

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

PRİMER PERKUTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN
HASTALARDA
NO-REFLOW FENOMENİNİN HEMATOLOJİK
BELİRTEÇLERİ

Dr. Salih ŞAHİNKUŞ

UZMANLIK TEZİ

2015

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

PRİMER PERKUTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN
HASTALARDA
NO-REFLOW FENOMENİNİN HEMATOLOJİK
BELİRTEÇLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih ŞAHİNKUŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. M. Akif ÇAKAR

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam Doç. Dr. M. Akif ÇAKAR'a,

Asistanlık eğitimim süresince her zaman desteğini ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bana yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Ramazan Akdemir'e, Prof. Dr. Nurgül Keser'e, Prof. Dr. Harun Kılıç'a, Prof. Dr. Ersan Tatlı'ya, Doç. Dr. M. Tarık Ağaç'a ve Yard. Doç. Dr. M. Bülent VATAN'a,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bana yardımcı olan değerli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji hemşirelerine ve diğer sağlık personellerine,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım annem ve babama, çok sevdiğim kardeşime,

Her konuda olduğu gibi tez çalışmamda da yardımını esirgemeyen can yoldaşım, sevgili eşim Demet ŞAHİNKUŞ'a ve biricik kızıma,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Salih ŞAHİNKUŞ

ÖZET

Giriş: Çalışmamızda ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı ile primer perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda gelişen no-reflow fenomeninin hematolojik parametrelerinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya no-reflow fenomeni gelişen 44 çalışma grubu hastası ve 46 normal reperfüzyon akımı izlenen kontrol grubu hastası alındı. Anemi, kronik böbrek yetmezliği ve bilinen vitamin eksikliği bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Her iki grupta red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT), platelet distribution width (PDW) ve nötrofil sayısına bakıldı.

Bulgular: No-reflow gelişen grubun yaş ortalaması daha yüksek olması haricinde her iki grubun demografik özellikleri benzerdi (yaş; $64,0 \pm 12,6$; $58,0 \pm 12,5$). Cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara içiciliği ve aile öyküsü gibi risk faktörleri sıklığının no-reflow gelişimi ile herhangi bir ilişkisi saptanmadı. No-reflow grubunda red cell distribution width seviyesi ($\%16,2 \pm 2,1$; $\%14,2 \pm 0,7$, $p < 0,001$), mean platelet volume seviyesi ($7,9 \pm 1,2$; $7,3 \pm 0,8$, $p < 0,05$), platelet distribution width seviyesi ($18,1 \pm 1,2$; $17,4 \pm 1,2$, $p < 0,05$), plateletcrit seviyesi ($0,2 \pm 0,06$ v.s $0,17 \pm 0,05$) ve nötrofil sayısı ($9,9 \pm 3,7$; $7,1 \pm 3,3$, $p < 0,001$) daha yüksek saptandı.. Lojistik regresyon analizine göre red cell distribution width (OR 23.4 , $< 95\%$ CI 4.6-118.9, $p < 0,001$), platelet distribution width (OR 2.8, $< 95\%$ CI 1.2-6.4, $p < 0,05$) ve nötrofil sayısının (OR 1.4, CI 1.1-1.9, $p < 0,05$) no-reflow gelişiminde öngörücü olduğu saptandı.

Sonuç: Hemogram ucuz, oldukça kolay uygulanan ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde rutin çalışılan bir testtir. Çalışmamızda primer perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda no-reflow gelişimi ile red cell distribution width, platelet distribution width, mean platelet volume, plateletcrit ve nötrofil sayıları arasında bir ilişkisi saptandı. Aynı zamanda red cell distribution width, platelet distribution width ve nötrofil sayısının no-reflow gelişimi için prediktör olduğu görüldü.

SUMMARY

Hematological Indices of No-reflow Phenomenon in Patients With STEMI

Background: We aimed to investigate the association between no-reflow phenomenon and hematological indices in patients with ST segment elevation myocardial infarction who were interned catheterization laboratory for primary percutaneous coronary intervention.

