikte değerlendirildiğinde olguların %50'sinde tanı koydurur (138). AMI'nde klinik tanıyı desteklemek için biyokimyasal tanı yöntemlerine de başvurulmalıdır. AMI'nün biyokimyasal tanısında en yeni testler olarak kullanılan, özgül kardiyak markerler arasında yer alan CKMB ve kardiyak troponinler, konvansiyonel biyokimyasal testlere göre daha doğru ve hızlı sonuç verirler (120).

Mİ sonrası periyotta en erken yükselen kardiyak marker miyogloblin olmakla beraber, miyogloblin düzeyini artıran birçok faktör olduğu için pratik bir biyokimyasal test değildir (37). CKMB ve kardiyak troponinlerin Mİ sonrası kan düzeyleri benzer bir şekilde artar ancak CKMB 72 saatte başlangıç düzeylerine düştüğü halde, kardiyak troponinler ortalama 10-14 gün kadar yüksek kalır. Kardiyak troponinlerin bu özelliği, Mİ'nün geç tanısında da kullanılmasını sağlar (111). Ayrıca kardiyak troponinlerin özellikle iskemik kardiyomiyopati hastalarının kanlarında çok az miktarda saptanması, minör miyokardiyal zararlanmaları gösterebilir (65). LDH izoenzimlerinin ölçümü, total

LDH düzeyi ölçümüne göre Mİ tanısında daha hassas bir testtir. Ancak test süresi diğerlerine göre daha uzundur (54).

Son yıllarda tromboembolik olaylarda yatkınlaştırıcı olduğu kanıtlanmış Protrombin 20210G/A ve Faktör V Leiden genetik varyasyonlarının, AMİ fizyopatolojisinde de rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (36, 76).

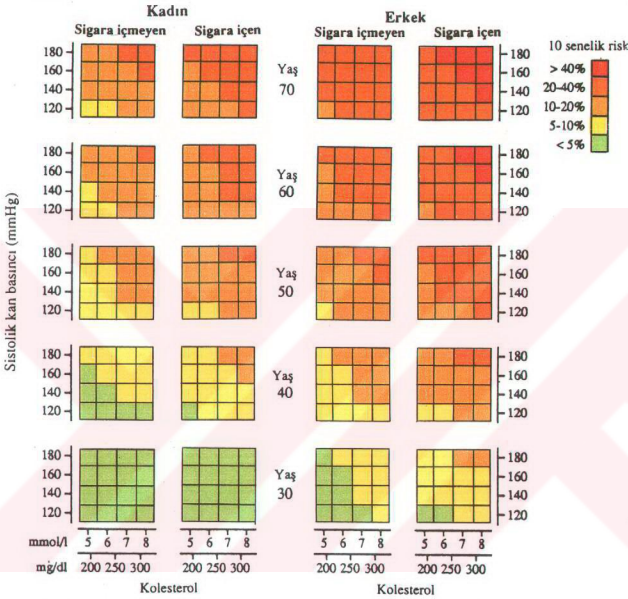
AMİ sonrası reperfüzyon hasarının meydana gelişinde, serbest oksijen radikali özelliğinde olan süperoksit ve hidroksil radikallerinin önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Kalpte, özellikle lipit peroksidasyonu reperfüzyon hasarından sorumludur. Reperfüzyon sırasında malondialdehit ve 4-hidroksialkenallerin artışı bunun en açık göstergesidir (66, 67, 68).

Bu çalışmada amacımız, AMİ'li hastalarda tanı koydurucu enzimlerin Mİ sonrası kan düzeylerini inceleyerek CKMB, kardiyak troponin T ve I ile LDH izoenzimlerinin tanısız önemlerini ortaya koymaktır. Ayrıca Mİ'nde risk faktörü olduğu konusunda bir çok çalışma yapılan Protrombin 20210G/A ve Faktör V Leiden genetik varyasyonlarının, AMİ'li hastalarda önemli olup olmadığını ortaya koymaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

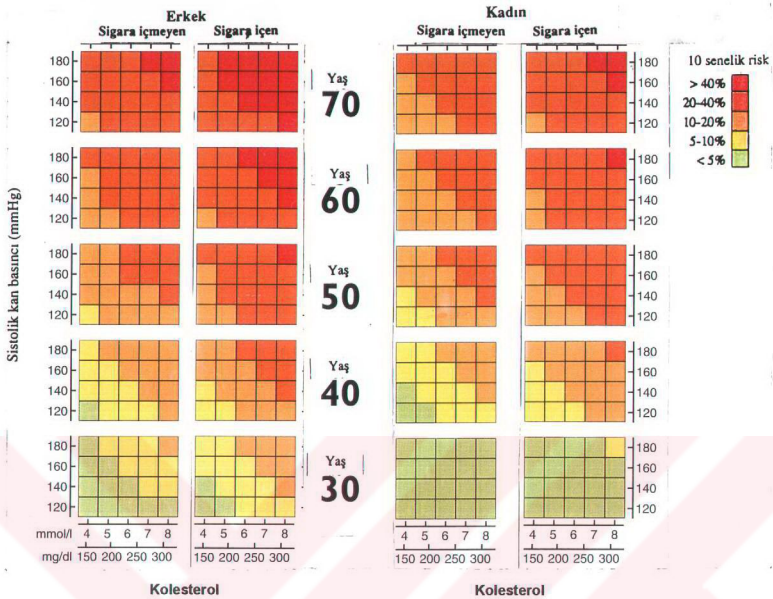
### 2.1. Koroner Kalp Hastalıklarında Temel Risk Faktörleri



Şekil 1. Koroner kalp hastalığı risk şeması (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'ne göre) (129).

#### 2.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşından sonraki her beş yaş artışında KKH riski iki kat artmaktadır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda KKH mortalitesi, aynı yaş grubundaki erkeğe yakındır. Erken menopoz, KKH riskini artırmaktadır ( 58) (şekil 1).



**Şekil 2.** Diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı risk şeması (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'ne göre) (129).

### 2.1.2. Aile Öyküsü

Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktüs (veya ani ölüm) bulunması risk faktörüdür (100).

### 2.1.3. Sigara

Günde bir paket sigara içimi, KKH riskini yaklaşık iki kat artırmaktadır. Mİ sonrası dönemde sigara içilmeye devam edilmesi reinfarktüs ve mortaliteyi iki kat artırmaktadır (129, 146) (şekil 1). Sigarada bulunan nikotin ve uzun etkili metabolitleri,

koroner ve sistemik arteriyel vazokonstriksiyon yaparak ve trombosit agregasyonunu artırıp trombüs oluşumunu kolaylaştırarak kardiyovasküler etkilerini gösterirler (89).

#### **2.1.4. Hipertansiyon**

Kan basıncının 140/90 mmHg'dan yüksek olması veya halen antihipertansif tedavi alıyor olmak, temel risk faktörleri arasındadır. Hipertansiyonlu kabul edilen kişilerin her yıl %1'i MI ile karşılaşmaktadır (11, 130) (şekil 1).

#### **2.1.5. Hiperlipidemi**

KKH risk şemasına göre total kolesterolün 190 mg/dL, LDL kolesterolün 115 mg/dL'den fazla olması, HDL kolesterolün ise 40mg/dL daha az olması temel risk faktörleri arasında kabul edilir (129, 142) (şekil 1).

Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerindeki %1'lik artış, uzun dönemde KKH riskini %3-4 artırmaktadır. HDL kolesterol düzeyindeki %1'lik azalma, KKH riskini %3-5 artırmaktadır. Yüksek trigliserid düzeyleri sıklıkla düşük HDL-kolesterol düzeyleri ile birlikte olmasına karşın KKH riskini bağımsız olarak artırmamaktadır (8, 157, 122, 152).

Apolipoprotein AI ve Apolipoprotein B, LDL ve HDL kolesterole göre KKH riskinin daha güçlü bir belirleyicisidir. Yüksek lipoprotein A düzeyleri KKH riskini artırmaktadır. Satüre yağ asitlerinden zengin diyet, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini artırarak KKH riskini artırmaktadır (1).

#### **2.1.6. Diyabetes Mellitus**

İnsüline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM), KKH riskini bağımsız olarak artırmaktadır. Ancak bu etkisi diğer risk faktörleri ile birlikte olduğunda daha belirgindir (şekil 2). AMİ sonrası mortalite diyabetik grupta daha yüksektir (129). Diyabetes mellituslu hastalarda arter duvarının intima ve media tabakalarında meydana gelen sklerotik değişiklikler aterom plağı

oluşumu hızlandırmaktadır. Ayrıca diyabetik nefropati sonucu gelişen hipertansiyon da riski yükseltmektedir (29).

## **2.2. Koroner Kalp Hastalıklarında İkincil Risk Faktörleri**

### **2.2.1. Koroner Kalp Hastalığı Anamnezi**

KKH'ndan erken yaşta ölenlerin yaklaşık %50'sinde geçirilmiş MI ve/veya anjina pektoris öyküsü mevcuttur (100).

### **2.2.2. Egzersiz**

Sedanter yaşam KKH için bir risk faktörüdür. Ancak KKH olan bireylerde aşırı egzersiz de yeni koroner olay riskini artırmaktadır (100).

### **2.2.3. Obezite**

Özellikle torakoabdominal şişmanlık, hipertansiyon, lipit metabolizması bozukluğu ve NIDDM ile ilişkilidir. Obez hastalarda total kolesterol LDL ve trigliserit düzeyleri artar buna karşın HDL düzeyleri düşer. Framingham Çalışması'nda, erkekte torakoabdominal şişmanlığın KKH riskini ve total mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (100).

### **2.2.4. Sendrom X**

1988'de Reaven, bir çok kardiyovasküler risk faktörünün sıklıkla aynı hastada birlikte bulunduğu dikkat çekmiş ve bunun primer olay olarak insülin rezistansı ile ilgili olabileceğini öne sürmüştür. KKH, diyabetik hastalarda en büyük morbidite ve mortalite nedenidir. Hem diyabetik hem de hipertansif olan hastalarda, KKH gelişme riski genel popülasyona göre daha fazladır (132).

## **2.2.5. Sosyo-ekonomik ve Psikolojik Faktörler**

Sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda KKH insidansı yüksek bulunmuştur. Emosyonel stres yükü bakımından zengin olan Tip A kişilik yapısına sahip olanlarda KKH riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüşse de ağırlıklı olarak kabul edilen görüş, koroner KKH gelişmesinde sadece tip A kişilik yapısında olmanın tek başına yeterli bir neden olmayacağı yönündedir (35, 50).

Tip A kişilik (ekstrovert kişilik): Algı, düşünce, duygu ve davranışları ile daha çok dış uyaranlara bağımlıdırlar. Siklotimik duygusal bozukluğa eğilimi olan kişilerdir.

## **2.2.6. Hematolojik Faktörler**

Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-I), faktör VII, Von Willebrand faktör düzeylerinin artışı ve homosistin düzeylerindeki artış KKH riskini artırmaktadır (154). Faktör V Leiden alleli ve Protrombin 20210G/A genetik varyasyonlarının trombotik olaylara eğilimi artırması nedeniyle AMİ etiyolojisinde de rol oynayabileceğine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (24, 26, 47, 133). Buna karşın Protrombin 20210G/A mutasyonu ile KKH arasında bağlantı olmadığına dair bazı çalışmalar da vardır (38).

### **2.6.1. Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden)**

1993 yılından önce kalıtsal trombozis görülen hastalarda neden bulunamıyordu. Çünkü antitrombin III (AT III), Protein C ve Protein S'nin niteliksel ve niceliksel eksiklikleri bu hastalarda aynı anda %20'den daha az sıklıkla görülüyordu. Değişik raporlara göre bu sıklık %9-21 arasında bulunmuştur (164).

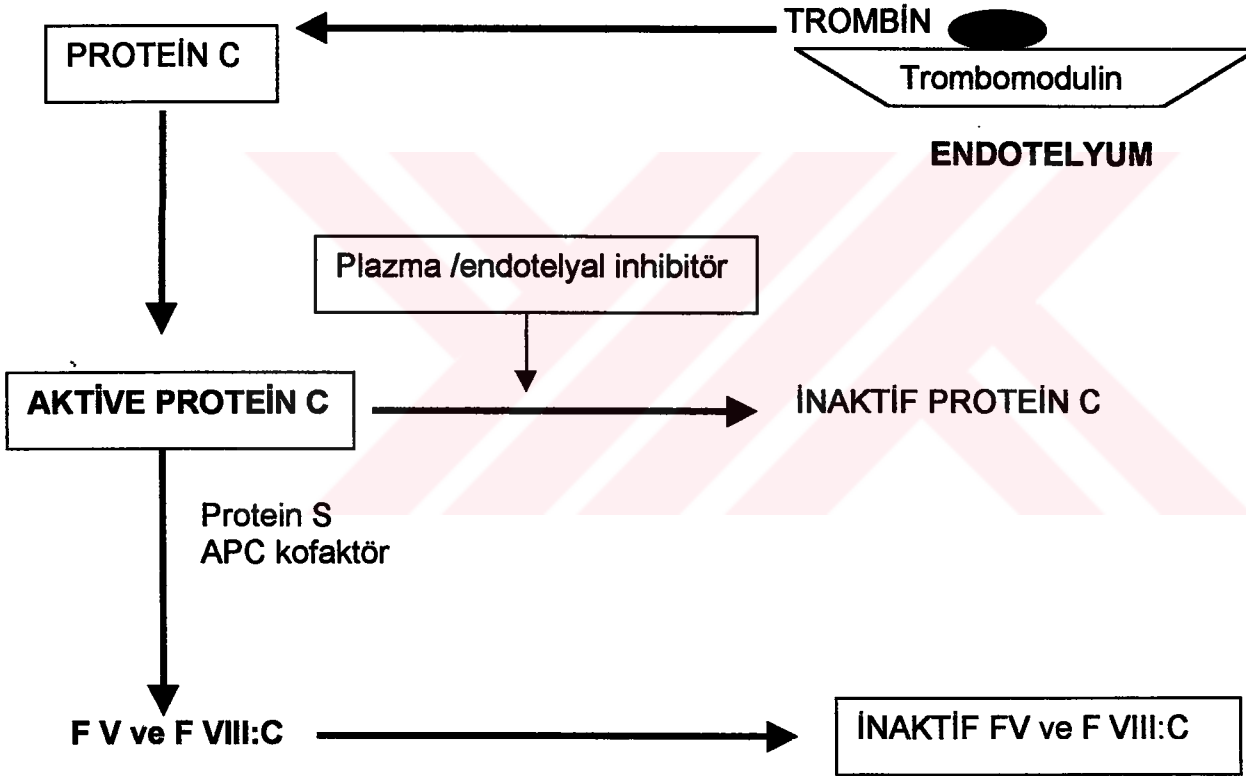
1993 yılında Dahlback ve arkadaşları, trombofilik üç hastada aktive Protein C'ye (APC) karşı oluşan antikoagülan cevabın azalmış olduğunu buldular. Plazmaya, faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive eden serin proteaz olan Protein C ilavesinde aPTT, bu hastalarda normal kişilerde olduğu kadar uzamıyordu. Bu durumun değişik bir

birçok merkezde bu yeni faktörün görülme sıklığı üzerine çalışmalar yapıldı. İlk olarak Ekim 1993 'de A.B.D'de Griffin ve arkadaşları, yaptıkları çalışmaya göre hastaların %52-64'ünde APC cevabını defektif buldular (63). İkinci çalışma, Aralık 1993'de Hollanda'dan Bertina ve arkadaşları tarafından yayınlandı. Bu çalışmada hastaların %21'inde, kontrol grubunun %5'inde APC cevabını defektif buldular. APC rezistansı gösteren kişilerin ailelerinde yapılan çalışma sonunda bu faktörün otozomal dominant geçtiğini buldular. Faktörü heterozigot taşımanın ise aPTT'yi daha da düşük düzeye düşürdüğünü bildirdiler. İlk kez 1994'de Bertina ve arkadaşları APC rezistansının, faktör V genindeki bir nokta mutasyondan kaynaklandığını açıkladılar. Leiden Hollanda grubu, APC Kofaktör II aktivitesinin, faktör V eksikliği olanların plazmasında hiç bulunmayacağından yola çıkarak, I.kromozomda yer alan faktör V geninin nükleotit dizisini saptayarak, 1691. nükleotid de guanin yerine adenin mutasyonunun, faktör V molekülünde 506. pozisyonda arginin yerine glutamin geçmesine neden olduğunu ve bu mutasyonu taşıyan kişilerin APC rezistansı gösterdiğini buldular. Mutant faktör V'e "Faktör V Leiden" adını verdiler (13). Normalde APC'nin antikoagülan etkisini gösterebilmesi için faktör Va'nın 506. aminoasidine bağlanması gerekirken, bu noktanın mutant olması reaksiyonu engellemektedir. Bu mutant faktör V'in klinik prezentasyonunun farklılık gösterebileceği Griffin ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Mutant geni homozigot olarak taşıyanların dahi tromboemboli geçirmemiş olduğu gözlenmiştir. Yazarlar, Protein C'nin mutant faktör Va'yı etkileyemezken, faktör VIIIa üzerine olan etkisinin intakt oluşunun, klinik durumdaki bu hafifliği izah edebileceğini ifade etmişlerdir (164).

APC rezistansı olan olguların %95'inde neden Faktör V Leiden'dir. Epidemiyolojik bilgiler, Doğu Avrupa'da normal popülasyonda %5 oranında APC rezistansı olduğunu göstermiştir. Mutasyon, Avrupa kökenli toplumlarda daha çok görülmektedir. Heterozigot APC rezistansında trombotik risk yedi kat, homozigot APC rezistansında ise trombotik risk seksen kat artmaktadır. Birçok homozigot APC rezistanslı kişiler yaşamlarında en az bir defa trombotik olayla karşılaşmaktadır. Heterozigot olgularda ise bu olay değişkendir. Bunlarda bazı ek genetik risk faktörleri olabileceği gibi oral kontraseptif, gebelik, cerrahi ve travma gibi genetik olmayan faktörler de heterozigotlarda trombotik olayları artırmaktadır (93) (şekil 3).

## 2.6.2. Protrombin 20210G/A Genetik Varyasyonu

Çok yakın zamanda tanımlanan faktör II genindeki bu defekte, 20210. nükleotidde guanin yerine adenin geçmiştir. 1997 yılında yayınlanan bir seride, faktör II 20210 G/A'nın sıklığı trombozlu hastalarda %6.2 ve sağlıklı kontrol gruplarında %2.3'dür. Yapılan çalışmalarda Protein C, Protein S ve AT III eksikliğine oranla faktör II 20210 G/A'nın daha sık görülen bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. Faktör II 20210 G/A mutasyonu taşıyan kişiler Protein C, Protein S ve AT III'e oranla daha az tromboz riski taşıdığı bildirilmiştir (24, 34, 95, 164).



Şekil 3 . Protein C'nin aktivasyonu ve etkileri (93)

## 2.2.7. Diğer Risk Faktörleri

Miyokardın oksijen ihtiyacını artıran durumlar (sol ventrikül hipertrofisi, ateş, taşikardi, travmalar, cerrahi prosedürlere bağlı şok), geçici iskemik olay ve serebrovasküler olaylar, KKH için yatkınlaştırıcı risk faktörleri arasında sayılabilir.

## 2.3. Akut Miyokard İnfarktüsünün Fizyopatolojisi

### 2.3.1. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendromlar üç kategoride incelenirler:

1. Akut miyokard infarktüsü
  - Q Dalgalı AMİ
  - Q Dalgasız AMİ (Non Q Mİ)
2. Kararsız anjina pektoris (KAP)
3. Ani iskemik ölüm

Akut koroner sendromların oluşumundan çoğunlukla arterosklerotik plağın yırtılması sorumludur. Bu plağın yırtılma öncesi koroner arterde yaptığı darlık %30-70 olup, çoğunlukla anlamlı darlık düzeyinin (%50'nin) altındadır. Genellikle kenarından yırtılan hassas plağın şu özellikleri bulunmaktadır:

1. İnce fibröz kapsül
2. Yüksek lipid içeriği (lipid içeriği %40'dan fazla olup kolesterol esterleri ve kristalleri yönünden zengindir)
3. Artmış makrofaj aktivitesi

Çeşitli intrinsek ve ekstrinsek faktörlerin etkisiyle yırtılan plağın içeriğinin kanla teması sonucu trombositlerin ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile trombüs oluşumu başlar. Damar lümeninin tam tıkanması sonucu AMİ; lümenin %70 - %99 daralma yapması ile KAP oluşabilir veya lümeninde anlamlı bir darlık yapmaksızın klinik olarak sessiz kalabilir. Plak yüzeyinde oluşan yırtığın derecesi ile oluşan trombüs miktarı arasında korelasyon vardır. KAP'de genellikle trombüs trombositten zengin olup (beyaz trombüs) lizise daha dirençlidir. AMİ'nde ise trombüs genelde trombosit, eritrosit ve fibrinden oluşan mikst bir yapıdadır (kırmızı trombüs). Trombüsün bu yapısal farklılığı trombolitik tedavinin KAP'de etkisiz AMİ'nde ise etkili olmasını açıklamaktadır (27, 45, 69, 83) (şekil 4 ve 5).



### 2.3.2. Plak Stabilitesine Etki Eden Faktörler

Plak stabilitesini çeşitli iç ve dış faktörler etkiler (31, 42).

A- Ekstresek faktörler:

1. Kan basıncı
2. Kalp hızı
3. İntrakoroner diyastolik basınç

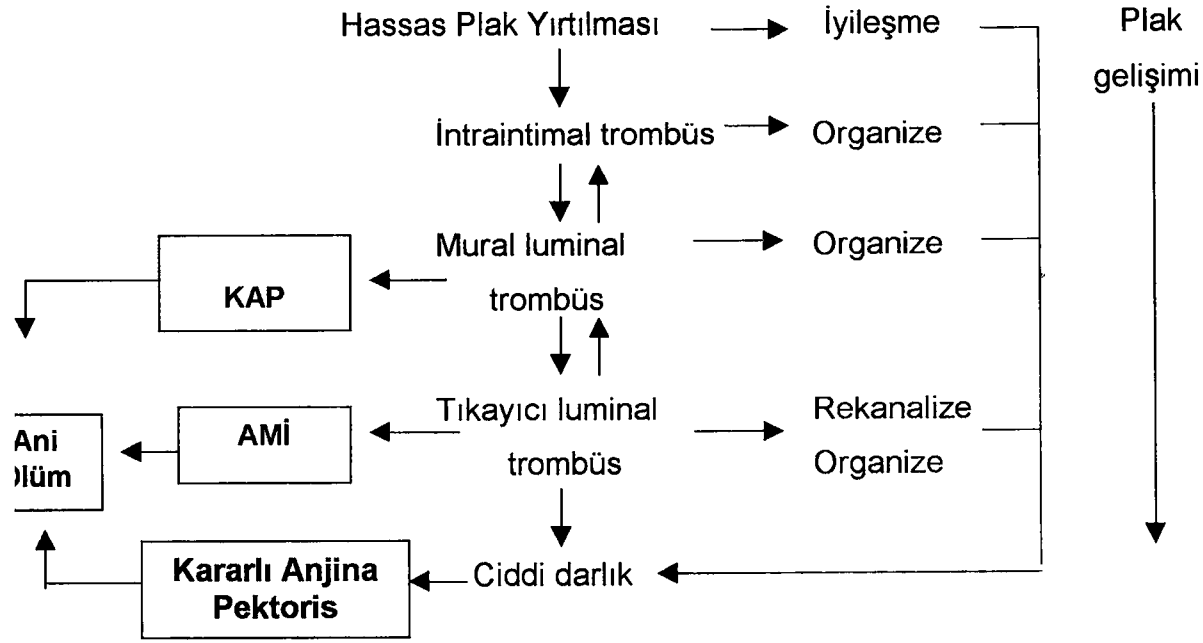
B- İntrensek faktörler:

1. Plağın fibröz kapsülünün kalınlığı
2. Fibröz yapının kollajen miktarı
3. İntrakoroner darlığın derecesi
4. Lipidden zengin çekirdeğin büyüklüğü
5. Plaktaki inflamatuvar aktivite derecesi

### 2.3.3. Akut Koroner Sendromların Tetiklenmesi

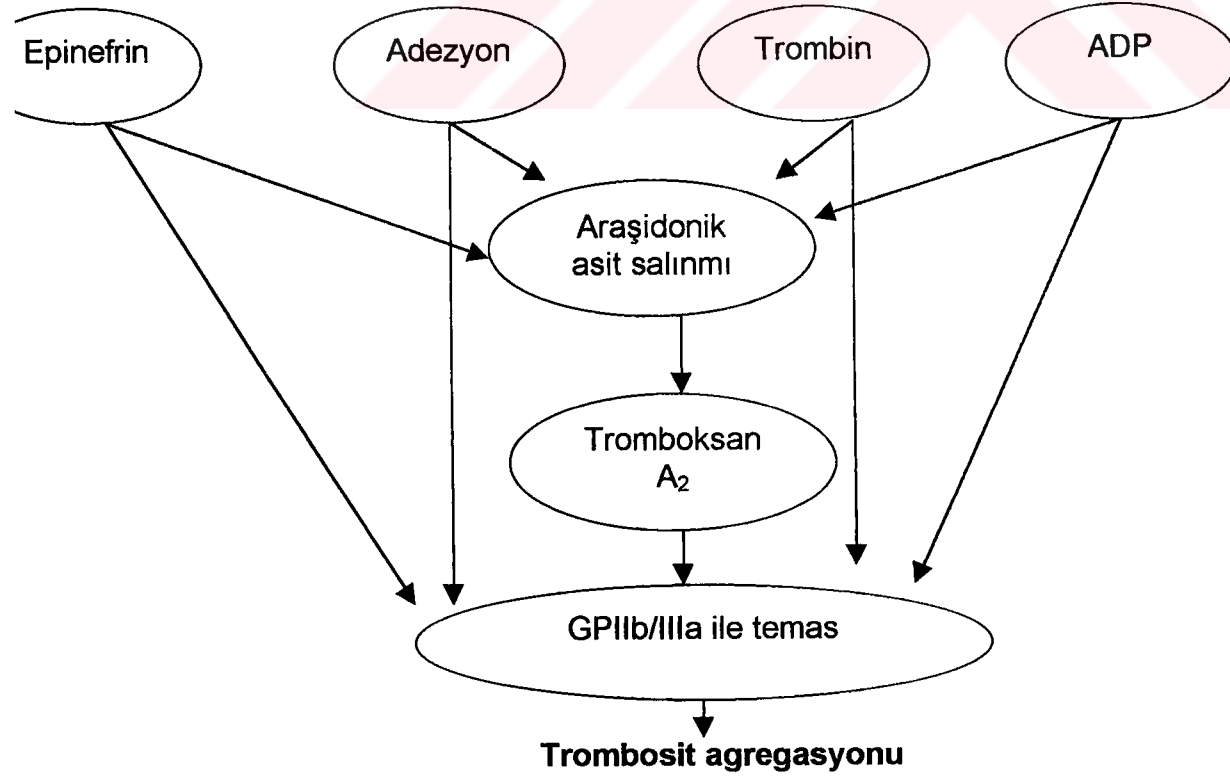
AMI, sabahları, özellikle uyandıktan sonraki ilk saatlerde, pazartesi günleri, kış aylarında (yılın en soğuk aylarında), emosyonel stres ve ağır efordan sonra daha sık görülmektedir (117). Bunun patofizyolojik mekanizmaları artmış adrenerjik uyarı zemininde şöyle sıralanabilir (şekil 5):

1. Kan basıncı, nabız sayısı, kontraksiyon ve koroner kan akımındaki ani artışlara bağlı olarak plak yırtılması
2. Trombosit hiperagregabilitesi, hiperkoagülabilite ve /veya endojen fibrinolizisin bozulması sonucu yırtılmış veya yırtılmamış plaklarda trombüs oluşması
3. Koroner plak çevresinde lokal veya genel vazokonstriksiyon



**Şekil 4.** Aterosklerotik iskemik kalp hastalığının klinik sendromları ve plak yırtılmasının evreleri arasındaki ilişki (53).

