

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN GELİŞ SYNTAX SKORU,
HASTANE İÇİ OLAYLAR, 1 VE 6 AYLIK MORTALİTEYE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERSİN İLGÜZ

ARALIK-2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN GELİŞ SYNTAX SKORU,
HASTANE İÇİ OLAYLAR, 1 VE 6 AYLIK MORTALİTEYE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERSİN İLGÜZ

DANIŞMAN

PROF. DR. MEHMET AKİF ÇAKAR

ARALIK-2019

TEZ ONAYI

“Akut Miyokard İnfarktüsli Hastalarda Tiyol/Disülfit Dengesinin Geliş Syntax Skoru, Hastane İçi Olaylar, 1 ve 6 Aylık Mortaliteye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması ” isimli tez konusu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 26.10.2018 tarihli ve 16214662/050.01.04/90 sayılı oturumda alınan karar ile etik kurallara uygun görüldü.

12/12/2019

Dr. Ersin İLGÜZ

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26/10/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12/12/2019

Dr. Ersin İLGÜZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, sabır, destek, ilgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez çalışması yapma şansına sahip olduğum değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Akif ÇAKAR'a,

Eğitimimin başından itibaren bilgi ve birikimini daima hissettiren, iyi günde ve kötü günde desteğini eksik etmeyen, hoşgörüsü ve yardımlarıyla bana yol gösteren değerli hocam, Eğitim Sorumlusu ve Klinik Şef, Sayın Prof. Dr. Harun KILIÇ' a

Eğitimime önemli katkıları olan Sayın Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e ve kliniğimizin değerli hocaları Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR'e, Prof. Dr. Ersan TATLI'ya, Doç. Dr. Mustafa Tarık AĞAÇ' a, Doç. Dr. Mehmet Bülent VATAN'a,

Her konuda yakın ilgi ve desteğini gösteren, bilgisini, yol göstericiliğini ve dostluğunu her zaman hissettiren, değerli ağabeyim Sayın Yar. Doç. Dr. İbrahim KOCAYİĞİT'e

Berber çalıştığım fedakar asistan arkadaşlarıma, eğitimimde büyük katkısı olan uzman ağabeylerime ve ablalarıma ve klinikteki değerli personelimize,

Bugünlere gelmemin asıl mimarları olan, maddi manevi her zaman yanımda olan sevgili anneme ve babama,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ersin İLGÜZ

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| <u>TEZ ONAYI</u> | i |
| <u>BEYAN</u> | ii |
| <u>TESEKKÜR</u> | iii |
| <u>İÇİNDEKİLER</u> | iv |
| <u>KISALTMA VE SİMGELER</u> | vii |
| <u>SEKİLLER</u> | x |
| <u>TABLolar</u> | xi |
| <u>ÖZET</u> | xiii |
| <u>SUMMARY</u> | xiv |
| <u>1. GİRİS VE AMAC</u> | 1 |
| <u>2. GENEL BİLGİLER</u> | 3 |
| <u>2.1. ATEROSKLEROZ</u> | 3 |
| 2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi..... | 3 |
| 2.1.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi..... | 3 |
| 2.1.2.1. Endotel Disfonksiyonu..... | 4 |
| 2.1.2.2. İnflamasyon..... | 5 |
| 2.1.2.3. Plak Oluşumu..... | 5 |
| <u>2.2. ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ</u> | 7 |
| 2.2.1. Yaş ve Cinsiyet..... | 8 |
| 2.2.2. Kalıtım ve Irk..... | 8 |
| 2.2.3. Sigara..... | 8 |
| 2.2.4. Dislipidemi..... | 9 |
| 2.2.5. Obezite..... | 9 |
| 2.2.6. Diyabetes Mellitus..... | 10 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.7. Hipertansiyon | 10 |
| 2.2.8. Yeni Risk Faktörleri | 11 |
| <u>2.3. AKUT KORONER SENDROMLAR</u> | 11 |
| 2.3.1. Tanım ve Sınıflama | 11 |
| 2.3.2. Epidemiyoloji | 13 |
| 2.3.3. Patofizyoloji | 14 |
| 2.3.4. Akut Miyokard İnfarktüsü Sınıflaması..... | 15 |
| <u>2.4. AKUT ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ.....</u> | 15 |
| 2.4.1. Anamnez..... | 15 |
| 2.4.2. Fizik Muayene | 16 |
| 2.4.3. Elektrokardiyografi (EKG) | 17 |
| 2.4.4. Laboratuvar..... | 20 |
| 2.4.4.1. Laktat Dehidrogenaz..... | 21 |
| 2.4.4.2. Kreatinin Kinaz ve İzofomları..... | 21 |
| 2.4.4.3. Miyogloblin | 21 |
| 2.4.4.4. Troponinler(Tn)..... | 22 |
| 2.4.5. Tedavi..... | 23 |
| 2.4.5.1. Primer Perkütan Koroner Girişim (PKG)..... | 25 |
| 2.4.5.2. Trombolitik Tedavi..... | 26 |
| 2.4.5.3. Kurtarıcı Perkütan Koroner Girişim | 28 |
| 2.4.6. Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi..... | 29 |
| 2.4.6.1. Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz (TIMI) Sınıflaması | 29 |
| 2.4.6.2. İnfarktla İlişkili Arter Açıklığı ve Tanımı..... | 30 |
| <u>2.5. ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (NSTEMI)</u> | 30 |
| 2.5.1. Anamnez..... | 30 |
| 2.5.2. Fizik Muayene..... | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 2.5.3. Elektrokardiyografi (EKG)..... | 30 |
| 2.5.4. Görüntüleme..... | 32 |
| 2.5.4.1. İnvaziv Olmayan Görüntüleme Teknikleri..... | 32 |
| 2.5.4.2. İnvaziv Görüntüleme (Koroner Anjiyografi)..... | 32 |
| 2.5.5. Ayırıcı Tanılar..... | 33 |
| 2.5.6. Prognozun Değerlendirilmesi..... | 33 |
| 2.5.7. Tedavi..... | 38 |
| 2.5.7.1. Antiiskemik İlaçlar..... | 38 |
| 2.5.7.2. Betablokerler..... | 38 |
| 2.5.7.3. Nitratlar..... | 38 |
| 2.5.7.4. Kalsiyum Kanal Blokerleri..... | 39 |
| 2.5.7.5. Statinler..... | 39 |
| 2.5.7.6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ'ler)..... | 39 |
| 2.5.7.7. Aldosteron Reseptör Antagonistleri..... | 40 |
| 2.5.7.8. Antitrombositik İlaçlar..... | 40 |
| 2.5.7.9. Antikoagülan İlaçlar..... | 41 |
| <u>2.6. SYNTAX SKORLAMA SİSTEMİ</u> | 41 |
| <u>2.7. OKSİDATİF STRES</u> | 51 |
| 2.7.1. Antioksidanlar ve Ateroskleroz..... | 51 |
| 2.7.2. Tiyol (-SH) / Disülfid (-S-S) Dengesi..... | 52 |
| <u>3. GEREK VE YÖNTEM</u> | 54 |
| 3.1. Araştırmanın Etik Yönü..... | 56 |
| 3.2. İstatiksel Analiz..... | 56 |
| <u>4. BULGULAR</u> | 57 |
| <u>5. TARTISMA VE SONUC</u> | 67 |
| <u>KAYNAKLAR</u> | 71 |

KISALTMA VE SİMGELER

| | |
|-------------------|---|
| AHA | : Amerikan Kalp Derneği |
| AKS | : Akut Koroner Sendrom |
| AKŞ | : Açlık Kan Şekeri |
| AMI | : Akut Miyokard İnfarktüsü |
| BNP | : Beyin Natriüretik Peptid |
| CCS | : Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti |
| CK | : Kreatinin Kinaz |
| CRUSADE | : Kararsız Anjina Hastalarında Hızlı Risk Sınıflaması |
| CX | : Sirkumfleks Koroner Arter |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| DMAH | : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EF | : Ejeksiyon Fraksiyonu |
| EKG | : Elektrokardiyografi |
| ESC | : Avrupa Kardiyoloji Derneği |
| E-Selektin | : Endotelyal Selektin |
| FGF | : Fibroblast Büyüme Faktörü |
| GRACE | : Global Registry of Acute Coronary Events (Akut Koroner Olayların Global Kayıtları |

| | |
|-------------------|---|
| HMG- COA | : 3-Hidroksi 3-Metilglutaril Koenzim A |
| HT | : Hipertansiyon |
| ICAM-1 | : Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 |
| İKH | : İskemik Kalp Hastalığı |
| İÖ | : İşlem Öncesi |
| İRA | : İnfarktla İlişkili Arter |
| İS | : İşlem Sonrası |
| KABG | : Koroner Arter Baypass Grefti |
| KAG | : Koroner Anjiyografi |
| KAH | : Koroner Arter Hastalığı |
| LAD | : Sol Ön İnen Koroner Arter |
| LBBB | : Sol Dal Bloğu |
| LDL | : Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| LV | : Sol Ventrikül |
| M-CSF | : Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör |
| MCV | : Ortalama Corpuscular Hacim |
| MI | : Miyokard İnfarktüsü |
| MPV | : Ortalama Trombosit Hacmi |
| NLR | : Nötrofil/Lenfosit Oranı |
| NSTEMI | : ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü |
| NT- proBNP | : N Terminal Ön Uçlu Beyin Natriüretik Peptid |
| PCI | : Perkütan Koroner Girişim |
| PDGF | : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü |
| PDW | : Trombosit Dağılım Genişliği |
| PECAM-1 | : Platelet Endotelial Adezyon Molekülü-1 |

| | |
|-------------------|---|
| PKG | : Perkütan Koroner Girişim |
| PLATO | : Trombosit İnhibisyonu ve Hasta Sonuçları |
| PLR | : Platelet/Lenfosit Oranı |
| P-Selektin | : Platelet Selektin |
| RCA | : Sağ Koroner Arter |
| RDW | : Kırmızı Hücre Genişliği |
| SS | : Standart Sapma |
| STEMI | : ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü |
| SVO | : Serebrovasküler Olay |
| SYNTAX | : SYnergy Between PCI with TAXUS And Cardiac Surgery |
| TIMI | : Trombolysis In Myocardial Infarction |
| TNF-alfa | : Tümör Nekrozis Faktör Alfa |
| TnI | : Troponin I |
| TnT | : Troponin T |
| TUİK | : Türkiye İstatistik Kurumu |
| USAP | : Unstable Anjina Pektoris |
| VCAM-1 | : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 |
| WBC | : Beyaz Kan Hücresi |

ŞEKİLLER

| | |
|--|----|
| Şekil 1 Akut Koroner Sendromla Başvuran Hasta | 13 |
| Şekil 2 Kardiyak Biyobelirteçlerin Yükselme ve Pik Yapma Zamanları..... | 23 |
| Şekil 3 İlk Tıbbi Temastan Reperfüzyona Kadar Geçen Süre Hedefleri ve Strateji seçimi. | 24 |
| Şekil 4 GRACE Risk Skoru | 35 |
| Şekil 5 TIMI Risk Skorlarına Göre İstenmeyen Olayların Görülme Sıklığı..... | 37 |
| Şekil 6 Koroner Arter Segmentleri..... | 43 |
| Şekil 7 Tıkalı Segment Uzunluğunun Hesaplanması | 47 |
| Şekil 8 Duke Bifurkasyon Sınıflaması | 48 |

TABLÖLAR

| | |
|---|----|
| Tablo 1 Aterosklerotik Risk Faktörleri..... | 8 |
| Tablo 2 ESC Dördüncü Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımı..... | 12 |
| Tablo 3 ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Hastalarında EKG Tanı Kriterleri..... | 18 |
| Tablo 4 EKG Bulgularına Göre MI Lokalizasyonu..... | 19 |
| Tablo 5 STEMI' de Moleküler Biyobelirteç Zamanları..... | 20 |
| Tablo 6 Fibrinolitik Ajanların Dozları ve Veriliş Süreleri..... | 28 |
| Tablo 7 TIMI Sınıflaması..... | 29 |
| Tablo 8 Kaydedilmiş Hasta Populasyonlarında GRACE Risk Skoruna Göre Düşük, Orta ve Yüksek Risk Kategorilerinde Hastanede ve 6. Aylarda Ölüm Oranları..... | 36 |
| Tablo 9 TIMI Risk Skorlaması..... | 37 |
| Tablo 10 Lemman Skorlamasındaki Segment Ağırlık Faktörleri..... | 44 |
| Tablo 11 SYNTAX 1 Skorlamasında Kullanılan Lezyon Özellikleri..... | 46 |

| | |
|--|----|
| Tablo 12 SYNTAX 1 Skorlama Algoritması..... | 50 |
| Tablo 13 Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler..... | 58 |
| Tablo 14 İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Özellikleri..... | 59 |
| Tablo 15 İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Tiyol/Disülfid Dengesi Değerleri..... | 60 |
| Tablo 16 Tüm Hasta Grubunda Binary Lojistik Regresyon Analizi ile Mortaliteyi Etkileyen Değişkenler..... | 61 |
| Tablo 17 STEMI ve NSTEMI Gruplarında Klinik Özellikler ve Tiyol/Disülfid Değerleri..... | 62 |
| Tablo 18 STEMI Grubunda İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Klinik Özellikleri ve Tiyol/Disülfid Değerleri..... | 63 |
| Tablo 19 NSTEMI Grubunda İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Klinik Özellikleri ve Tiyol/Disülfid Değerleri..... | 65 |
| Tablo 20 NSTEMI Hasta Grubunda Binary Lojistik Regresyon Analizi ile Mortaliteyi Etkileyen Değişkenler..... | 66 |

ÖZET

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN GELİŞ SYNTAX SKORU, HASTANE İÇİ OLAYLAR, 1 VE 6 AYLIK MORTALİTEYE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş: Bu çalışmada akut miyokard infarktüsülü hastalarda geliş tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin syntax skoru, hastane içi, birinci ve altıncı ay mortaliteye etkisini araştırdık.

Materyel ve Metod: Çalışmamıza Kasım 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında 160 akut miyokard enfarktüs geçiren (65 STEMI (%40.6), 95 NSTEMI (%59.4)) hasta dahil edildi. Hasta özellikleri, geliş syntax skorları, hastane içi, birinci ve altıncı ay mortalite kaydedildi. Geliş nativ tiyol, total tiyol, disülfid, azaltılmış tiyol oranı, oksidize tiyol oranı, tiyol oksidasyon redüksiyon oranının mortaliteye etkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 160 hasta (126 erkek, 34 kadın; yaş ortalaması 63.8±11.2 yıl) alındı. Hastaların %59.4'ü NSTEMI, %18.1'i anterior, %21.3'ü inferior ve %1.3'ü posterior miyokard infarktüsüydü. Hastaların 3'ü hastane içinde, 1'i taburculuk sonrası ilk bir ay içinde, 6'sı bir ay ile 6 ay içinde exitus oldu. İlk 6 ay kümülatif mortalite 10 (%6.3) idi. Lojistik regresyon analizinde yaş (OR=1.122, p<0.05), hastaların geliş ejeksiyon fraksiyonu (OR=0.884, p<0.05) ve nativ tiyol değerleri (OR=0.984, p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı şekilde 6 aylık mortaliteyle ilişkili bulundu. STEMI alt grubuna bakıldığında tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin mortaliteyle bir ilişkisi bulunmazken, NSTEMI grubunda nativ tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde mortaliteyle ilişkili bulundu (OR=0.982, p<0.05).

Sonuç: Tiyol/disülfid dengesi akut miyokard infarktüsünde prognozu göstermede oldukça etkili, kolay ulaşılabilen ve göreceli ucuz bir oksidatif stres belirteçidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre düşük tiyol seviyelerinin akut miyokard infarktüsünde mortaliteyi öngörmeye oldukça etkili olduğunu göstermiştir. STEMI hastalarında tiyol seviyelerinin mortaliteye etkisi izlenmemişken, NSTEMI hastalarında düşük tiyol seviyelerinin 6 aylık

mortaliteyi tahmin etmede oldukça etkili olduğu görülmüştür.

SUMMARY

THE EFFECTS OF THIOL / DISULPHIDE HOMEOSTASIS ON THE SYNTAX SCORE, IN-HOSPITAL EVENTS, 1 AND 6 MONTH MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Introduction: In this study, we aimed to investigate the effect of the admission thiol / disulfide homeostasis parameters in patients with acute myocardial infarction on the syntax score, in-hospital, first and sixth month mortality.

Materials and Method: 160 patients with acute myocardial infarction (65 STEMI (40.6%) and 95 NSTEMI (59.4%)) between November 2018 and June 2019 were included in the study. Patient characteristics, syntax scores, and in-hospital, first and sixth months mortality were recorded. The effects of native thiol, total thiol, disulfide, reduced thiol ratio, oxidized thiol ratio, thiol oxidation reduction ratio on mortality were investigated.

Results: 160 patients (126 males, 34 females; mean age 63.8 ± 11.2 years) were included in the study. 59.4% of the patients were NSTEMI, 18.1% were anterior, 21.3% were inferior and 1.3% were posterior myocardial infarction. Three patients died in the hospital, one died within the first month after discharge, and six died within one month and six months. The cumulative mortality in the first 6 months was 10 (6.3%). In logistic regression analysis, age (OR = 1.122, $p < 0.05$), admission ejection fraction (OR = 0.884, $p < 0.05$), and native thiol values (OR = 0.984, $p < 0.05$) were significantly associated with 6-month mortality. When the STEMI subgroup was examined, the thiol / disulfide homeostasis parameters were not associated with mortality, while the native thiol values in the NSTEMI group were statistically significantly associated with mortality (OR = 0.982, $p < 0.05$).

Conclusion: Thiol / disulfide homeostasis is a highly effective, easily accessible and relatively cheap oxidative stress marker for predicting prognosis in acute myocardial infarction. According to the results of our study, low thiol levels were very effective in

predicting mortality in acute myocardial infarction. While the effect of thiol levels on mortality was not observed in STEMI patients, low thiol levels in NSTEMI patients were found to be highly effective in predicting 6-month mortality.



1.GİRİŞ VEAMAÇ

Ülkemizde ve dünyada koroner arter hastalığı (KAH) ve onun bir çeşiti olan akut miyokard infarktüsü (AMI) ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (Onat ve ark. 2010, Fuster 1999). Ateroskleroz KAH için temel patofizyolojik süreci oluşturur. Miyokard infarktüsü sonrası ortaya çıkan sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, artmış ölüm oranları ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Norris et al. 1984, Taylor et al. 1980).

Koroner arter hastalığının sık ve önemli bir alt grubu olan akut koroner sendromlar (AKS), ST elevasyonlu miyokard infarktüsünden (STEMI), kararsız anjina pektoris kadar geniş bir yelpazeyi kapsar (Theroux and Fuster 1998). Çalışma hastalarımızı da oluşturan AMI hastalarında en iyi ve güncel tedavi seçeneği primer perkütan girişim (PKG) olarak görülmektedir (Van de Werf and Staff 2008).

Ateroskleroz gelişiminde birçok risk faktörü bulunmaktadır. Oksidatif stres altta yatan ve suçlanan risk faktörlerinden birisidir (Saita et al. 2015, Vassalle et al. 2008). Sağlıklı bir insanda oluşan reaktif oksijen moleküllerine karşı antioksidan mekanizmalar hücreleri hasara karşı korur. Oksidan/antioksidan dengesi bozulduğunda hücre ölümü ve geri dönüşümsüz hücre hasarı görülür (Go YM and Jones 2010, Allen and Mieyal 2012). Koroner endotel hücreleri oksidatif strese duyarlıdır.

Tiyoller sülfidril (-SH) grubunu içeren, karbon atomuna sülfür ve hidrojen atomunun bağlanmasıyla oluşan organik bileşiklerdir. Alkollerin kükürt analoglarıdır. Reaktif oksijen ürünlerinin serbest radikalleri ile reaksiyona girerek hücre ve doku hasarına karşı koruma sağlar. Tiyoller oksidan maddeler tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğrar ve disülfid bağları oluşur. Oluşan disülfid yapıları tekrar tiyol gruplarına redükte olur ve dinamik tiyol disülfid dengesi sürdürülür (Jones and Liang 2009). Bu önemli denge antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletim mekanizmaları, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, apoptozis ve transkripsiyonda önemli rol oynar (Biswas et al, 2006). Oksidatif stres durumunda kandaki tiyoller azalır ve denge disülfid lehine kayar. Plazmadaki tiyol havuzunun büyük bir kısmı albümin ve diğer proteinlerden oluşur. Kalan küçük bir kısmı ise glutatyon, homosistein, sistein, γ glutamil sistein ve sisteinil glisin gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşur (Turell et al, 2013). Tiyol disülfid dengesinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (Go YM and Jones 2011, Kundi et al. 2015).

Erel ve ark. tarafından geliştirilen yeni bir metotla tiyol disülfid düzeyleri kolayca ölçülebilmektedir (Erel ve Neselioglu, 2014).