### Trombosit aktivasyonu



**Şekil 5.** Aterosklerotik plak yırtılması sonucu trombosit adezyon ve agregasyonu (98).

### **2.3.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Sistem**

Antioksidan sistem, vücutta normal metabolizma olayları sırasında meydana gelen birtakım reaktif yan ürünleri ortadan kaldırmaya çalışan koruyucu bir sistemdir. Fizyopatolojik olarak bu yan ürünler arasında reaktif oksijen türevleri başta gelir. Bir kısmı serbest radikal özelliğinde olan bu oksijen türevleri bir çok hastalıkta artar. Mİ, serbest oksijen radikallerinin artış gösterdiği hastalıklar arasında en önemlisi sayılabilir (166).

#### **2.3.4.1. İskemi, Reperfüzyon ve Reperfüzyon Hasarı**

İskemi, organa gelen kan akımının yetersizliği veya dokunun bozulmuş perfüzyonudur. Kardiyak dokudaki bozuk perfüzyon, enerji yetersizliğine ve oksijenden yoksun miyokardın kontraktıl aktivitesinin kaybına yol açar. Etkilenen hücrelerde kardiyak metabolizma artıklarının birikmesi yanında sarkolemma boyunca iyon dengesi de bozulur. Kardiyak hücrelerde iskemi uzadığı takdirde hücre bütünlüğü kaybolur ve hücre ölür. Sitoplazmik proteinlerin aşırı salınımı, hücre membranının interstisyel alan ile stoplazma arasındaki yarı geçirgen bariyer fonksiyonunu kaybettiğini gösterir. İskemik atak esnasında internal membranlarda da inceyapısal değişiklikler gösterilmiştir. Koroner arter kan akımının zaman içinde yeniden sağlanması kardiyak hücreyi ölümden kurtaracak tek yoldur (16, 17, 48) (şekil 6).

Deneysel çalışmalar, reperfüzyonun akut fazı esnasında önceki iskemik doku üzerine ek bir hasar yüklediğini göstermiştir. Reperfüzyon hasarı olarak bilinen bu karışık olaylar, intrasellüler enzimlerin salınımını potansiyalize eder. Kalsiyumun hücre içine girişi sarkolemmal fosfolipitlerin dejenerasyonu ile hücre membranlarının dağılmasına ve hücre ölümüne neden olur. Bu değişiklikler iskemi esnasında değil de daha çok reperfüzyon esnasında meydana geldiğinden "Reperfüzyon Hasarı" ( RH ) olarak bilinir.

RH'nın en az üç bileşeni vardır. Bunlar mikrovasküler hasar, hücre nekrozu ve hemorajidir. Kalpte bunlara ek olarak iki bileşen daha vardır. Bunlar aritmi ve "Stunned Myocardium"dur. Stunned Miyocardium'da, yetersiz nekroz ürünlerine bağlı olarak iskemik ventrikül miyokardında inatçı mekanik disfonksiyon gelişir. Bunlar kontraksiyon

anormallikleri, sistolik keselenme ve duvar zayıflığıdır (21). Reperfüzyon hasarının mediyatörleri ile ilgili olarak en az üç majör hipotez bulunmaktadır (68).

1. Serbest radikaller
2. Kalsiyum artışı
3. Sarkolemmal fosfolipitlerin kaybı

Serbest radikal hipotezini, reperfüzyon esnasında lipid peroksidasyon ürünlerinin artmış üretimi (lipid endoperoksitler ve hidroperoksitler, malondialdehit ve konjuge dienlerin oluşumu) desteklemektedir.

Kalsiyum artışı hipotezin destekleyen kanıtlar, reperfüzyon esnasında geçici kalsiyum artışı ve kalsiyum antagonistleriyle RH'nın azaltılmasıdır.

Sarkolemmal fosfolipitlerin kaybı hipotezini destekleyen kanıtlar, lizofosfogliseritlerin ve serbest yağ asitlerinin (araşidonik asit) birikimi, çeşitli fosfolipazların aktivasyonu ayrıca membran stabilizatörlerinin ve fosfolipaz inhibitörlerinin RH'nı azaltmasıdır.

#### **2.3.4.2. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit**

Biyolojik sistemlerde, poliansatüre yağ asitlerinin serbest radikallerle oksidasyonu "lipid peroksidasyonu" olarak bilinir. Lipid peroksidasyonunun başlangıcı, reaktif bir bileşik tarafından poliansatüre yağ asitinin metilen grubundaki H<sup>+</sup> atomunun koparılmasıdır. Bu reaktif bileşikler hidroksil, alloksil, peroksil ve hidroperoksit radikalleridir (29). Poliansatüre yağ asitlerine sahip membran lipitleri lipit peroksidasyonuna daha duyarlıdır (145).

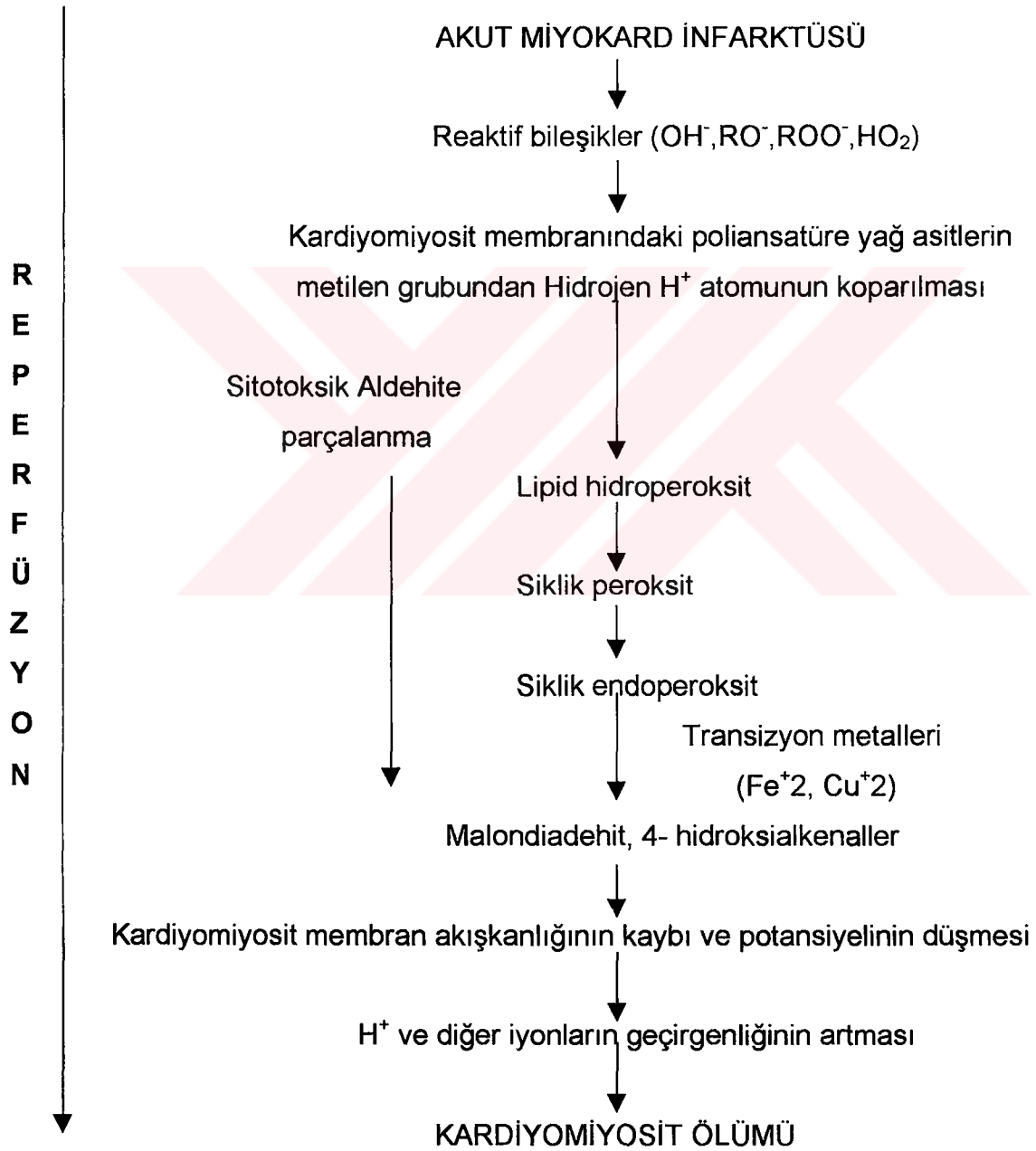
Lipid peroksidasyonunun son ürünleri çeşitli hidroperoksitler ve siklik endoperoksitlerdir. Bunlar fizyolojik sıcaklıklarda stabil oldukları halde ortamda transizyon metalleri veya metal kompleksleri varlığında dejenerasyona uğrarlar. Özellikle demir ve bakır iyonlarının varlığı oldukça sitotoksik aldehitlerin (malondialdehit ve 4-hidroksinonenaller) oluşumuna yol açar. Oluşan aldehitler proteinleri ve DNA'ı etkileyebilecek özelliktedirler (66, 50).

Gutteridge ve Halliwell, Mİ'nde MDA artışının nedeninin iskemi değil serbest radikallerin yaptığı hücrel hasar olduğunu göstermişlerdir (67, 68).

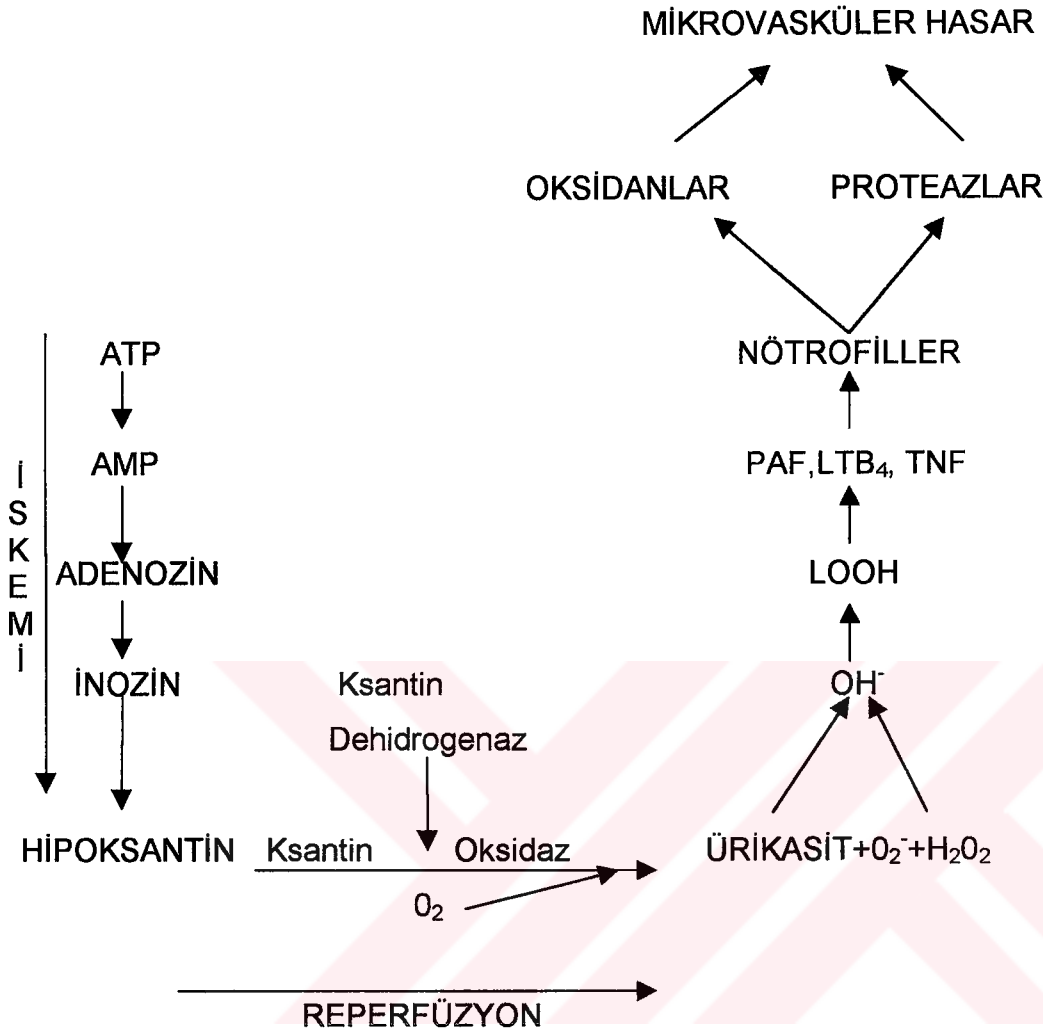
### 2.3.4.3. Kalpte Serbest Oksijen Radikalleri Oluşturan Mekanizmalar

Kalpte serbest oksijen radikalleri oluşturan üç tane önemli potansiyel mekanizma vardır (19, 62) (Şekil 7).

1. Ksantin oksidaz
2. Nötrofiller
3. Mitokondriler



**Şekil 6.** AMİ sonrası lipid peroksidasyonu ve kardiyomiyositler üzerindeki etkileri (145, 166).



**Şekil 7 :** Kalpte ksantin oksidaz enzimi ile oksidan maddelerin üretilmesi ve zararlı etkileri (62, 166).

## 2.4. Akut Miyokard İnfarktüsünde Klinik Değerlendirme

### 2.4.1. Prodromal Semptomlar

Prodromal semptomlar, AMİ'lü hastaların %20-60'ında görülür. Bunlar:

1. Göğüs ağrısı
2. Dispne
3. Yorgunluk ve halsizlik

#### 4. Çarpıntı

#### 5. Baş dönmesi, senkop ve inemedir.

Asıl semptom göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı şiddeti çok fazla, yeri çoğunlukla tanımlanamayan ve yayılımı omuza, sol kola doğru olan bir ağrıdır. Hastada ölüm korkusu ve anksiyete vardır (sempatik aktivite yüksektir). Ağrı normal analjeziklerle durdurulamaz (20). Göğüs ağrısının oluşum mekanizmasının, iskemik ancak nekrotik olmayan miyokarddan lokal sinir uçlarına adenozin ve laktat gibi medyatörlerin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Göğüs ağrısına bulantı, kusma, inatçı hıçkırık, baş dönmesi, soğuk terleme eşlik edebilir. AMİ, ani kardiyak ölüm, trombotik infarktüsler ve geçici miyokard iskemisi gün içerisinde belirgin bir sirkadiyen ritm gösterirler. Semptomların başlangıcı 6.00-12.00 arasında (ortalama saat 9.00 sıralarında) pik yapar (117).

#### 2.4.2. Fizik Muayene Bulguları

Mİ sonrası 24-48 saat içerisinde hafif bir ısı artışı görülebilir. Ateş, miyokard nekrozuna karşı özgül olmayan bir yanıt olabilir. Nabız başlangıçta hızlıdır. Ağrı ve anksiyete azaldıkça nabız hızı düzelir. Ventriküler ekstrasistoller (VES), AMİ sonrası erken dönemde daha sık görülürler. Bradikardi özellikle inferiyor Mİ'lerinde daha sık görülür. Komplikasyonsuz Mİ'lerin çoğunda hasta normotansiftir. Hafif hipotansiyon erken dönemde 1-2 hafta devam edebilir. Hipotansiyonunun uzaması kötü prognoza işaret eder. Daha önceden mevcut hipertansiyonu olan ve sempatik aktivite artışı fazla olan az sayıdaki hastada ise kan basıncı yüksektir. Juguler venöz basınç (JVB) AMİ'nde genellikle yükselmez. Sağ Mİ'nde ve atriyoventriküler disosiyasyonda JVB yükselir. Kalbin oskültasyonunda S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub> ve perikardiyal frotman, akciğer bazallerinde krepitan raller ve wheezing duyulabilir (20).

#### 2.4.3. Sessiz Miyokard İnfarktüsü

Öldürücü olmayan AMİ'lerinin %20-60'ını oluşturur. Çoğu kez daha önceden anjina pektoris bulunmayan yaşlılarda, insüline bağımlı olmayan diyabetiklerde ve postop dönemde analjezik kullanan hastalarda görülebilmektedir (139).

## 2.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Tanı Yöntemleri

AMI'nün tanısında klinik değerlendirmeden sonra ilk başvuru olan tanı yöntemi elektrokardiografidir (EKG). İlk çekilen EKG, olguların yaklaşık %50'sinde doğru bilgi verir. EKG'nin tanısallık değerini artırmak için seri EKG çekimleri gereklidir. Seri çekilen EKG'ler AMI'nde duyarlılığı %95'e çıkarabilir (138). Hastanın eski EKG'si varsa yeni değişikliklerin değeri artar. Yapılan elektrokardiyografik çalışmalar, %20 olguda tanı konulamadığını göstermiştir (167). MI'nde akut dönemde ilk beklenen EKG değişikliği T dalgası sivrileşmesidir. Bundan sonra sıra ile ST segment elevasyonu ve bu arada karşıt duvarda resiprokal değişiklik olarak ST segment depresyonu ortaya çıkar ve T dalgası da negatifleşir. Subakut dönemde ise R dalgası voltajında azalma, anormal Q dalgası oluşumu, T dalgası inversiyonu görülür. Yerleşmiş MI'nde giderek ST segmenti izoelektrik hatta iner, QS veya QrS dalgası gelişir. T dalgası negatifliği ise devam eder (52, 73, 112).

AMI tanısını desteklemek için laboratuvar testlerine başvurulmalıdır (120).

### 2.5.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) AMİ Tanı Ölçütleri

AMI tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az ikisi olmalıdır (135):

1. Tipik iskemik göğüs ağrısının bulunması
2. Ard arda kaydedilmiş EKG örneklerinde tipik değişikliklerin bulunması
3. Kardiyak markerlerin kan düzeylerinde yükselme ve düşmelerin saptanması

### 2.5.2. Sağ Ventrikül Miyokard İnfarktüsü

İnferiyor MI'lü olguların %50'sinde sağ ventrikül MI olduğu bildirilmiştir. Inferiyor MI'lerinde mortalite %6 iken, sağ ventrikül MI varsa mortalite %25-30'lara kadar çıkar. Düşük debi bulguları gösteren inferiyor MI'lerinde mutlaka sağ ventrikül MI düşünülmelidir. Bu hastalarda juguler venöz dolgunluk ve akciğerlerde staz olmaması önemli muayene bulgularıdır. MI sonrası ilk 10-12 saatte çekilen EKG'de  $V_{4R-6R}$ 'de ST segment elevasyonu 1mm'den daha büyükse duyarlılık %90, özgüllük %91'dir.



V<sub>4R</sub> deki ST elevasyonu V<sub>1,2,3</sub>'deki ST elevasyonlarından daha büyükse duyarlılık %78, özgüllük %100 olur (41, 91, 134).

### **2.5.3. EKG'de ST Segment Elevasyonu Yapan Nedenler (Yalancı İnfarktüs Paternleri) (15, 151)**

1. Akut fibrinöz perikardit
2. Prinzmetal anjina pectoris
3. Geçici hiperkalemi
4. Serebrovasküler nedenler (intraserebral ve subaraknoid kanama)
5. Akut korpulmonale
6. Sol ventrikül hipertrofisi
7. Hipertrofik kardiyomyopati
8. Sol ventrikül anevrizması
9. Erken benign varyant repolarizasyon

### **2.5.4. EKG'de Q Dalgasının Görüldüğü Durumlar (73)**

Geçici Q dalgaları:

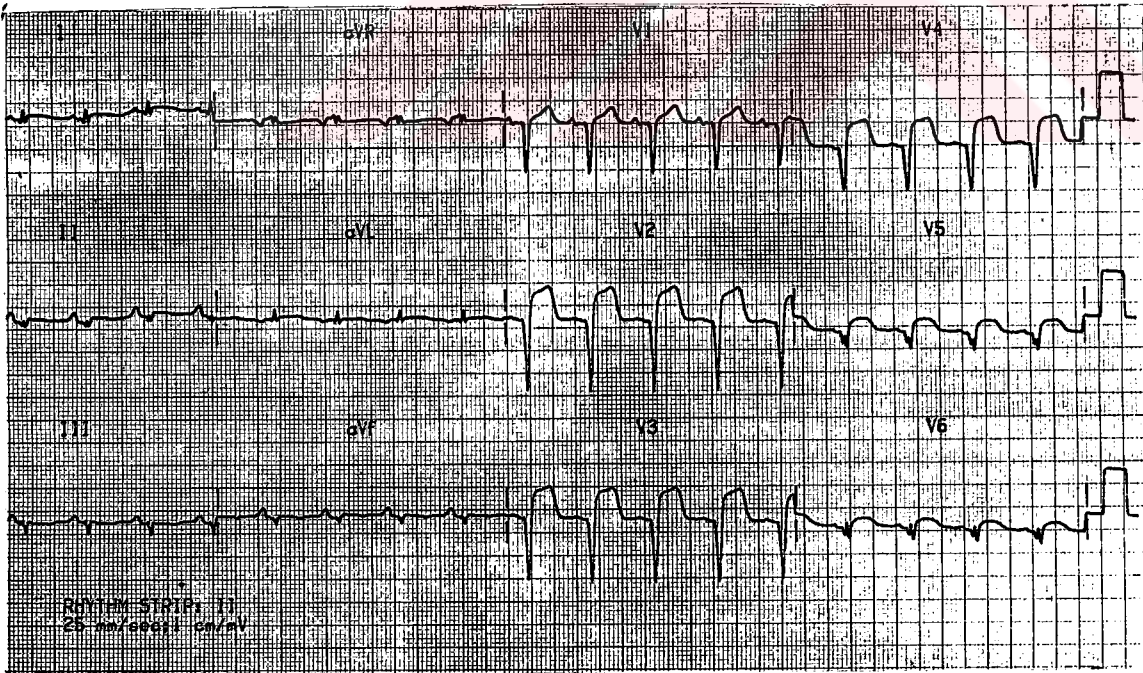
1. Elektrotların ters bağlanması (D<sub>2-3</sub>, aVF'de Q dalgaları görülür).
2. Geçici koroner iskemi
3. Ağır koroner iskemi
4. Ağır metabolik bozukluklar (şok, pankreatit)
5. Kalp cerrahisi sonrası
6. Hipotermi
7. Elektrolit bozuklukları

Persistent Q dalgaları:

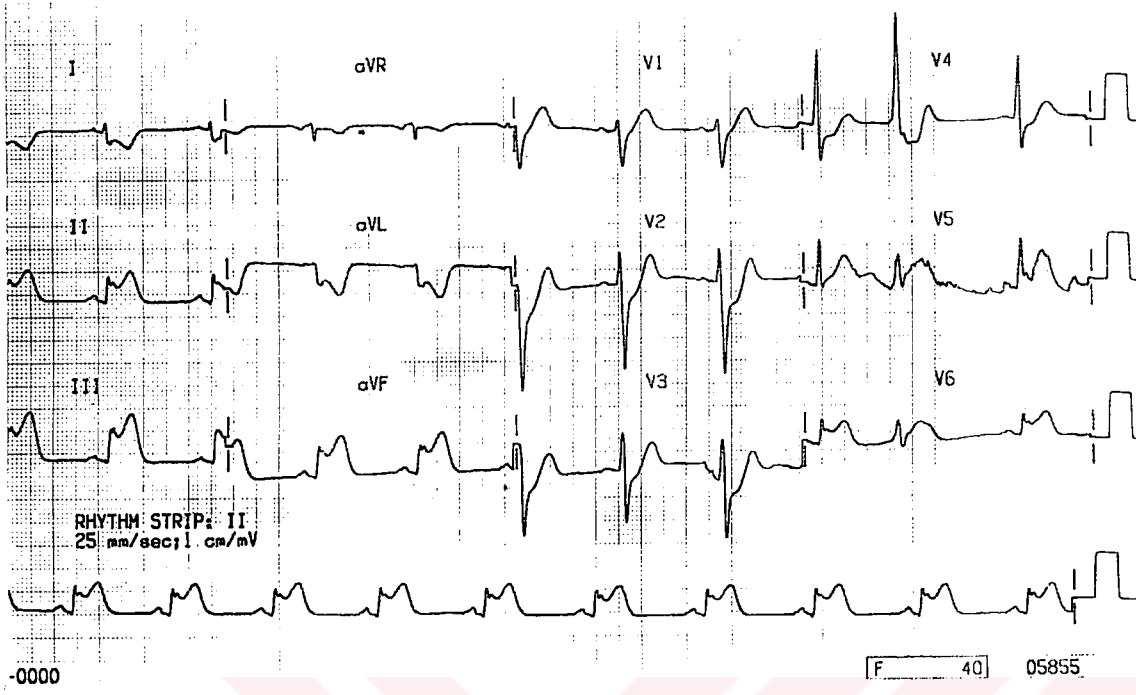
1. Primer ve sekonder miyokard hastalıkları
2. İskemik kalp hastalıkları (koroner ateroskleroz, yerleşmiş MI )
3. KOAH, korpulmonale, pulmoner emboli (S<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> dalgası)
4. Sol dal bloku, Wolf Parkinson White (B tipi) Hastalığı
5. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH )

#### 2.5.2.4. Q Dalgasız Miyokard İnfarktüsü (NonQ Mİ)

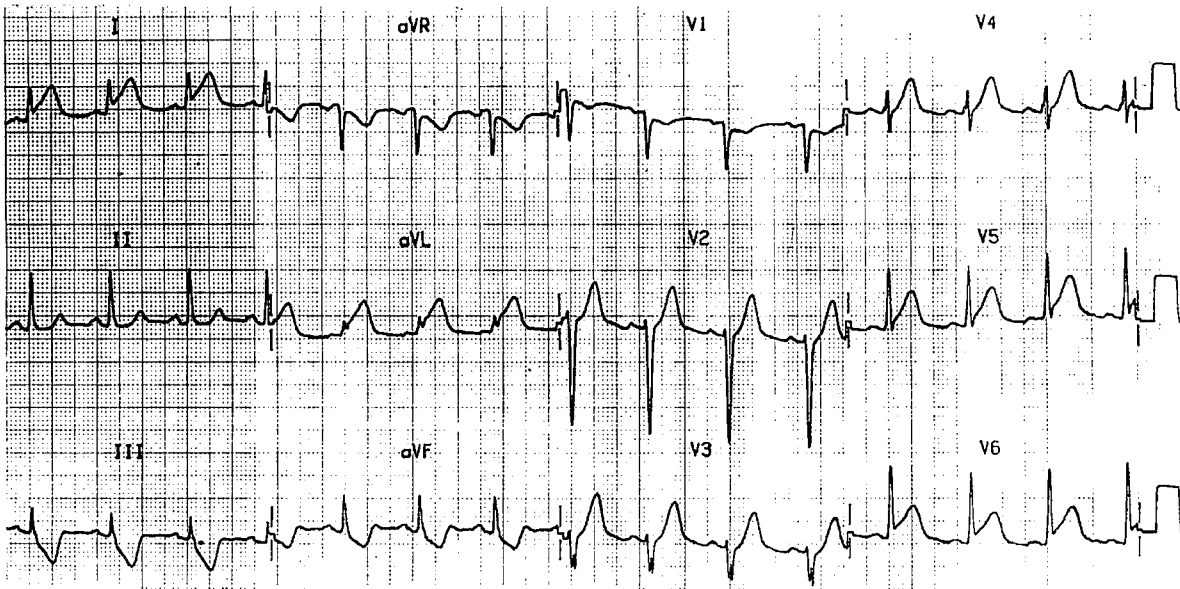
Fizyopatolojisi , KAP ile Q dalgalı Mİ arasında bir özellik gösterir. Koroner arter tıkanma sıklığı %15-25 arasında olup, olguların %25'inde ST-T segment elevasyonu görülür. İnfarktüs sonrası anjina görülme oranı %30-40'dır. Erken reinfarktüs, % 12-25 oranında görülür. Akut Mİ komplikasyonlarının görülmesi olağan değildir. Trombolitik tedavi endike değildir (6).