İnfarkt ilişkili arter (İRA); trombüs ya da aterom ile tıkanan, AKS'den sorumlu koroner arter olarak tanımlanır (Gibson 2013). Koroner anjiyografi (KAG) işleminde damar açıklığını belirlemede Trombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) sınıflaması kullanılır (The TIMI Study Group 1985, Gibson et al.1996, Ryan et al. 1993). STEMI hastalarında hastaneye başvuru esnasında yapılan KAG işleminde İRA açıklığı değişkendir. Daha erken İRA açıklığı STEMI hastalarında iyi klinik sonuçlar ile ilişkilidir (Montalescot et al. 2001, Van't Hof et al. 2008, Morrison et al. 2000, Westerhout et al. 2011, Montalescot et al. 2004, De Luca et al. 2010). STEMI hastalarında PLR (platelet lenfosit oranı), NLR (nötrofil lenfosit oranı), RDW (kırmızı hücre dağılım genişliği) gibi protrombotik markırların daha önceki çalışmalarda İRA açıklığı ile ilişkisinin olduğu bulunmuştur (Doğan ve ark. 2015, Şahin ve ark. 2013, Elbasan ve ark. 2013). Bu çalışmamızda; akut miyokard infarktüsli hastalarda tiyol/disülfid dengesinin geliş syntax skoru, işlem öncesi , hastane içi olaylar, 1 ve 6 aylık mortaliteye etkilerini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz aort, koroner arterler, karotis ve periferik arter hastalığının bilinen en sık nedeni olarak görülmektedir. Orta ve büyük boy muskuler arterlerin intima tabakasını fokal olarak tutup fibroproliferatif olarak ilerleyen, etyolojisinde birçok faktörün rol aldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Ross and Glomset, 1976). Aterojenik lipoproteinlerin arter intimasında birikmesine karşı oluşan inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıt sonucu oluşur. Küçük arterler nadiren etkilenirler (Hansson and Nilsson, 2003). Aterosklerozun yol açtığı klinik durumlar; koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığıdır (Faxon et al, 2004). Klinik belirtiler genellikle kan akımını engelleyecek boyutlara ulaştığında oluşur. Koroner arter hastalığının en sık nedenidir. Yaşamın erken döneminde başlar ve kişiye bağlı birçok değişkene göre büyüme hızı farklılık gösterir (Schwartz et al, 1988, Falk and Fernandez –Ortiz 1995).

2.1.1.Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılı verilerine göre 17.7 milyon insan kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak ölmüştür. Bu tüm ölümlerin %31' ine karşılık gelmektedir. Bu verilere göre her iki cinsiyette de önde gelen ölüm nedeni ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2017 verilerine göre 3.9 milyon insan kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak ölmüştür ve bu tüm nedenlere bağlı ölümlerin %37' sine karşılık gelmektedir (European Cardiovascular Disease Statistics, 2017). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışması verilerine göre tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42'si koroner arter hastalığına bağlıdır (Onat ve ark, 2001). Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) 2014 verilerine göre tüm ölüm vakalarında kadınların %44.9' u, erkeklerin %36.6' sında neden kardiyovasküler olarak belirlenmiştir.

2.1.2.Ateroskleroz Patofizyolojisi

Bu konuda birçok hipotez geliştirilmiş olsa da en kabul göreni 1976 yılında Ross ve Glomset tarafından yayınlanan travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki

benzerlik ışığında hasara tepki hipotezidir (Ross and Glomset, 1976). Diyabet, hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolem, obezite, ileri yaş ve fiziksel inaktivite gibi bilinen risk faktörleri enflamatuvar hücre aktivasyonunu farklı mekanizmalarla aktive eder. Son yapılan çalışmalarda aterosklerotik plak içinde saptanan Klamidya pnomonias varlığı mikroorganizmaların da etyolojideki rolünü göstermiştir (Biasucci et al, 2003).

2.1.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Nitrik oksit üretimi veya sunumundaki azalma ile vazodilatatör ve vazokonstriktör dengenin bozulması endotel disfonksiyonunda temel mekanizmadır (Thadani et al, 1992). Nitrik oksit, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı koruyucu özellik göstermektedir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler (Libby, 2006). Endotel disfonksiyonunun başlaması aterosklerozun başlangıcı olarak kabul edilir. Nitrik oksit yapım ve salgılanmasının azalması ile vazodilatasyon bozulur, trombosit agregasyonu artar. Endotelin düzeyi artar ve vazokonstriksiyon artar. Yüksek kolesterol düzeyleri endotelden serbest oksijen radikalleri sentezlenmesine neden olur ve buda nitrik oksitin yapısını bozar. Hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin (VCAM-I, ICAM-I ve PECAM-I) düzeyi artar ve buda lökosit tutunmasını artırır (Vergnani et al, 2000). Fokal olarak inflamasyonun tetiklenmesi ile aterosklerozun ilk lezyonu olan asimetrik intimal kalınlaşma meydana gelir.

Endotelyal disfonksiyon, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) tarafından yüksek oksidatif stres ile başlar. Okside olmuş LDL, Nitrik Oksit Sentaz enziminin kompetitif inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin'in endotel hücresine girişini arttırarak nitrik oksit seviyesinin azalmasına neden olur. Bir vazokonstriktör madde olan anjiyotensin II, nitrik oksit etkisine ters yönde etkiler gösterir. Reaktif oksijen moleküllerinin oluşumunu arttırır, proenflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artışa yol açar. (Nakashima et al. 1998, Luster and Tabas, 1999).

Bunların sonucunda risk faktörlerinin neden olduğu endotel disfonksiyonunun başlaması ile damar duvarında monositlerin endotele adezyonu başlar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon oluşumu başlamış olur.

Endotel disfonksiyonu, koroner arter hastalığının tüm safhalarında ve sonrasında ortaya

çıkan komplikasyonlarda en önemli patogenezi meydana getirmektedir.

2.1.2.2. İnflamasyon

Aterojenik bir diyet sonrası yükselmiş LDL düzeyleri ile çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Transendotelyal permabilitenin artmış olduğu damar dallanma bölgelerinde birikim daha fazla olur. Bu bölgede mikrodamarlanma yetersiz olduğundan LDL'nin intimadan uzaklaştırılması da yavaş olur (Nordestgaard, 1996). Kalış süresinin uzaması lipoproteinlerin oksidasyon ve kimyasal modifikasyonunun daha fazla olmasına neden olur (New England Journal of Medicine 1998, Camejo et al. 1998, Witztum and Berliner, 1998). LDL, intimada oksidasyon, agregasyon, ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir dizi değişim geçirir. Doku makrofajlarından salınan oksijen radikallerinin LDL ye saldırması ile bu değişim gerçekleşir (Libby and Theroux, 2005, Hansson et al, 2003). Aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin salınımını artırır (ICAM-1, VCAM-1, e-selektin, p-selektin), T-lenfositlerin ve monositlerin bölgeye migrasyonu başlar. Proenflamatuvar sitokinler olan C-reaktif protein, interlökin-1, okside LDL, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve CD40 ligand etkileşimi adezyon moleküllerini aktive eder. Erkeklerde 45 yaş üstü, kadınlarda 55 yaş üstü veya postmenopozal olmak KAH açısından risk faktörü olarak sayılmaktadır.

Kan hücrelerinin sadece adezyonu yeterli değildir, transendotelyal göç de gereklidir ve buda kemoatraktanlar sayesinde gerçekleşir. Bilinen en önemli aterojenik kemoatraktanlar okside LDL ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1)'dir. MCP-1 güçlü bir kemoatraktandır ve monosit-lökositleri etkili biçimde bölgeye çeker. Endotel hücreleri tarafından salınan adezyon molekülleri, okside LDL ve MCP-1, monosit ve T hücrelerini kuvvetli bir şekilde çekerler ve endotele adezyonunu sağlarlar (Nakashima et al, 1998, Libby and Theroux, 2005, Hansson et al, 2003).

2.1.2.3. Plak Oluşumu

E-selektin ve P-selektin' den oluşan lökosit adezyon molekülleri ateromda daha fazla lökositin çağırılması ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında görev almaktadır. Endotel yüzeyindeki lökositlerin migrasyonunu ve endotelden geçişini

birtakım kemotaktik sitokinler sağlar. Mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelial intima içerisine göçünü kemotaktik sitokinlerin uyarıları başlatır (New England Journal of Medicine, 1998). İntimaya geçen monositler makrofajlara dönüşürler. Bu süreçte en önemli etken aktive endotel hücreleri tarafından salgılanan monosit-koloni stimüle edici faktör (M-CSF)'dür. Oluşan makrofaj aterosklerotik lezyon oluşumunda kilit rol oynamaktadır. Okside olmuş lipoproteinleri içine alır, kolesterolü biriktirir ve köpük hücresine dönüşür. Köpük hücre oluşumu ile birlikte yağlı çizgilenme başlar. Yağlı çizgilenme sağlam endotelde köpük hücreleri ile birlikte bir miktar T hücresi ve ekstrasellüler kolesterolün birikmesidir (Libby and Theroux, 2005). Köpük hücreleri metalloproteinaz ve (TNF-alfa) gibi enflamatuvar sitokinler salgırlar (Annex et al, 1995).

Lezyon daha da ilerler ve hücre dışında da lipit birikmeye başlar. Oluşan lipit plazmada serbest halde dolaşan LDL'nin doğrudan intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ve köpük hücrelerinin ölmesi sonucu oluşur. Köpük hücre ölümünde en önemli mekanizma apoptozdur ve M-CSF azalması yanında salgılanan TNF-alfanın rolü vardır (Ball et al, 1995). Bu aşamada lipit çekirdeğin üzerinde henüz fibroz şapka bulunmamaktadır. Risk faktörleri devam ettiği sürece bu süreç devam edecektir.

Düz kas hücreleri, subendotelial aralığa geç eder, bölünür ve ekstrasellüler matriksi sentezler. Düz kas hücrelerinin medyadan göçü ve proliferasyonu, PDGF, FGF gibi faktörlerin uyarısı ile meydana gelmektedir. Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilir (Raines and Ross, 1993). Bunun sonucunda lezyonun lipit dolu çekirdeğini, endotelial yüzeyden ayıran fibroz bir şapka oluşur. Bu şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakalarını bulunduran uzun düz kas hücrelerinden oluşmaktadır.

Aterom plağının lümeni tıkamadan dışa doğru büyümesine ekspansif (pozitif) remodeling, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesine konstriktif (negatif) remodeling denir. Plak yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi pozitif remodeling'de görülürken, kararlı anjina pektoris negatif remodeling ile ilişkilidir (Virmani et al, 2000).

Aterosklerotik damar duvarında oluşan kalınlaşmalar difüzyon ile beslenme için gerekli mesafeyi arttırır. Difüzyonun bozulması nedeniyle oluşan hipoksiye sekonder büyüme faktörleri salınarak yeni damar gelişimi başlatılır. Oluşan bu yeni damarlar iyi gelişmemiş, kanama ve sızdırma ihtimali daha yüksek damarlardır. Bu olaya plak neovaskülarizasyonu ismi verilir. Neovaskülarizasyon, aterom plağının hızlı büyümesine ve plak yırtılmasına

zemin hazırlaması açısından önem taşır.

Aterosklerozun ilerlemesi ile birlikte düz kas hücrelerinde apoptoz hızlanır. Bunun sonucunda ekstrasellüler matris üretimi azalır ve fibröz kep zayıflar. Buda plağın stabil yapısını bozarak yırtılmasına neden olabilmektedir. Fibröz kep stabil bir yapıya sahiptir. Düz kas hücreleri tarafından bir yandan kollajen üretimi sürerken diğer yandan makrofajlar tarafından salınan proteazlar nedeniyle sürekli yıkım devam etmektedir (Nakashima et al. 1998, New England Journal of Medicine 1998, Libby and Theroux 2005, Hansson et al. 2003).

En duyarlı plaklar fibröz kepi ince, kolesterolden zengin, metalloproteinaz aktivitesi artmış, inflamatuvar hücrelerden zengin olan plaklardır. Bu plakların komplike olma oranı yüksektir. Plak rüptüre olunca buna komplike plak denir.

Yüksek risk profiline sahip hassas plakların rüptürü veya erozyonu sonucunda plağın yapısı bozulmakta ve bunun sonucunda koroner trombüs oluşumu tetiklenmekte ve akut koroner sendrom kliniği böylelikle ortaya çıkmaktadır. Akut koroner sendrom vakalarının 2/3'ünden plak rüptürü, geriye kalan 1/3'lük kısmından ise plak erozyonu sorumludur (Libby et al, 2005).

2.2. ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin tanımlanması, asemptomatik kişilerde hastalığın önlenmesi (primer koruma) ve hasta kişilerde tekrarlayan olayların engellenmesinde (sekonder koruma) büyük öneme sahiptir.

İskemik kalp hastalığı için modifiye edilebilir, modifiye edilemez, majör, minör ve yeni risk faktörleri Tablo-1'de tanımlanmıştır.

Tablo-1: Aterosklerotik Risk Faktörleri

| Major Risk Faktörleri | Minör Risk Faktörleri |
|------------------------------|------------------------------|
| Dislipidemi | Hipertrigliseridemi |
| Hipertansiyon | Fiziksel İnaktivite |
| Diyabetes Mellitus | Obezite |
| Sigara kullanımı | Stres, anksiyete |
| Yaş | |
| Cinsiyet | |
| Kalıtım | |
| İrk | |

Yeni Risk Faktörleri

- Koagülasyon eğilimini artıran faktörler (Fibrinojen, Plazminojen activator inhibitör-I, Homosistein, Lipoprotein-a yüksekliği, F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği)
- İnflamasyon göstergeleri(Fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-alfa)

2.2.1. Yaş ve Cinsiyet

Yaşın erkeklerde 45 yaş ve üzeri; kadınlarda 55 yaş ve üzeri olması iskemik kalp hastalığı risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Örnek olarak 62 yaşındaki bir kişinin bir yıl içinde koroner kalp hastalığı nedeniyle ölme riski 22 yaşındaki kişiye göre 500 kat daha fazladır. Kadınlarda menopoz dönemine kadar iskemik kalp hastalığı erkeklerden 4 kat daha sık gözükmetedir. Post menopozal dönemde prevelans kadın ve erkekte eşitlenir.

2.2.2 Kalıtım ve İrk

Erken yaşta koroner kalp hastalığına ait aile öyküsü risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ailede veya 1. derece akrabalarda erkeklerde 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında görülen koroner arter hastalığı majör risk faktörüdür (Williams et al, 2001). Koroner arter hastalığı riski farklı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir.

2.2.3. Sigara

Sigara kullanımı önemli bir risk faktörüdür. İçilen sigara miktarı ile risk doğrudan artar.

Sigara içen kadınlarda 4.7 kat, erkeklerde 2.7 kat artmış risk mevcuttur (Wilhelmsson et al, 1975). Pasif içicilik de aynı şekilde kalp hastalığı riskini artırır. Miyokard infarktüsü geçirmiş olgularda sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda risk yarı yarıya azalmakla birlikte, ikinci yılda hiç içmeyenlerle aynı seviyeye gelir (Pasternak et al, 1996). TEKHARF çalışmasına göre sigara ülkemizdeki en yaygın risk faktörüdür.

2.2.4. Dislipidemi

Kanda artan total kolesterol ve LDL değerleri kardiyovasküler hastalık riskini artırır (Neaton et al, 1992). Plazma LDL kolesterolünü düşürmenin kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir (Agewall et al, 2011). İkincil korunma yapılan hastalarda ESC'nin yayınladığı ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü kılavuzuna göre 55mg/dl'nin altına çekilmesi hedeflenmelidir.

Hipertrigliseridemi anlamlı bir risk faktörüdür ancak kalp hastalık riski hiperkolesterolemi kadar net gösterilememiştir (Sarwar et al, 2007).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş kanıtlara göre azalmış HDL düzeyi ile artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur (Mannien et al. 1989, Pocock et al. 1989). Yüksek HDL düzeylerinin ise (>60mg/dl) koruyucu özelliği bulunmaktadır (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report, 2002).

2.2.5. Obezite

Obezite önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür (Eckel and Krauss, 1998). Sıklığı tüm dünyada giderek artmakta ve önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir (Hansen et al, 2011). Obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir (Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 2003). Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) ile DSÖ tarafından yapılan sınıflamada VKİ: 18.5-24.9 normal, 25-29.9: kilo fazlalığı, >30 obezite, >40 ileri derecede obezite olarak tanımlanır (World

Health Organization, 2000).

2.2.6. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus sadece bir risk faktörü değil aynı zamanda koroner arter hastalığı eşdeğeridir. Kendisinin vasküler sisteme olan olumsuz etkileri yanında lipit metabolizmasını da bozar. Miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların koroner mortalite riski ile miyokard infarktüsü geçirmemiş diyabetik hastaların riski aynıdır (Haffner et al, 1998). TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde Tip 2 diyabeti olan iki milyona yakın erişkin birey bulunmaktadır. Birey sayısı her geçen yıl %6 oranında artmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskinin en önemli özelliği, insülin rezistansının yol açtığı diyabetik dislipidemi ve anormal lipoprotein profilidir. Diğer özellikler ise azalmış HDL ve artmış trigliserid düzeyleridir (Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th. Edition. Sayfa : 1377-1387). Ancak diyabetin etken risk faktörlerinin ortaya çıkışını artırması yanında MI riskini bağımsız bir şekilde artırdığı bilinmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda revaskülarizasyon başarısı daha düşüktür. Tüm bunlara rağmen sıkı glisemik kontrolün koroner risk üzerine etkisi çözülememiştir (Manson et al, 1992).

2.2.7. Hipertansiyon

Hipertansiyon KAH için bilinen en önemli risk faktörlerinden birisidir. Hem kolesterole bağlı aterogenezi hızlandırır, hem de iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Tüm aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı hipertansiflerde normotansif bireylere göre 2-3 kat artmış bulunmaktadır (Hambrecht et al, 2000). Hipertansiyon hem duvar stresini artırarak hem de sol ventrikül hipertrofisi yoluyla miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak iskemiye yol açar. İleri yaşlarda büyük arterlerin kompliyansında azalmaya bağlı olarak aterosklerozun sonucu da olabilmektedir. TEKHARF çalışması verilerine göre hipertansiyon erişkinlerdeki koroner kökenli ölümlerin en önemli belirleyicisidir. Olası etki mekanizmaları ise endotel disfonksiyonu, artmış endotelial permeabilite, artmış

oksidatif stres, akut plak rüptürüne yol açabilen hemodinamik stres ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacıdır (Franklin et al, 1999).

2.2.8. Yeni Risk Faktörleri

KAH prevelansı ve prematür KAH nedenini açıklamak için geleneksel majör risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarla tam kanıtlanmamış veya bazılarının modifikasyonu ile risk azalmasının sağlanıp sağlanamayacağı tam olarak açıklanamamıştır (Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Edition. Sayfa : 1377-1387).

2.3. AKUT KORONER SENDROMLAR

2.3.1 Tanım ve Sınıflama

Akut koroner sendrom, genellikle aterosklerotik koroner kalp hastalığı zemininde aterom plağının kararsız hale gelmesi ile, koroner arterde kısa süreli total-subtotal oklüzyon ve rezolüsyon ile karakterize, miyokardın perfüzyonunu bozan, miyokard infarktüsüne veya kardiyak ölüme ilerleme riski olan klinik tablonun genel adıdır. Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden aterom plak yırtılması ya da erozyonunu takiben gelişen trombüs oluşumudur. Bunu embolizasyon ya da değişken derecelerde obstrüksiyon izler. Klinik bulgular miyokard iskemisinin genişliği ve şiddetine göre değişir. Akut koroner sendrom başlığı altında klinik bulgular, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak üç ayrı klinik tanımlama yapılmıştır:

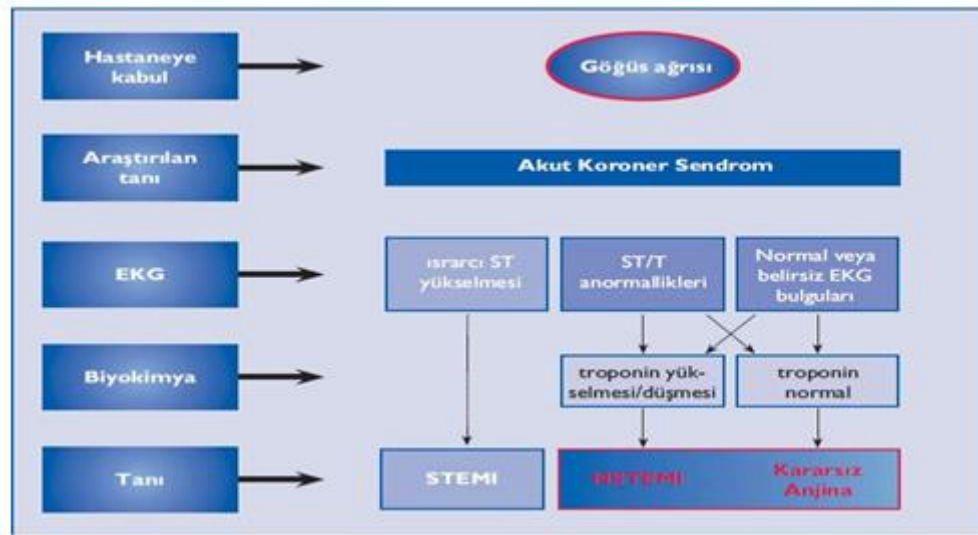
- Unstable (kararsız) anjina pectoris(USAP)
- ST yükselmesiz miyokart infarktüsü (NSTEMI)
- ST elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMI)

ESC 2018 yılında Dördüncü Evrensel Miyokart İnfarktüsü Tanımı kılavuzu ile akut miyokard infarktüsünü tanımlamıştır. Tablo-2' de bu tanım görülmektedir.