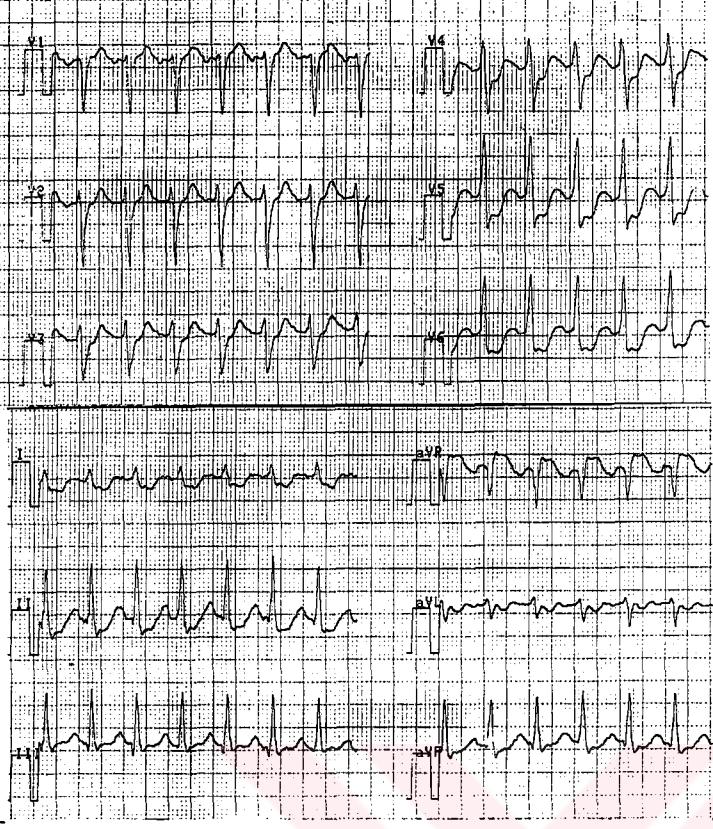
EKG I . Akut anterior miyokard infarktüsü.



**EKG II.** Akut inferiyor miyokard infarktüsü.



**EKG III.** Yüksek lateral miyokard infarktüsü



#### **EKG IV. Subendokardiyal miyokard infarktüsü**

#### **2.5.3. Akut Miyokard İnfarktüsünde Biyokimyasal Tanı Yöntemleri**

1. Kreatinin kinaz (CK)
2. Kreatinin kinaz miyokardiyal bant (CKMB)
3. Kardiyak troponinler (ctnT, ctnI)
4. Laktat dehidrogenaz (LDH)
5. Aspartat transaminaz (AST)
6. Miyogloblin

### 2.5.6.1. Kreatinin Kinaz (CK)

AMİ seyrinde total CK aktivitesinin normalin veya başlangıç değerinin iki katı olması ve CKMB aktivitesinin ise bunun % 5'ini geçmesi güçlü bir tanı koydurucudur. Total CK'ı kas hastalıkları, aşırı egzersizler, alkol intoksikasyonu, torasik outlet sendromu, pulmoner emboli, DM, böbrek hastalıkları, travmalar, beyin hastalıkları, konvülsiyonlar, gastrointestinal sistem hastalıkları ve kas içi enjeksiyonları yükseltir (26).

#### CK izoenzimleri:

**MM:** İskelet kası ve miyokard'da bulunur.

**MB:** Çoğunluğu miyokard'da

**BB:** Beyin ve böbrekte bulunur.

### 2.5.3.2. Kreatinin Kinaz Miyokardiyal Bant (CKMB)

Total CK'ın % 14-15'ini oluşturan MB izoenzimi çizgili kasta (dil, diafragma), uterusta, ince barsakta ve çok az miktarda prostatta bulunabilir. 1989 yılında Clyne ve arkadaşları, CKMB ölçümünün total CK ölçümünden daha duyarlı ve özgül olduğunu göstermişlerdir (39). AMİ şüphesi olan bir hastada ilk dört saat CKMB aktivitesinin total CK aktivitesine oranı % 2.5'dan daha büyükse ise çizgili kastan ziyade miyokard kökenli bir CKMB yükselmesinden şüphelenilmelidir.

CK indeksi, Serum CKMB aktivitesinin total CK aktivitesine oranının yüzde (%) olarak ifadesidir. Normal bu oran %3-6'dan daha küçüktür. CK indeksi AMİ sonrasında %10-30'lara kadar ulaşabilir (126).

#### 2.5.6.2.1. CKMB'yi Düzeyini Yükselten Nedenler

1. Laboratuvar hataları (hemolizli kan, ilaçlar ve hatalı değerlendirme)
2. Miyokardit ve ciddi perikarditler
3. Kardiyak cerrahi ve kateterizasyon sonrası
4. Şok

5. Tekrarlayan kardiyoversiyon (400J ve üstü)
6. Hipotiridizm
7. Kronik böbrek yetmezliği (KBY)

#### 2.5.6.2.2. CKMM ve CKMB İzoenzimlerinin Subtipleri

Bunlar MM1, MM2, MM3, MB1ve MB2'dir. Miyokardial doku izoformları ise CKMM3 ve CKMB2'dir. CKMB2 1.0 Ü/L'den fazlaysa veya CKMB2/CKMB1 oranı 1.5'dan büyük ise AMİ tanısında 2-4 saat içindeki duyarlılığı % 56, özgüllüğü % 90'dır. 4-6 saat içindeki duyarlılığı %96, özgüllüğü % 95'den büyüktür (81) (tablo I). 1992 yılında Abendschein ve arkadaşları, reperfüzyon döneminde MM ve MB izoformlarının yükselmelerinden yararlanarak trombolitik tedavinin etkinliğini değerlendirmişlerdir (3).

#### 2.5.6.3. Kardiyak Troponinler

Çizgili kaslarda kalsiyuma bağımlı kontraksiyonda olağan görevi olan troponin kompleksinin üç subuniti vardır:

**Troponin C:** Kalsiyumu bağlar.

**Troponin I:** Aktine bağlanır ve aktin miyozin etkileşimini önler.

**Troponin T:** Tropomiyozine bağlanır ve böylece troponin kompleksinin ince filamentle bağlanmasını sağlar (şekil 8).

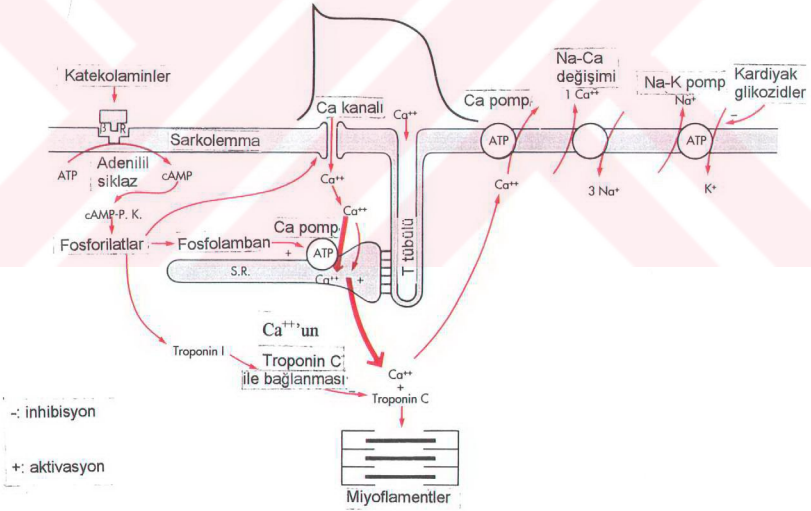
Troponin T ve Troponin I, hem çizgili hem de kalp kasında troponin kompleksi içinde bulunur. Çizgili ve kalp kasındaki gen ve aminoasit dağılımı farklı olduğu için, özgün antikorlarla kardiyak olanları kolaylıkla ayırdedilebilir. ctnI ve ctnT, kalbe özgün en hassas tanı yöntemleridir (43, 109). CKMB 72 saatte normale gelebildiği halde ctnT ve I, 10-14 gün sonrasında ortadan kalkabildiği için, geç dönem MI tanısında yararlıdır (111). Ayrıca kardiyak troponinlerin dolaşımında az miktarda bulunabilmeleri, minör kardiyak zedelenmeleri işaret edebilir (65).

1996 yılında Fitzgerald ve arkadaşları ctnT'nin, 1995 yılında Mair ve arkadaşları ise ctnT ve ctnI'nin kullanılan testler arasında en yüksek duyarlılığa sahip

olduklarını göstermişlerdir (43, 110). Bhayana ve arkadaşları, 1995 yılında renal hastalıklarda kardiyak troponinlerin özgüllüklerinin düştüğünü göstermişlerdir (14).

Wagner ve arkadaşları 1993 yılında, Tanaka ve arkadaşları ise 1997 yılında yaptıkları çalışmalarla miyokardiyal infarkt boyutları ile ctnT ve ctnI artışlarının orantılı olduğunu, sintigrafik çalışmalarla göstermişlerdir (144, 160).

Hurst's The Heart'da CKMB ve izoformlarının, troponinT ve I'ya göre erken tanıda daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilirken (6) (Tablo I), Braunwald'da ise kardiyak troponinlerin diğer markerlere göre daha duyarlı ve özgül olduğu belirtilmektedir (20).



Şekil 8. Kardiyak troponinlerin kalp kasındaki rolü ve kalsiyum ile ilişkisi (23).

#### 2.5.6.4. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH, AMİ tanısı için duyarlı fakat özgül değildir. Çoğu hastanelerde bakılabildiği için kullanılmaktadır. LDH'nın 5 tip izoenzimi (izozim) vardır. (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5) (Şekil 9). 1990 yılında Galbraith ve arkadaşları, LDH izoenzim ölçümünün Mİ tanısında LDH ölçümünden daha değerli olduğunu göstermişlerdir (54). Hidroksibütirik Dehidrogenaz, LDH1 yerine bakılabilir. LDH1 /LDH2 oranının 1'den büyük olması AMİ tanısı için yeterlidir. Bu oran normalde 0.76'dir. AMİ için %90'ın üzerinde duyarlılığı ve özgüllüğü vardır.

##### 2.5.6.4.1. Laktat Dehidrogenazı Yalancı Pozitif Yapan Nedenler (156)

1. Hemoliz, megaloblastik anemi ve lösemiler
2. Karaciğer ve böbrek hastalıkları
3. Neoplazmalar, pulmoner emboli ve kas hastalıkları

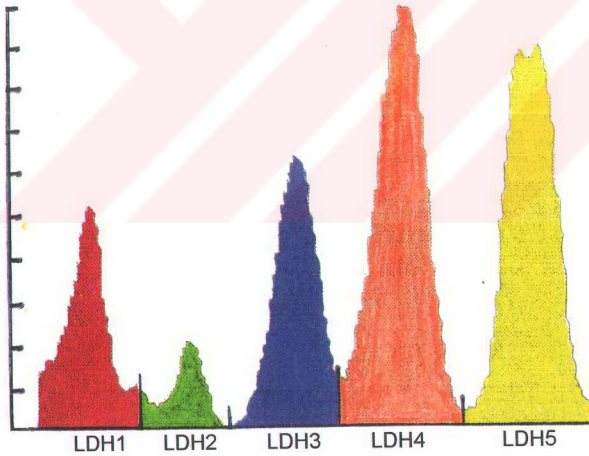
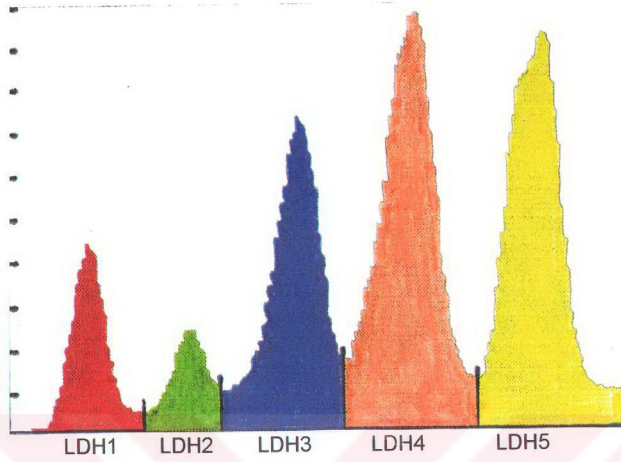
#### 2.5.6.5. Aspartat Transaminaz (AST, SGOT)

AMİ'nde duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Ancak her hastanede ölçülebilmesi nedeniyle AMİ tanısında ve takibinde kullanılır. Kas hastalıkları, karaciğer hastalıkları, pulmoner emboli, şok ve hemoliz gibi olaylar AST ölçümünü yalancı pozitif çıkarabilir (86).

#### 2.5.6.6. Miyogloblin

Duyarlı fakat özgül değildir. AMİ sonrası çok erken dönemlerde yükselen bir proteindir. Diğer çizgili kaslarda da mevcuttur. Düz kaslarda bulunmaz. Yalancı pozitiflik oranı %50'dir. Takiplerde infarktüs sahasının ve reperfüzyonun değerlendirilmesinde yararlı olabilir (37).





**Şekil 9.** LDH izozimlerinin AMİ'li bir hastada Mİ sonrası 12. ve 36. saatlerdeki dağılımları.

**Tablo I.** Kardiyak markerlerin AMİ sonrası saatlere göre duyarlılık ve özgüllükleri (6).

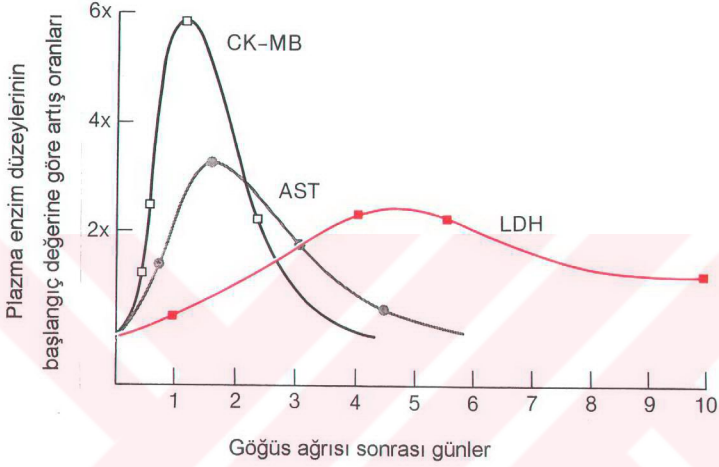
Zaman, Saatler	Erken Tanı			Geç Tanı			
	2	4	6	10	14	18	22
<b>MARKER</b>							
<b>CKMB izoformları</b>							
Duyarlılık (%)	21.1	46.4	91.5	96.2	90.6	80.9	53.1
Özgüllük (%)	90.5	88.9	89.0	90.2	90.0	89.9	92.2
<b>Myoglobin</b>							
Duyarlılık (%)	26.3	42.9	78.7	86.5	62.3	57.5	42.9
Özgüllük (%)	87.3	89.4	90.2	88.3	88.3	88.8	91.3
<b>Troponin T</b>							
Duyarlılık (%)	10.5	35.7	61.7	86.5	84.9	78.7	87.7
Özgüllük (%)	98.4	35.7	61.7	86.5	84.9	78.7	85.7
<b>Troponin I</b>							
Duyarlılık (%)	15.8	35.7	57.5	92.3	90.6	95.7	89.8
Özgüllük (%)	96.8	94.2	94.3	94.6	92.2	93.4	94.2
<b>Total CKMB aktivitesi</b>							
Duyarlılık (%)	21.1	40.7	74.5	96.2	98.1	97.9	89.8
Özgüllük (%)	100.1	98.8	97.5	97.5	96.1	96.9	96.2
<b>Total CKMB kitlesi</b>							
Duyarlılık (%)	15.8	39.3	66.0	90.4	90.5	95.7	95.7
Özgüllük (%)	99.2	98.8	100.0	99.6	98.9	99.6	99.1

**Tablo II.** AMİ tanısında kullanılan bazı kardiyak markerlerin özellikleri (20, 2).

Markerler	Molekül Ağırlığı (Dalton)	İlk Yükselme Zamanı (saat)	Pik Zamanı (saat,gün)	Normale Dönüş Zamanı (saat,gün)
IFABP	14,000-15,000	1-5	5-10 saat	24 saat
Myogloblin	17,800	0-2	6-7 saat	24 saat
ILC	19,000-27,000	6-12	2-4 gün	6-12 gün
ctnI	23,500	3-12	24 saat	5-10 gün
ctnT	33,000	3-12	12saat-2 gün	5-14 gün
CKMB	86,000	3-12	24 saat	48-72 saat
CKMB doku izo.	86,000	2-6	18 saat	Bilinmiyor
CKMM doku izo.	86,000	1-6	12 saat	38 saat
Enolaz	90,000	6-10	24 saat	48 saat
LDH	135,000	10	24-48 saat	10-14 gün
MHC	400,000	48	5-6 gün	14 gün
AST		6-8	18-24 saat	4-6 gün

**Tablo III.** AMİ tanısında kullanılan biyokimyasal testlerin sonuç verme süreleri ve birim maliyetleri.

Enzim	Test süresi (dakika)	Test maliyeti (USD)
Total CKMB aktivitesi	2-5	0.6
AST	2-5	0.6
LDH	2-5	0.6
LDH1/LDH2	50-60	18.0
ctnT	20-30	11.5
ctnI	30-45	9.5



Şekil 10. AMİ sonrası bazı enzimlerin tipik plazma profilleri (20 ).

### 2.5.7. Ekokardiyografi

Komplike olmayan tipik AMİ'nde ekokardiyografi rutin olarak kullanılmaz. Aksine zaman kaybına yol açar (92).

#### 2.5.7.1. Akut Miyokard İnfarktüsünde Ekokardiyografi Endikasyonları (92)

1. Tipik göğüs ağrısı (AMİ ile uyumlu) veren ve yeni sol dal bloku gelişmiş olgularda
2. Tipik Mİ kliniği ile birlikte özgül olmayan EKG bulguları olanlarda

3. Juguler venöz dolgunluğu ve Mİ kliniği olan olgularda, perikardiyal tamponadla sağ ventrikül Mİ'nü ayırdetmede
4. AMİ sonrası kardiyojenik şok gelişen olgularda mekanik komplikasyonların (ventriküler septal defekt, tamponad, papiller adale rüptürü) belirlenmesinde
5. AMİ sonrası ventrikül fonksiyonlarının ve yüksek riskli hastaların belirlenmesinde
6. AMİ ile karışabilecek ve tedavisi farklı trombolitik tedavinin kontrendike olduğu aort diseksiyonunun ekarte edilmesinde yararlanılır.

### **2.5.8. Röntgen**

Telekardiyografi, AMİ tanısına katkıda bulunmaz, ancak kalp yetmezliği gelişmişse bilgi verebilir. Gerekli olduğunda portabl röntgen grafisi çekilmelidir. Portabl olmayan röntgen grafisi çekilmesi Mİ sonrası erken dönemde sakıncalıdır (10).

### **2.5.9. Kompüterize Tomografi (CT)**

AMİ tanısına katkısı yoktur. Ancak komplikasyonların belirlenmesinde yararlı olabilir. Sol ventrikül trombüslerini göstermede ekokardiyografiye göre yüksek duyarlılığa sahiptir (46).

### **2.5.10. Manyetik Rezonans (MR)**

AMİ tanısında hasta transportu ve zaman alması nedeniyle pek kullanılmaz. AMİ'nün erken tanısında, iskeminin şiddetini, lokalizasyonunu ve yaygınlığını göstermede oldukça hassastır (85).

### **2.5.11. İnvaziv Tanı Yöntemleri (Koroner Anjiyografi)**

AMİ tanısından ziyade intrakoroner trombolizis, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti ve koroner arter bypass greft cerrahisi için başvurulur. Rutin olarak tanı için

kullanılmaz. İzah edilemeyen veya iskemiye bağlı olduğu düşünölen hipotansiyon ve hemodinamik şok hallerinde kullanılabilir (15, 101,168).

## **2.6. Akut Miyokard İnfarktüsünün Ayırıcı Tanısı**

AMI'nün benzer semptomlara sahip olan hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır (6, 20).

### **2.6.1. Ayırıcı Tanıda Diğer Kardiyovasköler Hastalıklar**

1. Perikarditler
2. Aort diseksiyonu
3. Pulmoner arteriyal hipertansiyon
4. Miyokardit
5. Kalp kapak hastalıkları

### **2.6.2. Ayırıcı Tanıda Solunum Sistemi Hastalıkları**

1. Pulmoner emboli ve infarktüs
2. Plörezi
3. Spontan pnömotoraks
4. Mediyastinal amfizem
5. Bronşit

### **2.6.3. Ayırıcı Tanıda Nöromusköloskeletal Hastalıklar**

1. Herpes zoster
2. Tietze sendromu
3. Göğüs duvarına ait ağrılar
4. Torasik "Outlet" sendromu

- 5.Servikal ve üst torakal vertebra osteoartriti
- 6.Servikal disk hernisine bağlı radiküler ağrılar

#### **2.6.4. Ayırıcı Tanıda Gastrointestinal Hastalıklar**

- 1.Özofagus spazmı ve rüptürü
- 2.Reflü özofajit
- 3.Taşlı safra kesesi
- 4.Peptik ülser
- 5.Akut pankreatit

#### **2.6.5. Ayırıcı Tanıda Psikolojik Hastalıklar**

- 1.Kardiyak psikoz
- 2.Nörosirkülatuvar asteni
- 3.Depresyon

#### **2.7. Akut Miyokard İnfarktüsünde Tedavi İlkeleri**

1. Hastane öncesi yaklaşım
2. Acil ünitesi / koroner yoğun bakım ünitesindeki tedavi
3. AMİ sonrası riskli hastaların belirlenmesi ve sekonder koruma

##### **2.7.1. Akut Miyokard İnfarktüsünde Hastane Öncesi Yaklaşım**

Koroner bakım ünitelerinin (KBÜ), AMİ komplikasyonlarının önlenmesi ve hastanın mortalitesinin azaltılması üzerinde oldukça önemli bir yeri vardır. Yapılan çalışmalar, AMİ geçiren hastaların yaklaşık % 25'inin öldüğünü ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının hastaneye ulaşmadan olduğunu göstermektedir. KBÜ öncesi hastalarda bir aylık periyotta ölüm oranı %25 iken KBÜ'ne yatırılan edilen hastalarda

bu oran %12'lere, trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ise bu oran %7.5'lara kadar düşmüştür (33, 114, 119, 158).

#### **2.7.1.1. Amaçlar (7, 9, 64, 65)**

1. AMİ tanısının konulup ilk tedavinin yapılması,
2. Yüksek riskli hastalar saptanıp (şok ya da akciğer ödemi bulguları, kalp hızı dakikada 100'den fazla, sistolik kan basıncı 100 mmHg'dan düşük, önceden geçirilmiş MI / kalp yetersizliği bulunanlar), bunlar için kardiyovasküler canlandırma koşulları sağlanmalıdır.
3. Yüksek riskli hastaların, kalp kateterizasyonu ve revaskülarizasyon yapan merkezlere gönderilmesidir.

#### **2.7.2. Acil Ünitesinde / Koroner Bakım Ünitesinde Yapılması Gereken Tedavi (7, 9, 90)**

##### **2.7.2.1 Oksijen**

Morbidite ve mortaliteyi azalttığı yönünde kesin kanıt yoktur. Deneysel olarak nekroz alanını küçültür, ST segment yükselmesini sınırlar. Komplikasyonsuz olgulardaki hafif hipoksemiye geriletir. Yüksek akım hızlarında vazokonstriksiyon yapar. İlk iki saat içinde komplikasyonu olmayan bütün hastalarda kullanıldığında yararlı olabilir, ancak akciğer ödemli ve arter kanı O<sub>2</sub> satürasyonu %90'dan daha düşük olan hastalarda mutlaka kullanılmalıdır.

##### **2.7.2.2. Nitrogliserin**

Akut iskemik sendromda dilaltı olarak kullanılır (80). İ.V. nitrogliserin, MI sonrası ilk 24-48 saat içinde aşağıdaki durumlarda mutlaka uygulanmalıdır:



1. Konjestif kalp yetersizliği
2. Geniş anteriyor AMİ
3. Persistant iskemi
4. Hipertansiyon

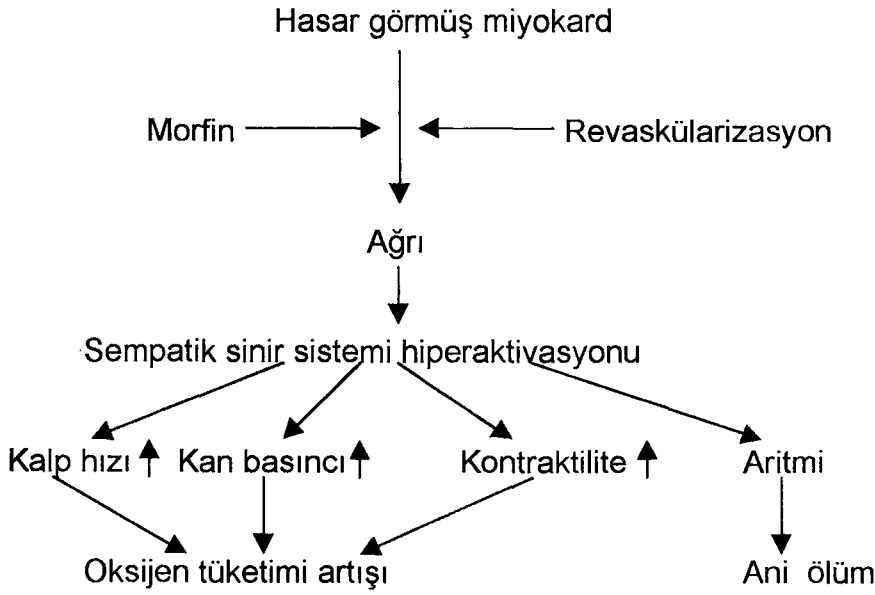
Sağ ventrikül Mİ, hipotansiyon, taşikardi ya da bradikardisi olmayan bütün hastalarda kullanılmalıdır (7).

### **2.7.2.3. Aspirin**

AMİ sonrasında 160-325 mg aspirin hemen çiğnetilmelidir, Bulantı ve kusmalı olanlarda ilk 24 saatte verilmek kaydıyla geçiktirilebilir. Gerçek aspirin allerjisi olanlarda tiklodipin verilebilir. Tiklodipin, GpIIb-IIIa aktivasyonunu engelleyerek ADP yoluyla oluşan trombosit agregasyonunu önler (81). Etkisi 24-48 saat sonra başlar. Koroner arterlerin yeniden tıkanmasını azaltır, anjina pektorisin tekrarlama oranını azaltır, mortaliteyi düşürür, 160mg'ın üzerindeki dozlarda tromboksan A<sub>2</sub> yapımını geri dönüşümsüz inhibe eder (antitrombotik etki). Çiğnenebilir preparatlar, etkinin çabuk başlamasını sağlar (51, 78, 124, 137, 150, 163).

### **2.7.2.4. Yeterli Analjezi Yapılması**

Morfin sülfat, AMİ sonrasında intravenöz olarak 2-4 mg her 5 dakikada tekrarlanabilir. Solunum depresyonu olursa, nalokson kullanılır. Morfin vagus tonusunu artırır, bulantı ve kusma yapar. Sinüs bradikardisi, atrioventriküler bloklar oluşursa atropin verilir. İnferiyor Mİ'nde hipotansiyon ve bradiaritmidde meperidin (dolantin) 10-20 mg uygulanır (şekil 11).