Tablo-2: ESC Dördüncü Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımı

| Evrensel Miyokardiyal Hasarlanma ve Miyokardiyal Enfarktüsü Tanımı |
|---|
| Miyokardiyal Hasarlanma Kriterleri |
| Miyokardiyal hasarlanma terimi kardiyak troponin değerinin 99.persantil üst referans sınırının (URS) üstünde olması olarak tanımlanır. Troponin değerinde düşme veya artma olması ise hasarın akut olduğunu gösterir. |
| Akut Miyokart Enfarktüsü Tanımı (Tip 1-2-3 MI) |
| Akut miyokart enfarktüsü tanımı miyokardiyal hasar ile birlikte troponin değerinin yükselmesi veya düşmesi ve miyokardiyal iskeminin kanıtları olarak aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi olarak tanımlanır: |
| <ul style="list-style-type: none">• Miyokardiyal iskemi semptomları• Yeni iskemik EKG değişiklikleri• Patolojik Q dalgası gelişimi• Görüntüleme ile yeni viable miyokardiyum kaybı ya da yeni gelişen iskemi ile uyumlu duvar hareket kusurunun bulunması• Anjiyografi veya otopside koroner trombusün gösterilmesi (tip-2 ve tip-3 MI için geçerli değil) |
| Postmortem incelemedeki miyokardi besleyen akut koroner atero-tromboz Tip-1 MI kriteridir. Miyokart oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki atero-tromboza bağlı olmayan dengesizlik Tip-2 MI kriteridir. Miyokardiyal iskemiye düşündürülen semptomları olan ve EKG’de yeni iskemik değişiklikleri bulunan kardiyak troponin henüz sonuçlanmamış hastalarda gelişen ölüm Tip-3 MI kriteridir. |
| Koroner Prosedürle İlişkili MI Kriterleri (Tip-4 Ve Tip-5 MI) |
| Perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili MI: Tip-4a MI Koroner arter bypass greftleme (KABG) ile ilişkili MI: Tip-5 MI İndeks işlemden 48 saat sonra troponin değerinde PKG ilişkili Tip-4a MI için >5 kat artış ve KABG ilişkili Tip-5 MI için >10 kat artış olması ile belirlenir. İşlem öncesi bazal troponin değeri yüksek hastalarda %20 den fazla bir değişiklik göstermesi anlamlıdır. Bu ikinci durumda işlem sonrası değer ÜRS değerinin 5 katından mutlak fazla olmasıdır. Ek olarak aşağıdakilerden birinin bulunması gerekir |
| <ul style="list-style-type: none">• Yeni iskemik EKG değişiklikleri (sadece Tip-4a MI kriteridir)• Patolojik Q dalgası gelişimi• Görüntüleme ile iskemik etiyolojiyi açıklayan yeni viable miyokardiyum kaybı• Anjiyografik olarak major epikardiyal koroner arterlerde veya greftlerde oklüzyon, yan dalı tıkayan trombus, kollateral akımının bozulması, distal embolizasyon veya diseksiyonun gösterilmesi |
| Yeni gelişen patolojik Q dalgası mevcut ise, revaskülarize edilmiş Tip-4a ve Tip-5 MI hastalarında troponin yükselme eşiği daha az tutulmalıdır. Tip-4 MI’in diğer tipleri Tip-4b stent trombozu ve Tip-4c stent restenozu Tip-1 MI kriterlerine göredir. Postmortem incelemede trombus gösterilmesi Tip-4a MI, stent ile ilişkili ise Tip-4b MI olarak sınıflanır. |
| Sessiz veya tanınmayan Miyokart enfarktüsü kriterleri |
| Aşağıdaki kriterlerden birisinin olması gerekir: |
| <ul style="list-style-type: none">• İskemik olmayan nedenlerin varlığında semptom olsun ya da olmasın anormal Q dalgası gelişimi• Görüntüleme ile iskemik etiyolojiyi açıklayan viable miyokart kaybı• Daha önce geçirilmiş MI’in patoanatomik bulguları |

Bu üç klinik tablonun başvuru ve klinik özelliklerine göre ayrımı Şekil-1 de gösterilmiştir.



Şekil-1: Akut Koroner Sendromla Başvuran Hasta (2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, 2015)

2.3.2 Epidemiyoloji

Avrupa ülkelerinde 45 yaş üstü erkekler ve 65 yaş üstü kadınlarda koroner kalp hastalığı 1. sırada ölüm nedenidir. Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların %15-25'i akut koroner sendrom ile taburcu edilmektedir (Fox et al. 2002, Lee et al. 2000). Düşük sosyoekonomik düzeydeki ülkelerde mortalite ve morbidite daha yüksek seyretmektedir (KY çalışması, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2016.). TEKHARF çalışması verilerine göre tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42'si kardiyovasküler kaynaklı iken, %32'si KAH'a bağlıdır. Koroner yoğun bakımların kurulması, gelişmiş tedavi yöntemleri ile hastane içi

mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır (Boersma et al, 2003). Hastane kayıtlarına göre NSTEMI ile başvuru, STEMI ile başvuruya göre daha fazladır (Yeh et al, 2010). Her ne kadar gelişmiş tedavi seçenekleri olsa da hastane içi mortalite azımsanmayacak şekilde yüksektir. NSTEMI ve STEMI hastane içi mortaliteleri anlamlı farklılık gösterir (%3-%7) ancak 6. aylardaki oranlar birbirine çok benzemektedir (%12-%13) (Yeh et al. 2010, Fox et al. 2010, Savonitto et al. 1999). Her yıl ülkemizde yaklaşık olarak 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani kardiyak ölüm nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Servoss et al, 2002). NSTEMI hastaları daha yaşlı ve daha fazla komorbiditeye sahip olma eğilimindedirler.

2.3.3 Patofizyoloji

Temel fizyopatolojik mekanizma genellikle koroner arterde subkritik darlığa yol açan plağın rüptürü veya erozyonu ile subendotelyal yapıların ortaya çıkması, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve sonrasında intraluminal trombus oluşumudur. Aterosklerotik plağın komplike olmasıyla birlikte AKS meydana gelir. Genellikle tetikleyici bir faktör vardır. Bunlar arasında en sık görülenleri emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travmadır. Ama her zaman tetikleyici bir faktörün de olması gerekmez (Falk, 2004). Akut koroner sendromlar çok nadir de olsa aterosklerotik olmayan bir nedene bağlı gelişebilir. Arterit, madde kullanımı, konjenital nedenler, travma, diseksiyon, spazm, tromboemboli ve iyatrojenik (koroner kataterizasyonu takiben) olarak da görülebilir. AKS'lerde plak açısından önemli olan darlık derecesinden çok plağın biyolojik durumudur. Plağın hassas ve büyük olması en önemli etkenlerdir. Plak üzerinde trombus oluşumu için plağın erozyonu veya rüptürü gereklidir (Moreno et al, 1994). Rüptüre duyarlı plaklarda fibröz kep makrofajlar tarafından salınan proteolitik enzimler ile zayıflatılır (Ambrose et al, 1988). Oluşan trombus formasyonu ile birlikte damarın total oklüzyonu gelişir ve bu süre 30 dakikayı geçerse miyositlerin ölümü ile sonuçlanır. Miyokard infarktüsü genellikle hafif-orta dereceli darlığa yol açan plaklar üzerinden geliştiğinden kollateral gelişimi iyi değildir (Moreno et al, 1996). Trombus tıkaçıcı ise STEMI, eğer tıkaçıcı değilse NSTEMI ve USAP gelişir.

Koroner arteri tıkayan trombus, kırmızı (eritrosit ve fibrinden zengin) ve beyaz (trombositten zengin) pıhtıların bir karışımıdır. Bazı hastalarda trombosit rolü fazla iken

bazılarında fibrin oluşumu ön plandadır. İRA'nın tıkanması, tıkanıklık proksimalinde kırmızı trombüs gelişmesine yol açar (Fuster et al, 1992). NSTEMI nedeniyle oluşan trombüs genellikle beyaz olma eğilimindedir ve koroner akımda sürekli bir oklüzyona neden olmaz (Valentin et al, 2002). Trombositten zengin trombüsün ise distal embolizasyon riski daha yüksektir (Mann and Davies, 1999). STEMI'da oluşan trombüs ise eritrosit ve fibrinden zengin olup damarı tam oklüde eder. Eğer ki revaskülarizasyon uygulanmaz ise süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanır.

2.3.4. Akut Miyokard İnfarktüsü Sınıflaması

Miyokard İnfarktüsü Sınıflaması (Antman et al, 2000)

Tip 1 MI: Spontan miyokard infarktüsü; plak rüptürü, erozyonu, fissürü ve diseksiyonu ile ilişkili miyokard nekrozu

Tip 2 MI: KAH dışında bir durumun miyokartta oksijen/sunum dengesizliğine yol açarak miyokard nekrozuna neden olması; koroner arter spazmı, koroner emboli, taşı/bradikardiler, anemi solunum yetersizliği ve hipotansiyon gibi durumlar sonucunda ortaya çıkar.

Tip 3 MI: Biyobelirteçler için kan örnekleri alınmadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden önce miyokard iskemisini düşündüren semptomlar varlığında, yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu ile birlikte gerçekleşen ani kardiyak ölüm.

Tip 4a MI: Perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili miyokard infarktüsü; bazal troponin değeri normal olan hastalarda işlem sonrası troponin değerinde >5 kat veya bazal değeri yüksek hastalarda %20'den fazla artış olması olarak tanımlanır.

Tip 4b MI: Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü; troponin değerinde artış ile birlikte anjiyografi ve otopsi ile stent trombozu görülmesi olarak tanımlanır.

Tip 4c MI: Stent restenozu ile ilişkili miyokard infarktüsü; troponin de artış ve azalma ile birlikte kulprit lezyonda fokal veya diffüz daralma olarak tanımlanır.

Tip 5 MI: Koroner arter baypass greftleme ile ilişkili miyokard infarktüsü; bazal troponin değeri normal olan hastalarda işlem sonrası troponin değerinde >10 kat artış olması olarak

tanımlanır.

2.4. AKUT ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

2.4.1. Anamnez

STEMİ oldukça geniş bir semptom ve klinik tablo ile karsımıza çıkmaktadır. En önemli semptom iskemik göğüs ağrısıdır. Akut miyokard infarktüsünde semptomlar genellikle önceden asemptomatik olan kişilerde aniden ortaya çıkar. Ağrı genellikle istirahat esnasında başlar. Bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal bölgede, tam olarak lokalize edilemeyen, baskı, sıkışma, basınç hissi ya da yanma şeklinde tariflenen, sıklıkla sol kol ve sırta yayılan karakterdedir. İstirahatle ve nitrogliserin ile geçmez ve 20 dakikadan daha uzun sürer. Göğüsteki sıkıntı hissi boyuna, alt çeneye, bileklere, sırta, omuza, sağ kola, epigastriyuma da yayılabilir. Yapılan çalışmalar, toplumda insanların %30 oranında sessiz MI geçirdiğini göstermiştir (Gregoratos, 2001). Akut miyokard infarktüsü özellikle yaşlı, diyabetik ve postoperatif hasta grubunda göğüs ağrısı olmaksızın da gelişebilir (Lee et al, 1985). Akut miyokard infarktüsü ile ilişkili diğer semptomlar terleme, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma ve hazımsızlık olarak sayılabilir. Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptomlar özellikle inferior infarktüslerde sık gözlenir. STEMİ oluşumunda sirkadiyen bir ritim gözlenmektedir. Bu durum daha çok katekolamin, kortizol, ve trombosit agregasyonundaki artışa bağlıdır. Ayrıca STEMİ karsımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu durum genel olarak genç (25-40 yaş) veya yaşlı (75 yaş üzeri), diyabetik ve bayan hastalarda görülebilir (Steg , 2012).

2.4.2. Fizik Muayene

Hastaların fizik muayenesinde asıl amaç kalp dışı ve iskemik olmayan kalp hastalıklarının tespitidir. Aynı zamanda akut miyokard infarktüsünün şiddeti, erken ve geç dönem komplikasyonlarının tespiti, hastalığın tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşır. Hasta genellikle huzursuz, terli ve ajitedir. Şok bulguları izlenebilir. Tabloya sol kalp yetersizliği kliniği hakimse dispne, takipne ve oskültasyon ile akciğer alanlarında krepitan raller duyulabilir. Kussmaul bulgusu, sağ ventrikül miyokard

infarktüsüne ait bir bulgu olarak kaydedilebilir. Kardiyak oskültasyon ile dördüncü kalp sesi sıklıkla duyulur. Kalp yetersizliği var ise üçüncü kalp sesi de oskültasyon ile saptanabilir. Mekanik komplikasyon varlığında (papiller kas rüptürü ya da disfonksiyonu, ventriküler septal rüptür ve serbest duvar rüptürü gibi) üfürüm ve trıl saptanabilir. Hastanın vital bulguları ve fizik muayene bulgularına göre prognozu, hastane içi ve dışı mortalite/morbidite oranları tahmin edilebilir. Bunlardan en sık kullanılanı Killip sınıflamasıdır (Killip and Kimball, 1967).

Killip sınıf 1: Sol ventrikül yetmezliğini gösteren ral, S3 gibi konjesyon bulguları yoktur. Mortalite %5'in altında olup prognoz iyidir.

Killip sınıf 2: Akciğer alanlarının yarısından azında pulmoner konjesyon veya S3 duyulur. Hafif derecede sol ventrikül yetmezliği mevcuttur. Mortalite %6-10 arasındadır.

Killip sınıf 3: Şiddetli sol ventrikül yetmezliği ile birlikte pulmoner ödem tablosu görülür. Prognoz kötüdür, mortalite %20-30 arasında seyreder.

Killip sınıf 4: Kardiyojenik şok kliniği bulunmasıdır. Tedavi edilmez ise eğer mortalite %80'in üzerindedir.

Mortalite belirleyicileri arasında ileri yaş, düşük sistolik tansiyon, Killip sınıfının birden büyük olması ve taşikardi sayılabilir.

2.4.3. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi, (EKG) miyokard iskemi/infarktüsü tanı ve takibinde temel bir araçtır. Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran ve akut miyokard infarktüsü şüphesi olan hastalara 10 dakika içinde EKG çekilmesi ve bir uzman hekimce yorumlanması önerilmektedir (2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017). Özellikle ST segmenti ve T dalga değişiklikleri miyokardiyal hasarlanmayı göstermede değerlidir. ST segment değişiklikleri, T dalga değişikliklerine göre iskemiye tanımda daha duyarlıdır. Klinik başvuru anında çekilen EKG'nin duyarlılığı %60 ve özgüllüğü %90'ı geçmez. Bu oranlar sonrasında objektif bir parametre olmakla beraber EKG'nin diğer tanı araçları ile birlikte kullanılması gerektiği söylenebilir.

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda EKG'de ST segment değişimine göre iki

farklı tanı konabilir. Bunlar ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) olarak ayrılabilir. Bu ayrımı yapmak, takip edilecek tedaviyi belirlemede son derece önemlidir. Bir çalışmada ise acil servisten normal EKG var denilerek taburcu edilen hastaların %5'inde AMI veya kararsız angina tespit edilmiştir (Mccarthy et al. 1990, Rouan et al. 1989).

Dördüncü Evrensel Miyokart İnfarktüsü Tanımı Kılavuzuna göre tanı özellikleri belirlenmiştir. Tanıya yönelik kriterler Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Hastalarında EKG Tanı Kriterleri (Thygesen et al, 2012)

V2 ve V3 hariç birbiri ile ilişkili iki derivasyonda yeni gelişen ≥ 1 mm ST segment elevasyonu

V2 ve V3'de ≥ 40 yaş erkeklerde ≥ 2 mm ST segment elevasyonu

V2 ve V3'de < 40 yaş erkeklerde ≥ 2.5 mm ST segment elevasyonu

V2 ve V3'de kadınlarda ≥ 1.5 mm ST segment elevasyonu

V7, V8, V9 derivasyonlarında (posterior derivasyonlar) ≥ 0.5 mm (< 40 yaş erkeklerde ≥ 1 mm ST segment elevasyonu)

V3R, V4R derivasyonlarında (sağ derivasyonlar) ≥ 0.5 mm (< 30 yaş erkeklerde ≥ 1 mm ST segment elevasyonu)

Yeni geliştiği düşünülen veya daha önceden bilinmeyen sol dal bloğunun (LBBB) iskemik

semptomlar varlığında erken invaziv girişim endikasyonu olduğu ESC 2016 ısrarcı ST segment elevasyonu ile başvuran akut miyokard infarktüsü kılavuzunda kabul edilmiştir. EKG’de LBBB bulunan hastalarda AMI kriterleri açısından Sgarbossa kriterleri tanımlanmıştır (Apple, 1999). Yüksek spesifitesi, düşük sensitivitesi mevcuttur. Bu kriterler şunlardır:

- R dominant derivasyonlarda >1mm ST segment elevasyonu; 5 puan
- V1-3 derivasyonlarda >1mm ST segment depresyonu; 3 puan
- S dominant derivasyonlarda >5mm ST segment elevasyonu; 2 puan

3 puan ve üzeri %90 spesifite ile tanı koyar.

Akut miyokard infarktüsü EKG bulgularına göre lokalize edilebilir. EKG’deki ST elevasyonunun derivasyonlara göre infarktüs lokalizasyonu Tablo-4’ de gösterilmiştir.

Tablo-4: EKG Bulgularına Göre MI Lokalizasyonu

| İnfarktüs Lokalizasyonu | Primer EKG Değişikliği Olan Derivasyonlar |
|--------------------------------|--|
| Anterior | V3-V4 |
| Septal | V1-V2 |
| Anteroseptal | V1-V4 |
| Lateral | DI-aVL + V6 |
| Yüksek Lateral | DI-aVL |
| Anterolateral | DI-aVL + V3-V6 |
| Yaygın Anterior | DI-aVL + V1-V6 |

| | |
|-------------------------|-----------------------------|
| İnferior | II-III-aVF |
| İnferolateral | II-III-aVF + V5-V6 + DI-AvI |
| İnferoseptal | II-III-aVF + V1-V3 |
| Anteroinferior (Apikal) | II-III-aVF + V1-V4 |
| Sağ | V3R, V4R |
| Posterior | V7, V8, V9 |

2.4.4. Laboratuvar

Günümüzde akut miyokard infarktüsü tanısında laktat dehidrogenaz/LDH, kreatin kinaz/CK ve aktivite kreatin kinaz-MB/CK-MB gibi geleneksel ölçümlerin yerine, daha duyarlı ve özgül olan troponin T/TnT, troponin I/TnI, kütle CK-MB gibi enzimler kullanılmaktadır.

Bunların kanda yüksek saptanması tanısal açıdan önem arz etmektedir ancak kalp dışı dokularda ve sekonder miyokard iskemisi yapan durumlarda da yükselebileceği akılda tutulmalıdır.

Bu belirteçlerin kanda yükseliş ve normale dönme zamanları Tablo-5’de gösterilmiştir (JE Adams et al, 1990).

Tablo-5: STEMI’ de Moleküler Biyobelirteç Zamanları (JE Adams et al, 1990)

| Belirteç | İlk yükseliş için zaman aralığı (s) | Pik artış için ortalama zaman (reperfüzyon) | Normale dönme saati |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------|
|----------|-------------------------------------|---|---------------------|

| | | yokken) (s) | |
|----------------------------|------|-------------|-----------|
| CK-MB | 3-12 | 24 | 48-72 s |
| Troponin-I | 3-12 | 24 | 5-10 gün |
| Troponin-T | 3-12 | 12-48 | 5-14 gün |
| Miyoglobin | 1-4 | 12 | 24 s |
| Laktat dehidrogenaz | 10 | 24-48 | 10-14 gün |

2.4.4.1. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Sitoplazma kaynaklı bir enzim olup, iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve kan hücrelerinde yüksek aktiviteye sahiptir. Beş adet izoformu mevcuttur. LDH-1 kalpte baskın olan izoformudur. MI başlangıcından itibaren 8. Saatte yükselmeye başlar ve 3-6 günler arasında pik yapar. 1-2 hafta yüksek kalır. Günümüzde kullanım amacı geç başvuran hastalarda diğer belirteçler normale dönmüş ise eğer akut, subakut ayırımı yapmaktır (Cengel and Tavil, 2004). LDH-1/LDH-2 >1 olması MI için duyarlı ve özgüdür. Kan örneği alınırken dikkatli olunmalıdır, hemoliz LDH-1 aktivitesini artırır.

2.4.4.2. Kreatinin Kinaz ve İzoformları

Kreatinin Kinaz (CK) yüksek enerjili fosfatların adenozin trifosfat (ATP)'tan kreatine transferini sağlayan bir enzimdir. Sitoplazmada bulunur. 3 izoformu bulunur. CK-MM tüm dokularda bulunan dominant formudur. CK-BB beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde bulunur. CK-MB kalp, iskelet kası ve az miktarda ince barsak, diyafram, uterus, dil ve prostatta bulunur. Kalpte baskın formu CK-BB'dir ancak spesifik olan izoformu CK-

MB'dir. MI sonrası 3-12 saate yükselir, 24 saatte pik yapar ve 2-3 günde normale döner. Erken reperfüzyon "wash-out" fenomenine neden olarak erken ve yüksek konsantrasyonda pik yapmasına sebep olur (Apple et al. 1995, AS 2011). Herhangi nedenli bir miyokard hasarı CK-MB'de artışla sonuçlanır. MI dışında kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar ve miyokardit bu artışa neden olabilir. İskelet kası hasarında artış izlenebilir. Böbrek yetmezliği ve hipotiroidizm ise klirensinin bozularak yalancı pozitif saptandığı durumlardır.

Total CK ve CK-MB seviyeleri infarktüs büyüklüğü ile koreledir ve prognozun tayininde kullanılabilir.

2.4.4.3. Miyogloblin

Nekroz başlangıcı ile birlikte ilk 1-4 saatte yükselmeye başlar. 24 saat serumda yüksek kalır. Düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Miyokard için spesifik olmadığı gibi kaslarla ilgili majör ve minör her türlü travmada yükselebilir. Bu nedenden dolayı akut miyokard infarktüsünde kullanımı oldukça kısıtlıdır. Özgüllüğü olmadığı için klinikte esas önemi pozitif prediktif değerinden çok negatif prediktif değerinin olmasıdır.