**Şekil 11.** AMİ'nde analjezinin önemi.

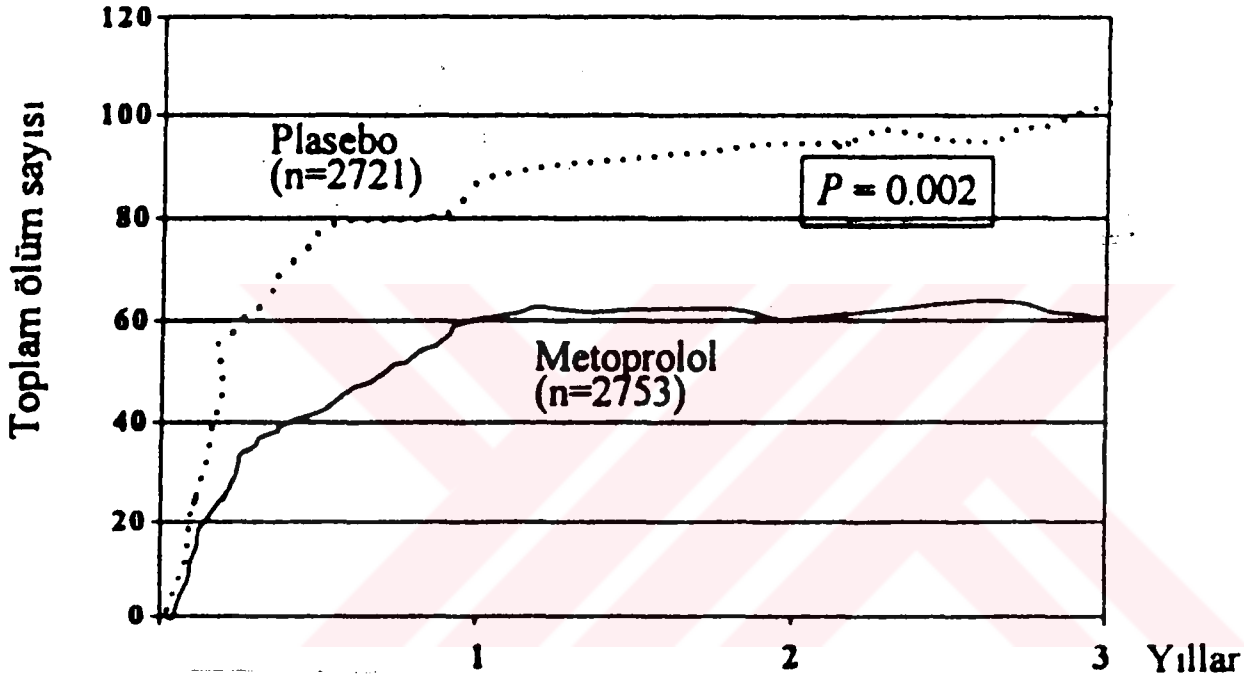
#### 2.7.2.5. Beta Blokerler

Sempatik deşarjı azaltarak kalbin oksijen tüketimini azaltır. Miyokard rüptürü olasılığını azaltarak ve aritmi eşiğini yükselterek mortaliteyi düşürürler. İlk 24 saatte ölüm riskini %29 oranında azaltırlar (51, 77, 147) (şekil 12). İ.V. metoprolol 5 mg, 2 dakikada verilir. Toplam doz 15 mg'yi aşmamalıdır. Sonra hemen düşük doz oral  $\beta$ -bloker tedavisine başlanılmalıdır. Kalbe özgül ve indirekt semptomimetik aktivitesiz  $\beta$ -blokerler tercih edilmelidir. Periferik hipoperfüzyon belirtileri olan hastalarda, PR aralığı 0.24 sn'den uzun II-III. derece A-V bloklularda, Ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım hikayesi olanlarda, ciddi periferik damar hastalığı ve DM'lu hastalarda kontrendikedir (7).

#### 2.7.2.6. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri

Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, AMİ sonrası ilk altı saatte başlanır. Kısa etkili (kaptopril) veya uzun etkili (2. jenerasyon enalaprilat) ilaçlar düşük dozlarda başlanıp, 6-12 saat aralarla dozaj ayarlanır. Birlikte vazodilatör (nitrogliserin),

$\beta$ - bloker ve diüretik kullanımı halinde infarktın akut fazındaki hidrasyon durumu ile hipotansiyona dikkat edilmelidir (7). ACE inhibitörlerinin kullanımının yaygınlaştırılması ile AMİ'ü hastalarda belirgin mortalite azalması (1000 hastada 4.6 daha az ölüm oranı) olmuştur (80, 143).



Şekil 12. AMİ'nde  $\beta$ -bloker kullanımı ve mortalite ilişkisi (147).

#### 2.7.2.6.1. ACE İnhibitörlerinin Özellikle Önerildiği Durumlar (7, 9)

1. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altındaysa.
2. Anteriyor AMİ varsa.
3. İnfarkt arterinin tıkalı kalmaya devam etmesi durumlarında.
4. Sol dal bloklü AMİ'nde.

#### **2.7.2.6.2. ACE İnhibitörlerinin İnfarktüs Sonrası “ Remodeling”e Etkileri**

Akut dönemde infarkt alanı ve reperfüzyon hasarının sınırlanmasını sağlar. Bu etkisini bradikinini düzeyini artırarak yapar, oluşan koroner vazodilatasyon sonucunda, infarkt alanı ve ekspansiyonu azalır. Ayrıca endotel kaynaklı gevşetici faktör ve prostasiklin düzeylerini de artırarak, trombosit agregasyonunu, düz kas hücre çoğalması ve göçünü azaltır. Kronik dönemde arteryel ve venöz tonüs azalır, bunu preload ve afterload azalması izler. Sonuçta miyokardiyal duvar stresi azalır. Böylece sol ventrikül hipertrofisi azalır. ACE inhibitörleri damarsal koruyucu etkiye de sahiptir. Doğrudan antiaterojenik etki ile endojen fibrinolizisi artırarak, aterosklerotik plak yırtılmasını engeller (6, 20).

#### **2.7.2.7. Kalsiyum Kanal Antagonistleri**

AMİ'nde kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaz. Ancak aterosklerotik kalp hastalarında AMİ dışı durumlarda kullanılabilir (118).

#### **2.7.2.8. Antiaritmik Tedavi**

Sol ventrikül erken vuruları olan hastalarda rutin olarak profilaktik antiaritmik tedavi önerilmez ( 102, 106).

#### **2.7.2.9. Heparin**

Heparin, antitrombin III üzerinden koagülasyonu önler (şekil 13). AMİ'nde 5000 Ü İ.V. heparin hemen verilir sonra 24 000 Ü heparin 24 saatte olacak şekilde verilir.

Heparin özellikle aşağıdaki endikasyonlarda kullanılır (136, 150):

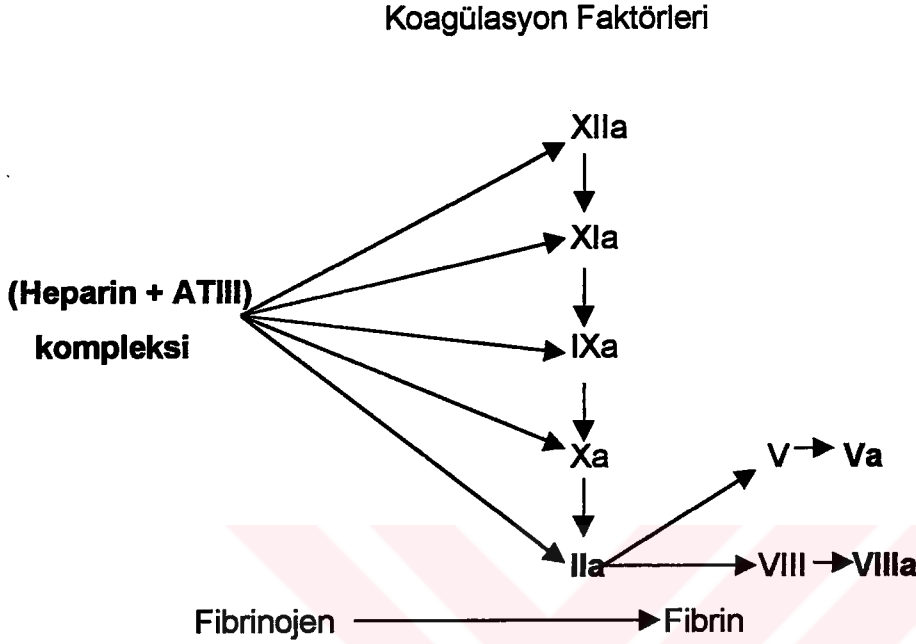
1.Trombolitik tedavi uygulananlarda

- t-PA ile birlikte mutlaka kullanılmalıdır

- Streptokinaz uygulanımından dört saat sonra (sadece yüksek riskli hastalarda)

2- Geniş anteriyor AMİ'lü hastalarda

3- AMİ sonrası atriyal fibrilasyon, emboli veya trombüs olan olgularda

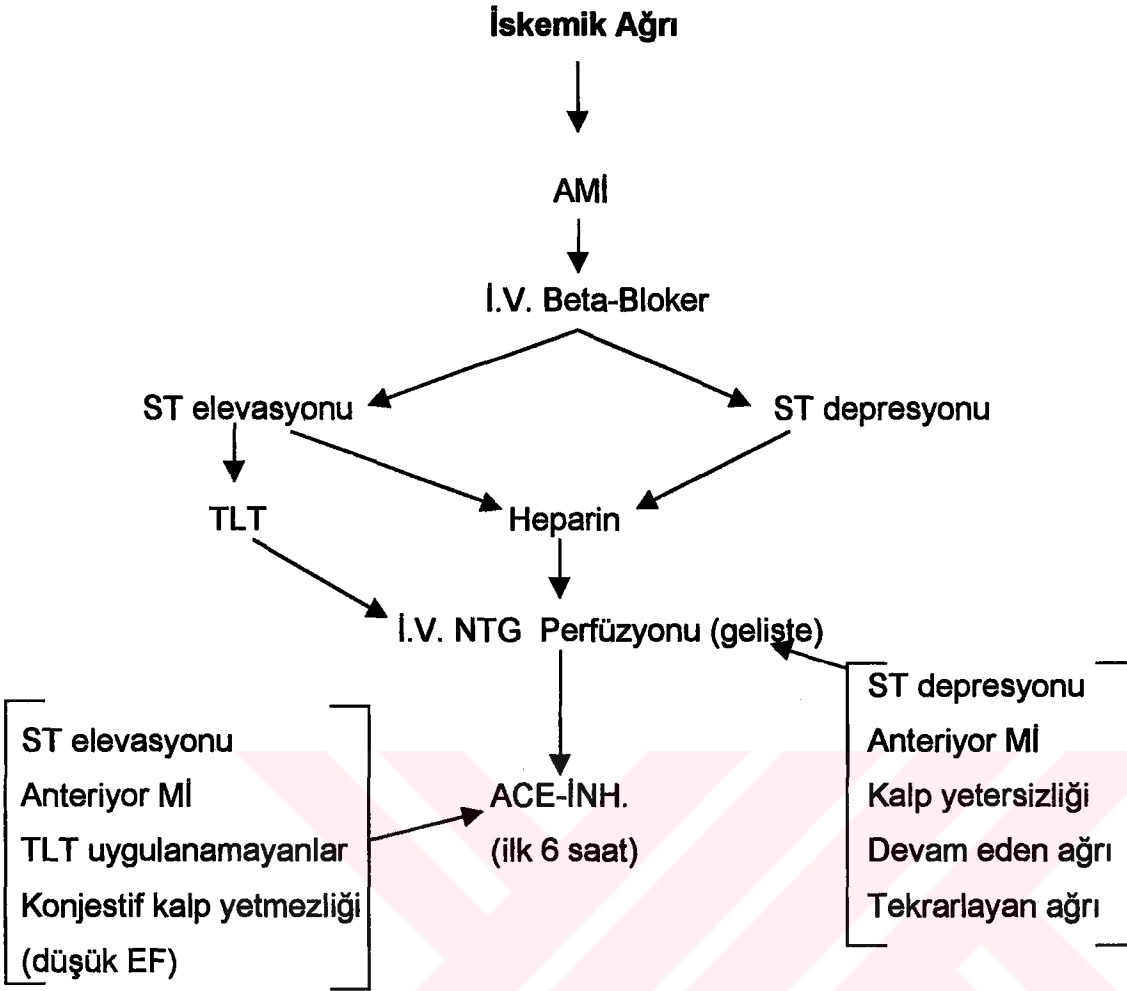


**Şekil 13.** Heparin-antitrombin III (AT-III) kompleksinin koagülasyon üzerine etkileri.

### 2.7.2.10. Trombolitik Tedavi

AMİ'nün spesifik tedavisindeki gelişmeler, özellikle reperfüzyon stratejilerinin geliştirilmesi yönünde olmuştur. Trombolitik tedavi, bunlardan en kolay uygulanabilenidir. AMİ sonrası ilk altı saatte uygulandığında erken mortalitede %50'ye varan azalmalar sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, AMİ sonrası miyokard reperfüzyonunun artırılması ile mortalite azalması arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (44, 94, 158). Hastane öncesi uygulandığında ölüm riskini ortalama %17 oranında azaltmaktadır. AMİ sonrası ilk doksan dakikada başlatıldığında risk azalması daha belirgindir (161) (şekil 14).

Trombolitik tedaviye ilave olarak aspirin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalıdır (74, 75, 78, 79, 84, 136, 153).



**Şekil 14.** Akut miyokard infarktüsünde özgül tedavi algoritması (20).

### 2.7.2.10.1. Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi Endikasyonları (40)

1. AMİ sonrası ilk altı saate gelen ve ST elevasyonu (ekstremitte derivasyonlarında peşpeşe iki tanesinde 1mm'den daha büyük, prekordiyal derivasyonlarında ise peşpeşe iki tanesinde 2 mm'den daha büyük) olan olgularda ve sol dal bloku olanlarda
2. Ağrı ve ST elevasyonu 6-12 saat geçmesine rağmen devam ediyorsa, ağrı 24 saattir tekrarlıyor ve birlikte ST elevasyonlu AMİ geliyorsa
3. Bilinen koroner damar hastalığı olan hastalar (tipik EKG değişikliği olmayan, ST depresyonu olan normal EKG'li hastalarla kısa, tekrarlayan veya uzun ağrıları olan ve ani hemodinamik kararsızlığı olan AMİ'lü hastalarda trombolitik tedavi uygulanabilir.

### 2.7.2.10.2. Trombolitik Tedaviden En Fazla Yarar Gören Hastalar (6)

1. Anteriyor AMİ'li hastalar
2. DM'li hastalar
3. Sistolik arter basıncı 100 mmHg'dan daha fazla olan hastalar
4. Kalp hızı dakikada 100 mmHg'dan daha fazla olan hastalar
5. İlk üç saatte gelen hastalar
6. Geçirilmiş Mİ anamnezi olan hastalar

### 2.7.2.10.3. Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Ajan Seçimi (40)

Trombolitik ajanlar üç grupta incelenirler:

1. Birinci kuşak trombolitik ilaçlar: streptokinaz, ürokinaz, stafilokinaz.
2. İkinci kuşak ilaçlar t-PA, proürokinaz (tek zincirli uPA), APSAC (izole edilmemiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleks).
3. Üçüncü kuşak ilaçlar: t-PA ve u-PA mutantları, şimerikler, vampir-yarasa plazminojen aktivatörleri, rekombinant stafilokinaz, bispesifil ajan (bir komponentli fibrine karşı monoklonal antikor).

#### 2.7.2.10.3.1. Streptokinaz

Streptokinaz (SKZ), A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokoklarda üretilen bakteriyel kökenli bir proteindir. Antijenik özelliğe sahiptir. Doğrudan bir plazminojen aktivatörü olmayıp plazminojenle bire bir bağlanıp streptokinaz-plazminojen kompleksi (aktivatör kompleks) oluşturarak fibrinolitik sistemi aktive eder. Bu kompleks, plazminojeni plazmine dönüştürür ve  $\alpha$ 2-antiplazminin nötralize edemeyeceği düzeye ulaşan plazmin (hiperplazminemi) fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini (faktör V ve VII) yıkmaya, tüketmeye başlar. Sistemik litik etkisi, kandaki fibrinojenin, bazal değerinin %20'sinin altına düşmesi ile başlar ve sistemik antikoagulan etkisi 72 saat sürer (23) (Şekil 15).

Streptokinazın dolaşımdan atılması bifazik olup, başlangıçta yarılanma süresi dört dakika, terminal yarılanma süresi ise otuz dakikadır. Farmakolojik yarılanma süresi ise yirmiüç dakikadır. Antistreptokokal antikor düzeyleri atılım hızını etkiler. Sağlıklı kişilerin %95'inde dolaşımda bulunan streptokinaz antikorlarını nötralize etmek için 350 000 Ü SKZ gereklidir. Anti-SKZ antikorları tedaviden birkaç gün sonra kanda artmaya başlar ve dört yıl süre ile dolaşımda kalır. Bu özellik, ilacın tekrar kullanımında güvenilirliğini ve trombolitik etkisini azaltmaktadır.

SKZ, AMİ sonrası ilk altı saatte gelen hastalara 30 dakikada 1.5 milyon Ü İV olarak uygulanır (60 kg'dan daha hafif hastalarda ise 1 milyon Ü, 30 dakikada uygulanır).

### **2.7.2.10.3.2. Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü**

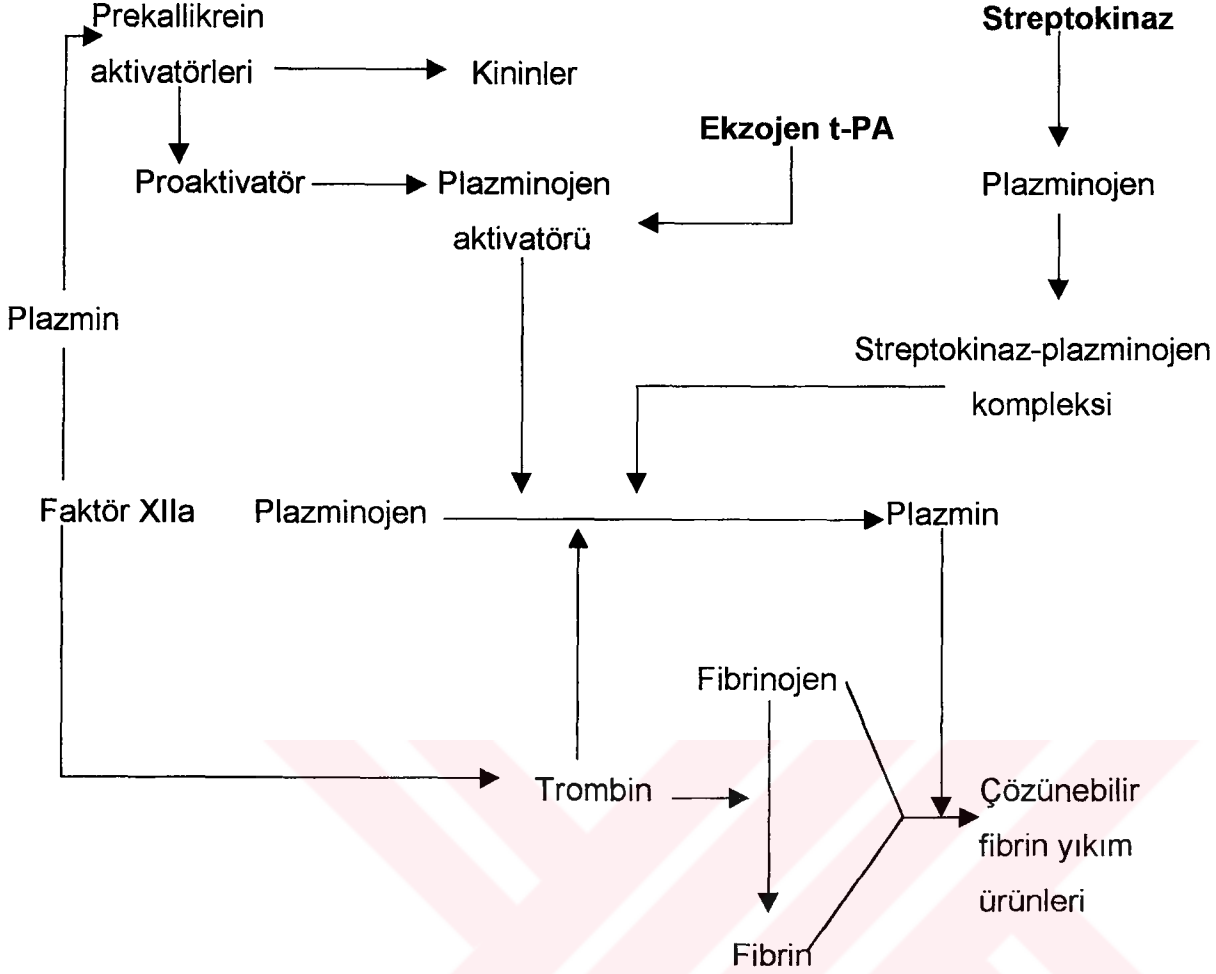
Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA), endotel tarafından sentezlenen bir enzimdir. Ticari şekli rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. En sık kullanılan tek zincir alteplaz veya çift zincir duteplazdır. t-PA, fibrinolitik etkisini fibrin bağlama yerleri ile trombüsün etrafına tutunup pıhtıdaki plazminojeni plazmine çevirerek gösterir. Tedavi dozlarında t-PA fibrine özgülüğünü bir ölçüde kaybetmekte, dolaşımdaki plazminojeni de aktive etmektedir. Öncelikle karaciğerden atılan t-PA'nın yarılanma süresi beş dakikadır. Streptokinazdan daha hızlı etki göstermesinin nedeni, pıhtıdaki plazminojeni tüketmesi ve daha az "plazminojen steal (çalma)" yapmasıdır (23) (Şekil 15).

Serum fibrinojen değerlerinde t-PA ile ancak %50 bir düşme, FDP düzeylerinde ise minimal bir artış olmaktadır. Göreceli fibrin özgülüğü nedeni ile eski pıhtıyı da eritir. Buna karşılık, nonspesifik litiklere göre reoklüzyon ve kanama komplikasyonu riski fazladır.

Alteplaz, rt-PA'nın tek zincirli formu olup TIMI-1 ve ECSG-1 çalışmalarında kullanılmış ve 90 dakikada damar açıklığı streptokinazdan daha yüksek bulunmuştur (140, 148).

t-PA, Mİ sonrası ilk altı saatte gelen hastalara başlangıçta 60 dakikada 0.75 mg/kg olarak uygulanır (maksimum doz 50 mg/30 dk). Sonra 0.5 mg/kg olarak (maksimum doz 35 mg/kg / 60 dk) olarak uygulanır. Pratikte 15 mg bolus, 50 mg/kg yarım saatte ve 35 mg/kg bir saatte olacak şekilde toplam 100 mg verilir .





**Şekil 15:** Trombolitik mekanizmalarda doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve streptokinazın (SKZ) yeri (23).

### 2.7.2.10.3.3. Ürokinaz

Ürokinaz, ilk olarak idrardan, daha sonra ise böbrek parankim hücre kültürlerinden ve son olarak da gen teknolojisi ile üretilmiştir. Çift zincirli serin proteazdır. Plazminojen ile bir aktivatör kompleks oluşturmadan direkt olarak plazminojeni plazmine dönüştürerek, seçici olmayan fibrinolitik etki yapmaktadır.

#### 2.7.2.10.3.4. Anistreplaz (Anisolated Plasminogen-Streptokinase Activator Complex, APSAC)

Streptokinaz ile insan lys-plazminojenin kombinasyonudur. Kanda etkisi yavaş başladığından birkaç dakikada bolus olarak uygulanabilir. Beş dakikada enjekte edilen 30 mg'ında 1 milyon ünite streptokinaz vardır. Doksan dakika damar açıklık oranı %70 olup alteplaza benzemektedir.

Anistreplaz ve streptokinaz ile anistreplaz-alteplaz kombinasyonlarıyla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, mortalite ve damar açıklığı her iki kombinasyonla da benzer bulunmuştur (79, 149).

**Tablo IV.** Fibrine özgül olan ve olmayan trombolitiklerin özellikleri (40).

#### TROMBOLİTİKLER

	Fibrine özgül	Fibrine özgül olmayan
Trombolitiklerin etkileri	rt-PA, scu-PA	SKZ, UK, APSAC
İA* 90 dk. TIMI 3 akım	%55	%30
24 saatte IRA açıklığı	%85	%85
Reperfüzyon hızı	Daha hızlı	Yavaş ancak 24 saatte "catch-up"
Fibrinojen yıkımı	Orta	Fazla
Plazminemi	Az	Düşük
Kanama komplikasyonu	Benzer	Benzer
Zamana bağlı tromboliz	Yok	Evet

\*İA: İnfarktüs arteri.

#### 2.7.2.10.4. Reperfüzyonun Klinik Değerlendirilmesi

**Tablo V.** Koroner rekanalizasyon göstergelerinin duyarlılık ve özgüllükleri (3, 40, 55, 59, 61, 87) .

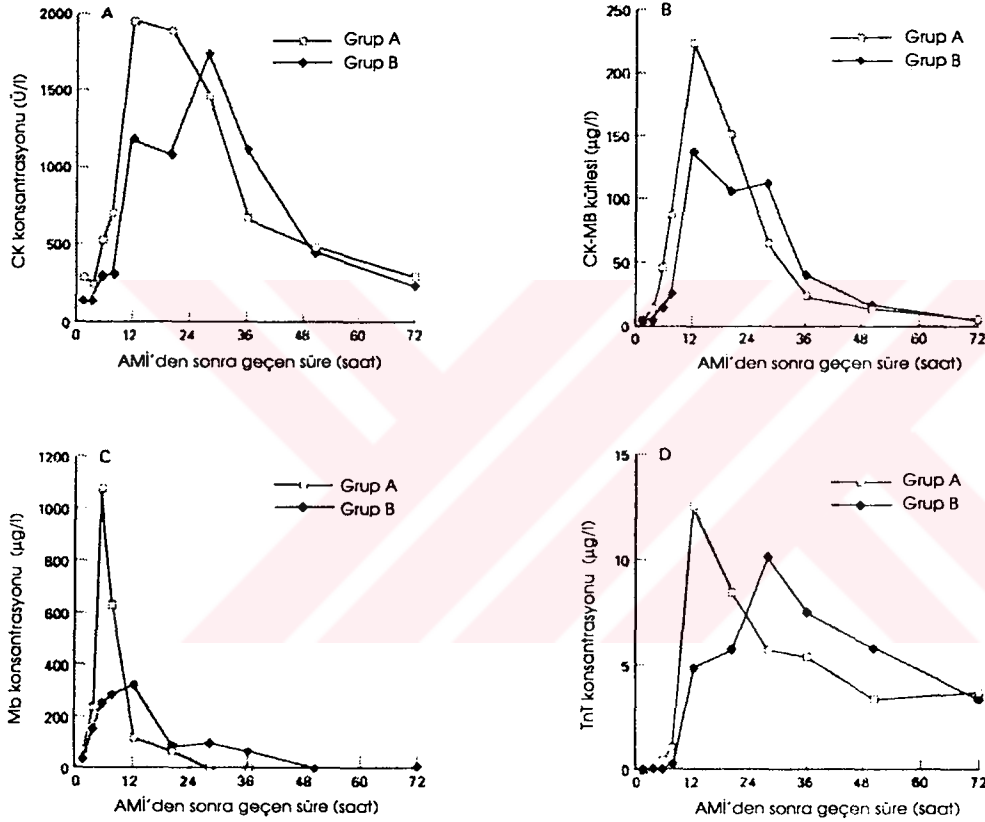
Gösterge	Sınır Değer	TLT başlangıcından sonra geçen süre (dk)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
ST elevasyonu				
Toplamı	>%20 azalma	180	88	80
ST elevasyonu				
Toplamı	≥%50 azalma	60	87	76
ST elevasyonu				
Toplamı	≥%50 azalma	240	73	63
Göğüs ağrısı	Azalma	90	84	29
Göğüs ağrısı	Geçme	90	34	83
CKMB	Çıkış değerinden >1.5 kat artış	15	44	100
CKMB	Çıkış değerinden >25 IÜ/l artış	60	100	85
Troponin T	Çıkış değerinden >0.5 ng/ml artış	60	100	85

#### 2.7.2.10.5. Reperfüzyon Aritmileri

Referfüzyon sonrasındaki ilk oniki saatte görülürler. En sık ventriküler ekstrasistoller (VES), süreksiz VT ve AIVR şeklindedir (5). Reperfüzyon aritmileri, geçici iskemi periyodunun oluşturduğu aritmojenik etkiyle oluşur. Bu aritmiler kalıcı iskemik nedenli aritmilerden farklı olup, oluşumu zamana bağlıdır. Reperfüzyonu takip eden kısa periyotta (iskemi sonrası ilk iki dakika) devamlı reperfüzyon aritmileri oluşmaz. Bazı klinik çalışmalar, iskemi periyodunun 10-20 dakikaya çıkması durumunda kalıcı aritmileri gelişme olasılığının çok arttığını göstermiştir. İskemi periyodu 30 dakikayı aşacak olursa bunun kesin sonucu VT veya VF'dur (116).

Reperfüzyon aritmilerin oluşumundan en az iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Birinci mekanizmada, reperfüzyonun çok erken döneminde periiskemik

zonda aksiyon potansiyelinin beklenmedik bir şekilde kısalması reentrant mekanizma ile VF oluşturabilir. Bunu izleyen saniyeler, dakikalar veya daha uzun bir süre içinde gelişen ikinci mekanizma ise  $Ca^{2+}$ 'a bağımlı tetiklenmiş yanıt modelini oluşturur. Bu mekanizma hem tek hücreli hem de çok hücreli preparatlarda gözlenmiştir (22).