2.4.4.4 Troponinler (Tn)

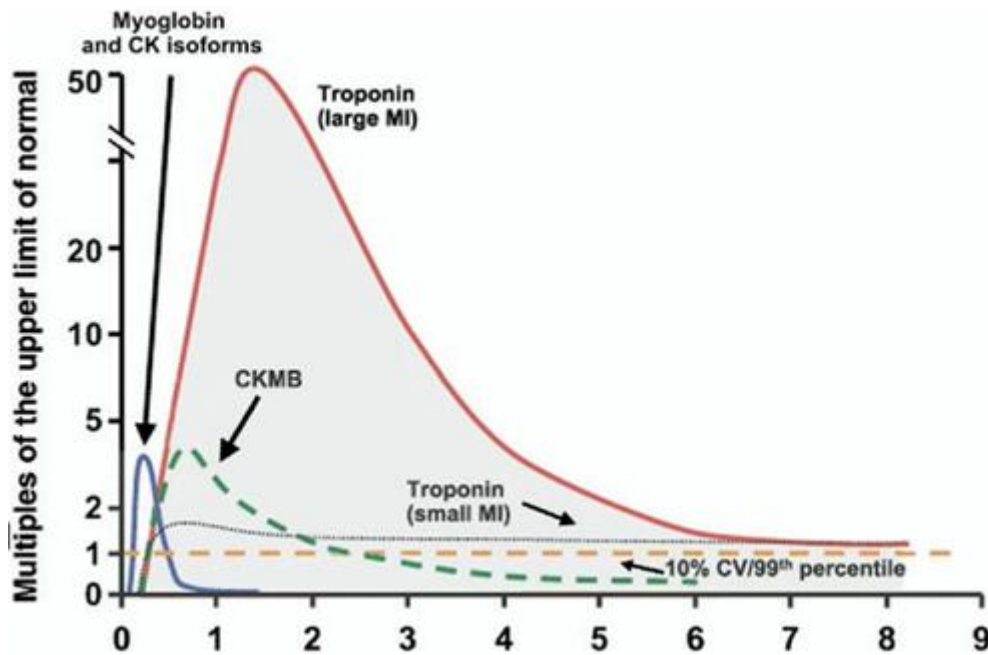
Troponin çizgili kas (iskelet ve kalp kası) kasılması için gerekli sarkomerik kalsiyum düzenleyicisidir (Gomes et al, 2002). Aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimde önemli rol oynarlar. Kalp kası hasarının duyarlı ve özgül belirteçleridir. Kalp ve iskelet kasında kasılmada anahtar rol oynayan aktin filamenti 3 komponentten oluşur. Bunlar F-aktin, tropomiyozin ve troponin molekülleridir. Tropomiyozin istirahat halinde F-aktin zincirlerinin aktif bölgelerini örterek aktin ve miyozin arasında kontraksiyona neden olan etkileşimi engeller. Troponin kompleksi ise 3 molekülden oluşur. Bunlar:

- Troponin-I (TnI); Aktine bağlanarak aktin ve miyozin etkileşimini inhibe eder.
- Troponin-T (TnT); Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.
- Troponin-C (TnC); Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

Kalp dokusunda daha yüksek düzeyde bulunurlar, sağlıklı kişilerde dolaşım düzeyleri düşük konsantrasyondadır. Bu nedenle klinik sensitiveleri yüksektir (Wu 2011, Antman et al, 1998). TnT ve TnI hem kalp hem de iskelet kasında bulunur. Farklı genler tarafından kodlanması nedeniyle farklı türden antikorlar oluşturulabilmiştir. Buda kalbe spesifik cTnT ve cTnI ölçülebilmesine olanak sağlamıştır. Spesifitelerinin yüksek olması ise bu iki kalbe spesifik izoformdan kaynaklanmaktadır. Akut miyokard infarktüsü sonrası ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar. 24 saatte pik yapar ve 7-14 günde normale döner (Collinson et al, 2001). CK-MB'nin aksine iskelet kas hastalıkları ve travmadan etkilenmezler. Renal yetmezlik hastalarında cTnT yüksek saptanabilir ancak cTnI bu durumdan daha az etkilenir (Bhayana et al, 1995).

Miyokardit, pulmoner emboli, sepsis, septik şok, böbrek yetmezliği, inme, konjestif kalp yetmezliği, siroz ve hipotiroidi de troponin düzeylerinde yükselme izlenebilir.

Kardiyak biyobelirteçlerin yükselme ve pik yapmalarına yönelik süreler Şekil-2' deki grafikte gösterilmiştir (Murphy and Lloyd, 2007).

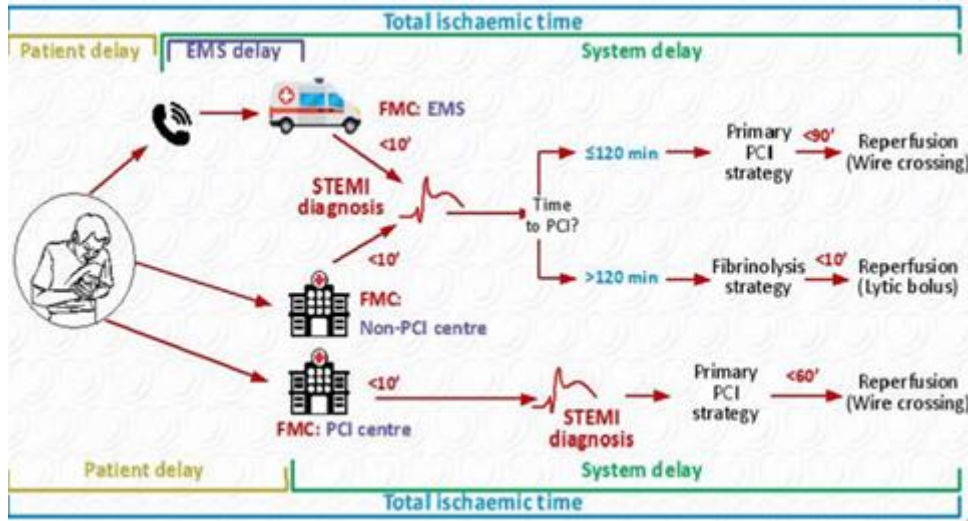


Şekil-2: Kardiyak biyobelirteçlerin yükselme ve pik yapma zamanları (Murphy and Lloyd,

2007)

2.4.5 Tedavi

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı sonrası tedavi basamaklarına ivedilikle başlanmalıdır. Optimal tedavi iskemik semptomların giderilmesi ve olası komplikasyonların önlenmesine yönelik olmalıdır. Tanı kesinleşince antitrombosit, antiiskemik, fibrinolitik tedavi veya koroner anjiyoplasti ve cerrahi tedaviye zaman kaybedilmeden başlanmalıdır. Tedavide ana hedef oklüde olan koroner arterde akımı yeniden sağlamaktır. Şekil-3’de STEMI hastalarında ilk tıbbi temastan reperfüzyona kadar geçen süre hedefleri ve stratejileri gösterilmiştir.



Şekil-3: İlk tıbbi temastan reperfüzyona kadar geçen süre hedefleri ve strateji seçimi (2017 ESC guidelines for the Management of AMI-STEMI, 2017)

Tedaviye başlama zamanı ile başarılı reperfüzyon tedavisi kurtarılan miyokard doku büyüklüğü ile yakından ilişkilidir (Trialists, 1994). Semptomun başlaması ile reperfüzyon arasındaki süre ne kadar uzarsa mortalitede de o kadar artmaktadır (De Luca et al, 2003).

Uzayan her yarım saat yıllık mortalitede %8'lik rölatif bir artışa neden olmaktadır (De Luca et al, 2004).

İlk safhada ağrının giderilmesi, anksiyetenin azaltılması, miyokard iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltacaktır. Ağrının giderilmesi için intravenöz (IV) opioidler kullanılır. Bunlardan en sık kullanılanı morfin olup, 4-8 mg olarak uygulanır. En sık yan etkisi bulantı ve kusmadır. Antiemetiklerle beraber kullanılması ile bu yan etki den kaçınılabılır. En ciddi yan etkisi ise solunumun baskılanmasıdır. Solunumun baskılanması durumunda ventilasyon desteği gerekebilir. 2017 ESC STEMI kılavuzuna göre güncel olarak artık rutin oksijen tedavisi önerilmemektedir. Oksijen satürasyonu <%90 veya parsiyel oksijen basıncı <60 mmHg olan hastalara oksijen desteği verilmesi önerilmektedir.

Semptomların başlamasından 12 saat içinde tanısı konulan hastalarda 120 dakikadan az bir sürede PKG yapılan bir merkeze yönlendirilmesi mümkünse hasta nakledilir. Kapı tel zamanı 120 dakikadan fazla olacaksa fibrinolitik tedavi verilmesi planlanır ve 10 dakika içinde bolusu yapılır. Semptom başlangıcından 12-48 saat içerisinde başvuran hastalarda semptomlar devam ediyor, hemodinamik instabilite veya aritmi durumlarından birisi mevcut ise PKG açısından değerlendirilmelidir. Asemptomatik hastalarda ESC kılavuz önerisine göre IIa endikasyon ile PKG yapılabilir. Semptom başlangıcı üzerinden 48 saatten fazla süre geçmiş ise ve hasta asemptomatik, hemodinamik açıdan stabil ve aritmi yok ise PKG ESC'ye göre sınıf III öneri sınıfı ile önerilmez. Semptomları devam eden, hemodinamik instabilitesi bulunan ve aritmisi olan hastalara süreden bağımsız PKG yapılmalıdır.

2.4.5.1. Primer Perkütan Koroner Girişim (PKG)

STEMI hasta gurubunda primer PKG ilk defa 1982 yılında uygulanmıştır. 1986 yılında ise PUEL ve arkadaşları tarafından intrakoroner stent implantasyonu gerçekleştirilmiştir (Steg et al, 2003). 1990'lı yılların başında stentlerin uygun implantasyonu ve ikili anti trombosit tedavi stratejisinin geliştirilmesi sayesinde stent trombozu sorununun önemli oranda çözülmesiyle birlikte trombolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalar yapılmış ve trombolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır. STEMI da uygulanan PKG işlemleri 3'e ayrılabilir. Bunlar; primer (birincil) PKG, farmakolojik reperfüzyon ile birlikte uygulanan kolaylaştırılmış PKG, ve farmakolojik reperfüzyon başarısız olduğunda

uygulanan kurtarıcı PKG'dir. Primer PKG eş zamanlı veya öncesinde fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent implantasyonu işlemidir. Primer PKG işlemi tecrübeli kardiyologların sürekli bulunduğu yerleşik kardiyoloji programı olan hastanelerde yapılmalıdır.

Trombolitik tedavide olduğu gibi primer PKG'de de semptomların başlangıcı ile reperfüzyon arasında geçen süre kardiyak sonuçlar için en önemli kriterdir. Primer PKG ile mekanik olarak sağlanan perfüzyonda İRA açıklığı oranı fibrinolitik tedaviye göre daha fazladır. Ayrıca fibrinolitik tedavi sonrası görülen ve oldukça mortal seyreden intrakranial kanamadan da kaçınılmış olur. Ancak bu tedavi yöntemindeki en önemli sorun primer PKG yapan bir merkeze ulaşım için geçen süredir. CAPTIM ve PRAGUE-2 çalışmalarında görüldüğü üzere ilk 3 saat içerisinde iki tedavi stratejisinin de mortaliteyi azaltmadaki etkisi benzer saptanmıştır (Widimsky et al. 2003, örg Hausleiter et al. 2003). Ancak 3 saat üzerinde ise primer PKG lehine olumlu fark saptanmıştır (Collaborators, 2003). Benzer bulgular PCAT meta analizi (Wienbergen et al, 2001), MITRA ve MIR kayıtlarında da bulunmuştur (Keeley et al, 2003). 23 çalışmanın meta analizinde primer PKG'de inme fibrinolitik tedaviye göre anlamlı olarak azalmıştır (Wu et al, 2002).

Yüksek riskli hastalarda primer PKG ön planda tutulmalıdır. NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) çalışmasında yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde Killip sınıf II ve üstündeki hastalarda primer PKG ile trombolitik tedaviye göre, ölüm ve istenmeyen kardiyovasküler olaylarda anlamlı derecede azalma saptanmıştır (Huynh et al, 2009). Bu etkiler uzun dönem takiplerde de incelenmiş olup 30 günden sonra üstünlük azalarak devam etmiştir (Ziljstra et al. 1999, The PCAT investigators, 2003).

Şok hastalarında tercih edilen tedavi seçeneği primer PKG'dir (Hochman et al, 1999). Kardiyojenik şok hastalarının incelendiği SHOCK çalışmasında erken dönemde yapılan PKG sonucunda mortalitede medikal tedavi veya geç revaskülarizasyon uygulanan hasta koluna göre anlamlı derecede azalma saptanmıştır (Investigators, 1993).

2.4.5.2.Trombolitik Tedavi

Erken dönemde uygulanan trombolitik tedavinin yararı ilk kez 1986'da ortaya konmuştur

(Bonney et al, 2009). Yapılan birçok çalışmada trombolitik tedavinin başarısı gösterilmiştir. Ancak trombolitik tedavi uygulanan hastalarda damar açıklığının idamesi %50-60 hastada mümkün olabilmektedir. Ek olarak, %10-20 hastada reoklüzyon, %1-2 hastada ise hemorajik inme gelişmektedir. Ağrı başlangıcından sonraki ilk 3 saat trombolitik tedavinin en etkili olduğu dönemdir. İlk 3 saatten sonraki dönemde hem etkinliği azalmakta hemde komplikasyon oranı artmaktadır. Semptom başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde uygulandığında faydasının olduğu ve ne kadar erken uygulanırsa bu faydanın arttığı gösterilmiştir (Sgarbossa et al. 1996, Baigent et al. 1988, Weaver et al. 1993). Trombolitik tedavinin ilk 2 saatte uygulanması ise mortalitede belirgin azalma sağlar. STEMI ile başvuran, semptomları 12 saatten kısa süredir devam eden ve primer PKG olan bir merkeze sevk için 120 dakikadan daha fazla süre gerekli olan hastalara trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Trombolitik tedavi kararı alınan bir hastaya ilk 10 dakika içinde tedavi başlanmalıdır (2017 ESC guidelines for the Management of AMI-STEMI, 2017).

Dünya çapında en yaygın kullanılan trombolitik ajan fibrin nonspesifik olan streptokinazdır. Dolaşımdaki plazminojeni aktive ederek sistemik litik etki gösterir. Allerjik reaksiyonlar ve Bezold-Jarish reaksiyonu sıktır. 90. dakikada damar açıklık oranı %50'dir. Alteplaz/t-PA, reteplaz/r-PA ve tenekteplaz/TNK-tPA fibrin spesifik ajanlardır. Sistemik litik duruma neden olmamakla birlikte reteplaz fibrinojenin tükenmesine neden olur. Allerjik reaksiyon yapmazlar. 90. dakikada damar açıklık oranları %80'dir. Streptokinaza göre mortalite oranları daha düşüktür. Ancak intrakraniyal kanamada hafif bir artışa neden olurlar (Sade ve Oto, 2004).

Fibrinolitik ajanların verilmiş süresi ve dozları Tablo-6'da gösterilmiştir.

Fibrinolitik tedavinin mutlak ve rölatif kontrendikasyonları mevcuttur. Mutlak kontrendikasyonlar; herhangi bir zamanda hemorajik inme veya intrakranial kanama öyküsü, son 6 ay içinde iskemik inme, merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazmi veya arteriyovenöz malformasyon, yakın zamanlı majör travma/cerrahi/ kafa yaralanması (son bir ay içinde), son bir ay içinde gastrointestinal kanama, bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon hariç), aort diseksiyonu ve son 24 saat içerisinde yapılmış bası uygulanamayan ponksiyondur. Rölatif kontrendikasyonları ise; son 6 ay içinde geçici iskemik atak, oral antikoagülan tedavi, gebe veya postpartum 1 hafta içinde olma, dirençli

hipertansiyon (SKB >180 mmHg ve/veya DKB >110 mmHg), ilerlemiş karaciğer hastalığı, enfektif endokardit, aktif peptik ülser ve uzamış veya travmatik resüsitasyondur.



Tablo-6: Fibrinolitik ajanların dozları ve veriliş süreleri

| İlaç | Tedavi uygulama |
|--------------|--|
| Streptokinaz | 30-60 dk içinde IV 1.5 milyon ünite |
| Alteplaz | 15 mg IV bolus 30 dk içinde 0.75mg/kg IV (50 mg'a kadar) 60 dk içinde 0.5mg/kg IV (35 mg'a kadar) infüzyon |
| Retep plaz | 30 dk arayla uygulanan 10 ünite + 10 ünite IV bolus |

Tenekteplaz

Tek IV bolus

<60 kg ise 30mg (6000 IU)

60 ila <70 kg ise 35mg (7000 IU)

70 ila <80 kg ise 40mg (8000 IU)

80 ila <90 kg ise 45mg (9000 IU)

≥90 kg ise 50mg (10000 IU)

≥ 75 yaş hastalarda yarı doza düşürülmesi önerilir.

2.4.5.3. Kurtarıcı Perkütan Koroner Girişim

Başarılı bir trombolitik tedavi sonrası hastalara 2-24 saat içinde koroner anjiyografi yapılmalıdır (2017 ESC guidelines for the Management of AMI-STEMI, 2017). Ancak %35 hastada trombolitik tedavi başarılı olmaz ve kurtarıcı PKG gerekir (Baigent et al. 1988, Della et al. 1990). Kurtarıcı PKG fibrinolitik tedavi sonrası koroner arter tıkanıklığının devam etmesi halinde yapılan PKG olarak tanımlanır. Trombolitik tedavi başarısızlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Kalp yetmezliği, tekrarlayan iskemi ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu görülür (Sutton et al. 2004, Meyer et al. 1982). Tekrar trombolitik verilince ise kanama riski belirgin olarak artar (Ellis et al, 1994).

ESC 2017 STEMI kılavuzuna göre 60-90. dakikada ST rezolüsyonu <%50 olur ise kurtarıcı PKG önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi başarısızlığı durumunda yapılan kurtarıcı PKG ile mortalite ve LV fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır (Gershlick et al, 2005).

2.4.6 Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi

2.4.6.1 Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz (TIMI) Sınıflaması

Reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi amacıyla koroner akım tanımlaması yapılmıştır.

Bu tanımlama miyokard infarktüsünde tromboliz (TIMI) olup Tablo-7' de gösterilmiştir.

Tablo-7: TIMI Sınıflaması

| | |
|--------|--|
| TIMI 0 | Lezyon sonrasında kontrast madde geçişi hiç yoktur |
| TIMI 1 | Lezyon sonrasında kontrast madde geçer, fakat distal koroner yatak tam olarak dolmaz |
| TIMI 2 | Lezyon sonrası distal koroner yatak dolar ancak gecikmeli olarak dolar |
| TIMI 3 | Lezyon sonrası normal koroner akım mevcuttur |

Gusto-1 çalışmasında trombolitik tedavi ile 90.dakikadaki arter açıklığı TIMI akım skorlamasına göre bakıldığında 30 günlük mortalite TIMI 0-1 olanlarda %8.6 iken, TIMI 3 olanlarda %4 olarak bulunmuştur (Anderson et al, 1996).

2.4.6.2 İnfarkt İlişkili Arter Açıklığı ve Tanımı

Akut koroner sendromdan sorumlu tıkalı ya da daralmış olan koroner artere infarkt ilişkili arter (İRA) denir. İRA açıklığının iyi klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. PAMI çalışmasında TIMI-3 akımla başvuran hastalarda iyi sol ventrikül işlevleri, azalmış kardiyovasküler olay sıklığı, orta ve uzun vadede azalmış mortalite ile uyumlu bulunmuştur (Stone et al, 2001).

2.5. ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (NSTEMI)

2.5.1. Anamnez

NSTEMI'nin tipik klinik belirtisi; retrosternal veya sol prekordiyal yerleşimli, yanma, sıkıştırma, baskı tarzında, sol kola, çeneye, sırtta yayılım gösterebilen, bazen nefes darlığı, terleme, başdönmesi, çarpıntı, bulantı ve kusma yakınmalarının eşlik ettiği ve 15-20 dakika süren ve nitrata cevap verebilen bir ağrı tipindedir.

Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir (Canto et al, 2002). Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi, bazen plöretik bir ağrıya benzeyen göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (>75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demans olan kişilerde gözlenmektedir (Canto et al. 2002, Culic et al. 2002). Anjinal yakınmaları olmayan veya atipik semptomları olan AKS olgularına tahmin edilenden daha yüksek oranda rastlanılmaktadır (Canto et al, 2000).

2.5.2. Fizik muayene

Fizik muayene genellikle normaldir. AKS'yi taklit edebilecek diğer tanıları ekarte etmek (örn. akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit), risk sınıflaması yapmak, gelişen kalp yetmezliğinin tanısını koymak amacıyla fizik muayene yapılması çok önemlidir.

2.5.3. Elektrokardiyografi

AKS kliniği ile başvuran olgularda ilk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) elektrokardiyogram (EKG) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır (Diercks et al, 2006). NSTEMI'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (Savonitto et al. 1999, Thygesen et al. 2007). Miyokard enfarktüsünün erken evrelerinde sivrileşmiş hiperakut T dalgaları tek bulgu olabilir. Israrcı ST-yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren STEMI'yi düşündürür. İlk çekilen EKG normale veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir EKG kaydının varlığı özellikle sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak patoloji veya eski bir miyokard infarktüsü varlığında değer taşıyabilir (Fesmire et al, 1998). Sol dal

bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yokluğunda yeni horizontal veya downsloping tarzda 0.5 mm'den fazla ST depresyonu ve/veya 1 mm'den fazla T dalga negatifliği NSTEMI'de kabul gören EKG anormallikleridir (Savonitto et al, 1999). ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü iskeminin yaygınlığı ve prognoz ile ilgili bilgi verebilir (Cannon et al, 2004). Aynı yüzeyi gösteren iki ve daha fazla derivasyonda 0,5 mm'den fazla ST segment depresyonu klinikle uyumlu ise AKS'yi göstermede yüksek değer taşır ve prognoz ile ilişkilidir (Thygesen et al, 2007). 2 mm'den fazla ST depresyonu yaklaşık 6 kat artmış mortalite riski ile ilişkilidir (Holmvang et al, 2003). Anterior göğüs derivasyonlarda derin, simetrik T dalga negatifliği sıklıkla proksimal sol ön inen arterdeki (LAD) önemli darlıkla birliktelik gösterir (Hyde et al. 1999, Kaul et al. 2001).

EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3. 6. 9. ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Tamamen normal bir EKG'nin NSTEMI olasılığını ekarte etmediği bilinmelidir. Yapılan çalışmalar normal EKG nedeniyle acil ünitelerinden taburcu edilen olguların %5'ine sonradan akut miyokard infarktüsü (AMI) veya USAP tanısının konduğunu göstermiştir (Rouan et al, 1989). Yine yapılan bir çalışmada, AMI hastalarında ilk alınan EKG'nin hastaların %45'inde tanısız olmadığı ve yine hastaların %20'nde normal olduğu saptanmıştır (Fesmire et al, 1998).

2.5.4. Görüntüleme

2.5.4.1. İnvaziv Olmayan Görüntüleme Teknikleri

Ulaşılabilirliği kolay olması nedeniyle AKS'de ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. Tecrübeli kişiler tarafından bakıldığında iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Pulmoner emboli, aort diseksiyonu, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikard efüzyonu gibi ayıncı tanılar da tanımlanabilir (Cheitlin et al , 2003).

Stres testinin kararsız anginası olan hastalarda yapılmasının kontrendike olduğu

düşünülmektedir. Bunun nedeni anstabil plak varlığında artmış kardiyak yük ile birlikte akut oklüzyon riskinin ortaya çıkmasıdır. Buna rağmen düşük ve orta riskli olan hastalardan en az 12-24 saat boyunca göğüs ağrısı ve kalp yetersizliği semptomları olmayanlarda stres testi güvenle yapılabilir. Egzersiz yapamayacak durumda olan hastalara farmakolojik stres testi yapılması düşünülebilir. Farmakolojik stres testi dobutamin veya bir vazodilatör olan adenosin veya regadenoson ile yapılabilir (Manual of Cardiovascular Medicine, Brian P. Griffin, 4.edition, 2013).

Günümüzde iskeminin belirlenmesi için multidedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı yaygın olarak kullanılmamakla birlikte bu cihaz koroner anatominin doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda tarama testi olarak kullanılmış ve normal olması halinde yüksek negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar bildirilmiştir (Hoffmann et al. 2009, Rubinshtein et al. 2007, Meijboom et al. 2007, Hollander et al. 2009, Chang et al. 2008). Bu sonuçla koroner BT anjiyografi göğüs ağrısının AKS ve diğer nedenlerinin ayırımında yardımcı olabilir.

2.5.4.2. İnvaziv Görüntüleme (Koroner Anjiyografi)

Koroner anjiyografi, KAH'nın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. Hastaya ait EKG bulguları ve ekokardiyografide görülen bölgesel kalp duvarı hareket anormallikleri eklendiğinde koroner anjiyografi bulguları sıklıkla suçlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır.

2.5.5. Ayırıcı Tanılar

Birçok kalp veya kalp dışı rahatsızlık NSTEMI'yi taklit edebilmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı (örn: aort darlığı veya aort yetersizliği) gibi altta yatan kronik patolojiler tipik NSTEMI semptomları, yükselmiş kardiyak biyobelirteçler ve EKG değişiklikleriyle ilişkili olabilmektedir (Hasdai et al, 2003). Farklı etiyolojilere sahip miyokardit, perikardit veya miyoperikardit NSTEMI'nin tipik anjinasını andıran göğüs ağrısı ve kardiyak biyobelirteçlerde artış, EKG değişiklikleri ve kalp duvarı hareket bozukluklarıyla birlikte olabilmektedir. Gribal enfeksiyona benzer ateşli bir rahatsızlık

yukarıda belirtilen patolojilerden önce ortaya çıkar veya bunlara eşlik eder.

Yaşamı tehdit edici kalp dışı rahatsızlıklar da dışlanmalıdır. Bu rahatsızlıklar arasında bulunan akciğer embolisine nefes darlığı, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve NSTEMI'da görülen kardiyak belirteçlerde yükselmeler eşlik edebilmektedir. D-dimer, ekokardiyografi ve BT tercih edilen tanısal testlerdir. Alternatif bir görüntüleme tekniği olarak pulmoner arterin MRG anjiyografisi çekilebilir. Önemli bir ayıncı tanı olarak aort diseksiyonu da göz önüne alınabilir. Diseksiyon koroner arteri de içine aldığı anda aort diseksiyonunun bir komplikasyonu olarak NSTEMI oluşabilir. Ayrıca, inmeye de EKG değişiklikleri, kalp duvarı hareket anormallikleri ve kardiyak belirteç düzeylerindeki artış eşlik edebilir.

2.5.6. Prognozun Değerlendirilmesi

NSTEMI, uzun ve kısa vadede iskemik olayların yinelenmesine, ölüm veya miyokard infarktüsüne yol açabilen başka komplikasyonlara zemin hazırlayan kararsız bir koroner problemdir. İlk saatlerde NSTEMI geniş bir risk spektrumuna sahip olduğu ve özellikle ilk saatlerde risk yüksek olduğundan ilk başvurudan hemen sonra dikkatli bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi hastaneden çıkana kadar süregelen ve her an tedavi stratejisini değiştirebilen bir süreçtir. Koroner bakım üniteleri AKS hastalarının takip ve tedavisinde bulunması gereken ünitelerdir (Hasin et al, 2005).

İleri yaş, DM varlığı, kronik böbrek hastalığı gibi genel risk faktörlerine ek olarak hastaneye başvuruda taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetmezliği varlığı kötü prognozu gösterir ve hızlı tanı ve tedavi gerektirir (Granger et al, 2003). Natriüretik peptitlerden BNP veya NT-proBNP yüksek derecede duyarlı olup sol ventrikül işlev bozukluğunun saptanması için oldukça özgül belirteçlerdir. Retrospektif veriler NSTEMI'de BNP veya NTproBNP düzeyleri yükselmiş hastalarda troponin ölçümlerinden bağımsız olarak ölüm oranlarının üç veya beş kat arttığını göstermiştir (Thygesen et al, 2011).

Klinik karar verme süreci için riskin sayısal değerlendirilmesi yararlıdır. İskemi ve kanama risklerini değerlendirme amacıyla farklı sonuçlar ve zaman dilimleri için birkaç skor geliştirilmiştir. Klinik uygulamada basit risk skorları daha uygun ve tercih edilebilir parametrelerdir.

Kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (Akut Koroner Olayların Global Kayıtları) (Fox et al, 2006) ve TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) (Miyokard infarktüsünde tromboliz) (Antman et al, 2000) risk skorları kullanılmaktadır. Popülasyonlar, sonuçlar, zaman dilimleri ve yine başlangıçtaki karakteristik özellikler, hasta öyküsü, klinik veya hemodinamik belirtiler, EKG, laboratuvar ölçümleri ve tedaviler göz önüne alınarak belirlenen öngördürücü faktörler açısından bazı farklılıklar mevcuttur. Doğrudan karşılaştırmalara dayanan (de Araujo et al. 2005, Aragam et al. 2009) GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır (Şekil-4, Tablo-8). TIMI risk skorunun (Tablo-9, Şekil-5) (bir ek skorlama sistemindeki yalnızca 6 değişkeni kullanarak) kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür (Aragam et al, 2009). Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasında yatmaktadır (Khot et al, 2003)

| GRACE RİSK SKORU(puan) | | |
|--|---|---|
| YAŞ(yıl) <40= 0 40-49= 18 50-59= 36 60-69= 55 70-79= 73 ≥80= 91 | SİSTOLİK KB(mmHg) <80= 63 80-99= 58 110-119= 47 120-139= 37 140-159= 26 160-199= 11 ≥200= 0 | KİLLİP SINIF Clas I = 0 Clas II = 21 Clas III= 43 Clas IV= 64 KARDİYAK ARREST=43 |
| KALP HIZI(dk) <70= 0 70-89= 7 90-109= 13 110-149= 123 150-199= 36 ≥200= 0 | KREATİNİN(mg/dl) 0-0.39= 2 0.4-0.79= 5 0.8-1.19= 8 1.2-1.59= 11 1.6-1.99= 14 2-3.99= 23 ≥4= 31 | KARDİYAK ENZİMLERDE ARTIŞ=15 ST SEGMENT DEĞİŞİKLİĞİ=30 |

Şekil-4 : GRACE Risk Skoru

Tablo-8: Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastanede ve 6. aylarda ölüm oranları

| Risk kategorisi (üçte birlik dilim) | GRACE risk skoru | Hastanede mortalite (%) |
|--|-------------------------|--|
| Düşük | ≤ 108 | <1 |
| Orta | 109-140 | 1-3 |
| Yüksek | >140 | >3 |
| Risk kategorisi (üçte birlik dilim) | GRACE risk skoru | Hastaneden çıkıştan itibaren 6.aya kadar olan mortalite (%) |

| | | |
|--------|-----------|-------|
| Düşük | ≤ 88 | < 3 |
| Orta | 89-118 | 3-8 |
| Yüksek | > 118 | > 8 |



Tablo-9: TIMI Risk Skorlaması

TIMI Risk Skorlaması Kriterleri

| Puan | Kriter |
|------|--|
| 1 | Yaş > 65 |
| 1 | 3 veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörünün olması |
| 1 | Koroner arterlerde %50 ve üzeri daralma ile seyreden koroner arter hastalığı |
| 1 | EKG’de ST segment değişikliği olması |
| 1 | Son 24 saat içinde ikiden fazla anjina atağının |

| | |
|---|---|
| | varlığı |
| 1 | Son bir hafta içinde aspirin kullanılması |
| 1 | Artmış serum kardiyak biyobelirteçleri |

| NSTEAKS de TIMI risk skorlaması | |
|---------------------------------|---|
| TIMI risk skoru | 14. günde ölüm, yeni yada tekrarlayan MI, acil revaskülarizasyon gerektiren şiddetli, tekrarlayan iskemi(%) |
| 0-1 | 4,7 |
| 2 | 8,3 |
| 3 | 13,2 |
| 4 | 19,9 |
| 5 | 26,2 |
| 6-7 | 40,9 |

Şekil-5: TIMI Risk Skorlarına Göre İstenmeyen Olayların Görülme Sıklığı

2.5.7. Tedavi

2.5.7.1. Antiiskemik İlaçlar

Antiiskemik ilaçlar ya miyokardın oksijen talebini (kalp hızını, kan basıncını, önyükü düşürerek veya miyokardın kasılma yetisini zayıflatarak) azaltmakta ya da (koroner vazodilatasyonu tetikleyerek) miyokarda giden oksijen miktarını artırmaktadır.

2.5.7.2. Betablokerler

Beta blokerler miyokardın oksijen gereksinimini ve kalbin iş yükünü azaltır. Sağkalımı iyileştirir, infarkt büyüklüğünü, ventriküler aritmileri ve tekrarlayan iskemiye azaltır (Krumholz et al, 1998). 2001-2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki NSTEMI/kararsız anjina hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE (Kararsız Anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması) kayıtlarında, beta bloker tedavisi alan hastaların

hastanede ölüm oranları %34 oranında azalmıştı (%6,9'dan, %3,9'a P<0.001) (Miller et al, 2007).

2.5.7.3. Nitratlar

Nitratların temel etkileri damar düz kasını gevşeterek ven, arter ve arteriyol üzerinde dilatasyondur. Endotelden bağımsız olarak koroner (normal ve aterosklerotik) ve periferik damarlarda vazodilatasyon yapar. Venodilatasyon etkisi ile preload'u düşürerek miyokardın duvar stresini ve oksijen ihtiyacını azaltır. Yine doğrudan epikardiyal koroner arterleri ve arteriyolleri dilate ederek daha çok miktarda kanın iskemik alanlara sevkini sağlar. Aynı zamanda afterload'ı da azaltıcı etkileri vardır. AKS hastalarında göğüs ağrısının süresini, sıklığını ve tekrarını azalttığı bilinmektedir (Balbay ve ark, 2009).

Hastaneye kabulü gerektiren NSTEMI hastalarında semptomların azaltılması ve ST çökmesinin düzelmesi açısından intravenöz (IV) nitratlar dil altı nitratlardan daha etkilidir (Cotter et al, 1998). Yan etkiler oluşmadıkça (kayda değer baş ağrısı ve hipotansiyon) semptomlar (anjina ya da nefes darlığı) geçene kadar doz arttırımı yapılır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda nitratların mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group ISIS4. 1995, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3. 1994). Hipotansiyon ve 24 saat içinde fosfodiesteraz-5 inhibitörü (sildenafil, tadalafil veya vardenafil) kullanımı nitrat kullanımını için kontrendikasyonları oluşturmaktadır.

2.5.7.4. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri miyokardın oksijen gereksinimini azaltır, kan basıncını düşürür, koroner ve periferik vazodilatasyona neden olur. Beta blokerler için kontrendikasyonu bulunan ya da tam doz nitrat ve beta blokerlere rağmen sürekli veya tekrarlayan semptomları olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. AKS'li hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri mortaliteyi azaltmamaktadır (Yusuf ve ark. 1988, Hennekens et al. 1996).

2.5.7.5. Statinler

NSTEMI'li hastalara bazal LDL düzeyinden bağımsız olarak statin tedavisi başlanmalıdır. LDL düzeyleri <70 mg/dL ye düşürülmelidir ve mümkünse <55 mg/dL'ye düşürülmelidir.

KAH'da birincil ve ikincil korumada, 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. Statin tedavisine erken başlamak NSTEMI'li hastalarda da bazı yararlar sağlar. MIRACL çalışmasında 3086 NSTEMI hastası başvurudan sonraki 24-96 saat içinde atorvastatin ile tedavi edildiğinde 16 hafta içinde ölüm, ölümcül olmayan MI, kardiyak arrest ve tekrarlayan iskemide azalma görülmüştür. Bu etki temel olarak hospitalizasyon gerektiren tekrarlayan semptomatik iskemide azalmadan kaynaklanmaktadır. Statin tedavisinden elde edilen faydalar, pleotropik başka değişle lipid düşürücü etkinliğin dışında anti-inflamatuvar, antioksidan ve antitrombotik özelliklerinden de kaynaklanmaktadır.

2.5.7.6. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri(ACEİ'ler)

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), MI sonrası sol ventrikül sistolik işlevi azalmış (klinik olarak kalp yetersizliği ile birlikte veya değil) hastalarda remodelingi azaltma ve sağ kalımı iyileştirmede yararlıdır (Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. 1993, Pfeffer et al. 1992, Torp Pedersen and Kober.1999).

Son çalışmalarda anjiotensin II reseptör blokerlerinin sol ventrikül sistolik işlevi azalmış MI hastalarında kullanılabileceği gösterilmiştir (Dickstein and Kjekshus. 2002, Pfeffer et al. 2003). ACEİ'leri tolere edemeyen kalp yetersizliği semptomları (LVEF <%40) olan MI hastalarında hasta kabulden hemen sonra kontrendikasyon olmadığı müddetçe verilmelidir.

2.5.7.7. Aldosteron Reseptör Antagonistleri

Spirolakton (Pitt et al, 1999) ve Eplerenon (Pitt et al, 2003) MI sonrası kalp yetersizliği gelişen yada LVEF düşüklüğü (<%40) gelişmiş hastalarda verilebilen ajanlardır.

2.5.7.8. Antitrombositler İlaçlar

Hem akut iskemik komplikasyonlar hem de yinelenen aterotrombotik olayların gelişme riskini azaltmak amacıyla NSTEMI tanısı konduğunda mümkün olduğu kadar erkenden antitrombositer tedaviye başlanmalıdır. Trombositler üzerinde etkili her biri farklı etki mekanizması olan üç sınıf ilaç grubu vardır. Bunlar; asetil salisilik asit, P2Y12 inhibitörleri ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleridir.

Asetil salisilik asit, platelet siklooksijenaz enzimine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak tromboksan A2 sentezini ve böylece platelet agregasyonunu inhibe eder. Kararsız anjina ve NSTEMI hastalarında, aspirin ölüm ve tekrarlayan MI riskini %51 oranında azaltmaktadır (Lewis et al. 1983, Theroux et al. 1988, Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001).

Klopidogrel ve prasugrel platelet adenosin difosfat P2Y12 reseptörünü geri dönüşümsüz inhibe eden tienopiridinlerdir. Her ikisi de ön ilaçtır. Tikagrelor tienopiridin olmayan geri dönüşümlü P2Y12 reseptör antagonistidir. Ön ilaç değildir ve klopidogrel ve prasugrel gibi biyoaktivasyon gerektirmez.

PLATO (Trombosit inhibisyonu ve hasta sonuçları) çalışmasında hastalar klopidogrel veya tikagrelor alacak şekilde randomize edilmiştir. Toplamda 11067 hastaya kesin olarak NSTEMI veya kararsız anjina tanısı konmuştur. Primer bileşik etkinlik son noktasının (damar hastalıklarından ölüm, miyokard enfarktüsü veya inme) görülme sıklığı klopidogrel grubunda % 11.7 iken, tikagrelor grubunda % 9.8'e inmiştir. Önemli kanama oranları açısından klopidogrelle tikagrelor grupları arasında hiçbir anlamlı farklılık mevcut değildir (Wallentin et al, 2009).

İntravenöz yolla verilen GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri (absiksimab, eptifibatit ve tirofiban) trombosit kümeleşmesinin son ortak yolağını hedefler. Klinik kullanım için onaylanmış üç GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü farklı ilaç sınıflarına ait IV ilaçlardır. Absiksimab bir monoklonal antikor parçacığı, eptifibatit bir siklikpeptit ve tirofiban bir peptidomimetrik moleküldür.

2.5.7.9. Antikoagülan İlaçlar

Kararsız anjina/ST elevasyonsuz MI tedavisinde trombin oluşumunu ve/veya aktivitesini engelleyerek trombüle ilişkili olayları önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Bunlar:

- Standart (fraksiyone olmamış): heparin
- Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): enoksaparin
- Faktor-Xa inhibitörü: fondaparinux
- Direkt trombin inhibitörleri: hirudin, bivalirudin, argatroban.

2.6 SYNTAX SKORLAMA SİSTEMİ

Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler gözönünde bulundurularak hazırlanan SYNTAX I skorlama sistemi, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmaktadır (Sianos et al, 2005).

SYNTAX skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir Buna göre hangi hastaya PCI hangi hastaya KABG yapılmasına karar verilmesinde kılavuzluk eden bir skorlama sistemidir (<http://www.syntaxscore.com/>).

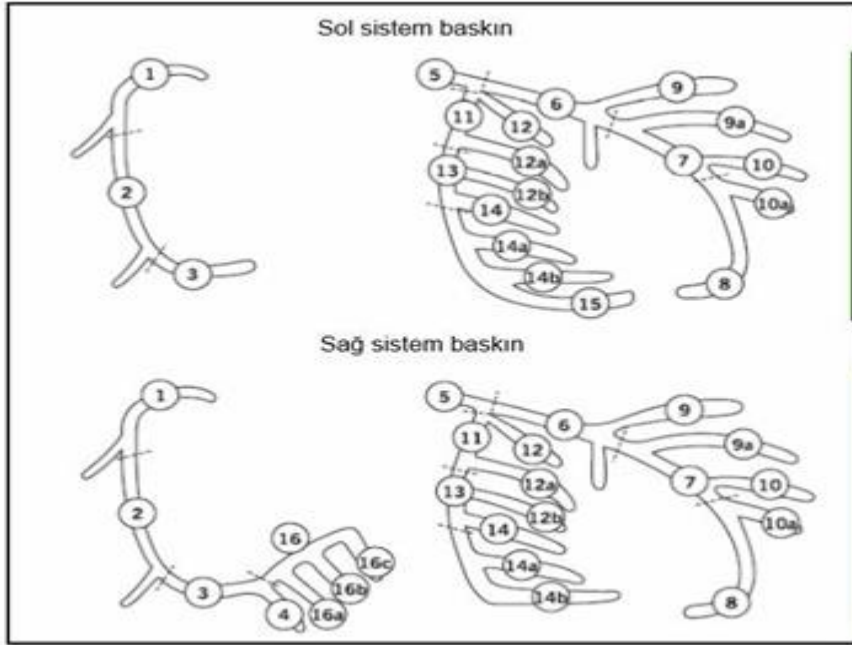
Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan “SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery” (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (Serruys et al, 1999). Bu çalışmada, tüm hastalar hiçbir dışlama kriteri olmadan çalışmaya alınmış, uygulanacak tedavi stratejisi kalp cerrahı ve kardiyoloji doktorları tarafından ortaklaşa belirlenmiş ve koroner arter hastalığının ciddiyeti her bir lezyonun özellikleri ayrı ayrı değerlendirilerek belirlenmiştir. SYNTAX skoru aşağıdaki değerlendirme ölçütleri temel alınarak hazırlanmıştır;

- AHA koroner damar segment sınıflama sisteminin, “Arterial Revascularization Therapies Study” (ARTS) çalışması için düzenlenmiş şekli
- Leaman skoru
- ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
- Tam tıkanıklık sınıflama sistemi

- Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi
- Uzman görüşleri

Tüm bu sınıflama sistemleri kendisine özgü fonksiyonel ve anatomik özellikleri belirlemek için kullanılmaktadır. SYNTAX skorlama sisteminde ise gerekli tüm bu değişkenler sınıflamaya dâhil edilerek kullanım alanı genişletilmiş ve daha doğru bilgiler elde edilmesi sağlanmıştır.