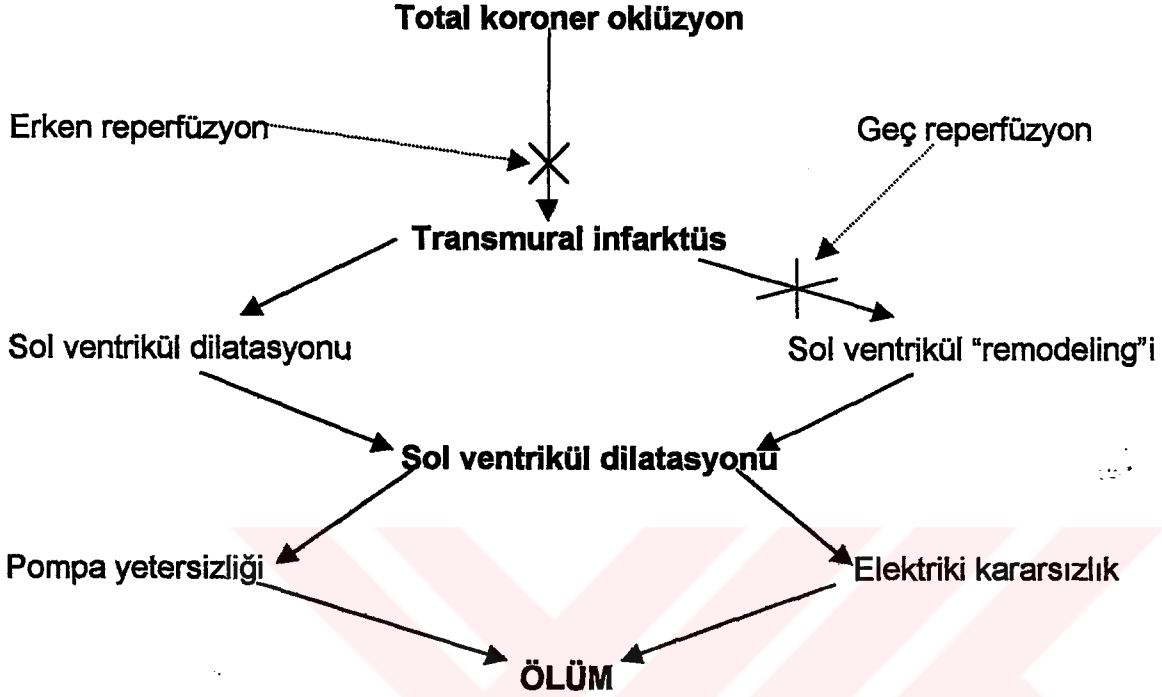


**Şekil 16.** Akut miyokard infarktüsü sonrasında, reperfüzyon sağlanan (Grup A) ve reperfüzyon sağlanamayan (Grup B) hastalarda, bazı kardiyak markerlerin kan düzeylerinin seyirleri (61).

## 2.8. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Komplikasyonlar

1. Göğüs ağrısı
2. Mitral yetersizliği

3. Kalp yetersizliği ve kardiyojenik Şok
4. Ventrikül septum rüptürü ve kardiyak rüptür.
5. Ritm ve ileti bozuklukları



**Şekil 17.** Total koroner oklüzyon sonrası transmural miyokard infarktüsü oluşumu sonucu gelişen olaylar (40).

### 2.8.1. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Göğüs Ağrıları

AMI sonrası göğüs ağrıları iki gruba ayrılırlar:

1. Erken perikardite bağlı ağrılar
2. Koroner kaynaklı ağrılar

### 2.8.1.1. Erken Perikardite Bağlı Ağrılar

Bu olguların %20'sinde perikard frotmanı duyulur. İnfarktüsleri daha geniş, ejeksiyon fraksiyonları daha düşüktür. Bu olgularda kalp yetersizliği olasılığı daha yüksektir.

Ağrı ve pozisyonla ilgilidir, sol omuz ve skapulaya yayılır. EKG'de J noktası yükselmesi, yukarı konkav ST yüksekliği, PR depresyonu görülür; Tedavide aspirin, 3 x 1 g dozunda kullanılır.

### 2.8.1.2. Koroner Kaynaklı Ağrılar

Akut miyokard infarktüsünün yirmidördüncü saati ile iki haftalık dönemi arasında oluşan göğüs ağrısı kararsız anjina pektoris olarak değerlendirilir. İki ve üç koroner damar hastalarında daha sıktır. Ağrı ile beraber ST-T değişikliği olması halinde bir yıl içerisinde ölüm ve tekrarlayan Mİ olasılığı iki ile dört kat daha fazladır (17, 18).

Üç grup hastada AMİ sonrası anjina pektoris görülme olasılığı fazladır:

1. Q dalgasız Mİ (Non Q Mİ) ( % 25 –35)
2. Trombolitik tedavi görmüş olgular ( % 35–45)
3. Birden fazla risk faktörü olan hastalar (%15-20)

Ayrıca AMİ sonrası pulmoner emboliye bağlı göğüs ağrıları ve atipik göğüs ağrısı görülebilir. Göğüs ağrısı ile birlikte yeni gelişen ST elevasyonları veya dal bloku halinde, koroner anjiyografi yapılma imkanı olan bir merkeze sevk olanağı yoksa yeniden trombolitik tedavi uygulanabilir (7, 9).

### 2.8.2. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Kalp Yetersizliği ve Kardiyojenik Şok

Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu AMİ'nden sonraki ilk saatlerde başlar (Şekil 18).

### 2.8.3. Ventrikül Septum Ruptürü

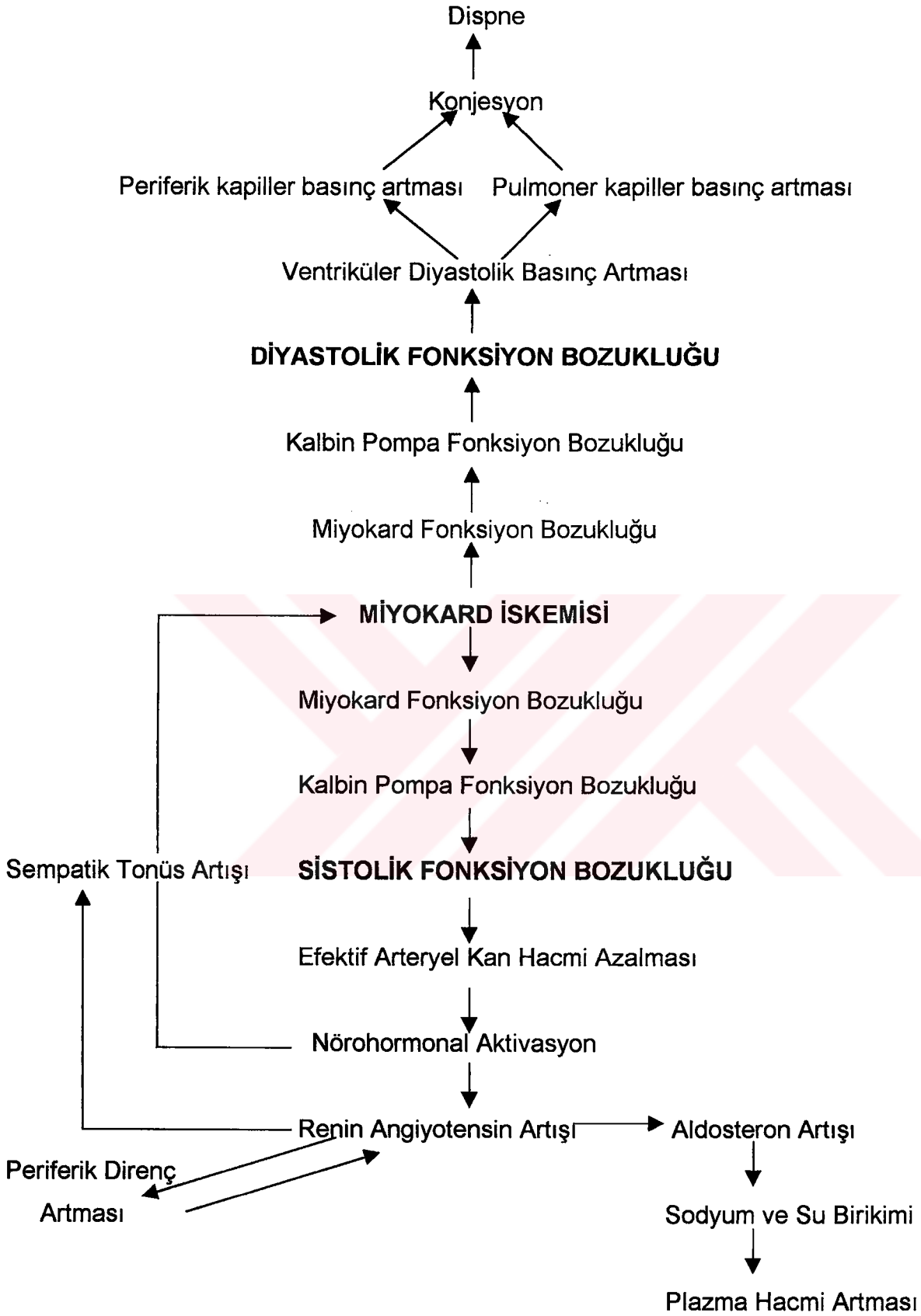
AMİ sonrası ventrikül septum ruptürü (VSD), hastaların % 1-3'ünde görülür. Büyük çoğunluğu ilk hafta içine görülür. Kuvvetli pansistolik üfürüm ile birlikte trill vardır. İntraaortik balon pompası, nitroprussid ve inotropik ajanlarla tedavi edilir. Olguların büyük bir kısmı AMİ sonrası ilk yirmidört saat içinde ölür (104, 159) (tablo VI).

### 2.8.4. Kardiyak Ruptür

VSD ve papiller adale ruptürüne göre sekiz ile on kat daha sıktır. İnfarktüs lokalizasyonu ile ilişkili değildir. Çoğunlukla beklenmeyen ani ölüm görülür (127) (tablo VI).

**Tablo VI. Papiller kas ruptürü-VSD karşılaştırması (96)**

	<b>Papiller Kas Ruptürü (MVP)</b>	<b>Ventrikül Septum Ruptürü (VSD)</b>
<b>Sıklık</b>	%1	% 1-3
<b>Trill</b>	Çok seyrek	Çok sık
<b>İnfarktüs yerleşimi</b>	Anteriyorda seyrek	Anteriyor, inferiyor eşit



**Şekil 18.** AMİ sonrası kalbin sistolik-diyastolik fonksiyon bozukluğu ve etkileri.



## 2.8.5. Akut Miyokard İnfarktüsünde Ritm ve İleti Bozuklukları

1. Atriyal fibrilasyon (AF)
2. Ventriküler taşikardi (VT)
3. Ventriküler fibrilasyon (VF)
4. Bradiaritmi ve kalp blokları

### 2.8.5.1. Atriyal Fibrilasyon

AF insidansı %10-16 arasında olup, sıklıkla ilk yirmidört saat içinde ortaya çıkar. Atrial flutter ve supraventriküler taşikardiden daha sıktır. Daha çok anterior MI ve yaygın infarktüslerde ortaya çıkar. Proksimal sağ koroner arter tıkanmasında da görülebilir. Sistemik embolizasyon, paroksizmal AF'da sık görülür. Trombolitik tedavi alanlarda AF insidansı azalmıştır. Fazla miktarda katekolamin salınımı, hipokalemi, hipomagnezemi, hipoksi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sinüs düğümü veya sol atriyal sirkumfleks arter iskemisinde AF sıklığı artar (96).

### 2.8.5.2. Ventriküler Taşikardi

VT, çoğu kez AMI'nün ilk 48 saatinde ortaya çıkar, İki türü vardır:

1. Sürekli olmayan VT: 30 saniyeden daha az süre devam eder.
2. Sürekli VT: 30 saniyeden daha uzun süre devam eder ve hemodinamik bozukluk yapar.

### 2.8.5.3. Ventriküler Fibrilasyon

VF, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer VF insidansı, AMI'nden sonraki ilk dört saat içinde % 3-5'dir. Sekonder VF, ağır konjestif kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok durumunda sıklıkla görülür. İnfarkt büyüklüğünü küçültmek için yapılan agresif çalışmalar, elektrolit bozukluğunun tedavisi ve  $\beta$ -blokerlerin sıkça kullanımı sonucu AMI'nden sonra primer VF insidansı giderek azalmıştır (96).

**AMI'nde VF nedenleri:**

1. Mikro-reentry
2. Otomatisite artışı
3. Artmış tetiklenmiş aktivite
4. Adrenerjik aktivite artışı
5. Hipokalemi, hipomagnezemi, intrasellüler hiperkalsemi, asidoz
6. Lipoliz nedeniyle artmış serbest yağ asid yapımının artışı
7. Serbest radikal artışı

#### **2.8.5.4. Bradikardi ve Kalp Bloğu**

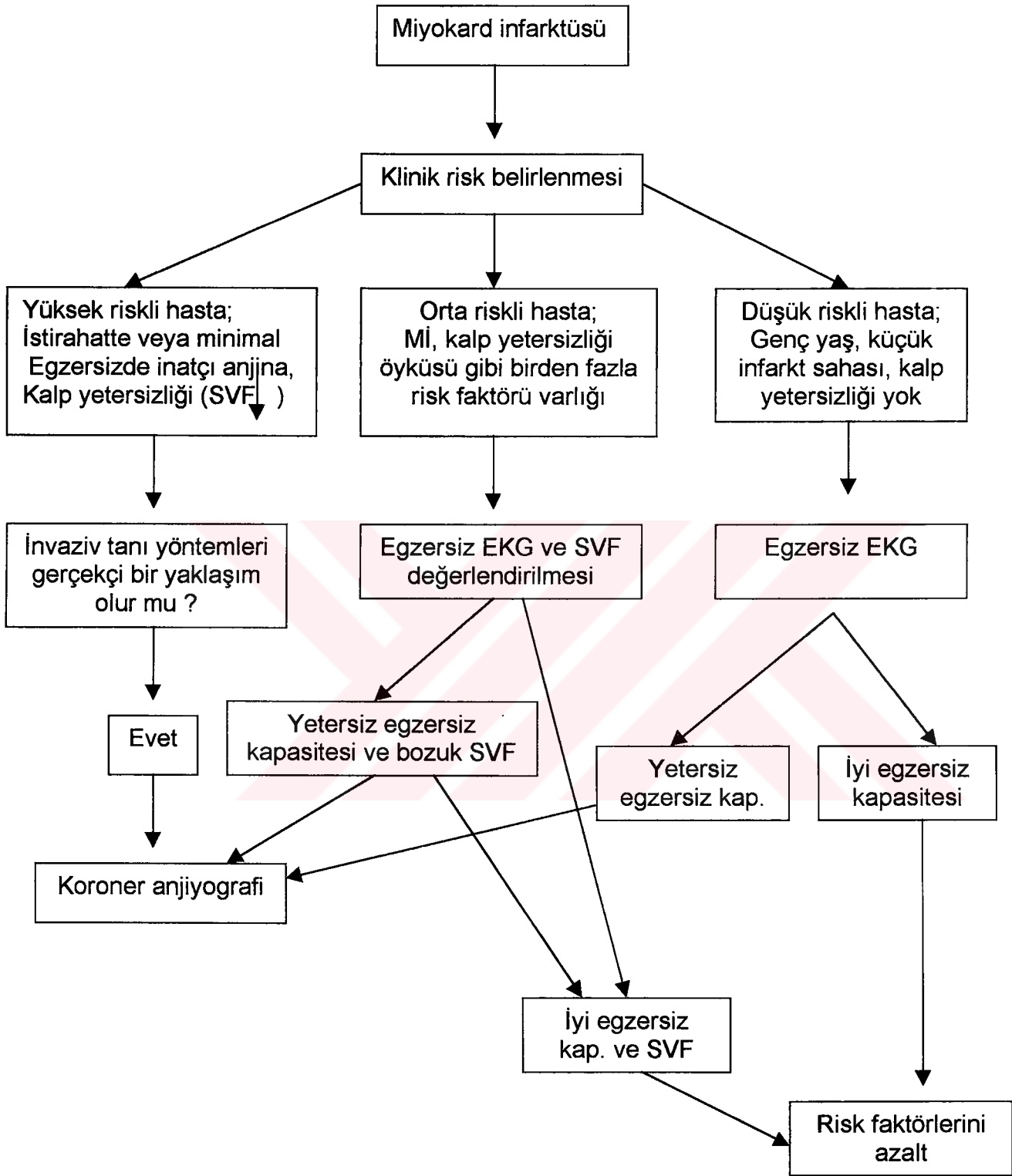
Inferiyor AMI'nün ilk saatinde ve sağ koroner arterin reperfüzyonu sırasında Bezold-Jarish Refleksi ile vagal tonüs artışına bağlı artmış parasempatik aktivite nedeniyle hastaların %30-40'ında sinüs bradikardisi sıklıkla görülür. Kalp bloku AMI'lü hastaların % 6 -14'ünde görülür ve hastane mortalitesinin arttığı bir göstergesidir (96).

#### **2.9. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Riskli Hastaların Belirlenmesi ve Sekonder Koruma**

AMI geçirmiş olan hastalarda risk belirlenmesi, hastanın prognozu ve tedavi yaklaşımının seçilmesi bakımından büyük önem taşır (100, 121, 155).

Risk belirlenmesi üç ana parametreye bakılarak yapılır (şekil 19):

1. İstirahatteki sol ventrikül fonksiyonu (SVF)
2. Miyokard iskemisinin belirlenmesi
3. Ventriküler aritmilere duyarlılık



Şekil 19. AMI'nde riskli hastaya yaklaşım algoritması (6).

### 3 . GEREÇLER VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Örnek Toplama Yöntemi

Tez çalışmamızda İlk Yardım ve Acil Anabilim Dalımızın Büyük Acil Polikliniği'ne Ocak 1999 ile Haziran 1999 tarihleri arasında göğüs ağrısı ile getirilen 27 hasta seçildi. Seçilen hastalarımızda yaş sınırlaması yapılmadı. Hasta kan örnekleri Ç.Ü.T.F. İlk Yardım ve Acil ABD ile Kardiyoloji ABD, Biyokimya ABD, İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarı ve Merkez Laboratuvarı ile yapılan protokollere uygun olarak; Akut miyokard infarktüsü tanısı konulan hastalardan alındı.

AMI tanısı, WHO AMI tanı ölçütlerine uygun olarak (tipik iskemik göğüs ağrısı, tipik EKG değişiklikleri ve kardiyak markerlerin kan düzeylerini esas alınarak) konuldu.

Göğüs ağrısı ile Büyük Acil Polikliniği'ne getirilen hastalara AMI tanısının konulması, ilk medikal tedavinin uygulanması (trombolitik tedavi de dahil olmak üzere) ve birinci kan örneklerinin alınması İlk Yardım ve Acil Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

AMI'li hastalarda daha çok ortak parametre görebilmek için MI sonrası ilk 12 saatten daha geç getirilen hastalar çalışmamıza alınmadı. Bu hastalardan ilk gelişlerinde AST, CKMB, LDH, LDH1/LDH2 ctnT, ctnI, malondialdehit (MDA), Faktör V Leiden Protrombin 20210A ve rutin kan tetkikleri için, yapılan protokollere uygun olarak kan örnekleri alındı. Hastalar koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldıktan sonra 6., 12., 24., 36., 48., 72. ve 144. saatlerde AST, CKMB, LDH, LDH1/LDH2, ctnT ve ctnI için kan örnekleri alındı.

Kontrol grubundaki hastaların, yaş ve cinsiyet bakımından AMI'li hastalarla uyumlu olmasına özen gösterildi. Kontrol grubu, iskemik kalp hastalığı dışı bir hastalık nedeniyle hastanemize yatırılan ve kalp hastalığı öyküsü bulunmayan hastalardan seçildi. Kontrol grubundaki hastalarda iskemik kalp hastalığı olmadığının belirlenmesi için, hastaların öykülerinden ve dosya bilgilerinden yararlanıldı. Kontrol grubu hastaları Üroloji, Genel Cerrahi, Göz, Kadın Doğum ve Beyin Cerrahisi servislerinde yatan hastalardan (ilgili anabilim dallarından izin almak kaydıyla) seçildi. Kontrol grubu hastalardan birer defaya mahsus olmak üzere AST, CKMB, LDH, LDH1/LDH2, ctnT, ctnI, MDA, Faktör V Leiden ve Protrombin 20210G/A için kan örnekleri alındı.

Alınan kan örneklerinin bir kısmı, bekletilmeden hemen laboratuvara gönderildi ve testler hemen çalışıldı. Bir grup hastanın (mesai dışındaki saatlerde Büyük Acil Polikliniği'ne getirilmesi nedeniyle) kan örneklerinin bir kısmı, saklama koşullarına uygun olarak korunarak bir sonraki mesai gününde çalışıldı.

## **3.2. Araçlar ve Gereçler**

### **3.2.1. Cihazlar**

1. Agarose jel elektroforez cihazı (Bio Rad)
2. Biyokimya otoanalizatörü (Olympus AU5200)
3. Biyokimya otoanalizatörü (Kodak Ektachem 750 XRL)
4. Buz makinası (Scotsman AF-10)
5. Cardiac Reader (Boehringer Mannheim)
6. Digital pHmetre (WTWpHS25)
7. Elektrikli terazi (Mettler P1210)
8. Elektroforez tankı (Gelman Sciences)
9. Karıştırıcı su banyosu (Nüve ST400)
10. Manyetik karıştırıcı (Ika-cambimag RCD)
11. Mikropartiküler ELİSA cihazı (Abbott AXSYM System)
12. Otomatik pipet (Gilson 20, 100,200,1000 ml)
13. Santrifüj (Hettich D7200)
14. Spektrofotometre (Bausch and Lamb Spectronic 20)
15. Tarayıcı dansitometre (Helena, Cliniscan 2)
16. Termal cyclers unothermoblock (Biometra)
17. UV spektrofotometre (Shimadzu-UV 260)
18. UV spektrofotometre (Shimadzu-UV120-02)
19. UV tansluminatör (Vilber –Lovrmat)

### **3.2.2. Kimyasal Maddeler**

1. Agarose (Promega Corp.)

2. Asetik asit (HAc)
3. Barbital tamponu
1.  $\beta$ -Nicotinamide Adenine dinucleotide ( $\beta$ -NAD; $\beta$  -DPN) (Sigma)
2. Buffer solüsyonu (Promega Corp.)
3. 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) (Sigma)
4. DL-Laktik asit (Sigma)
5. dNTPs (Promega Corp.)
6. N-Butanol(Merck)
7. Phenazine methosulphate (PMS) (Sigma)
8. Piridin (sigma)
9. Saf agar
10. Saf su
11. Sellüloz asetat kağıdı (5,7,x12,7cm) (Gelman Sepraphore III).
12. Solyum dodesil sülfat (SDS)
13. Tank tamponu (Membran tamponu)
14. 1,1,3,3, Tetrametoksiopropan (Sigma)
15. Taq polimeraz enzimi (Promega Corp.)
16. Tiyobarbitürik asit (TBA)
17. Tris borate-EDTA tamponu (TBE tamponu)
18. Tris-HCL tamponu

### 3.2.3. Kitler

19. AST kiti (Olympus system reagent 5000 cat.no.66026)
20. CKMB kiti (kodak Ektachem cat no. 8480386)
21. DNA ekstraksiyon kiti (Promega Corp.)
4. Faktör V Leiden Primer 1 (Normal allele) (5'-CAGATCCCTGGACAGACG-3')
5. Faktör V Leiden Primer 2 (Mutant allele) (5'-CAGATCCCTGGACAGACA-3')
6. Faktör V Leiden Primer 3 (ortak) (5'-TGTTATCACACTGGTGCTTAA-3')
7. HDL kolesterol çöktürücü (Boehringer Mannheim 726290).
8. Kontrol Primer 1 (5'-CTCCTGCAGCATTGAGGGAGAATGGACATT-3')
1. Kontrol Primer 2(Faktör IX geni)(5'-TCGAATTCGGCAAGCATACTCAATGTAT-3')
2. Kolesterol kiti (Boehringer Mannheim MPR11442341)

3. LDL kolesterol çöktürücü (Boehringer Mannheim 726290)
4. LDH kiti (Olympus system reagent 5000 cat.no.66022).
5. Kardiyak troponin I kiti (Abbott)
6. Kardiyak troponin T kiti (Boehringer Mannheim TROPT)
1. Protrombin 20210A Primer 1 (Normal allel)(5<sup>1</sup>-CACTGGGAGCATTGAGGATC-3<sup>1</sup>)
2. Protrombin 20210A Primer 2 (Mutant allel) (5<sup>1</sup>-CACTGGGAGCATTGAGGATT-3<sup>1</sup>)
3. Protrombin 20210A Primer 3 (Ortak) (5<sup>1</sup>-TCTAGAAACAGTTGCCTGGC-3<sup>1</sup>)
4. Trigliserit kiti (Randox TR 210)

### **3.3. Biyokimyasal Analiz Yöntemleri**

#### **3.3.1. Malondialdehit Yöntemi**

##### **3.3.1.1. Prensip**

Malondialdehit, lipid peroksidasyonunun sekonder bir ürünü olup, lipidlere ait peroksidasyonun belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir. MDA, aerobik şartlarda, pH 3.4'te tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95<sup>0</sup>C'de inkübasyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşturur. Pembe rengin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü ile MDA miktarı saptanır (122).

##### **3.3.1.2. Hesaplama**

MDA değeri, 532 nm dalga boyunda okunan optik dansite standart ile karşılaştırılarak nmol/mL biriminde hesaplanır. MDA düzeylerini, sigara kullanım miktarları etkilemektedir. Bununla beraber normal kan düzeyleri 0-2.9 nmol/mL arasındadır.

### 3.3.2. Kreatinin Kinaz Miyokardiyal Bant (CKMB)

CKMB ölçümü, Kodak Ektachem 750XRL otoanalizöründe çalışıldı. Yöntemin prensibi immunoinhibisyon temeline dayalıdır. CKMB'in M subünitesine karşı ortama konulan antikorlar (anti CK-M), CK-M'yi inhibisyona uğratar ve ortamda sadece CK-B'nin kalmasını sağlar. CK-B'nin aktivitesi de N-asetil sistein kullanılarak ölçülür (25, 97). Normal sınırları 0-16 Ü/L arasındadır.

### 3.3.3. Laktat Dehidrogenaz

(EC 1.1.1.27; L-lactate : NAD<sup>+</sup> oxidoreductase; LD veya LDH)

LDH ölçümü, Olympus AU5200 otoanalizöründe çalışıldı. Ölçüm prensibi; Pirüvatın laktata dönüştürülmesi esnasında kullanılan NADH'ın NAD<sup>+</sup>'ye oksidasyonu ile absorbans oranındaki düşüşün fotometrik olarak ölçülmesidir (25).

Normal sınırları 16-500 Ü/L arasındadır.

### 3.3.4. LDH İzoenzim (İzozim) Tayini

#### 3.3.4.1. Prensip

Elektriksel alanda proteinlerin yüklerine, molekül ağırlıklarına ve molekülün şekline bağlı olarak aplikasyon noktasından uzaklaşmasına göre ayrıştırılması esasına dayanır (70).

#### 3.3.4.2. Sonuçların Değerlendirilmesi

Elektroforez işlemine tabi tutulan selüloz asetat kağıdının boyama jeline yapıştırılmasıyla oluşan mavi bantlar dansitometrik olarak taranır ve değerlendirilir.

LDH1/LDH2 oranı normal insanlarda 0.76'dan daha küçüktür.



### 3.3.5. Aspartat Aminotransferaz

(EC 2.6.1.1 ; L-aspartate: 2-oxoglutarate Aminotransferase, AST veya Glutamate oxaloacetate Transaminase, GOT)

AST ölçümü, Olympus AU 5200 otoanalizöründe çalışıldı. Ölçüm prensibinde, AST'nin katalizlediği transaminasyon reaksiyonu sonucu oluşan okzaloasetat, malat dehidrogenaz enzimi (MDH) kullanılarak malat'a dönüştürülmekte ve son reaksiyon esnasında kullanılan NADH'ın NAD<sup>+</sup>'e oksidasyonu ile absorbans oranındaki düşüş fotometrik olarak ölçülmektedir. Normal sınırları 5-40 Ü/L arasındadır (25, 141).