Koroner damar segmentlerinin tanımlanması: Koroner damar segmentleri AHA tarafından belirlenen (Austen et al, 1975), ARTS I ve ARTS II çalışmaları için yeniden düzenlenen şekliyle tanımlanmıştır (Serruys et al, 1999). Bu sistem ile koroner arter yatağı on altı segmente ayrılmış ve SYNTAX skorlama sistemine dahil edilmiştir.(Şekil-6)



Şekil-6: Koroner arter segmentleri

Leaman skoru: Lümen çapındaki daralmanın ciddiyeti ve bu darlığın olduğu segmentin

sol ventrikül miyokard dokusunun beslenmesine katkısı gözönüne alınarak belirlenir (Leaman et al, 1981). Sağ baskın bir sistemde, sol ventrikülün (LV) % 16' sını sağ koroner arter (RCA), % 56' sını sol ön inen koroner arter (LAD) ve % 28' ini sirkümfleks arter (Cx) beslemektedir. Sol baskın bir sistemde ise RCA sol ventrikülü beslemez, bu nedenle sol ventrikülün % 66' sını LAD, % 33' ünü ise Cx besler. Bu oranlara dayanarak her bir segment için ağırlık faktörleri belirlenmiştir (Tablo-10)..

Tablo-10: Leman Skorlamasındaki Segment Ağırlık Faktörleri

| Segment no | Sağ baskın sistem | Sol baskın system |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| 1 RCA proksimal | 1 | 0 |
| 2 RCA orta | 1 | 0 |
| 3 RCA distal | 1 | 0 |
| 4 Arka inen arter | 1 | - |
| 16 RCA posterolateral dalı | 0.5 | - |
| 16a RCA posterolateral dalı | 0.5 | - |
| 16b RCA posterolateral dalı | 0.5 | - |
| 16c RCA posterolateral dalı | 0.5 | - |
| 5 Sol ana koroner arter | 5 | 6 |
| 6 LAD proksimal | 3.5 | 3.5 |
| 7 LAD orta | 2.5 | 2.5 |
| 8 LAD apikal | 1 | 1 |

| | | |
|-------------------------------------|-----|-----|
| 9 Birinci diagonal | 1 | 1 |
| 9a Birinci diagonal(yan dal) | 1 | 1 |
| 10 İkinci diagonal | 0.5 | 0.5 |
| 10a İkinci diagonal (yan dal) | 0.5 | 0.5 |
| 11 Proksimal CX arter | 1.5 | 2.5 |
| 12 İntermediate/anterolateral arter | 1 | 1 |
| 12a Obtuse marginal | 1 | 1 |
| 12b Obtuse marginal | 1 | 1 |
| 13 Distal Cx arter | 0.5 | 1.5 |
| 14 Sol posterolateral | 0.5 | 1 |
| 14a Sol posterolateral | 0.5 | 1 |
| 14b Sol posterolateral | 0.5 | 1 |
| 15 Arka inen arter | - | 1 |

Her bir koroner segmentin LV kan akımına katkısı (ağırlık faktörü) Leaman skorunun hesaplanması için çarpım faktörü olarak kullanılır. 1.5mm'den geniş damarlarda, lümen çapında % 50' den fazla daralmaya neden olan lezyonlar kritik olarak kabul edilmektedir. Bu kıstasa uymayan lezyonlar Syntax skorlamasına dâhil edilmemektedir. Bununla birlikte, skorlamaya alınan lezyonlar tam tıkanmaya (% 100 darlık) neden olan ve olmayanlar (% 50-99 darlık) olarak ikiye ayrılır. Tam tıkanmaya neden olan lezyonların çarpım faktörü 5 iken olmayanların 2'dir. SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri ve skorlamaya katkıları Tablo-11' de gösterilmiştir.

Tablo-11: SYNTAX 1 Skorlamasında Kullanılan Lezyon Özellikleri

| Özellikler | Skorlamaya katkısı |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Çap daralması | |
| -Tam tıkanma | X5 |
| -Kritik lezyon (%50-99) | X2 |
| Tam tıkanma | |
| -Süre >3 ay veya bilinmiyor | +1 |
| -Kör sonlanma | +1 |
| -Köprüleşme | +1 |
| -TT sonrası görülen ilk segment | +1/görülmeyen her segment için +1 |
| -Yan dal (YD) | |
| Trifurkasyon | |

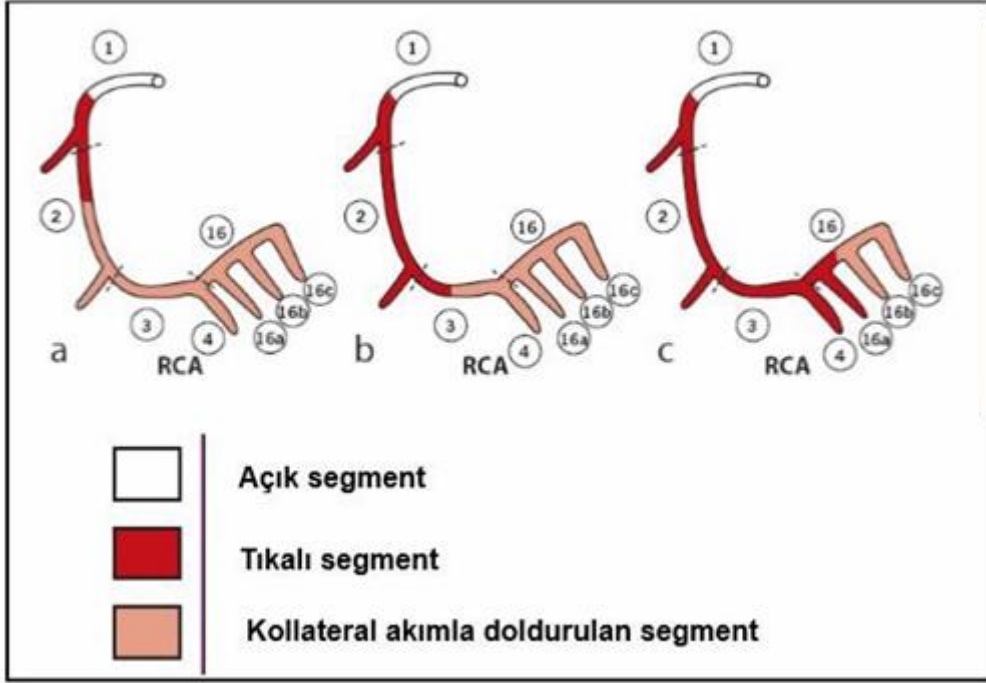
| | |
|---------------------------------------|---------------------|
| -1 hastalıklı segment | +3 |
| -2 hastalıklı segment | +4 |
| -3 hastalıklı segment | +5 |
| -4 hastalıklı segment | +6 |
| Bifurkasyon | |
| -TİP A, B, C | +1 |
| -TİP D, E, F, G | +2 |
| -Açılanma <70 | +1 |
| Aorto osteal darlık | +1 |
| Ciddi kıvrımlı damar yapısı | +2 |
| Uzunluk > 20mm | +1 |
| Ciddi kalsifikasyon | +2 |
| Pıhtı | +1 |
| Yaygın hastalık/küçük damarlar | +1/her segment için |

ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi: Bu lezyon sınıflama sisteminde, uzunluk, egzantrisine, açılanma, kalsifikasyon, yan dal tutulumu, pıhtı varlığı ve darlığın ciddiyeti gibi parametreler kullanılmıştır (Ryan et al, 1988).

Lezyonlar ise Tip A (yüksek başarı, düşük risk), Tip B (orta düzeyde başarı ve risk) ve Tip C (düşük başarı, yüksek risk) olarak sınıflandırılmıştır. Bu şekilde belirlenen lezyon özellikleri SYNTAX skorlama sistemine eklenmiştir (Tablo-11).

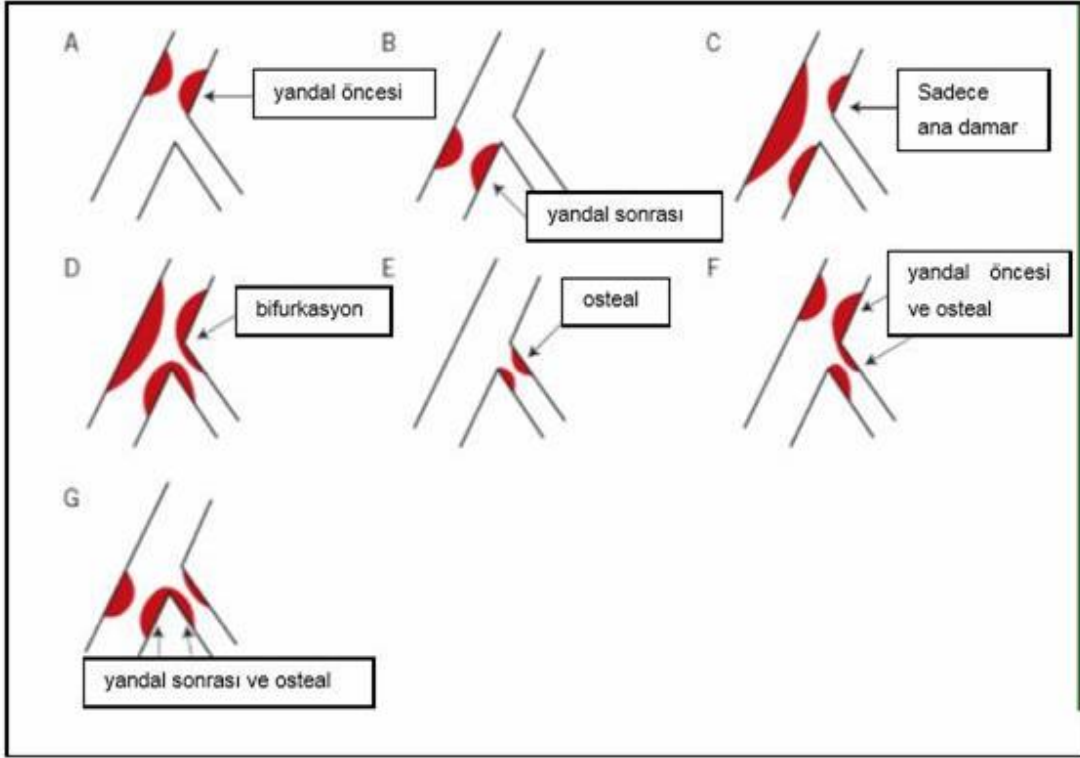
Tam tıkanma sınıflama sistemi: Darlık distalinde ileri doğru akımın gözlenmediği durumlar tam tıkanma olarak adlandırılmaktadır (Hamburger et al, 1997). Bununla birlikte tıkanmanın olduğu bölgenin distalindeki segmentler köprüleşme, aynı taraflı veya karşı taraflı kollateral damarlar ile beslenebilir. Tam tıkanmayı tanımlayan; tıkanıklığın süresi (> 3 ay), kör sonlanma, tıkanıklık bölgesinde yan dal olması ve bu yan dalın genişliği, köprüleşme kollaterallerin olması ve tıkanıklığın uzunluğu gibi parametreler SYNTAX

skorlamasında kullanılmaktadır (Tablo-11). Tıkanıklık bölgesinin, anterograd ya da retrograd kollaterallerle beslenen segmente olan uzaklığı, tıkalı bölgenin uzunluğu olarak kabul edilir (Şekil-7).



Şekil-7: Tıkalı segment uzunluğunun hesaplanması

Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi: Ana damar ve yan dalın (>1.5mm) birleşim noktasına bifurkasyon denmektedir. Sadece 5/6/11, 6/7/9, 7/8/10, 11/13/12a, 13/14/14a, 3/4/16 ve 13/14/15 numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları bifurkasyon olarak kabul edilmektedir. Bifurkasyon lezyon sınıflandırması Şekil-8' de gösterilmiştir (Lefevre et al. 2000, Topol, E.J., ed. Textbook of interventional cardiology 3. edition. 1998).



Şekil-8: Duke bifurkasyon sınıflaması

Trifurkasyon sınıflama sistemi: Bir ana damar ve iki yan dalın (>1.5mm) oluşturduğu üç damarın birleşim yeri trifurkasyon olarak adlandırılmaktadır. Bir trifurkasyon lezyonunda her dört damarda da lezyon bulunabilir. Bu durumun en sık görüldüğü lezyon sol ana koroner damar, LAD, Cx ve İM arterler tarafından oluşturulur. Sadece 3/4/16/16a, 5/6/11/12, 11/12a/12b/13, 6/7/9/9a ve 7/8/10/10a numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları trifurkasyon olarak kabul edilmektedir.

Aorto-osteal lezyonlar: Eğer lezyon koroner damarın aorttan köken aldığı noktada ise aorto-osteal lezyon olarak adlandırılmaktadır. Normal şartlar altında sadece 1 ve 5. segmentlerde gözlenir. Ancak sol ana koroner arterin çift çıkışlı olması durumunda 6 ve 11. segmentlerde de aorto-osteal lezyon bulunabilir.

Yaygın hastalık/küçük damarlar: Damar segmentinin distalinde hastalık bulunmasından bağımsız olarak, lezyonun distal kısmındaki segment uzunluğunun % 75'inden fazlası

2mm' nin altında ise yaygın hastalık olarak kabul edilir. Bu durum cerrahi revaskülarizasyon tekniğini zorlaştırmaktadır.

SYNTAX skorlama algoritmi: SYNTAX skoru, ardışık ve interaktif bir dizi sorudan oluşan bilgisayar programı vasıtasıyla hesaplanmaktadır. Bu algoritim oniki temel sorudan oluşmaktadır (Tablo-12).



Tablo- 12: SYNTAX 1 Skorlama Algoritması

| |
|--|
| 1. Baskın damar sistemi (Dominans) |
| 2. Lezyon sayısı |
| 3. Lezyon başına düşen segment sayısı |

| |
|--|
| 4. Tam tıkanma -Etkilenen segment sayısı -Süre (> 3 ay veya bilinmiyor) -Kör sonlanma -Köprüleşme -TT sonrası görülen ilk segment (antegrad yada retrograd) -Yan dal (YD) tutulumunun varlığı |
| 5. Trifurkasyon -Hasta segment sayısı |
| 6. Bifurkasyon -Tipi -Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma < 70 |
| 7. Aorto osteal darlık |
| 8. Ciddi kıvrımlı damar yapısı |
| 9. Uzunluk > 20mm |
| 10. Ciddi kalsifikasyon |
| 11. Pıhtı varlığı |
| 12. Yaygın hastalık / küçük damarlar -Etkilenen segment sayısı |

Skorlama sistemindeki sorular esas olarak iki gruptan oluşmaktadır;

İlk üç soru; baskın damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyon başına düşen toplam segment sayısını sorgulamaktadır.

Son dokuz soru ise lezyon özelliklerini sorgulamaktadır ve her lezyon için bu sorular

tekrarlanmaktadır.

SYNTAX skorumu sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam SYNTAX skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Bilgisayar programı tarafından hesaplama algoritminin tamamlanmasının ardından, her lezyonun özelliklerini, puanını ve toplam SYNTAX skorunu belirten bir tablo ile birlikte kullanıcıya verir.

5 yıllık sonuçlarına ulaşılan SYNTAX çalışmasında düşük ve orta SYNTAX skoru olan hastalarda bypass operasyonu ile benzer sonuçların elde edilmesi, hatta, inmenin daha düşük saptanması 2014 ESC Kongresi'nde açıklanan ESC/EACTS Miyokard Revaskularizasyon Kılavuzunda değişime gidilmesine yol açtı. Buna göre sol ana koroner darlıklarında; SYNTAX skoru <22 ise sınıf I, kanıt düzeyi B (Cerrahi: Sınıf I, kanıt düzeyi B) SYNTAX skoru 23-32 ise sınıf IIa, kanıt düzeyi B (Cerrahi: Sınıf I, kanıt düzeyi B) ile PKG yapılabilirken, SYNTAX skoru ≥ 33 ise PKG yapılmamalıdır (Windecker et al, 2014).

2.7. OKSİDATİF STRES

Oksidan-antioksidan sistemi organizmadaki önemli bir denge sistemidir. Serbest oksijen radikallerinin artması, antioksidan mekanizmanın savunmada yetersiz kalması ile oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu, karbonhidrat yıkımı, DNA ve membran yapısının bozulması oksidatif stres sonucu oluşan doku hasarının örnekleridir (Sies 1997, Valdez et al, 2000).

2.7.1. Antioksidanlar ve Ateroskleroz

Serbest radikaller, besinlerin enerjiye dönüşümü sırasında ortaya çıkan reaktif moleküllerdir. Vücudun enerji gereksiniminin arttığı durumlarda oksijen tüketiminin artmasının bir sonucu olarak oksidatif stres de artar (Abuja and Albertini. 2001, Word et al. 1996). Antioksidanlar ise ortaya çıkan radikallerle reaksiyona girerek oksidasyonun ilerlemesini durdurur. Vücudumuzdaki önemli bir antioksidan mekanizmada tiyol/disülfit dengesi sayesinde sağlanır. Okside LDL köpük hücre oluşumunun artması ateroskleroz sürecini hızlandıran bir faktördür. LDL oksidasyonunun engellenmesi, oksidatif stresin

önlenmesi ile bu süreç engellenebilir. Vücudumuzda bulunan doğal antioksidanların bu aşamada rolü başlar.

2.7.2. Tiyol (-SH)/Disülfid (-S-S) Dengesi

Tiyoller, merkaptanlar olarak da adlandırılan (civaya bağlandıkları için), karbon atomuna (C) bağlı, sülfhidril (-SH) grubu bulunan, vücutta oluşan herhangi bir oksidatif stres durumunu önlemede kritik öneme sahip organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşturur. Herhangi bir oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilirler. Reaksiyon sonucunda serbest disülfid (-S-S) bağları ortaya çıkar. Oluşan kovalent disülfid bağları geri indüklenebilir. Böylelikle dinamik tiyol/disülfid dengesi sağlanmış olur. Dinamik tiyol/disülfid dengesi detoksifikasyonda, antioksidan korumada, apoptozis, enzimatik reaksiyonlarda, hücrel sinyal iletiminde önemli rol oynar (Erel ve Neselioglu. 2014, Cremers and Jakob. 2013, Turell et al. 2013).

Tiyol grupları antioksidan olarak disülfid bağları ise oksidan olarak değerlendirilmektedir. Normal şartlarda tiyol grupları azalırken disülfid bağlarının miktarının artması beklenmektedir. Anormal tiyol /disülfid denge düzeyleri DM, kardiyovasküler hastalık, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz, karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır (Erel ve Neselioglu, 2014).

Oksidatif stresle birlikte bu denge disülfid lehine kayar, tiyoller azalır. Yaşamsal öneme sahip olan tiyol-disülfid dengesinde, Erel ve Neşelioglu'nun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Geliştirdikleri bu tahlil, kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve aynı zamanda opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma tiyol-disülfid dengesini göstermiştir. Native Tiyol [-SH], Dinamik Disülfid [-S-S-], Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin saptanması, Dinamik “-SH/-S-S-” dengesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.



3. GEREÇ VEYÖNTEM

Çalışmamız 2018-2019 yılları arasında akut miyokard infarktüsü tanısıyla Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastaların prospektif olarak takip edilmesi ile gerçekleştirildi. Çalışma protokolü için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Akut miyokard infarktüsü tanısı ile koroner bakım ünitesine yatırılmış olan hastalar,
- 18 yaş ve üzeri hastalar.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

- Kardiyojenik şok tablosunda başvuran hastalar,
- Subakut dönemde (semptom başlangıcı-başvuru arası süre >12 saat) başvuran hastalar,
- AMİ sonucu ani kardiyak arrest geçirmiş ve mekanik ventilatör altında takip edilmiş olan hastalar.
- Koroner anjiyografi sonucunda normal koroner arterler, yavaş akım veya vazospastik angina saptanan hastalar.

Koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı öyküsü kaydedildi. Hastalar geliş EKG'sine göre STEMI ya da NSTEMI olarak gruplandırıldı. STEMI tipi başvuru anında çekilen EKG kayıtlarına göre belirlendi. İncelenen EKG'lerde lokalizasyon ST yükselmesi bulunan derivasyonlara göre anterior, inferior ve posterior olarak sınıflandırıldı. Hastaların yatışında yatakbaşı ekokardiyografik incelemesi yapıldı. Hastalardan alınan kanlar santrifüjlenerek eppendorf tüplerine konulup -80 derecede tiyol/disülfid dengesi çalışılmak üzere muhafaza edildi.

STEMI hastaları kılavuzlara uygun olarak acil şekilde primer perkütan koroner girişim amacıyla katater laboratuvarına alındı ve uygun damarlara girişim yapıldı. NSTEMI hastaları ise yine kılavuza uygun olarak ilk 24 saat içinde perkütan koroner girişim amacıyla katater laboratuvarına alındı. Primer perkütan girişim yapılacak bütün hastalara acil serviste 300 mg asetilsalisilik asit ve 600 mg klopidogrel/180 mg tikagrelor/60 mg prasugrel tedavisinden biri seçilerek yükleme dozu oral yoldan verildi. Femoral ya da radial arter ponksiyonunu takiben 100ü/kg (maksimum doz 10.000ü) anfraksiyone heparin uygulandı. Koroner anjiyografiyi takiben sadece enfarktüsten sorumlu koroner artere primer PKG (balon anjiyoplasti ve/veya stent implantasyonu) yapıldı. PKG sonrası tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Yine kılavuzlara uygun olarak antiagregan, antikoagülan, ACEI/ARB, β -bloker, statin tedavisi düzenlendi. Uygulanan tedavi sonrası tıkalı olan koroner arterde açıklık sağlanıp sağlanmadığı (reperfüzyon), hastaların koroner anjiyografilerindeki TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) akım dereceleri belirlenerek değerlendirildi. Stent implantasyonu sonrası \leq %20 rezidüel stenoz olması ve TIMI-III akım elde edilmesi başarılı işlem olarak kabul edildi.