### 3.3.6. Total Kolesterol Ölçümü (CHOD-PAP Metodu-Enzimatik Yöntem)

#### 3.3.6.1. Prensip

Kolesterol esterlerinin tümü kolesterol esteraz ile serbest kolesterol ve yağ asitlerine dönüştürülür. Ortamda oksijen varlığında, serbest kolesterol kolesterol oksidaz ile kolest-4-en-3-on ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e çevrilir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroksidaz varlığında fenol ve 4-aminofenazon ile reaksiyona girerek kinonimin boyasını oluşturur. Oluşan renk şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile orantılıdır. 500 nm'de fotometrik olarak ölçüm yapılır . Normal sınırları 125-230 mg/dL'dir (103).

### 3.3.7. LDL Kolesterol Ölçümü (Polivinil Sülfat Presipitasyon Metodu)

#### 3.3.7.1. Prensip

Örneğe polivinil sülfat eklenmesi ile LDL kolesterol presipite edilir. Santrifugasyondan sonra süpernatanın kolesterol içeriği enzimatik CHOD-PAP metodu ile ölçülür. Total kolesterolden ölçülen değer çıkarılarak LDL kolesterol düzeyi saptanır . Normal sınırları 80 –150 mg/dL'dir (103).

### 3.3.8. HDL Kolesterol Tayini

#### 3.3.8.1. Prensip

Örneğe fosfotungustik asit ve magnezyum iyonlarının eklenmesiyle şilomikronlar, VLDL ve LDL presipite olur. Santrifüj sonucu süpernatanda sadece HDL kalır. Süpernatanın kolesterol içeriği enzimatik CHOD-PAP metodu ile saptanır. Normal sınırları 35-65 mg/dL'dir (103).

### 3.3.9. Trigliserit Tayini (GPO-PAP Metodu, Enzimatik Yöntem)

#### 3.3.9.1. Prensip

Trigliseritlerin lipaz ile hidrolizi sonucu gliserol ve yağ asitleri açığa çıkar. Gliserol, ATP varlığında gliserol kinaz ile gliserol -3-fosfata dönüşür. Gliserol-3-fosfat, oksijen varlığında gliserol kinaz ile gliserol-3-fosfata dönüşür. Gliserol-3-fosfat, oksijen varlığında gliserol-3-fosfat oksidaz ile dihidroksiaseton fosfat ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşturur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroksidaz varlığında fenol ve 4-aminofenazon ile reaksiyona girerek kinonimin boyasını oluşturur. Oluşan renk şiddeti trigliserit konsantrasyonu ile orantılıdır. 500 nm'de fotometrik ölçüm yapılır. Normal sınırları 35-165 mg/dL'dir (25).

### 3.3.10. Kardiyak Troponin T (ctnT) Ölçümü

Kanda ctnT ölçümü, kantitatif olarak monoklonal çift antikor yöntemiyle çalışıldı. ctnT düzeyi hastaların kan plazmalarında çalışılır. Antikorlar kan numunesinde bulunan ctnT ile sandviç kompleks oluştururlar. Oluşan kompleks, Cardiac Reader Cihazı tarafından 3.0 ng/mL'ye kadar kantitatif olarak okunur. ctnT'nin normal kan düzeyi 0.11 ng/mL'den daha azdır (88).

### **3.3.11. Kardiyak Troponin I (ctnl) Ölçümü**

Kanda ctnl ölçümü, mikropartiküler ELISA yöntemiyle, Abbott AXSYM System Cihazında çalışıldı. ctnl düzeyi hastaların kan plazmaları veya serumlarında ölçülür. Sonuçlar kantitatif olarak değerlendirildi. Normal sınırları kullanılan yöntemle göre değişir. Mikropartiküler ELISA yönteminde (Abbott AXSYM System) normal sınırları 0.4-2.3 ng/mL arasındadır (60).

### **3.3.12. Faktör V Leiden ve Protrombin 20210G/A Genetik Varyasyonlarının Belirlenmesi**

Faktör V Leiden ve Protrombin 20210G/A genetik varyasyonlarının belirlenmesi için Protein Chain Reaction (PCR) yönteminin kullanıldığı Yöntem ASA (alkol sfesifik amplifikasyon)'dan yararlanıldı (72, 165, 99).

Bir örnek hem mutant hem de normal tüpte band verirse heterozigot, örnek eğer sadece mutant tüpte band verirse homozigot mutant, örnek sadece normal tüpte band verirse homozigot normal olarak değerlendirilir.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz yöntemi olarak SPSS 8.0 paket programından yararlanılarak, ortalamaların karşılaştırılmasında T Testi, Mann –Whitney U Testi ve Wilcoxon W testleri kullanıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet yüzdelerinin karşılaştırılmasında (Crosstabs), Chi-Square testinden yararlanıldı.

Çoklu değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Repeat Mesurement yöntemi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Akut Miyokard İnfarktüsülü Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

“Akut Miyokard İnfarktüsünde Tanı Koydurucu Enzimlerin Belirlenmesi ve Genetik Varyasyonların Analizi” adlı çalışmamıza; Ç.Ü. Tıp Fakültesi İlk Yardım ve Acil Anabilim Dalı'nın Büyük Acil Polikliniği'ne göğüs ağrısı nedeniyle getirilip, burada standart kriterlere göre AMİ tanısı konulup ilk tedavisi yapılan ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 27 hasta alındı. 22 erkek 5 kadın hastamız vardı. Hastalarımızın yaşları 35 ile 77 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması erkek hastalarımızda  $56\pm 10$ , kadın hastalarımızda  $62\pm 12$ , toplam yaş ortalaması ise  $57\pm 10.5$  olarak tespit edildi.

AMI'li hastalarımızın büyük çoğunluğunu, KKH risk faktörlerinin bir veya birkaçını üzerinde taşıyan erkek hastalar oluşturdu. 9 hastamızda (%33), süresi altı ay ile beş yıl arasında değişen ve tedavi altında olan ve 1 hastamızda ise (%3.7) beş yıldan daha uzun süreli tedavi altında olan hipertansiyon öyküsü tespit edildi. 5 hastamızda (%18.5), süreleri altı ay ile dört yıl arasında değişen ve tedavi altında olan DM mevcuttu. 15 hastamızda (%55) kalp hastalığı öyküsü mevcuttu. Bunlardan 8 hastamızda kararlı anjina pectoris, 5 hastamızda geçirilmiş MI, 2 hastamızda ise kalp kapak hastalığı olarak saptanmıştır. 5 hastamızda ise semptomatik kalp yetmezliği tespit edilmiştir.

1 hastamızın (%3.7) klinik ve laboratuvar bulguları Sendrom X'le uyumlu idi. Bu bayan hastamız 55 yaşında, bir yıldır hipertansiyonu, dört yıldır DM'u olan, sigara ve alkol kullanmayan obez görünümlü bir hastaydı. Kan trigliserit düzeyi 528 mg/dL ve

HDL kolesterol düzeyi 36 mg/dL olarak tespit edildi. Ayrıca ailesinde de HT, DM ve kalp hastalığı öyküleri mevcuttu.

1 hastamız (%3.7), koroner yoğun bakım ünitesinde tedavi görmekte iken MI sonrası ikinci günde SVO (sol laküner talamik infarkt) geçirdi. 1 hastamızda ise (%3.7) MI sonrası gelişen A-V tam bloğa bağlı olarak şuur konfüzyonu gelişti ve medikal tedavi ile düzeldi.

3 hastamız (%11.1), koroner yoğun bakım ünitesi'nde tedavi görmekteyken erken dönemde gelişen kardiyojenik şoka bağlı olarak MI sonrası 15. (I), 36. (II) ve 40. (III) saatlerde eksitus olmuştur (tablo IX). Eksitus olan 1 hastamızda (% 3.7) bir yıldır tedavi altında olan hipertansiyon saptandı. Bu hastamızın kalp hastalığı öyküsü yoktu. Eksitus olan 1 hastamızda (% 3.7) üç yıl önce mitral kapak operasyonu ve 1 hastamızda da (%3.7) iki yıldır kararlı anjina pectoris öyküsü saptandı. Eksitus olan hastalarımızın MI sonrası 12. saatteki ALT ortalamaları yüksek olarak (2200±800Ü/L) tespit edildi.

Tez çalışmamızda kontrol grubu olarak iskemik kalp hastalığına yol açan hastalıklar dışı bir nedenle hastanemizin cerrahi bölümlerinde yatan, bilinen bir kalp hastalığı öyküsü ve bulguları olmayan 31 erkek, 11 bayan olmak üzere toplam 42 hasta seçildi. Kontrol grubunun yaşları 39 ile 79 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 59±9 olarak tespit edildi. Seçilen olgularla AMİ'li hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel fark yoktu (tablo VII ve tablo VIII ).

**Tablo VII.** Mİ'li hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlerinin karşılaştırılması (Crosstabs).

<b>Cinsiyet</b>	<b>Hasta</b>	<b>(%)</b>	<b>Kontrol</b>	<b>(%)</b>	<b>Toplam</b>
Erkek	22	(81.5)	31	(73.8)	53
Kadın	5	(18.5)	11	(26.2)	16
Toplam	27	(100)	42	(100)	69

(Chi-Square)  $\chi^2 = 0.555$

(Serbestlik derecesi)  $df=1$

( $p=0.565$ )

**Tablo VIII.** Mİ'li hasta ve kontrol gruplarının yaşlarının karşılaştırılması.

<b>Parametre</b>	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>
Yaş (Yıl $\pm$ SD)	Erkek :56 $\pm$ 10 Kadın: 62 $\pm$ 12 Toplam: 57 $\pm$ 10	59 $\pm$ 9 58 $\pm$ 11 59 $\pm$ 9

$N_{\text{hasta}}=27$

$N_{\text{kontrol}}=42$

**Tablo IX.** Yaşayan 24 AMİ'li hastamızın KKH risk faktörleri.

Parametreler	Hasta	Kontrol
Yaş ort. (yıl)	56±10	59±9
Sigara tüketim ortalaması ve öyküsü (paket - yıl)	Erkek :25.3±20 Kadın : 0.0 + 0 } (p<0.05) 0 7 1 -10 2 10-20 5 >20 10	10.4±9 1.8 ±6 } (p<0.05) 22 2 14 4
Hipertansiyon öyküsü (yıl)	0 15 1-5 7 >5 2	
DM öyküsü	Yok 21 Var 3	
Kalp hastalığı öyküsü	Yok 19 Var 5	
Yaşam biçimi ve meslek grupları	Ağır iş 3 Hafif iş 12 Sedanter yaşam 9	
Obesite	Yok 20 Var 4	
Alkol kullanım öyküsü (yıl) (100cc/gün)	0 14 3-10 8 >10 2	
Ailede kalp hastalığı öyküsü	Yok 17 Var 7	
Ailede hipertansiyon öyküsü	Yok 13 Var 11	
Ailede DM öyküsü	Yok 15 Var 9	

N kontrol=42

**Tablo X.** Eksitus olan 3 hastamızın klinik özellikleri.

Özellikler		Hasta I	Hasta II	Hasta III
Cinsiyet		K	K	E
Yaş (yıl)		46	75	65
Sigara (paket-yıl)		0	0	>20
Alkol (100cc/gün-yıl)		0	0	>10
HT (yıl)		0	0	1
Kalp Hastalığı Öyküsü		Var	var	Yok
DM öyküsü(yıl)		Yok	yok	Yok
Obezite		Yok	yok	Yok
Meslek ve yaşam biç.		Sedanter	sedanter	Hafif
Aile öyküsü	Kalp hast.	Var	Yok	Yok
	HT	Var	Yok	Yok
	DM	Var	var	Yok
Lipit profili (mg/dL)	Total kol.	Normal	Sınırdan yüksek	Yüksek
	HDL kol.	Normal	Sınırdan düşük	Düşük
	LDL kol.	Sınırdan yüksek	Yüksek	Yüksek
KVS ve solunum sistemi	S3	Var	var	Var
	Aritmi	Yok	yok	Yok
	Ral	Var	var	Var
Kardiyomegali (Tele.)		Var	Yok	Yok
MI lokalizasyonu (EKG'ye göre)		İnferiyör ve yüksek lat.	İnferiyör, yüksek lat. ve posteriyör	Yaygın anteriyör



**Tablo XI.** AMİ'li 27 hastamızın göğüs ağrısı başlangıcının sirkadyen ritmi.

Göğüs ağrısının başlangıcının sirkadiyen ritmi (saat aralığı)	Hasta Sayısı	% oranı
06-12	10	37
12-18	6	22
18-24	4	15
24-06	7	26
Toplam	27	100

**Tablo XII.** AMİ'li 27 hastamızın Mİ sonrası periyotta hastanemize ulaştırılma süreleri.

Mİ sonrası periyot (saat)	Hasta sayısı	% oranı
0-1	0	0
1-2	1	3.5
2-3	4	15
3-6	13	48
6	7	26
12	2	7.5

**Tablo XIII.** Yaşayan 24 AMİ'li hastamızın kardiyovasküler ve solunum sistemi muayene özellikleri.

Kardiyovasküler sistem muayene özellikleri	Normal	20
	S3	2
	Aritmi	2
Solunum sistemi muayene özellikleri	Normal	18
	Akciğer bazallerinde ral	6
Telekardiyografide kardiyomegali	Yok	21
	Var	3

**Tablo XIV.** AMİ'ü 27 hastamızın rutin ölçümleri ve kan değerleri (Mİ sonrası ilk 12 saat).

Rutin ölçümler	Cinsiyet	Ortalama±SD	p
Ateş (36-37.4 °C)	Erkek	36±0.2	p>0.05
	Kadın	37±0.8	
Nabız (70-80 /dk)	Erkek	88±17	p>0.05
	Kadın	99±27	
Sistolik kan basıncı (90-140 mm/dk)	Erkek	115±30	p>0.05
	Kadın	105±38	
Diyastolik kan basıncı (60-90 mmHg)	Erkek	71±17	p>0.05
	Kadın	66±20	
Solunum sayısı (18-22 /dk)	Erkek	22±2	p>0.05
	Kadın	24±5	
Hemoglobin (gr/dL) (E: 14-16, K:12-14)	Erkek	14±2	p<0.05
	Kadın	12±2	
Hematokrit (%) (E: 40-44, K: 38-42)	Erkek	42±5	p<0.05
	Kadın	35±5	
Kırmızı küre (4-5x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Erkek	5±0.6	p>0.05
	Kadın	4±0.7	
Beyaz küre (4-7x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Erkek	12±4	p>0.05
	Kadın	10±0.9	
Platelet (140-500x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Erkek	192±52	p>0.05
	Kadın	181±60	
ESR (2-18/ 30 dakika)	Erkek	21±18	p<0.05
	Kadın	42±36	
CRP (<0.6 mg/dL)	Erkek	14±21	p<0.05
	Kadın	40±42	
ALT (0-40 Ü/L )	Erkek	30±28	p>0.05
	Kadın	26±47	

**Tablo XV.** Yaşayan 24 AMİ'li hastamızın lipid profili.

Parametreler ve ideal sınırlar	Cinsiyet	Ortalama±SD	p
Trigliserit (<165mg/dL)	Erkek	143.1±52	p<0.05
	Kadın	200.2±185	
LDL-Kolesterol (<115mg/dL)	Erkek	112.3±25	p>0.05
	Kadın	99.8±20	
HDL-Kolesterol (>40 mg/dL)	Erkek	4190±9	p>0.05
	Kadın	44.8±11	
Total Kolesterol (<190 mg/dl))	Erkek	194.9±32	p>0.05
	Kadın	194.4±50	

N=24

**Tablo XVI.** Yaşayan 24 AMİ'li hastamızın Mİ tipleri.

Mİ tipi (lokalizasyonu) (EKG göre)	İnferiyor duvar	8
	Anteriyor duvar	9
	Birden fazla duvar	6
	Sağ ventrikül	1

**Tablo XVII.** AMİ'li 27 hastamızda Faktör V Leiden ve Protrombin 20210 G/A genetik varyasyonlarının analizi.

Parametre	Grup	Genetik varyasyon yok	Heterozigot genetik varyasyon	Homozigot genetik varyasyon	p
Faktör V Leiden	Hasta	26	1	0	p>0.05
	Kontrol	41	1	0	
Protrombin 20210 G/A	Hasta	26	1	0	p>0.05
	Kontrol	41	1	0	

$N_{kontrol}=42$

**Tablo XVIII.** AMİ'li 27 hastamızın Mİ sonrası erken dönemdeki (ilk 12 saat) MDA düzeylerinin ortalaması.

Parametre	Cinsiyet	Hasta (Ortalama±SD,p)	Kontrol (Ortalama±SD,p)	Hasta-Kontrol p
MDA düzeyi (0.4-2.3 nmol/mL)	Erkek	5.7±1.5	3.6±2.5	p<0.05
	Kadın	6.3±1.5 (p>0.05)	1.9±1.5 (p<0.05)	

Hasta:  $N_{Erkek}=22$

$N_{Kadın}=5$

Kontrol:  $N_{Erkek}=31$

$N_{Kadın}=11$

**Tablo XIX.** AMİ'li 27 hastamızın yatış süreleri ve sonuç durumu.

Yatış süresi (gün) $\pm$ SD	Erkek	6.6 $\pm$ 3	(p>0.05)
	Kadın	7.1 $\pm$ 7	
Sonuç	Taburcu	24	
	Exitus	3	

N<sub>Erkek</sub>=22

N<sub>Kadın</sub>=5

## 4.2 . AMİ'li Hasta Grubunda Tanı Koydurucu Enzimlerin Analizi

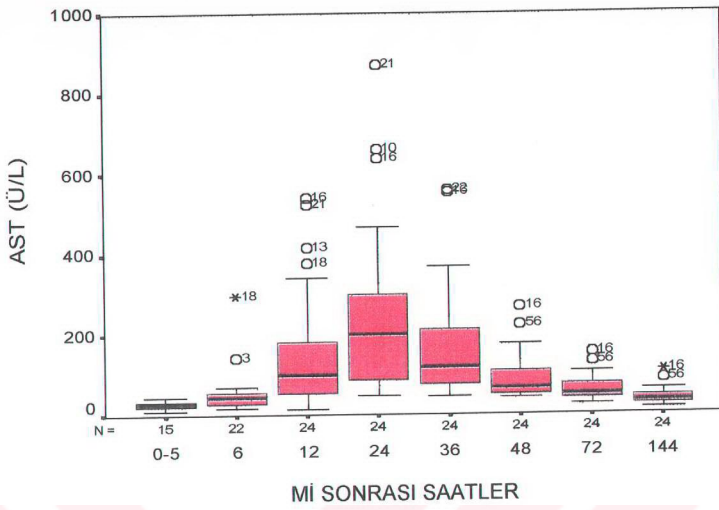
### 4.2.1. AMİ Sonrası Yaşayan Hastalarımızın Tanı Koydurucu Enzimlerinin Analizi

**Tablo XX.** Yaşayan AMİ'li hasta ve kontrol gruplarının ilk kardiyak marker ve enzim değerlerinin (Mİ sonrası 0-5 saatler arası) karşılaştırılması.

Karşılaştırılan parametreler	Grup	Ortalama $\pm$ SD	p
AST (0-40 Ü/L)	Hasta	28 $\pm$ 9	p>0.05
	Kontrol	28 $\pm$ 7	
LDH (16-500 Ü/L)	Hasta	408 $\pm$ 167	p>0.05
	Kontrol	411 $\pm$ 86	
CKMB (0-16 Ü/L)	Hasta	20 $\pm$ 7	p<0.05
	Kontrol	9 $\pm$ 3	
CtnT (<0.11ng/mL)	Hasta	0.47 $\pm$ 0.5	p<0.05
	Kontrol	0.0 $\pm$ 0	
CtnI (0.4-2.3ng/mL)	Hasta	19 $\pm$ 19	p<0.05
	Kontrol	1.2 $\pm$ 1.1	
LDH1/LDH2 (< 0.76 )	Hasta	1.37 $\pm$ 0.6	p<0.05
	Kontrol	0.76 $\pm$ 0	

N Hasta =15

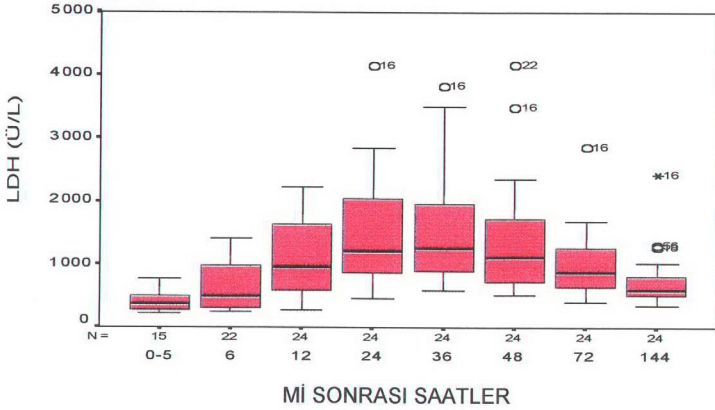
N Kontrol=42



**Şekil 20.** Yaşayan AMİ'lü 24 hastamızın AST değerlerinin Mİ sonra saatlere göre dağılımları.

**Tablo XXI.** AST değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.

Parametre	AMİ sonrası saatler	Ortalama±SD	Karşılaştırılan saatler	p
AST (0-40 Ü/L)	6.	43±60	6. ve 12.	p<0.05
	12.	152±139	12. ve 24.	p<0.05
	24.	246±206	24. ve 36.	p<0.05
	36.	163±125	36. ve 48.	p<0.05
	48.	87±49	48. ve 72.	p<0.05
	72.	59±26	72. ve 144	p<0.05
	144.	37±17		

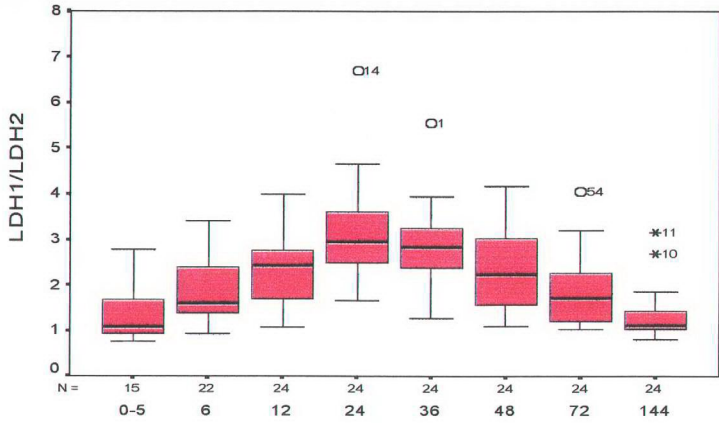


**Şekil 21.** Yaşayan AMİ'li 24 hastamızın LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.

**Tablo XXII.** LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapma ve p değerleri.

Parametre	AMİ sonrası Saatler	Ortalama±SD	Karşılaştırılan saatler	p
LDH (16-500 Ü/L)	6.	639±395	6. ve 12.	p<0.05
	12.	1086±611	12. ve 24.	p<0.05
	24.	1401±660	24. ve 36.	p>0.05
	36.	1463±810	36. ve 48.	p>0.05
	48.	1301±810	48. ve 72.	p<0.05
	72.	929±354	72. ve 144.	p<0.05
	144.	676±267		



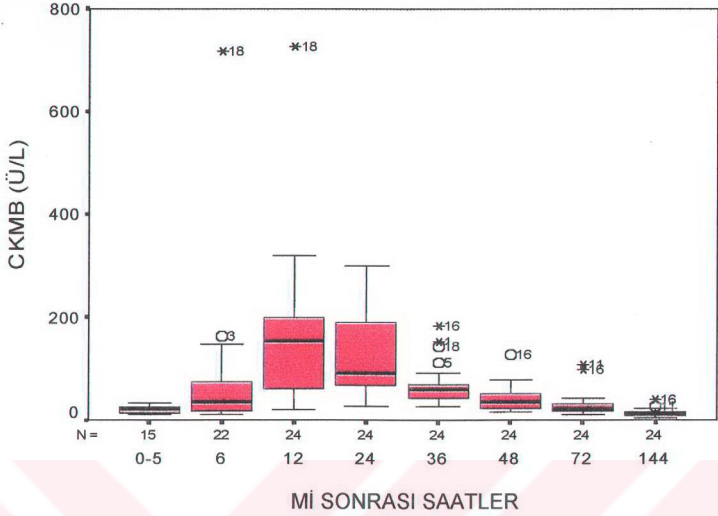


### Mİ SONRASI SAATLER

**Şekil 22.** Yaşayan AMİ'li 24 hastanın LDH1/LDH2 değerlerinin Mİ sonra saatlere göre dağılımları.

**Tablo XXIII.** LDH1/LDH2 oranlarının Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri.

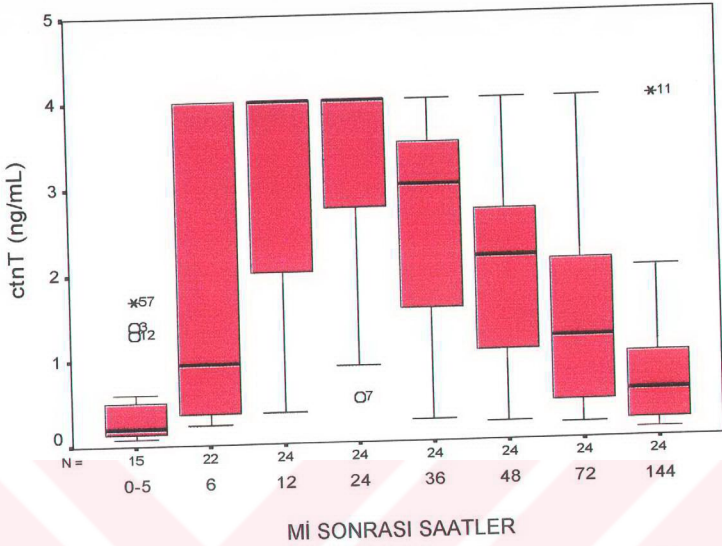
Parametre	AMİ sonrası Saatler	Ortalama±SD	Karşılaştırılan saatler	p
LDH1/LDH2 (< 0.76)	6.	1.8±0.6	6. ve 12.	p<0.05
	12.	2.3±0.6	12. ve 24.	p<0.05
	24.	3.1±1.0	24. ve 36.	p>0.05
	36.	2.9±0.8	36. ve 48.	p<0.05
	48.	2.3±0.9	48. ve 72.	p<0.05
	72.	1.8±0.8	72. ve 144.	p<0.05
	144.	1.3±0.6		



**Şekil 23.** Yaşayan AMİ'li 24 hastamızın total CKMB aktivitelerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.

**Tablo XXIV.** Total CKMB aktivitelerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri.

Parametre	AMİ sonrası Saatler	Ortalama±SD	Karşılaştırılan saatler	p
CKMB (0-16 Ü/L)	6.	81±148	6. ve 12.	p<0.05
	12.	176±149	12. ve 24.	p>0.05
	24.	128±83	24. ve 36.	p<0.05
	36.	64±34	36. ve 48.	p<0.05
	48.	38±18	48. ve 72.	p<0.05
	72.	27±20	72. ve 144.	p<0.05
	144.	13±6		

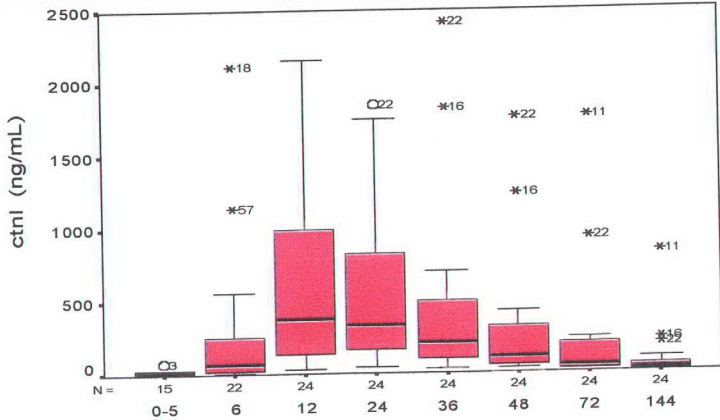


**Şekil 24.** Yaşayan AMİ'li 24 hastanın ctnT değerlerinin Mİ sonra saatlere göre dağılımları.

**Not:** ctnT'nin 3ng/mL'den büyük olan değerleri ölçülemediğinden dolayı 4 ng/mL olarak belirtilmiştir.

**Tablo XXV.** ctnT değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri.

Parametre	AMİ sonrası Saatler	Ortalama±SD	Karşılaştırılan saatler	P
ctnT (<0.11ng/mL)	6.	1.7±1.6	6. ve 12.	p<0.05
	12.	3.2±1.2	12. ve 24.	p>0.05
	24.	3.3±1.2	24. ve 36.	p<0.05
	36.	2.6±1.1	36. ve 48.	p<0.05
	48.	1.9±1.0	48. ve 72.	p<0.05
	72.	1.4±1.0	72. ve 144.	p<0.05
	144.	0.8±0.9		



### Mİ SONRASI SAATLER

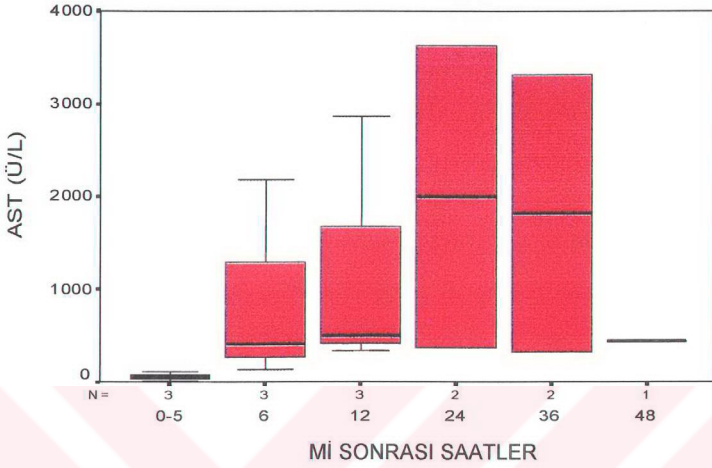
**Şekil 25.** Yaşayan AMİ'li 24 hastamızın ctnl değerlerinin Mİ sonra saatlere göre dağılımları.