TIMI akım derecelerinin değerlendirilmesi şu şekildedir; TIMI-0, tıkanma noktasından itibaren ileriye doğru kan akışı hiç yok; TIMI-I, kontrast madde tıkanma alanının ötesine geçiyor, ancak burada asılı kalarak görüntü çekimi boyunca tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tam olarak dolduramıyor; TIMI-II, kontrast madde tıkanma noktasından geçiyor ve tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tamamen dolduruyor, ancak tıkanmanın distalindeki damar yatağında kontrast maddenin doluşu, tıkanmanın proksimalindeki koroner arter yatağındaki ya da tıkanmanın karşısındaki koroner arterden beslenen bölgedeki kontrast madde giriş ya da çıkışından fark edilecek kadar yavaş; TIMI-III, tıkanmanın distalindeki damar yatağına doğru kan akışı, tıkanmanın proksimalindeki kan akışı kadar hızlı ve kontrast maddenin tıkanmayla ilgili damar yataklarından çekilme hızı aynı damarla beslenen ancak tıkanmadan etkilenmeyen ya da karşı damarla beslenen alanlardaki kadar hızlı.

Başvuru anında oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi öyküsünün bulunması diyabetes mellitus tanısı olarak kabul edildi. Hiperlipidemi antihiperlipidemik ilaç kullanım öyküsü bulunması veya total kolesterol seviyesinin \geq 200 mg/dl olması olarak

tanımlandı. Hipertansiyon antihipertansif ilaç kullanımını gerektiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlandı. Koroner arter hastalığı için pozitif aile hikayesi, ailede veya 1. derece akrabalarda erkeklerde 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında görülen koroner arter hastalığıdır. Kardiyovasküler nedenlerden ölüm, akut miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, aritmi veya açıklanamayan ani ölüm olarak tanımlandı.

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

26/10/2018 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 16214662/050.01.04/90

3.2. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sürekli değişkenler mean±SD, normal dağılmayan sürekli değişkenler 25, 50 ve 75. Persantil değerleri ile belirtildi. Katagorik değişkenler n ve yüzde (%) olarak belirtildi. 6. Aydaki sağ-kalım durumlarına göre hastalar iki guruba ayrıldı. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarında çeşitli parametrelere göre karşılaştırma yapıldı. Normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T-testi kullanıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda <0,05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 160 hasta (126 erkek, 34 kadın) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.8 ± 11.2 yıldır. Bu hastaların 65'i (%40.6) STEMI, 95'i (%59.4) NSTEMI tanısı ile takip edilmişti. STEMI hastalarının lokalizasyonuna bakıldığında 29 hasta (%44.6) anterior, 34 hasta (%52.3) inferior, 2 (%3.1) hasta ise izole posterior myokard infarktüsü geçirmişti. Hastaların 91'i (%56.9) aktif sigara içicisi, 51'inde (%31.9) diyabetes mellitus, 93'ünde (%58.1) hipertansiyon, 9'unda (%5.6) geçirilmiş CABG operasyonu öyküsü, 45'inde (%28.1) ise daha öncesinden koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu (tablo-13).

Hastaların tümüne yatışının ilk 24 saatinde koroner anjiyografi yapıldı. Güncel kılavuzlara uygun olarak medikal tedavisi düzenlendi. İşlem sonrası hastalara koroner yoğun bakım ünitesinde yatakbaşı ekokardiyografi yapıldı. Hastalar taburculuk sonrası ilk bir ay ve altıncı ayda tekrar ekokardiyografi ile değerlendirildi. Hastaların tümüne koroner anjiyografi yapıldı. İnfarkt ile ilişkili damarın TIMI akımlarına bakıldığında 45 hastada (%28.1) TIMI-0 akım, 24 hastada (%15) TIMI-1 akım, 61 hastada (%38.1) TIMI-2 akım ve 30 hastada (%18.8) TIMI-3 akım izlendi. Bu hastaların perkütan koroner girişim sonrası TIMI skorlarına bakıldığında 3 hasta (%1.9) TIMI-0, 8 hasta (%5) TIMI-1, 43 hasta (%26.9) TIMI-2 ve 106 hasta (%66.3) TIMI-3 idi.

Tablo-13. Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler

| | n=160 |
|--------------------------------|--------------|
| Yaş (yıl±SD) | 63.8±11.2 |
| Kadın cinsiyet (n,%) | 34(21.3) |
| Diabetes Mellitus (n,%) | 51 (31.9) |
| Hipertansiyon (n,%) | 93 (58.1) |
| Sigara içiciliği (n,%) | 91 (56.9) |
| CABG öyküsü (n,%) | 9 (5.6) |
| KAH öyküsü (n,%) | 45 (28.1) |
| NSTEMİ (n,%) | 95 (59.4) |
| STEMİ | |
| Anterior (n,%) | 29 (18.1) |
| İnferior (n,%) | 34 (21.3) |
| Posterior (n,%) | 2 (1.3) |

CABG: Koroner arter bypass cerrahisi, KAH: Koroner arter hastalığı, NSTEMİ: ST yükselmez miyokard enfarktüsü, STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü.

Toplam 160 hastanın 3'ü (%1.9) hastane içi yatışında exitus oldu. Taburcu olan hastaların ise 1'i (%0.6) ilk bir ay içinde exitus oldu. İlk ay ve 6 ay arasında 6 hasta (%3.8) exitus oldu. Altı aylık kümülatif mortaliteye bakıldığında hastaların 10'u (%6.3) exitus oldu. Exitus olan

10 hasta ile sağ kalan 150 hastanın özelliklerine bakıldığında exitus olan hastalar daha yaşlıydı (75.6 ± 8.7 vs. 63 ± 10.9 ; $p<0.001$). 6 aylık sürede 34 kadın hastadan 5'inde ölüm, 126 erkek hastanın da 5'inde ölüm izlendi. Kadınlarda 6 aylık ölüm oranı erkeklere göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (%14.7 vs %3.9; $p<0.05$). Diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içiciliği, CABG ve KAH öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktaydı (tablo-14). Exitus olan hastaların geliş ekokardiyografisindeki ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktü (42 ± 10.9 vs. 49.1 ± 8.9 ; $p<0.05$). Hastaların birinci aylık ejeksiyon fraksiyonu da exitus olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü (45.1 ± 13.1 vs 53.3 ± 8.9 ; $p<0.05$). Hastaların geliş syntax skorlarına bakıldığında exitus olan grupta syntax skoru daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (14.5 ± 8.3 vs. 12.9 ± 8.1 ; $p=0.554$).

Tablo-14. İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Özellikleri

| | Exitus olan grup (n=10) | Sağ kalan grup (n=150) | P |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| Yaş (yıl±SD) | 75.6±8.7 | 63±10.9 | <0.001 |
| Kadın Cinsiyet (n, %) | 5 (50) | 29 (19.3) | <0.05 |
| Diabetes Mellitus (n, %) | 5 (50) | 46 (30.7) | 0.147 |
| Hipertansiyon (n, %) | 6 (60) | 87 (58) | 0.736 |
| Sigara (n, %) | 4 (40) | 87 (58) | 0.330 |
| CABG (n, %) | 2 (20) | 7 (4.7) | 0.083 |
| KAH (n, %) | 2 (20) | 43 (28.7) | 0.665 |
| Geliş EF (%) | 42±10.9 | 49.1±8.9 | <0.05 |
| 1. ay EF (%) | 45.1±13.1 | 53.3±8.9 | <0.05 |

| | | | |
|---------------------|----------|----------|-------|
| Syntax Skoru | 14.5±8.3 | 12.9±8.1 | 0.554 |
|---------------------|----------|----------|-------|

CABG: Koroner arter bypass cerrahisi, KAH: Koroner arter hastalığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu.

Exitus olan hastalarla sağ kalan hastaların nativ tiyol değerlerine bakıldığında exitus olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı (279.2 ±89.1 vs. 334.3±74.1; p<0.05). Total tiyol değerleri de exitus olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü (301±89.6 vs. 365.3±76.9; p<0.05). Yine disülfid değerleri de exitus olan grupta anlamlı olarak düşük saptandı (10.9±4.8 vs. 15.5±7.2; p<0.05). Azaltılmış tiyol oranı, oksidize tiyol oranı ve tiyol oksidasyon redüksiyon oranı iki grup arasında anlamlı fark göstermemekteydi (92.4±3.4 vs. 91.4±3.9; p=0.441, 3.8±1.7 vs. 4.3±2; p=0.442, 2506 (1875-4032) vs 2101 (1542-3439); p=0.426, sırasıyla).

Tablo-15. İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Tiyol/disülfid Dengesi Değerleri

| | Exitus olan grup (n=10) | Sağ kalan grup (n=150) | P |
|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Nativ tiyol (µmol/L) | 279.2±89.1 | 334.3±74.1 | <0.05 |
| Total tiyol (µmol/L) | 301±89.6 | 365.3±76.9 | <0.05 |
| Disülfid (µmol/L) | 10.9±4.8 | 15.5±7.2 | <0.05 |
| Azaltılmış Tiyol Oranı | 92.4±3.4 | 91.4±3.9 | 0.441 |
| Oksidize Tiyol Oranı | 3.8±1.7 | 4.3±2 | 0.442 |
| Tiyol Oksidasyon Redüksiyon Oranı | 2506 (1875-4032) | 2101 (1542-3439) | 0.426 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil)olarak gösterildi.

Tüm hasta grubunda mortaliteyi etkileyen bağımsız prediktörleri belirlemek amacıyla binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Yaş, geliş EF, erkek cinsiyet, sigara içiciliği, nativ tiyol, DM ve HT varlığı gibi değişkenler regresyon analizine mortaliteye etkileyen olası prediktörler olarak dahil edildi. Basamaklı lojistik regresyon analizinde yaş (OR=1.122, $p<0.05$), hastaların geliş ejeksiyon fraksiyonu (OR=0.884, $p<0.05$) ve nativ tiyol değerleri (OR=0.984, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde mortaliteyle ilişkili bulundu (Tablo-16).

Tablo-16. Tüm Hasta Grubunda Binary Lojistik Regresyon Analizi ile Mortaliteyi Etkileyen Değişkenler

| Değişkenler | Odds oranı | %95 Güven Aralığı | P |
|-----------------------------------|------------|-------------------|--------|
| Yaş (yıl) | 1.122 | 1.023-1.232 | 0.015* |
| Geliş EF (%) | 0.884 | 0.804-0.972 | 0.011* |
| Erkek Cinsiyet | 0.182 | 0.030-1.103 | 0.064 |
| Nativ tiyol ($\mu\text{mol/L}$) | 0.984 | 0.971-0.998 | 0.020* |

EF: Ejeksiyon fraksiyonu. Yaş, geliş EF, erkek cinsiyet, sigara içiciliği, nativ tiyol, DM ve HT varlığı gibi değişkenler regresyon analizine mortaliteye etkileyen olası prediktörler olarak dahil edildi. * $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalar miyokard infarktüsü tipine göre ayrıldığında STEMI ve NSTEMI gruplarının yaş ortalamaları benzerdi (62.8 ± 10.8 vs 64.5 ± 11.4 ; $p=0.345$). Hastaların geliş syntax skorlarına bakıldığında STEMI grubunda NSTEMI'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti

(16.4±8.6 vs 10.7±6.1; p<0.001). STEMI grubunun geliş EF'si NSTEMI'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü (45.5±8.4 vs 50.8±9; p<0.001) ancak 1. Ay EF değerlerine bakıldığında bu fark istatistiksel anlamını yitirmişti (51.6±8.4 vs 53.6±9.8; p=0.185). Hastaların tiyol/disülfid dengesi değerlerine bakıldığında STEMI'de nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri NSTEMI'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (350.6±74.3 vs. 317.4±74.6; p<0.05, 384.3±74.1 vs. 345.5±78.7; p<0.05, 16.9±7.6 vs. 14.1±6.7; p<0.05, sırasıyla). Azaltılmış tiyol oranı, oksidize tiyol oranı ve tiyol oksidasyon redüksiyon oranında ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (91±4 vs. 91.8±3.8; p=0,248, 4.5±2 vs. 4.1±2; p=0.236, 1920 (1473-3305) vs 2400 (1596-3464); p=0.104, sırasıyla).

Tablo-17. STEMI ve NSTEMI Gruplarında Klinik Özellikler ve Tiyol/disülfid Değerleri

| | STEMI (n=65) | NSTEMI (n=95) | P |
|-----------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Yaş | 62.8±10.8 | 64.5±11.4 | 0.345 |
| Syntax skoru | 16.4±8.6 | 10.7±6.1 | <0.001 |
| Geliş EF | 45.5±8.4 | 50.8±9 | <0.001 |
| 1. Ay EF | 51.6±8.4 | 53.6±9.8 | 0.185 |
| Nativ tiyol (µmol/L) | 350.6±74.3 | 317.4±74.6 | <0.05 |
| Total tiyol (µmol/L) | 384.3±74.1 | 345.5±78.7 | <0.05 |
| Disülfid (µmol/L) | 16.9±7.6 | 14.1±6.7 | <0.05 |
| Azaltılmış Tiyol Oranı | 91±4 | 91.8±3.8 | 0.248 |
| Oksidize Tiyol Oranı | 4.5±2 | 4.1±2 | 0.236 |
| Tiyol Oksidasyon Redüksiyon Oranı | 1920 (1473-3305) | 2400 (1596-3464) | 0.104 |

EF: Ejeksiyon fraksiyonu. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil)olarak gösterildi.

STEMI hastalarına bakıldığında exitus olan grup, sağ kalan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yaşlıydı (77.2±6.8 vs. 61.9±10.3; p<0.05). İki grup arasında syntax skorları, geliş EF ve 1. Ay EF arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (18.5±11.6 vs. 16.2±8.4; p=0.614, 40.3±13.3 vs. 45.8±8.2; p=0.275, 48±6.8 vs. 51.9±8.5; p=0.449, sırasıyla). Yine iki grup arasında nativ tiyol, total tiyol, disülfit, azaltılmış tiyol oranı, oksidize tiyol oranı ve tiyol oksidasyon redüksiyon oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (326.8±73.7 vs. 352.2±74.6; p=0.512, 349.8±67.8 vs. 386.6±74.5; p=0.339, 11.5±3.8 vs. 17.2±7.6; p=0.144, 93±3.1 vs. 90.9±4; p=0.314, 3.5±1.6 vs. 4.5±2; p=0.316, 2689 (1851-5277) vs 1884 (1468-3083); p=0.275, sırasıyla).

Tablo-18. STEMI Grubunda İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Klinik Özellikleri ve Tiyol/disülfit Değerleri

| | Ex olan grup (n=4) | Sağ kalan grup (n=61) | P |
|----------------------|-----------------------|--------------------------|-------|
| Yaş | 77.2±6.8 | 61.9±10.3 | <0.05 |
| Syntax skoru | 18.5±11.6 | 16.2±8.4 | 0.614 |
| Geliş EF | 40.3±13.3 | 45.8±8.2 | 0.275 |
| 1. Ay EF | 48±6.8 | 51.9±8.5 | 0.449 |
| Nativ tiyol (µmol/L) | 326.8±73.7 | 352.2±74.6 | 0.512 |
| Total tiyol (µmol/L) | 349.8±67.8 | 386.6±74.5 | 0.339 |

| | | | |
|-----------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Disülfit ($\mu\text{mol/L}$) | 11.5 \pm 3.8 | 17.2 \pm 7.6 | 0.144 |
| Azaltılmış Tiyol Oranı | 93 \pm 3.1 | 90.9 \pm 4 | 0.314 |
| Oksidize Tiyol Oranı | 3.5 \pm 1.6 | 4.5 \pm 2 | 0.316 |
| Tiyol Oksidasyon Redüksiyon Oranı | 2689 (1851-5277) | 1884 (1468-3083) | 0.275 |

EF: Ejeksiyon fraksiyonu. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil)olarak gösterildi.

NSTEMI grubuna bakıldığında exitus olan grup istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yaşlıydı (74.5 \pm 10.2 vs. 63.8 \pm 11.2; $p<0.05$). Exitus olan grupla sağ kalan grubun syntax skorları birbirine benzerdi (11.8 \pm 4.6 vs. 10.6 \pm 7.1; $p=0.688$). Hastaların geliş ve birinci ay EF'si exitus olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptandı (42.8 \pm 10.8 vs. 51.4 \pm 8.6; $p<0.05$, 43.7 \pm 15.8 vs. 54.3 \pm 9; $p<0.05$, sırasıyla). Nativ tiyol ve total tiyol değerleri exitus olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü (247.5 \pm 89.7 vs. 322 \pm 71.6; $p<0.05$, 268.5 \pm 92.2 vs. 350.7 \pm 75.5; $p<0.05$,sırasıyla). Disülfit, azaltılmış tiyol oranı, oksidize tiyol oranı ve tiyol oksidasyon redüksiyon oranı arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (10.5 \pm 5.7 vs. 14.3 \pm 6.7; $p=0.178$, 92 \pm 3.8 vs. 91.8 \pm 3.8; $p=0.889$, 4 \pm 1.9 vs. 4 \pm 1.9; $p=0.886$, 2506 (1724-3880) vs 2400 (1588-3498); $p=0.890$, sırasıyla).

Tablo-19. NSTEMI Grubunda İlk 6 Ayda Exitus Olan Hastalar ve Sağ Kalan Hastaların Klinik Özellikleri ve Tiyol/disülfid Değerleri

| | Ex olan grup (n=6) | Sağ kalan grup (n=89) | P |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------|
| Yaş | 74.5±10.2 | 63.8±11.2 | <0.05 |
| Syntax skoru | 11.8±4.6 | 10.6±7.1 | 0.688 |
| Geliş EF | 42.8±10.8 | 51.4±8.6 | <0.05 |
| 1. Ay EF | 43.7±15.8 | 54.3±9 | <0.05 |
| Nativ tiyol (µmol/L) | 247.5±89.7 | 322±71.6 | <0.05 |
| Total tiyol (µmol/L) | 268.5±92.2 | 350.7±75.5 | <0.05 |
| Disülfid (µmol/L) | 10.5±5.7 | 14.3±6.7 | 0.178 |
| Azaltılmış Tiyol Oranı | 92±3.8 | 91.8±3.8 | 0.889 |
| Oksidize Tiyol Oranı | 4±1.9 | 4±1.9 | 0.886 |
| Tiyol Oksidasyon Redüksiyon Oranı | 2506 (1724-3880) | 2400 (1588-3498) | 0.890 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (25.persentil-75.persentil)olarak gösterildi.

NSTEMI olan hasta grubunda mortaliteyi etkileyen bağımsız prediktörleri belirlemek amacıyla binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Yaş, geliş EF, erkek cinsiyet, sigara içiciliği, nativ tiyol, DM ve HT varlığı gibi değişkenler regresyon analizine mortaliteye etkileyen olası prediktörler olarak dahil edildi. Basamaklı lojistik regresyon analizinde yaş (OR=1.121, p<0.05), hastaların geliş ejeksiyon fraksiyonu (OR=0.876, p<0.05) ve nativ tiyol değerleri (OR=0.982, p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı şekilde mortaliteyle ilişkili bulundu (Tablo-20). Sonuç olarak nativ tiyol değerlerinin NSTEMI hastalarında 6 aylık mortaliteyi öngörmede bağımsız bir prediktör olduğu görülmüştür.

Tablo-20. NSTEMI Hasta Grubunda Binary Lojistik Regresyon Analizi ile Mortaliteyi Etkileyen Değişkenler

| Değişkenler | Odds oranı | %95 Güven Aralığı | P |
|-------------|------------|-------------------|--------|
| Yaş | 1.121 | 0.998-1.259 | 0.053 |
| Geliş EF | 0.876 | 0.783-0.981 | 0.021* |
| Nativ tiyol | 0.982 | 0.966-0.998 | 0.027* |

EF: Ejeksiyon fraksiyonu. Yaş, geliş EF, erkek cinsiyet, sigara içiciliği, nativ tiyol, DM ve HT varlığı gibi değişkenler regresyon analizine mortaliteye etkileyen olası prediktörler olarak dahil edildi. *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda işlem öncesi bakılan tiyol seviyeleri ilk 6 ay içinde exitus olan hastalarda, sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı. Çalışmamız tiyol seviyelerinin akut miyokard enfarktüsüne bağlı mortaliteye etkisini gösteren literatürdeki ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamızın sonucuna göre düşük nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri akut infarktüse bağlı ilk altı aylık mortaliteyle belirgin olarak ilişkiliydi. Hastalar STEMI ve NSTEMI olarak gruplara ayrıldığında geliş nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri NSTEMI grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. STEMI grubuna bakıldığında ilk 6 ayda STEMI nedeniyle exitus olan ve sağ kalanlar arasında nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı. Ancak NSTEMI grubunda ilk 6 ayda exitus olanların nativ tiyol, total tiyol düzeyleri sağ kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Disülfid düzeylerinde de düşüklük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lojistik regresyon analizinde nativ tiyol değerlerinin NSTEMI hastalarında 6 aylık mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir prediktör olduğu görülmüştür. Mevcut bulgularla geliş nativ tiyol düzeylerinin STEMI hastalarında mortaliteye etkisi olmazken, NSTEMI hastalarında ise bu düzeylerle mortalite oranları ilişkili bulunmuştur.