**Tablo XXVI.** ctnl değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama, standart sapmaları ve p değerleri.

Parametre	AMİ sonrası Saatler	Ortalama±SD	Karşılaştırılan saatler	p
ctnl (0.4-2.3ng/mL)	6.	267±493	6. ve 12.	p<0.05
	12.	629±676	12. ve 24.	p>0.05
	24.	519±447	24. ve 36.	p<0.05
	36.	358±497	36. ve 48.	p<0.05
	48.	227±369	48. ve 72.	p>0.05
	72.	199±403	72. ve 144.	p<0.05
	144.	68±176		

#### 4.2.2. AMİ Sonrası Eksitus Olan Hastalarımızda Tanı Koydurucu Enzimlerin

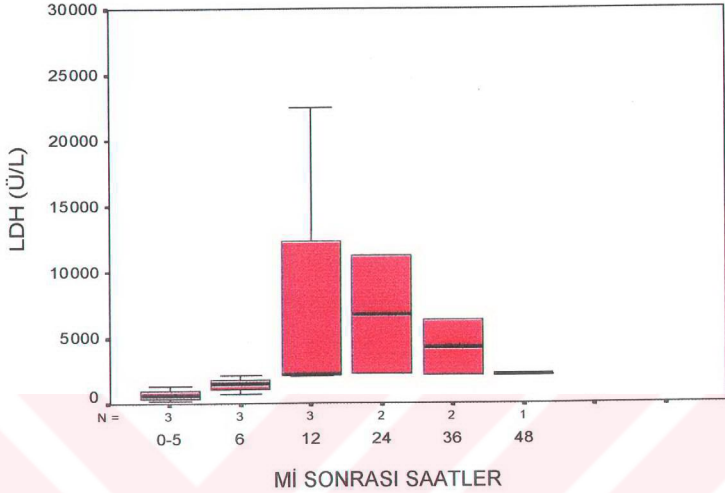
##### Analizi



**Şekil 26.** Eksitus olan AMİ'li 3 hastamızın AST değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları

**Tablo XXVII.** AST değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.

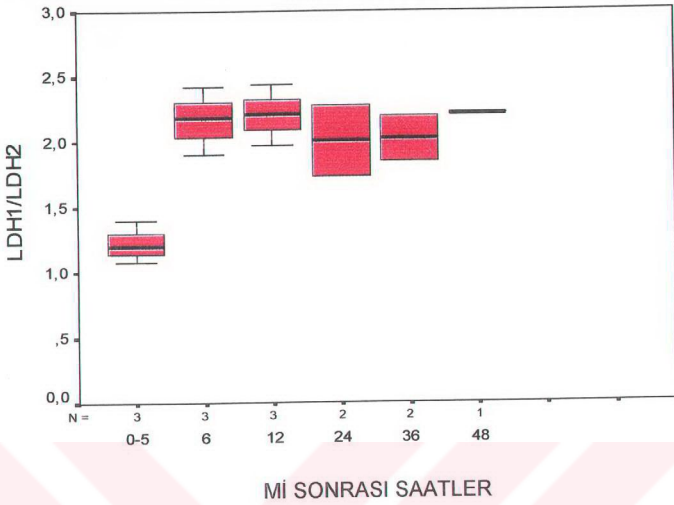
Parametre	Mİ sonrası saatler	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ SD
AST (0-40 Ü/L)	0-5.	3	57 $\pm$ 49
	6.	3	910 $\pm$ 1112
	12.	3	1234 $\pm$ 1418
	24.	2	1998 $\pm$ 2302
	36.	2	1825 $\pm$ 2117
	48.	1	662



**Şekil 27.** Eksitus olan AMİ'li 3 hastamızın LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları

**Tablo XXVIII.** LDH değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.

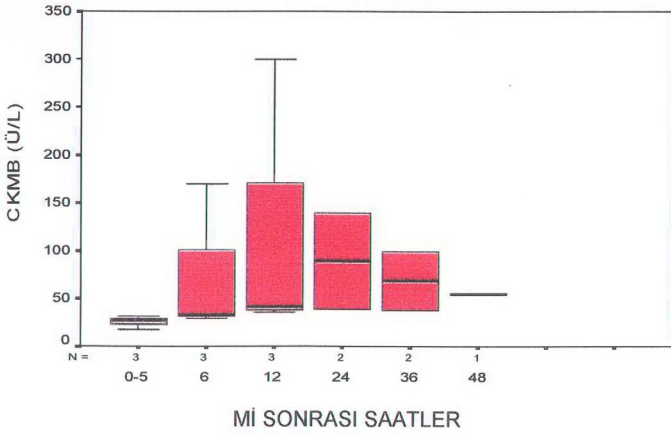
Parametre	AMİ sonrası saatler	Hasta sayısı	Ortalama±SD
LDH (16-500 Ü/L)	0-5.	3	707±586
	6.	3	1457±698
	12.	3	8905±11774
	24.	2	6750±6364
	36.	2	4252±2997
	48.	1	2150



**Şekil 28.** Eksitus olan AMİ'li 3 hastamızın LDH1/LDH2 oranlarının Mİ sonrası saatlere göre dağılımları

**Tablo XXIX.** LDH1/LDH2 oranlarının Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.

Parametre	AMİ sonrası saatler	Hasta sayısı	Ortalama±SD
LDH1/LDH2 (<0.76)	0-5.	3	1.2±0.2
	6.	3	2.2±0.3
	12.	3	2.2±0.2
	24.	2	2.0±0.4
	36.	2	2.0±0.2
	48.	1	2.2

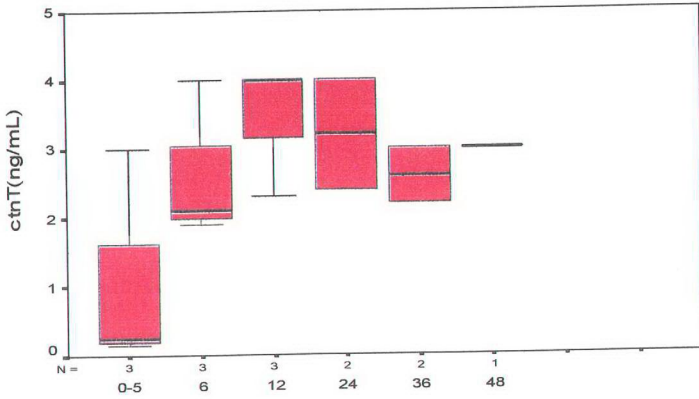


**Şekil 29.** Eksitus olan AMİ'li 3 hastamızın CKMB aktivitelerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları

**Tablo XXX.** CKMB değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları.

Parametre	AMİ sonrası saatler	Hasta sayısı	Ortalama <sub>±</sub> SD
CKMB (0-16 Ü/L)	0-5.	3	25 <sub>±</sub> 7
	6.	3	77 <sub>±</sub> 80
	12.	3	125 <sub>±</sub> 151
	24.	2	89 <sub>±</sub> 71
	36.	2	68 <sub>±</sub> 43
	48.	1	55



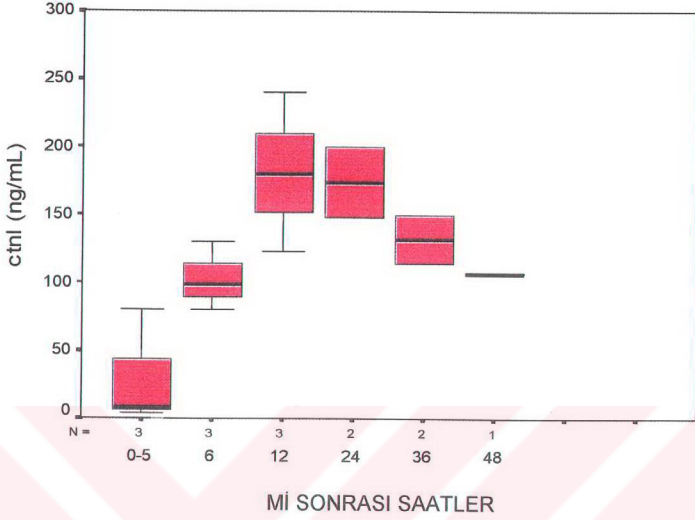


### Mİ SONRASI SAATLER

**Şekil 30.** Eksitus olan AMİ'li 3 hastamızın ctnT değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları

**Tablo XXXI.** ctnT değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları

Parametre	AMİ sonrası saatler	Hasta sayısı	Ortalama±SD
ctnT (<0.11ng/mg)	0-5.	3	1.1±16
	6.	3	2.7±1.2
	12.	3	3.09±0.9
	24.	2	3.2±1.1
	36.	2	2.6±0.6
	48.	1	3.0



**Şekil 31.** Eksitus olan AMİ'li 3 hastamızın ctnI değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre dağılımları.

**Tablo XXXII.** ctnI değerlerinin Mİ sonrası saatlere göre ortalama ve standart sapmaları

Parametre	AMİ sonrası saatler	Hasta sayısı	Ortalama±SD
ctnI (0.4-2.3 ng/ml)	0-5.	3	31±43
	6.	3	103±25
	12.	3	181±59
	24.	2	174±37
	36.	2	132±25
	48.	1	107

## 5.TARTIŞMA

Akut Mİ, tanı ve tedavi yöntemlerinde sağlanan ilerlemelere karşın % 20'lere varan tanı konulamama ve %25'lere varan mortalite oranları ile halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (162, 125). Ancak bu sorunu azaltmayı hedefleyen çabalar, KKH risk faktörlerini azaltmaya yönelik kapsamlı çalışmalardan çok, reperfüzyon stratejilerini geliştirmeye yönelik yüksek maliyetli çalışmalar yönünde olmuştur (115).

WHO AMİ tanı triadından biri olan kardiyak markerlerin kan düzeylerinde tipik yükselme ve düşmelerin saptanması, klinik tanıyı tamamlayan önemli bir unsurdur (135).

Tanı koydurucu biyokimyasal testlerin Mİ sonrası erken dönemde sonuç verebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları, akut miyokard infarktüsülü hastalara kısa sürede tanı konulup, triajının ve tedavisinin kolayca yapılabilmesi açısından giderek önem kazanmaktadır (82).

Akut Mİ'lü hastalarımızın koroner kalp hastalığı risk faktörleri bakımından yüksek risk grubunda olduklarını tespit ettik (tablo VII, VIII, IX, X ve XV). Bulgularımız, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 1994 yılında yayınladığı KKH risk faktörleri bildirisi ile uyumlu bulunmuştur (129) (şekil 1 ve 2).

Akut Mİ'lü 10 hastamızda (% 37), göğüs ağrısı başlangıcının sirkadiyen ritmini 06-12 saatleri arasında tespit ettik. (tablo XI). Müller ve arkadaşları, 1995 yılında, yaptıkları çok merkezli MILIS çalışmasında, Mİ'lü olguların % 38'inde göğüs ağrısı başlangıcı için sirkadiyen ritmin 06-12 saatleri arasında olduğunu ve saat 09'da pik yaptığını göstermişlerdir (117). Bulgularımız, Müller ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Akut Mİ'lü 18 hastamızın (% 68), acil departmanımıza Mİ sonrası ilk beş saatte ulaştırıldığını tespit ettik Mİ sonrası 0-1. saatlerde hastanemize ulaştırılabilen hastamız hiç yoktu. 1 hastamız (%3.5) Mİ sonrası 1-2. saatler arasında, 4 hastamız (%15) 2-3. saatler arasında, 13 hastamız (%48) 3-6 saatler arasında getirilmiştir (tablo XII). Herlitz ve arkadaşları, 1986-1987 yılları arasında yaptıkları çalışmada, AMİ'nün semptomları hakkında medya yoluyla bilinçlendirilmiş toplulukta, AMİ'lü hastaların göğüs ağrısı başlangıcından sonra koroner yoğun bakım ünitesine ortalama yatış sürelerinin üç saatten iki saate indiğini ve Mİ sonrası ilk 5 saatte hastaneye ulaşabilen hasta oranının %68.5'den %78.4'lere kadar çıktığını tespit etmişlerdir (71). Bu çalışmada Mİ sonrası

ilk 5 saatte hastaneye ambulansla ulaştırılan hastaların %33'ü 0-1. saatler arasında, %31'i 1-2. saatleri arasında %14'ü 2-3. saatler arasında ve %22'si ise 3-6. saatler arasında getirilmiştir. Bulgularımız, Mİ sonrası ilk 5 saatte getirilen hasta oranı bakımından Herlitz ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumludur. Ancak bizim alışmamızda Mİ sonrası 0-3. saatler arasında getirilen hasta sayımız daha az 3-6. saatler arasında getirilen hasta sayımız daha fazladır.

Akut Mİ'lü sonrası erken dönemde, yaşayan 24 hastamıza (%89) koroner yoğun bakım ünitesine yatmadan önce normal röntgen grafisi ve eksitus olan 3 hastamıza ise (%11) koroner bakım ünitesine yatırıldıktan sonra portabl röntgen grafisi çekilmiştir. Yaşayan 3 hastamızda (%7.4), telekardiyografide pulmoner konjesyon bulguları olmaksızın kardiyomegali ve eksitus olan 1 hastamızda (%3.7), pulmoner konjesyon bulgularının eşlik ettiği kardiyomegali tespit ettik. Eksitus olan diğer 2 hastamızda ise (%7.4) sadece pulmoner konjesyon bulguları tespit ettik (tablo X ve XIII). Battler ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları çalışmada, 185 AMİ'lü hastada Mİ sonrası ilk 30 günlük mortalite oranlarını kardiyotorasik oranı 0.5'den büyük olan pulmoner konjesyonlu hastalarda %12.4, pulmoner konjesyon bulgularının eşlik etmediği hastalarda %4.3 olarak tespit etmişlerdir. Sadece pulmoner konjesyonlu hastalarda, ilk otuz günlük mortalite oranlarını %16 olarak tespit etmişlerdir (10). Bulgularımız, Battler ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla bulunmuştur.

Akut Mİ sonrası ilk beş saatte getirilen ve yaşayan 15 hastamızın tanı koydurucu enzimlerinden sadece AST ve total LDH düzeylerinin henüz artmamış olduğunu tespit ettik ( $p>0.05$ ). Oysa Mİ sonrası ilk beş saatte CKMB, ctnT ve ctnI düzeyleri ile LDH1/LDH2 oranlarını referans sınırlarının üzerinde tespit ettik. ( $p<0.05$ ) (tablo XX). Bulgularımız Jaffe ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptıkları çalışma ile Fitzgerald ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (43, 81).

Yaşayan 24 hastamızın AST değerlerinin, Mİ sonrası periyottaki dağılımlarının analizinde . 12. saatte diyagnostik enzim düzeylerine ulaştığını, 24. saatte başlangıç düzeyine göre dokuz kat artış yaparak pik ve 6. günde normal düzeylerine düştüğünü tespit ettik (şekil 20, tablo XXI). Bulgularımız, Lee ve Goldman 1986 yılında yaptıkları çalışma ile Marshall arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (97, 113).

Yaşayan 24 hastamızın LDH değerlerinin, Mİ sonrası periyottaki dağılımlarının analizinde 12. saatte diyagnostik enzim düzeylerine ulaştığını, 36. saatte başlangıç

düzeğine göre dört kat artış yaparak pik yaptığını ve 6. günde ise normal düzeylerine düştüğünü tespit ettik (şekil 21, tablo XXII). Bulgularımız, Galbraith ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışma ile Pesce'nin 1994 yılında yaptığı çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (54, 126).

Yaşayan 24 hastamızın LDH1/LDH2 oranlarının Mİ sonrası analizinde, 6. saatten itibaren diyagnostik sınırlarda olduğunu, 24. saatte başlangıç değerinin iki katı artarak pik yaptığını ve 6. günde bile halen diyagnostik sınırlarda olduğunu tespit ettik (şekil 22, tablo XXIII). Bulgularımız, Vasudevan ve arkadaşlarının 1978 yılında yaptıkları çalışma ile Galbraith arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (54, 156).

Yaşayan yirmidört hastamızın total CKMB aktivitelerinin, Mİ sonrası periyottaki dağılımlarının analizinde 6. saatte diyagnostik enzim düzeylerine ulaştığını, 12. saatte başlangıç düzeyinin dokuz katı artış yaparak pik yaptığını ve 3. günden sonra ise normal düzeylerini düştüğünü tespit ettik (şekil 22, tablo XXIV). Bulgularımız, Clyne ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptıkları çalışma sonuçları ile Grande ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (26, 61).

Yaşayan hastalarımızın ctnT değerlerinin, Mİ sonrası periyottaki dağılımlarının analizinde, 6. saatte referans sınırlarının çok üzerinde olduğunu, 24. saatte ise başlangıç değerinin yedi katı artış yaparak pik yaptığını ve 6. günde bile halen referans sınırlarının üzerinde olduğunu tespit ettik (şekil 23, tablo XXV). Bulgularımız, Katus ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptığı çalışma sonuçları ile Newby ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (88, 120).

Yaşayan hastalarımızın ctnI değerlerinin, Mİ sonrası periyottaki dağılımlarının analizinde ctnT'ye benzer şekilde 6. saatte referans sınırlarının çok üzerinde olduğunu, 12. saatte ise başlangıç değerinin otuzüç katı artış yaparak pik yaptığını ve 6. günde ise halen referans sınırlarının çok üzerinde olduğunu tespit ettik (şekil 25, tablo XXVI). Bulgularımız, Adams ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışma ile Mair ve arkadaşlarının 1995 ve 1996 yıllarında yaptıkları çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (4, 108, 109).

Yaşayan hastalarımızdan altı günden daha uzun süre yatırılanlarında da ctnT ve ctnI değerlerinin halen yüksek olarak kaldığını tespit ettik. Bu yükseklik ortalama on ile ondört gün devam etti.

Yaşayan hastalarımızın kardiyak markerlerinin Mİ sonrası pik düzeylerinin analizinde CKMB, ctnT, ve ctnI değerlerinin daha kısa sürede ve başlangıç düzeylerine

göre daha yüksek bir artış oranı ile pik yaptıklarını tespit ettik (şekil 22, 23 ve 24). Grande ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çalışma ile Katus ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları çalışmalarda, trombolitik tedavi uygulanan hastalarda reperfüzyon döneminde CKMB ve kardiyak troponinlerin, trombolitik tedavi uygulanmayan hastalara göre daha kısa sürede pik yapma eğiliminde olduklarını tespit ettiler (61,87). Bizim bulgularımız, yaşayan hastalarımızın % 75'ine trombolitik tedavi uygulandığını göz önüne aldığımızda Katus ve arkadaşları ile Grande ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Hastalarımızın bir grubunda enzim ve kardiyak marker düzeylerinin çok yüksek seyrettiğini tespit ettik. Özellikle CKMB, ctnT ve ctnI düzeyleri için değerler çok yüksek idi (şekil 23, 24, 25). Burtis ve Ashwood'a göre kardiyak markerlerdeki anormal yükseklikler Mİ'li hastaların genetik olarak kas yapılarına bağlı olabileceği gibi kanın alındıktan sonra uygunsuz bekletilmesine ve laboratuvar ölçüm hatalarına bağlı olabilirler (25). Omura ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışma ile Tanaka ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışma sonuçlarına göre kardiyak troponinlerin Mİ sonrası peryottaki anormal yükseklikleri infark boyutu ile orantılıdır (123, 144).

Eksitus olan üç hastamızın kardiyak markerlerinin Mİ sonrası peryottaki dağılımlarının analizinde , AST ve LDH düzeylerinin referans sınırlarının çok üzerinde olduğunu tespit ettik (şekil 26, 27, tablo XXVII, XXVIII). Eksitus olan 3 hastamızın geliş tansiyonları sırasıyla 53/37 mmHg, 90/50 mmHg ve 84/64 mmHg olarak tespit edildi. 2 hastamız kardiyojenik şoktaydı, 1 hastamız ise pre şok döneminde idi. AST ve LDH düzeylerinin çok yüksek olması, hastalarımızın hemodinamiklerinin bozuk olduğunu göz önüne aldığımızda kardiyojenik şoka bağlı iskemik hepatitle bağlantılı gibi görülmektedir (6). Eksitus olan hastalarımızdaki CKMB, ctnT ve ctnI düzeyleri ile LDH1/ LDH2 oranlarının yaşayan hastaların Mİ sonrası peryottaki kardiyak marker seyirlerine benzerlik gösterdiğini tespit ettik (şekil 27, 28, 29, 30, tablo XXIX, XXX, XXXI, XXXII).

Akut Mİ'lü 1 hastamızda (%3.7) heterozigot Faktör V Leiden genetik varyasyonu tespit ettik. Bu bulgumuz, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ) (tablo XVII).

Akut Mİ'lü başka 1 hastamızda ise (%3.7) heterozigot Protrombin 20210G/A genetik varyasyonunu tespit ettik. Bu bulgumuz, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ), (tablo XVII).

Doggen ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, akut MI'li infarktüslü 560 kişilik hasta grubunda %1.8 oranında, 646 kişilik kontrol grubunda ise %1.2 oranında heterozigot Protrombin 20210G/A genetik varyasyonu tespit ettiler. ( $p<0.05$ , risk artış oranı: %50). Aynı hasta grubunda Faktör V Leiden için, kontrol grubuna göre risk artış oranını %40 olarak tespit ettiler. Doggen ve arkadaşları, bu çalışmayla, majör kardiyovasküler risk faktörleri varlığında koagülasyon defektli hastalarda önemli bir risk artışı olduğunu savundular (36).

Ridker ve arkadaşları, 1999 yılında 14916 hastada yaptıkları prospektif Kohort çalışmasında, Protrombin 20210G/A genetik varyasyonunun MI ve inme riskini artırmadığını (relatif oran MI için 0.8, strok için 1.1). Ayrıca venöz tromboz gelişimi için Faktör V Leiden'e göre risk artış oranının daha az olduğunu gösterdiler (relatif oran, Protrombin 20210G/A için 1.7 ve Faktör V Leiden için 3.0) (133).

Franko ve arkadaşları, 1999 yılında yaptıkları çalışmada 263 aterosklerotik kaalp hastasında heterozigot Protrombin 20210G/A genetik varyasyonu oranını %2.7, 400 kişilik sağlıklı kontrol grubunda ise %1 olarak tespit ettiler ( $p< 0.05$ ). MI gelişimi için relatif oranı 4.2 buldular (47).

Bu çalışmalara karşın Eikelboom ve arkadaşları, 1998 yılında yaptıkları çalışmada, Protrombin 20210G/A genetik varyasyonu oranlarını Akut MI'lü 402 hastada %2.2, koroner arter hastalığı olan 644 hastada %2.5 ve sağlıklı 679 kişilik kontrol grubunda ise %3.2 olarak tespit ettiler (bütün gruplar için  $p<0.05$ ). Eikelboom ve arkadaşları, bu çalışmayla Protrombin 20210G/A genetik varyasyonunun koroner arter hastalığı gelişiminde majör bir risk faktörü olmadığını savunmuşlardır (38).

Bizim bulgularımız, Faktör V Leiden ve Protrombin 20210G/A için Doggen ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzememektedir. Ancak Protrombin 20210G/A için Eikelboom ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Akut MI'lü 27 hastamızın MI sonrası ilk 12 saatteki sensitif olmayan CRP düzeylerini referans sınırlarının üzerinde (erkek hastalarımızda  $14\pm 21$  mg/dL ve kadın hastalarımızda  $40\pm 42$  mg/dL) olarak tespit ettik (tablo XIV). Berk ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmada, koroner bakım ünitesine yatırılan kararsız anjina pektorisli 37 hastada yüksek sensitif CRP düzeylerinin ortalamasını (göğüs ağrısı sonrası ilk sekiz günde)  $2.2\pm 2.9$  mg/dL, iskemik kardiyomiyopati dışı nedenlerle yatırılan 30 hastada ise  $0.9\pm 0.7$  mg/dL olarak tespit etmişlerdir (tüm gruplar için  $p<0.05$ ) (12).

De Beer ve arkadaşları 1982 yılında yaptıkları çalışmada, AMI'lü 33 hastada, CKMB düzeyleri MI sonrası 15. saatte pik yaptığı halde yüksek sensitif CRP

düzeylerinin ise MI sonrası 50. saatte pik yaptığını ve MI sonrası 12 saatte CKMB düzeyi 70 Ü/L iken CRP düzeyini 17 mg/dL olarak tespit etmişlerdir (32). Bulgularımız, Berk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçlarına benzememektedir. Ancak De Beer ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Akut MI'ü 27 hastamızın, MI sonrası ilk 12 saatteki malondialdehit düzeylerini referans sınırlarının üzerinde (erkek hastalarımızda  $5.7 \pm 1.5$  nmol/mL ve kadın hastalarımızda  $6.3 \pm 1.5$  nmol/mL) tespit ettik. Kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik gördük ( $p < 0.05$ ), (tablo XVIII).

Dubois ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmada kararlı anjina pektorisli, KAP'li ve AMI'ü hastalarda MI sonrası ilk 24 saatte malondialdehit düzeylerini ölçmüşler. Kararsız anjina pektorisli ve miyokard infarktüsü hastalarda MDA düzeylerinin referans sınırlarının üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir (131).

Giardina ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları çalışmada, trombolitik tedavinin etkinliğini reperfüzyon döneminde malondialdehit düzeylerinin artışı ve iyileşme döneminde azalışını göstererek değerlendirmişlerdir (56). Gutteridge 1995 yılında yaptığı çalışmada, AMI'ü hastalarda MI sonrası reperfüzyon döneminde malondialdehit düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir (66).

Bulgularımız, Dubois ve arkadaşlarının çalışma sonuçları, ile Giardina ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ve Gutteridge'nin çalışma sonucu ile uyumludur.