Tiyoller, karbon atomuna bağlı, sülfhidril (-SH) grubu bulunan, vücutta oluşan herhangi bir oksidatif stres durumunu önlemede kritik öneme sahip organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük

molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşturur. Herhangi bir oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilirler. Reaksiyon sonucunda serbest disülfid (-S-S) bağları ortaya çıkar. Oluşan disülfid bağları oksidatif stres düzeldiğinde tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylelikle dinamik tiyol/disülfid dengesi sağlanmış olur. Dinamik tiyol/disülfid dengesi detoksifikasyonda, antioksidan korumada, apoptozis, enzimatik reaksiyonlarda, hücrel sinyal iletiminde önemli rol oynar (Erel ve Neselioglu. 2014, Cremers and Jakob. 2013, Turell et al. 2013). Tiyol grupları antioksidan olarak disülfid bağları ise oksidan olarak değerlendirilmektedir. Oksidatif stresle birlikte bu denge disülfid lehine kayar, tiyoller azalır. Günümüzde tiyol-disülfid dengesi yeni otomatik ölçüm yöntemiyle kolay, ucuz ve hızlı bir şekilde hesaplanabilmektedir (Erel ve Neselioglu, 2014).

Son yıllarda yeni bir oksidatif stres belirteci olan tiyol seviyelerinin bir çok hastalıklarda değiştiğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Literatürde diabetes mellitus, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati, preeklampsi, akut pulmoner tromboemboli ve akut miyokard enfarktüsü gibi durumlarda tiyol/disülfid dengesinin değiştiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (Ateş ve ark. 2015, Erkuş ve ark. 2015, Sarı 2019, Yuvacı ve ark. 2016, Kundi ve ark. 2015). Oksidatif stresin ateroskleroz oluşumu ve progresyonunda önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres durumunda antioksidanlar ve reaktif oksijen türleri arasında dengesizlik oluşmakta ve bu durum aterosklerotik plak kırılabilirliğini arttırmaktadır (Dzau et al, 2006). Literatürde akut miyokard enfarktüsünde tiyol/disülfid dengelerinin değiştiğine yönelik ilk çalışma Kundi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 300 akut miyokard enfarktüslü ve 150 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışma sonucunda akut miyokard enfarktüsü grubunda sağlıklı erişkinlere göre native tiyol ve total tiyol seviyelerinin daha düşük, disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının daha yüksek olduğunu saptamıştır. Çalışma sonucuna göre yüksek disülfid düzeyi ve disülfid/total tiyol seviyesinin akut miyokard enfarktüsü için bir risk belirteci olduğunu bildirmiştir (Kundi ve ark, 2015). Kavaklı ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada STEMI'li hastalarda tiyol/disülfid dengesine bakılmış ve disülfid seviyelerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada miyokard enfarktüslü hastalarda troponin seviyelerinin arttıkça; nativ tiyol, total tiyol tiyol ve disülfid seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (Kavaklı ve ark, 2018). Kundi ve

arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada NSTEMI'li hastalarda syntax skoru ve nativ tiyol/disülfid oranına bakılmış ve syntax skoru arttıkça nativ tiyol/disülfid oranının düştüğü gösterilmiştir (Kundi ve ark, 2015). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak koroner arter hastalığının yaygınlığının arttıkça tiyol/disülfid oranının düştüğü yani oksidatif stresin yüksek olduğu söylenebilir. Yine Kundi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner yavaş akımı olan hastalarda normal koroner akımı olan hastalara göre hsCRP ve tiyol/disülfid oranlarının belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir (Kundi ve ark, 2016).

Sivri ve arkadaşlarının NSTEMI'li hastalarda yaptığı bir çalışmada nativ tiyol seviyeleri ile 6 aylık major kardiyovasküler olaylar arasında korelasyon izlenmiştir. Yine bu çalışmada NSTEMI grubunda native tiyol, total tiyol ve native tiyol/total tiyol seviyeleri daha düşük saptanırken; disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca total tiyol ve native tiyol seviyelerinin prognoz belirlemede sıklıkla kullanılan GRACE risk skoru ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak native tiyol seviyelerinin NSTEMI prognozunu göstermede güçlü bir öngördürücü olduğunu bildirmiştir (Sivri ve ark, 2017). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer bulgular saptanmıştır. Çalışmamızda NSTEMI hastalarında 6 ay içinde exitus olan grubun native ve total tiyol seviyeleri sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre nativ ve total tiyol seviyelerinin NSTEMI hastalarında mortaliteyi göstermede öngördürücü olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda STEMI grubuna bakıldığında ise exitus olan ve sağ kalan gruplar karşılaştırıldığında, iki grup arasında tiyol/disülfid dengesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde akut miyokard enfarktüsü harici klinik durumlarda tiyol/disülfid dengesinin mortaliteye etkisini gösteren çalışmalara bakıldığında Topuz ve arkadaşlarının akut pulmoner emboli kliniğindeki hastalarda yaptığı çalışma göze çarpmaktadır. Bu çalışmada akut pulmoner tromboembolizm hastalarında, hastane içi mortalite ile tiyol/disülfid dengesi karşılaştırılmış ve akut pulmoner tromboembolizm grubunda native tiyol daha düşük izlenmişken, disülfid ve disülfid/total tiyol oranı anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Çalışma sonucunda native tiyol ve disülfid değerlerinin akut pulmoner tromboembolizmin öngördürücüsü ve mortalitede kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (Akkuş ve ark, 2016).

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında tek merkezli olması ve göreceli olarak düşük hasta sayısı çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Çalışmanın prospektif olması olası ön

yargılara yol açmış olabilir. Oksidatif stresi birçok durumun etkileyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada bir hastadan tek değer bakılması ve zaman aralığında tekrarlayan değerler bakılmaması diğer bir kısıtlayıcı unsurdur. Çalışmada lipid hidroperoksid, total antioksidan durum, total oksidan durum, oksidatif stres indeksi, paraoksonaz ve arilesteraz gibi diğer oksidatif stres belirteçlerinin bakılmamış olması da diğer bir kısıtlılıktır.

Sonuç olarak çalışmamız akut miyokard enfarktüsünde tiyol/disülfid dengesinin mortaliteyle ilişkisini gösteren en kapsamlı çalışmalardan biridir. Tiyol/disülfid dengesi akut miyokard enfarktüsünde prognozu göstermede oldukça etkili, kolay ulaşılabilen ve göreceli ucuz bir oksidatif stres belirteçidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre düşük tiyol seviyelerinin akut miyokard enfarktüsünde mortaliteyi göstermede oldukça etkili olduğunu göstermiştir. STEMI hastalarında tiyol seviyelerinin mortaliteye etkisi izlenmemişken, NSTEMI hastalarında düşük tiyol seviyelerinin mortaliteyi tahmin etmede oldukça etkili olduğu görülmüştür. Akut miyokard enfarktüsünde tiyol/disülfid dengesi ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

Abuja P.M, Albertini R. *Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins*. Clinica Chimica Acta,2001; 306:1-17.

Agewall S. Et.all Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–1818.

Akkuş O, Topuz M, Koca H, Harbalioğlu H, Kaypaklı O, Kaplan M, Şen Ö, Bulut A, Çelik H, Erel Ö, Gür M et al. *The relationship between low thiol levels and major adverse cardiovascular events after primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI*. Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46(4):248-259 doi: 10.5543/tkda.2018.82668

Allen EM, Mieczal JJ. Protein-thiol oxidation and cell death: regulatory role of glutaredoxins. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(12):1748-63.

Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1346-1353

Ambrose, J.A., et al., Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 1988. 61(4): p. 244-247.

Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary potency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;8:1–8.

Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH, Stacks RS, Morrissey JH. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 9:619-22.

Antman, E., Bassand, J.-P., Klein, W., Ohman, M., Lopez Sendon, J. L., Rydén, L., ... Tendera, M. (2000). *Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 959–969. doi:10.1016/s0735-1097(00)00804-4

Antman, E.M., et al., Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998. 31(2): p. 326-330

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835–42

Apple, F.S., et al., Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. Clinica chimica acta, 1995. 237(1-2): p. 59-66.

Apple, F.S., *Biochemical markers of thrombolytic success*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 1999. 59(sup230): p. 60-66.

Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. PLoS One 2009;4:e7947

AS., J., Biochemical markers of myocardial necrosis. In: Coronary Care Manual. Elsevier, 2011: p. 125-31.

Ates, I., Kaplan, M., Yuksel, M., Mese, D., Alisik, M., Erel, Ö., ... Guler, S. (2015). *Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation*. *Endocrine*, 51(1), 47–51. doi:10.1007/s12020-015-0784-6

Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation, 1975. 51(4 Suppl): p. 5-40

Baigent, C., et al., ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 1988. 2: p. 349-60.

Balbay Y. ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü ilaç tedavisi. Oto A, Tokgözoğlu L, ilkay E, Aytemir K. Akut koroner sendrom. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2009; 99-108

Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114:45-54.

Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR. *Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease*. *Clin Chem*. 1995 Feb;41(2):312-7.

Biasucci, L.M., et al., Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003. 107(24): p. 3015-3017.

Biswas S, Chida AS, Rahman I. *Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling*. *Biochem Pharmacol*. 2006; 71(5): 551–564, doi: 10.1016/j.bcp.2005.10.044.

Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. *Acute myocardial infarction*. *Lancet* 2003;361:847-58

Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. 50

Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. Eur Heart J

2009;30:1598–1606.

Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139:205.

Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 2004; 997;30:133–40

Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *J Am Med Assoc* 283: 3223-9, 2000

Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–53.

Cengel A, Tavil Y. *Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri.* *Turkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17(2).

Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, et al. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 2008;156:375–383.

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL,

et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–62.

Collaborators, P., Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*, 2003. 145(1): p. 48-57.

Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. *Measurement of cardiac troponins*. *Ann Clin Biochem*. 2001 Sep;38(Pt 5):423-49.

Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16:219–24.

Cremers CM, Jakob U. *Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation*. *J Biol Chem*. 2013. 288:26489–96.

Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012– 1017.

de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–72

Della, G.I.P.L.S. and S.N.I. Miocardico, MEDICAL SCIENCE: GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *The Lancet*, 1990. 336(8707): p. 65-71.

De Luca, G., et al., Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. 42(6): p. 991-997.

De Luca, G., et al., Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004. 109(10): p. 1223-1225.

De Luca, G., et al., Gender-related differences in outcome after ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb–IIIa inhibitors: insights from the EGYPT cooperation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2010. 30(3): p. 342-346.

Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752–60

Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–42

Doğan, M., et al., Can admission neutrophil to lymphocyte ratio predict infarct-related artery patency in ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2015. 21(2): p. 172-176.

Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes part i : pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114:2850-70

Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099

Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342: 821–8.

Elbasan, Z., et al., Association of mean platelet volume and pre-and postinterventional flow with infarct-related artery in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 2013. 64(6): p. 440-446.

Ellis, S.G., et al., Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*, 1994. 90(5): p. 2280-2284.

Erel O, Neselioglu, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014; 47:326-32

2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

2017 ESC guidelines for the Management of AMI-STEMI(European Heart Journal 2017 doi:10.1093/eurheartj/ehx095)

European Cardiovascular Disease Statistics 2017, <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>

Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

Falk, E. and A. Fernández-Ortiz, *Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications*. The American journal of cardiology, 1995. 75(6): p. 5B-11B.

Falk, E., Widespread targets for friendly fire in acute coronary syndromes. 2004, Am Heart Assoc.

Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Runback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J. *Atherosclerotic vascular disease conference : Writing Group on pathophysiology* circulation 2004 109: 2617-25

Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3- 11

Fox, K.A., et al., Management of acute coronary syndromes. *Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. *European Heart Journal*, 2002. 23(15): p. 1177-1189.

Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.

Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. *The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE*. *Heart* 2010;96:1095–1101.

Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354

Fuster, V., et al., *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes*. *New England Journal of Medicine*, 1992. 326(4): p. 242-250.

Fuster, V., Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. *Circulation*, 1999. 99(9): p. 1132-1137.

Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. *Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. N Engl J Med. 2005;353(26):2758-68.

Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.

Gibson, C.M., Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? *Circulation*, 2003. 108(5): p. 504-507.

Gomes, A. V., Potter, J. D. and Szczesna-Cordary, D. (2002), The Role of Troponins in Muscle Contraction. *IUBMB Life*, 54: 323-333. doi:10.1080/15216540216037

Go Y-M, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50:495-509.

Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353

Gregoratos, G., *Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients*. *The American journal of geriatric cardiology*, 2001. 10(6): p. 345-347.

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-

week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22

Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229

Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60

Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, et al. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). *Am J Cardiol*, 1997. 80(11): p. 1419- 23.

Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. *Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension* 2011;57:3–10.

Hansson GK, Nilsson J. *Pathogenesis of Atherosclerosis*. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.

Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387

Hasdai D, Lev EI, Behar S et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629

Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, et al.

Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676–1682

Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, et al. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1660-7

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.

Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642- 1650. ESC Guidelines Page47/56.

Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, et al. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009;16:693–698.

Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.

Huynh, T., et al., Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2009. 119(24): p. 3101-3109.

Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379–385.

<http://www.syntaxscore.com/>.

Investigators, G., An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1993. 1993(329): p. 673-682.

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group
ISIS4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85..

JE Adams et al: Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.

Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003;289: 2560-2572

Jones DP, Liang Y. *Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo*. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-38.

Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. J Am Coll Cardiol 2001;38:64–71.

Keeley, E.C., J.A. Boura, and C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. The Lancet, 2003. 361(9351): p. 13-20.

Killip, T., & Kimball, J. T. (1967). *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. The American Journal of Cardiology*, 20(4), 457–464. doi:10.1016/0002-9149(67)90023-9

Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non- STelevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA 2003;290:2174–81

Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1998; 280: 623-9.

Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. *A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis.* The Am J Emerg Med 2015;33:1567-71.

Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. *Association of thioliol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI*. Scand Cardiovasc J 2015;49:95-100.

KY çalışması., T., Türk Kardiyol Dern Arş., 2016. 34(2): p. 149-153.

Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*, 1981. 63(2): p. 285-99

Lee, T.H., et al., Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. *Archives of Internal Medicine*, 1985. 145(1): p. 65-69.

Lee TH and G. L., *Evaluation of the patient with acute chest pain*. N Engl J Med., 2000. 342:1187-95.

Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000. 49(3): p. 274-83.

Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.

Libby, P. and P. Theroux, *Pathophysiology of coronary artery disease*. *Circulation*, 2005. 111(25): p. 3481-3488.

Libby P. *The Pathogenesis of Atherosclerosis*. In Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, New York , McGraw Hill 2005:1425-27.

Libby, P., Atherothrombosis: From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice J. Am. Coll. Cardiol., October, 2006. 27: p. 48.

Luster, A.D., Tabas L Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. Ann Rev Nutr 1999; 19:123.

Mann, J. and M. Davies, Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. Heart, 1999. 82(3): p. 265-268.

Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Am J Cardiol 1989; 63:42H-47H.

Manson J.E., Tostesan H., Ridker P.M., Satterfield S., Hebert P., O'Connor G.T., Buring J.E. and Hennekens C.H.: (Review) N Eng. J Med 1992; 326:1406-16.

Manual of Cardiovascular Medicine, Brian P. Griffin, 4.edition, 2013: 36-57

McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. J Gen Intern Med 1990;5(4):365-73.

Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, et al. 64- Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart 2007;93:1386-1392

Meyer, J., et al., Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation*, 1982. 66(5): p. 905-913.

Miller CD, Roe MT, Mulgund J, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685–692.

Montalescot, G., et al., Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(25): p. 1895-1903.

Montalescot, G., et al., Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Jama*, 2004. 292(3): p. 362-366.

Moreno, P.R., et al., Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*, 1994. 90(2): p. 775-778.

Moreno, P.R., et al., Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. *Circulation*, 1996. 94(12): p. 3090-3097.

Morrison, L.J., et al., Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Jama*, 2000. 283(20): p. 2686-2692.

Murphy JG, Lloyd MA, editors. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook*. 3rd ed. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press and New York: Informa Healthcare USA,

2007.

Nakashima, Y., et al., Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1998. 18(5): p. 842-851.

Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-1500.

Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New England Journal of Medicine*, 1998. 338(7): p. 436-445.

Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier-selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:269-73.

Norris, R.M., et al., Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. *The American journal of cardiology*, 1984. 53(4): p. 408-413.

Onat A, Keleş I, Çetinkaya A. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre TÜRK erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *TürkKardiyol Dern Arş* 2001; 29:8-19.

Onat, A., et al., *Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı*. Onat A, editör. TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul: Yelken Basım, 2005: p. 20-7.

örg Hausleiter, J., et al., Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from the STOPAMI 1 and 2 trials): Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*, 2003. 91(3): p. 341-343.

Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD: Task Force 3. *Spectrum of risk factors for coronary heart disease*. *JACC* 1996;27:978-990.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *NEJM* 1992;327:669–77

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.

Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21

Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heartdisease. *Br Med J* 1989; 298: 998-1002.

Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993;69:30-37.

Ross, R. and J.A. Glomset, *The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts)*. *The New England journal of medicine*, 1976. 295(7): p. 369.

Rouan G, Lee T, Cook E. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or nonspecific electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92

Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115:1762–1768

Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*, 1988. 78(2): p. 486-502.

Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty*. A report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (committee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:2033-54.

Sade E, Oto A.: *Akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavi*, Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004 4;446-460

Saita E, Kondo K, Momiyama Y. *Anti-inflammatory diet for atherosclerosis and Coronary artery disease: antioxidant foods*. ClinMed Insights Cardiol, 2015; 8: 61–65. doi:10.4137/CMC.S17071.

Sari, M., Erkorkmaz, U., Yazar, H., Kocayigit, I., Omar, B., Alizade, E., ... Pala, S. (2019). *Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Herz. doi:10.1007/s00059-019-04853-7

Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007;115:450–458

Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriçi A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. *Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes*. JAMA 1999;281:707–713.

Schwartz, C.J., et al. Thrombosis and the development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. in Seminars in thrombosis and hemostasis. 1988. Copyright© 1988 by Thieme Medical Publishers, Inc.

Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). Semin Interv Cardiol, 1999. 4(4): p. 209-19

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009. 360(10): p. 961-72

Servoss, S.J., J.L. Januzzi, and J.E. Muller, *Triggers of acute coronary syndromes*. *Progress in cardiovascular diseases*, 2002. 44(5): p. 369-380.

Sgarbossa, E.B., et al., Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *New England Journal of Medicine*, 1996. 334(8): p. 481-487.

Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 2005. 1: p. 219-27.

Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*. 1997 Mar;82(2):291-5.

Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003;108(23):2851-6.

Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001;104(6):636-41.

Sutton, A.G., et al., A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 44(2): p. 287-296.

Şahin, D.Y., et al., Predictors of preinterventional patency of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Importance of neutrophil to lymphocyte ratio and uric acid level. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2013. 18(2): p. e77.

Taylor, G.J., et al., Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation*, 1980. 62(5): p. 960-970.

Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. *Pathophysiology of myocardial ischemia*. Boston: Little Brown; 1992; 1-36.

The PCAT investigators. Am Heart J 2003; 145: 47-57.

Theroux, P. and V. Fuster, *Acute coronary syndromes*. *Circulation*, 1998. 97(12): p. 1195-1206.

Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.

The TIMI study group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 025215 September 2002.

Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–53

Thygesen K, Alpert JS, White HD and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:2173-2195

Thygesen K, Mair J, Mueller C, Weber M, Plebani M, Hasin Y, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011;10.1093/eurheartj/ehq509.

Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., ... Jaffe, A. S. (2012). *Third universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal, 33(20), 2551–2567.* doi:10.1093/eurheartj/ehs184

Topol, E.J., ed. Textbook of interventional cardiology. 3 ed. 1998, WB Saunders Co.: Philadelphia

Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;354:9–12.

Trialists, F.T., 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. *The Lancet*, 1994. 343(8893): p. 311-322.

Turell, Lucía & Radi, Rafael & Alvarez, Beatriz. (2013). *The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes*. *Free radical biology & medicine*. 65. 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050.

Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa L E, Boveris A. *Free radical chemistry in biological systems*. *Biol Res* 2000; 33: 1-8.

Valentin F, Wayne A, and R. O., *Hurst's The Heart*. Hurst's The Heart., 2002: p. 1275-1276.

Van de Werf, F. and E. Staff, ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STEMI. *European Heart Journal*, 2008. 29: p. 2909-2945.

Van't Hof, A., et al., Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation 2 study g. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9638): p. 537-546.

Vassalle C, Pratali L, Boni C et al. An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2008; 41: 1162–1167. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.07.005.

Vergnani L, Hatrick S, Ricci F. Effect of native and oxidized LDL on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability. *Circulation* 2000; 101:1261-66.

Virmani, R., et al., *Lessons from sudden coronary death*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2000. 20(5): p. 1262-1275.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.

Weaver, W.D., et al., Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *Jama*, 1993. 270(10): p. 1211-1216.

Westerhout, C.M., et al., The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *American heart journal*, 2011. 161(2): p. 283-290.

Widimský, P., et al., Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *European heart journal*, 2003. 24(1): p. 94-104

Wienbergen, H., et al., Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. *The American journal of cardiology*, 2001. 87(6): p. 782-785.

Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L.: *Smoking and myocardial infarction*. Lancet 1975;1:415-19.

Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). Am J Cardiol 2001;87:129–135

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. [2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. Kardiol Pol 2014;72:1253-379.

Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1998; 9:441

Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-777.

World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva:WHO; 2000.

Wu, A.H., Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intensive care medicine, 2001. 27(6): p. 959-961.

Wu, A.H., et al., Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM-2). Journal of the American College of Cardiology, 2002. 40(8): p. 1389-1394.

Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. *Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction*. N Engl J Med 2010; 362:2155–2165.

Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA 1988; 260: 2259-63

Yuvaci, H. U., Akdemir, N., Bostanci, M. S., Yazar, H., Cevrioglu, S., Ozden, S., ... Erel, O. (2016). *Evaluation of the level of thiol-disulphide homeostasis in patients with mild and severe preeclampsia*. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 6(4), 394–399. doi:10.1016/j.preghy.2016.09.003

Zijlstra F et al.: Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 341: 1413-1419.