Akut MI'ü 27 hastamızın koroner bakım ünitesindeki yatış süresi ortalamasını erkek hastalarımızda  $6.6 \pm 3$  gün ve kadın hastalarımızda  $7.1 \pm 7$  gün olarak tespit ettik ( $p < 0.05$ ), (tablo XIX). Madsen 1983 yılında yaptığı bir çalışmada, koroner bakım ünitesinden MI sonrası 6. veya 7. günde taburcu edilen ve iyileşme evresini ailesinin yanında geçiren hastalarda komplikasyonların daha az olduğunu göstermişlerdir. (107). Topol ve arkadaşları, 1988 yılında yaptıkları kontrollü randomize bir çalışmada MI sonrası 3. günde taburcu edilen hastalarda klinik komplikasyonların daha çok görüldüğünü tespit ettiler (152). Hasta yatış sürelerimiz, Madsen'in önerdiği yatış süreleri ile uyumludur.

Akut MI'ü hastalarımızın koroner yoğun bakım ünitesindeki eksitus oranı %11'dir (tablo XIX). Naylor ve Chen'in 1991 yılında yaptıkları çalışma ile Delborg ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmalarda, koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan AMI'ü hastalarda mortalite oranlarını %10-12 arasında bulmuşlardır (33, 119). Bizim bulgularımız, Naylor ve Chen ile Delborg ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumludur.



## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda akut MI'lı hastaların hastanemize başvuru sürelerinin geçtiği (üç saatten daha uzun) bulunmuştur.
2. Çalışmamızın sonuçlarımıza göre kardiyak troponinlerin diğer enzimlere göre kardiyak troponinlerin diğer enzimlere göre daha kısa sürede yükseldiklerini ve daha uzun süre yüksek kaldıklarını tespit ettik. Bu da ctnI ve ctnT'nin erken ve geç gelmiş MI'lı hastalarda tanı için daha önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca ctnI ve ctnT küçük MI alanlarını göstermede daha duyarlıdır.
3. CKMB, MI sonrası erken dönemde pik yaptığı için erken dönem MI'nde kullanılabilir ama reinfarktlerin tespitinde kullanılmasının daha önemli olduğunu düşünebiliriz.
4. Protrombin 20210G/A ve Faktör V Leiden varyasyonlarını, MI'lı hastalarımızda, kontrol grubuna göre anlamlı tespit etmedik. Bu konuda geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Bir serbest oksijen radikal metaboliti olan malondialdehitin, hastalarımızda MI sonrası oniki saatlik bir periyotta anlamlı olarak arttığını tespit ettik.

## 7.KAYNAKLAR

1. Abate N, Vega GL, Grudy SM: Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. **Atherosclerosis** 1993; 104: 159-171.
2. Abe S, Okino H, Lee S et al.: Human heart fatty acid binding protein, a sensitive and specific marker of coronary reperfusion. **Circulation** 1991; 85(Suppl II): II-291. Abstract.
3. Abendschein DR, Puleo PR, Cannon CP: TIMI IV and V Investigators. Noninvasive detection of early coronary artery patency based on plasma MM and MB creatine kinase (CK) isoforms. **Circulation** 1992; 86 (suppl I): I – 267. Abstract.
4. Adams JE, Bodor G, Davilla-Roman V et al.: Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. **Circulation** 1993; 88: 101-106.
5. Aguirre FV, Kern MJ, Hsia J et al.: Importance of myocardial infarct artery patency on the prevalence of ventricular arrhythmia and late potentials after thrombolysis in acute myocardial infarction. **Am J Cardiol** 1991; 68: 1410.
6. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V: Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. **Hurst's The Heart** Ninth edn. Vol1. New York 1998; Chapter 47, page 1351-1361.
7. American College of Cardiology /American Heart Association Task Force: guidelines for the Management of Patients with acute Myocardial infarction. **Circulation** 1996; 94: 2341-2351
8. Assmann G, Gotto AM, Paoletti R: The Hypertriglyceridemias: Risk and management. **Am J Cardiol** 1991; 68: 1A-42A.
9. Basic Life Support Group: Basic Life Support Group of the European Resuscitation Council. Guidelines for basic life support. **BMJ** 1993; 360: 1587-9.
10. Battler AT, Karliner JS, Higgins CB et al.: The initial chest x-ray in acute myocardial infarction. Prediction of early and late mortality and survival. **Circulation** 1980; 61: 1004.

11. Beevers DG, Mac Gregor GA: The Importance of Hypertension. In **Hypertension in Practice** London 1987; 8-20.
12. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in active coronary arter disease. **Am J Cardiol** 1990; 65 (3): 168-172.
13. Bertina RM, Koeleman BPC, Rogler M et al.: Mutation in blood coagulation Factor V associated with ressitance to activated Protein C. **Nature** 1994; 369: 64-67.
14. Bhayana V, Gaugoulias T, Cahoe S: Discordance between results for serum troponin T and troponin I **Clin Chem** 1995; 41:312-317.
15. Blanke H, Cohen M, Schlueter et al.: Electrocardiographic and coronary angiographic correlation during acute myocardial infarction. **Am J Cardiol** 1984; 54: 249-55.
16. Borg DC: Oxygen free radicals and tissue injury. Merril T, Fred S ed; **Free Radicals in Tissue Damage** Boston Birkhfuser, 1993; page 13-51.
17. Bors W, Saran M, Bannister WH et al.: The nature of intermediates during biological oxygen activation. **Biological and Clinical Aspects of Superoxide and Superoxide Dismutase**. North. Holland : Elsevier Publications 1980: Chapter 11; page1-31.
18. Bosch X, Theroux P, Waters DD: Early postinfarction ischemia: clinical angiographic and prognostic significance. **Circulation** 1987; 75: 988-95
19. Boveris A: Determination of the superoxide radicals and hydrogen peroxide in mitochondrice. Pecker L. ed. **Methods in Enzymology** 1984; 105: 429-435.
20. Braunwald E, Antman ME, Baim DS: **Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 4. Th. Eds (Philedelphia 1992); Chapter 39: page 1218-1220.
21. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged postischemic ventricular dysfunction. **Circulation** 1982; 66: 1146-1149.
22. Breithardt G, Camm AJ, Campbell RWF, Fozzard HA, Hoffmann BF: Ventricular Tachycardia. **Antiarrhythmic Therapy: A Pathophysiologic Approach**. Edited by members of the Sicilian Gambit. New York 1994; Chapter 13: page 215-216.
23. Brown H, Kozlowski R: Drugs used to treat ischaemic heart disease. **Physiology and Pharmacology of the Heart** London. 1997; Chapter 16 page 97.

24. Bswibertus RP, Frits R, Rosendaal PH et al.: A Common Genetic Variation in the 3'- Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis. **Blood** 1996; 88 (10): 3698-3703.
25. Burtis CA, Ashwood ER: **Tietz Textbook of Clinical Chemistry** Second edn, WB Saunders company 1994.
26. Clyne CA, Medeiros LJ, Marton KI: The prognostic significance of immunoradiometric CK-MB assay (IRMA) diagnosis of myocardial infarction in patients with low total CK and elevated MB isoenzymes. **Am Heart J** 1989; 118: 901-906.
27. Constantinides P: Plaque fissures in human coronary thrombosis. **J Atherosclerosis Res.** 1966; 6:1-17.
28. Cotran RS, Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: **Robbins Pathologic Basis of Disease** 4 th edn, Philadelphia: WB Saunders company 1989; (Chapter II; page 378)
29. Czapsky G: Reactions of hydroxyl radical. Packer L. ed. **Methods in Enzymology** New York. Academic press, 1984; 105: 209-215.
30. Dahlback B: Resistance to Activated Protein C as risk faktor for thrombosis: Molecular Mechanism, Laboratory Investigation and Clinical Management. **Semin In Hemat** Vol: 1997;34: 3,217-234.
31. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al.: Risks of thrombosis in human atherosclerotic plaquesirelent. **Br Heart J** 1993; 69: 377-381.
32. De Beer FC, Hind GRK, Fox KM et al.: Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. **Br Heart J** 1982; 47: 239-243.
33. Dellborg M, Eriksson P, Hunt D et al.: Hospital mortality in acute myocardial infarction. **Eur Heart J** 1994; 15: 15-19.
34. Dilley A, Austin H, Hooper WC et al.: Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction, and control subjects. **J Lab Clin Med** 1998; 132 (8): 452-455.
35. Dimsdale JE: A perspective on type A behavior and coronary disease. **N Engl J Med** 1988; 318: 110-112.

36. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Dosendaal FR et al.: Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with Factor V Leiden or prothrombin 20210A. **Circulation** 1998; 97(11): 1037-41.
37. Drexel H, Dworzak E, Kirchmair W et al.: Myoglobinemia in the early phase of acute myocardial infarction. **Am Heart J** 1983; 105.
38. Eikelboom JW, Baker RI, Parsons R et al.: No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. **Thromb Haemost** 1998; 80(6): 878-80.
39. Eisenberg PR, Shaw D, Schaab D et al.: Concordance of creatine kinase-MB activity and mass. **Clin Chem** 1989; 35: 440-443.
40. Enar R: **Akut Miyokard İnfarktüsü Trombolitik Tedavi'98**. İstanbul 1998; Bölüm 3, sayfa 50-63
41. Erhardt LR, Sjögren A, Wahlberg I: Single right-sided precordial lead in the diagnosis of right ventricular involvement in inferior myocardial infarction. **Am Heart J** 1976; 91: 571-6.
42. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption **Circulation** 1995; 92: 657-671.
43. Fitzgerald RL, Wendy L, Frankel L: Comparison of troponin -T with other cardiac markers in a VA hospital **Am J Clin Pathol** 1996; 106:369-401.
44. 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: 311-322.
45. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F et al.: Platelet activation in unstable coronary disease. **N Engl J Med** 1986; 315:983
46. Foster CJ, Sekiya T, Love HG et al.: Identification of intracardiac thrombus: Comparison of computed tomography and cross-sectional echocardiography. **Br J Radiol** 1987; 327.
47. Franco RF, Trip MD, Cate H et al.: The 20210 G/A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. **Br J Haematol** 1999; 104 (1): 50-4.
48. Freeman BA, Crapo JD: Biology of disease: Free radicals and tissue injury. **Lab Invest** 1982; 47: 412-426.

49. Frei B, Stocker R, Ames BN: Antioxidant defense and lipid peroxidation in human blood plasma. **Proc Natl acad Sci USA** 1998; 85: 9748-9752.
50. Friedman M, Rosenman RH: Type A behavior pattern: Its association with coronary heart disease. **Ann Clin Res** 1971;3:300-312.
51. Frishman WH: Secondary prevention with  $\beta$  adrenergic blockers and aspirin in ischemic heart disease. **Curr Opin Cardiol** 1991; 6:567-73.
52. Fuchs RM, Achuff SC, Grunwald L et al.: Electrocardiographic localization of coronary artery narrowing: studies myocardial ischemia and infarction in patients with one vessel disease. **Circulation** 1992; 66: 1168-76.
53. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al.: The pathophysiology of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. **N Engl J Med** 1992; 2: 320- 326.
54. Galbraith LV, Leung FY, Jablansky G: Time related changes in the diagnostic utility of total lactate dehydrogenase, lactate dehydrogenase isoenzyme-1, and two lactate dehydrogenase isoenzyme-1 ratios in serum after myocardial infarction. **Clin Chem** 1990; 36:1317-1322.
55. GISSI: (Gruppo Italiano per lo studio della streptochinassi nell' infarto Miocardico) : Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. **Lancet** 1986; 1: 397-402.
56. Giardina B, Penco M, Lazzarino G: Effectiveness of thrombolysis is associated with acutes myocardial infarction. **Am J Cardiol** 1993; 71: 788-793).
57. Gillum RF: Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States. **J Am Coll Cardiol** 1994; 23: 1273-7.
58. Goldberg RJ, Gore JM, Gurwitz JH: The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: The Worcester heart attack study. **Am Heart J** 1989; 117: 543-549.
59. Goldberg S, Urban P, Greenspon A et al.: Limitation of infarct size with thrombolytic agents-electrocardiographic indexes. **Circulation** 1983; 68: (suppl): 177-82.
60. Goldmann BU, Hamm CW, Schmeiden JC et al.: Wertigkeit eines Troponin Schnelltestes zur infarkt diagnostik in de Notaufnahme. **Z Kardiol** 1996; 85 (Suppl 2): 249.

61. Grande P, Granborg J, Clemmensen P et al.: Indices of reperfusion in patients with acute myocardial infarction using characteristics of the CK-MB time-activity curve. **Am Heart J** 1991; 122: 400-408.
62. Granger DN: Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia reperfusion injury. **Am J Physiol** 1986; 18: 13-16.
63. Griffin JH, Evatt B, Wideman C et al.: Anticoagulant Protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. **Blood** 1993; 82 (7); 1989-1993.
64. Grijseels EWM, Deckers JW, Hoes AW et al.: Pre-hospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction. **Eur Heart J** 1995; 16: 325-32.
65. Guest T, Ramanathan AV, Tuteur PG et al.: Myocardial injury in critically ill patients: A frequently unrecognized complication. **JAMA** 1995; 273: 1945.
66. Gutteridge JMC lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. **Clin Chem** 1995;41 (12): 1819-1828.
67. Halliwell B., Gutteridge JMC: Oxygen free radicals in relation in biology and medicine: Some problems and concepts. *Arc Biochem Biophys* 1986; 246: 501-514.
68. Halliwell B, Halliwell B. Gutteridge JMC: **Free Radicals in Biology and Medicine** 2<sup>nd</sup> ed, Oxford: Oxford University Press 1989.
69. Hansson GK: Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. **Br Heart J** 1993; 69 (Suppl 1): 538 – 541.
70. Henderson AR: Lactate dehydrogenase isoenzymes. Bergmayer HU, Bergmayer J, Grassl M eds. **Methods of Enzymatic Analysis** 3<sup>rd</sup> ed, Weinheim Verlag Chemie, 1983; 3: 138-155
71. Herlitz J, Marianne H, Marianne B: Effect of a Campaign on Delay Times and Ambulance Use in Suspected Acute Myocardial Infarction. **Am J Cardiol** 1989; 64: 90-93.
72. Hezard N, Comillet P, Drouile C et al.: Factor V Leiden: Detection in Whole blood by ASA PCR using an additional mismatch in antepenultimate position. **Thrombosis Research** 1997; 88 (1): 59-66.
73. Hindman NB, Wagner GS: enhancement of an old diagnostic tool, the standard 12 lead ECG. **J Electrocardiol** 1987; 20:93-7.

74. Holmer E, Soderbeng K, Bergquist D et al.: Anticoagulant effects of two molecular weight derivatives: anticoagulant and antithrombotic properties. **Haemostasis** 1986; 16 (Suppl): 1-7.
75. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N et al.: A Comparison between heparin and low dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction **N Engl J Med** 1990; 323: 1433-437.
76. Hultin MB, Grimson RC: Factor V Leiden, Prothrombin 20210 gene variant and risk of myocardial infarction. **Circulation** 1999; 99 (3) : 457-8.
77. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. **Lancet** 1986; 2: 57-66.
78. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin both or neither among 17-187 cases of suspected acute myocardial infarction **Lancet** 1988; 349-60.
79. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) collaborative Group: A randomised comparison of streptokinase vs tPA vs anistreplase and of aspirin plus heparin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. **Lancet** 1992; 339: 753-70.
80. ISIS-4 (Fourth International Study on Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium in 58.000 patients with suspected acute myocardial infarction. **Lancet** 1995; 345: 669-85.
81. Jaffe AS, Serota H, Grace A et al.: Diagnosis changes in plasma creatine kinase isoform early after the onset of acute myocardial infarction. **Circulation** 1986; 74: 105-109.
82. Jesse EA., Dana RA, Allan SJ: Biochemical Markers of Myocardial Injury. **Circulation** 1993; 88 (2) : 750-759.
83. Jude B, Agrou B, Mc Fadden EP et al.: Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. **Circulation** 1994; 90: 1662-1668.



84. Julian DG: Aspirin or anticoagulants after thrombolysis with anistreplase. Preliminary data from the AFTER study. **Eur Heart J** 1992; 13 (Suppl): 307. Abstract..
85. Kantor HL, Toussaint JF: Acute myocardial infarction: The role of magnetic resonance. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ. eds. **Atherosclerosis and Coronary Artery Disease**. Philadelphia, Lipincott-Raven 1996; 905-920.
86. Karmen A, Woroblewski F, Ladue TS et al.: Transaminase activity in human blood. **J Clin Invest** 1954; 34: 226-133.
87. Katus HA, Scheffold T, Remppis A et al.: Troponin T: A marker of reperfusion of the infarct zone. **Circulation** 1992; 84 (suppl II): II-116. Abstract.
88. Katus HA, Looser S, Hallermayer K et al.: Diagnosis of acute myocardial infarction of a new immunoassay of cardiac troponin T. **Clin Chem** 1992; 38: 386-393
89. Khosla S, Laddu A, Ehrenpreis S: Cardiovascular effect of nicotine relation to deleterious effect of cigarette smoking **Am Heart J** 1993; 127: 1669-1672.
90. Killip T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. **Am J Cardiol** 1967; 20: 457-64.
91. Kinch JW, Ryan TJ: Right ventricular infarction. **N Engl J Med** 1994; 330: 1211-7.
92. Kloner RA, Parisi AF: Acute myocardial infarction: diagnostic ve prognostic application of two-dimensional echocardiography. **Circulation** 1987; 75: 521-4.
93. Kurt C: Türkiye’de Sağlıklı Kişilerde Faktör V Mutasyonunun (Faktör V Leiden) Sıklığı. **Uzmanlık Tezi Adana** 1998; Sayfa 16, 26-29.
94. Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G et al.: Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. The survival and ventricular Enlargement Investigators. **Circulation** 1995; 92: 1101.
95. Laposata M: The Prothrombin 2021G/A mutation: A new high-prevalence congenital risk factor for thrombosis. **Gastroenterology** 1999 Jan; 116 (1): 213-5.
96. Lavie CJ, Gersh BJ: Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. **Mayo Clin Proc** 1990; 65: 709-33.

97. Lee TH, Goldman L: Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. **Ann Intern Med** 1986; 105: 221-233.
98. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ: Mechanisms of disease: platelet glycoprotein IIb / IIIa receptors in cardiovascular medicine (review). **N Engl J Med** 1995; 332: 10: 1533-1557.
99. Letters to the editor. Multiplex ASA PCR for a simultaneous determination of Factor V Leiden gene, 20210G/A prothrombin gene and C T 677 MTHFR gene mutations. **Thromb Haemost** 1998; 79: 1054-5.
100. Levy D, Wilson WFP, Anderson MK: Stratifying the patient atherosclerosis risk from coronary disease: new insights from the **Framingham Heart J** 1990; 119: 712-717.
101. Lew AS, Hod H, Cercek B et al.: Inferior ST segment depression during acute anterior myocardial infarction: clinical and angiographic correlation. **J Am Coll Cardiol** 1984; 4: 467-76.
102. Lie KI, Wellens HJJ, Von Capelle et al.: Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. **N Engl J Med** 1974; 29: 1324-6.
103. Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis E: Cholesterol determinations in high-density lipoproteins separated by three different methods. **Clin Chem** 1997; 23: 882.
104. Lopez SJ, Gonzalez A, Lopez de la E et al.: Diagnosis of subacute ventricular rupture after acute myocardial infarction. Sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and electrocardiographic criteria. **J Am Coll Cardiol** 1992; 19: 1145-53.
105. Löwel H, Dobson A, Keil U et al.: Coronary heart disease fatality in four countries. **Circulation** 1993; 88: 2524-31.
106. MacMahon S, Collins R, Peto R et al.: Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. **JAMA** 1988; 260: 1910-6.
107. Madsen EB: Time of discharge for patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Rev Rep.* 4: 1301, 1983.
108. Mair J, Genser N, Morandell D et al.: Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. **Clin Chem Acta** 1996; 245:19-38.
109. Mair J, Wagner I, Morass B et al.: Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size **Eur J Clin Biochem** 1995 Nov 33 (11): 869-72.

110. Mair J, Marandell D, Genser N: Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction **Clin Chem** 1995; 41(9):1266-1272.
111. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B: Cardiac troponin T in late diagnosis of myocardial injury. **Crit Rev Clin Lab Sci** 1996; 29:31.
112. Mamby SA, Bradley AB, Boden WE: Early precordial ST-segment depression due to isolated acute right or left circumflex coronary artery occlusion. **Am J Cardiol** 1997; 60: 726-8.
113. Marshall T, Williams J, Williams KM: Electrophoresis of serum enzymes and proteins following acute myocardial infarction. **J Chromatogr** 1991; 569: 323-345.
114. Maynard C, Weaver VD, Litwin PE et al.: Hospital mortality in acute myocardial infarction in the era of reperfusion therapy. **Am J Cardiol** 1993; 72: 877-92.
115. **Mİ Kulübü-Miyokard İnfarktüsü Eğitim Toplantısı.** 8 Mart 1998, Adana. Akut Miyokard İnfarktüsünde hastane tedavisi (Eğitim kitapçığı bölüm 6).
116. Miller FC, Krucoff MW, Satler LF, Green CE et al.: Ventricular arrhythmias during reperfusion. **Am Heart J** 1986; 112: 920-32.
117. Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al.: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. **N Engl J Med** 313: 1315, 1985.
118. Muller JE et, Turi ZG, Pearle DL et al.: Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: A randomized double-blind comparison. **Circulation** 1984; 69: 728-739.
119. Naylor CD, Chen E: Population-wide mortality trends among patients hospitalized for acute myocardial infarction: The Ontario Experience, 1981 to 1991. **J Am Coll Cardiol** 1994; 24: 1431-8.
120. Newby KL, Gibler BW, Ohman ME: Biochemical markers of in suspected acute myocardial infarction. The need for early assessment. **Clin Chem** 1995; 41(9): 1263-1265.
121. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf JE et al.: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. **Circulation** 1989; 80: 234-44.

122. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem** 1979; 95: 351-358.
123. Omura T, Teragaki M, Takagi M et al.: Myocardial infarct size by serum troponin T and myosin light chain 1 concentration **Jpn Circ J** 1995 Mar; 59 (3):154-9.
124. Patrono C: Aspirin as an antiplatelet drug. **N Engl J Med** 1994; 330: 1287-94.
125. Pell S, Fayer weather WE: Trends in the incidence of myocardial infarction and in associated mortality and morbidity in a large employed population, 1957-1983, **N Eng J Med** 1985;; 312: 1005.
126. Pesce MA: The CK and LD Macroeozymes. **Lab Management** 1994; 22: 29-41.
127. Pollak H, Diez W, Spiel R et al.: Early diagnosis of subacute free wall rupture complicating acute myocardial infarction. **Eur Heart J** 1993; 14: 640-8.
128. Preedy VR, Richordson PT: Ethanol induced cardiovascular disease. **The Brit Council** 1994; 50: 152-163
129. Pyörälä K, De Backer G, Graham I et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertention. **Eur Heart J** 1994; 15:1300-31.
130. Rakugi H, Yu H Kamitani A: Links between hypertension and myocardial infarction **Am Heart J** 1996; 132: 213-221.
131. Rande D, Artigou JY, Darmon JY: Oxidative stress in patients with unstable angina. **Eur Heart J** 1994; 15: 179-183.
132. Reaven GM: The role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988; 37: 1595-1607.
133. Ridker PM, Hennekens CH Miletich JP: 20210G/A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large of US men. **Circulation** 1999; 99 (8): 999-1004.
134. Robalino BD, Whitlow PL, Underwood DA et al.: Electrocardiographic manifestations of right ventricular infarction. **Am Heart J** 1989; 118: 138-44.
135. Roberts R: The two out of three criteria for the diagnosis of infarction: Is it passe? **Chest** 1984 ; 86: 511-513.

136. Ross AM: A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. **N Engl J Med** 1990; 323: 1433-437.
137. Roux S, Christellers, Ludin E: Effects of aspirin on coronary occlusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a metaanalysis. **J Am Cardiol** 1992; 19: 671-7.
138. Rude RE, Poole WK, Muller JE et al.: Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. **Am J Cardiol** 1983; 52: 936-42.
139. Sigurdsson E., Thorgeirsson G., Sigvaldason H. Et al.: Unrecognized myocardial infarction: Epidemiology, clinical characteristics and the prognostic role of angina pectoris: The Reykjavick Study. **Ann Intern Med** 122: 96, 1995.
140. Simoons ML, Arnold AER, Betriu A et al.: European Cooperative Study Group for recombinant tissue type plasminogen activator (rtPA). Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. **Lancet** 1988; I: 197-203.
141. Sobel BE, Shell WE: Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. **Circulation** 1972; 45: 471-482.
142. SSSS Group. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet** 1994; 344: 1383-9.
143. Swedberg K, Held P, Kjeksus J et al.: Consensus II Study Group: Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). **New Engl J Med** 1992; 327: 678-84.
144. Tanaka H, Abe S, Yamashita T et al.: Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. **Coron Artery Dis** 1997;8 (7): 433-9.
145. Tappel AL.: Lipid peroxidation damage to cell components. **Federation Proceedings** 1973; 32(8): 1870-1881.

146. Taylor CB, Houston Miller N, Killen JD et al.: Smoking cessation after acute myocardial infarction. **Ann Intern Med** 1990; 113: 118-32.
147. The Beta Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. **Eur Heart J** 1988; 9: 8-16.
148. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. **N. Engl J Med** 1985; 312: 932-6
149. The GUSTO investigators. An international randomized trial comprising four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. **N Engl J Med** 1993; 329: 383-9.
150. The RISC group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease **Lancet** 1990; 336: 827.
151. Thompson PL, Katavatis V: Acute myocardial infarction; evaluation of precordial ST segment mapping **Br Heart J** 1976; 38: 1020-4.
152. Topol EJ, Burek K, O'Neill W, et al.: A randomized controlled trial of hospital discharge three days after myocardial infarction in the era of reperfusion. **N Eng J Med** 1988; 318: 1083.
153. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ et al.: TAMI Study Group: A randomized controlled trial of intravenous t-PA and early intravenous heparin in acute myocardial infarction. **Circulation** 1989; 79: 281-6.
154. Tracey RP, Bovill EG: The coagulation system In Califf RM (ed): **Myocardial Infarction and Other Acute Ischemic Syndromes**. Philadelphia, Current Medicine 1996.
155. Tsevat J: Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications **Circulation** 1991; 83: 1194-1201.
156. Vasudevan G, Mercer DW, Varat MA: Lactic dehydrogenase isoenzyme determination in the diagnosis of acute myocardial infarction. **Circulation** 1978; 57: 1055-1057.
157. Vega GL, Grundy SM: Hypoalphalipoproteinemia (low-high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. **Current Opinion in Lipidology** 1996; 7: 209-216.
158. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG et al.: Determinants of 6 -month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of

- the GISSI-2 data base. The Adhoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. **Circulation** 1993; 88: 416.
159. Von Segesser LK, Siebenmann R, Schneider K et al.: Postinfarction ventricular septal defect. Surgical strategies and results. **Thorac Cardiovasc Surg** 1989; 37: 72-5.
160. Wagner I, Mair J, Fridrich L et al.: Cardiac troponin T release in acute myocardial infarction is associated with scintigraphic estimates of myocardial scar. **Coron Artery Dis** 1993 Jun; 4 (6):537-44.
161. Weaver WD, Cerquiera M, Hallstrom AP et al.: Pre-hospital initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The myocardial infarction triage and intervention Trial. **JAMA** 1993; 270: 1211-6.
162. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the world Health Organisation MONICA Project. **Circulation** 1994; 90 : 583-612.
163. Willard JE, Lange RA, Hillis LD: The use of aspirin in ischemic heart disease. **N Engl J Med** 1992; 327: 175.
164. Wintrobe MM, Lee GR, Bogcs DR, Bithell CT, Athens JW, Foerster J: Thrombosis and Antithrombotic Therapy. **Wintrobe's Clinical Hematology** 10.th. Vol 2. Baltimore 1999: Chapter 70, Page 1789-90.
165. Wisotzkev JD, Bell T, Monk JS: Simultaneous polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism identification of the Factor V Leiden allele and the Prothrombin 20210A mutation. **Diagn Mol Pathol** 1998; 7 (3): 180-3.
166. Yaprak M: Akut Miyokard İnfarktüsünde Biyokimyasal Parametreler ve Antioksidan Sistemle İlişkisi. **Uzmanlık Tezi Adana** 1998; sayfa 3-19.
167. Zarling EJ, Sexton H, Milnor PJR: Failure to diagnose acute myocardial infarction; the clinicopathologic experience at a langer community hospital. **JAMA** 1983; 250: 1177-81.
168. Zijlra F. de Boer MJ, Hoornitije JCA et al.: A Comparision of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. **N Engl J Med** 1993; 324:680-4.