Methods: The study included 44 noreflow patients (mean age 64 years, 34 males, 10 females) with no history of anemia, vitamin deficiency and chronic kidney disease. The control group consisted 46 patients (mean age 58 years, 34 males, 12 females). Red cell distribution width, mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit and neutrophil counts were measured and compared between the two groups.

Results: Baseline characteristics of the two groups were similar (without age). No-reflow group had significantly elevated red cell distribution width levels (16.2 ± 2.1 v.s 14.2 ± 0.7 , $p < 0.001$), mean platelet volume levels (7.9 ± 1.2 v.s 7.3 ± 0.8 , $p < 0.05$), platelet distribution width levels (18.1 ± 1.2 v.s 17.4 ± 1.2 , $p < 0.05$), plateletcrit levels (0.2 ± 0.06 v.s 0.17 ± 0.05) and neutrophil counts (9.9 ± 3.7 v.s 7.1 ± 3.3 , $p < 0.001$). Logistic regression analysis showed that red cell distribution width (OR 23.4, <95% CI 4.6-118.9, $p < 0.001$), platelet distribution width (OR 2.8, <95% CI 1.2-6.4, $p < 0.05$) and neutrophil counts (OR 1.4, CI 1.1-1.9, $p < 0.05$) predicted the No-reflow Phenomenon.

Conclusion: Complete blood counts is an inexpensive and easily measurable laboratory test. This study reflect that red cell distribution width, mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit and neutrophil counts increased in the No-reflow phenomenon. Future studies are needed to evaluate the role of the red cell distribution width, mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit and neutrophil counts in the no-reflow prognosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ATEROSKLEROZ.....	3
2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Ateroskleroz Patogenezi.....	4
2.2. İSKEMİK KALP HASTALIĞI.....	11
2.2.1. Akut Koroner Sendrom.....	11
2.2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü.....	11
2.2.2.1. Tanımı.....	11
2.2.2.2. Epidemiyoloji.....	12
2.2.2.3. Anamnez.....	13
2.2.2.4. Fizik Muayene.....	14
2.2.2.5. Elektrokardiyografi.....	14

2.2.2.6. Laboratuvar.....	15
2.3. KORONER REPERFÜZYON.....	16
2.3.1. Fibrinolitik Tedavi.....	16
2.3.2. Perkutan Koroner Girişim.....	18
2.4. NO-REFLOW FENOMENİ.....	19
2.5. HEMOGRAM PARAMETRELERİ.....	24
3. MATERYAL ve METOD.....	26
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	27
3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ.....	27
3.3. İSTATİKSEL VERİLER.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	32
6. KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR

AKS:	AKUT KORONER SENDROM
Mİ:	MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
STEMİ:	ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
STYOMİ:	ST YÜKSELMESİ OLMAYAN MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
KAH:	KORONER ARTER HASTALIĞI
KAG:	KORONER ANJİOGRAFİ
PKG:	PERKUTAN KORONER GİRİŞİM
KKY:	KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ
EKG:	ELEKTROKARDİYOĞRAFİ
SoDB:	SOL DAL BLOĞU
NRF:	NO-REFLOW FENOMENİ
RDW:	RED CELL DISTRIBUTION WIDTH
PDW:	PLATELET DISTRIBUTION WIDTH
MPV:	MEAN PLATELET VOLUME
PCT:	PLATELETCRİT
AHA:	AMERİCAN HEART ASSOCIATION
ESC:	EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
TIMI:	TROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION
LDL:	DÜŞÜK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN
MBG:	MYOCARDIAL BLUSH GRADE
TMP:	TIMI MYOCARDIAL PERFUSION

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1. Ateroskleroz risk faktörleri
- Tablo 2.2. Aterosklerotik plak tipleri
- Tablo 2.3. Başarılı reperfüzyon kriterleri
- Tablo 2.4. Fibrinolitik kontrendikasyonları
- Tablo 2.5. Reperfüzyon hasarı
- Tablo 2.6. No-reflowda vazodilatör dozları
- Tablo 4.1. Demografik ve hematolojik özellikler
- Tablo 4.2. Lojistik regresyon analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1. Aterom plağı oluşumu
- Şekil 2.2. Vasküler remodelling
- Şekil 2.3. Ateroskleroz gelişimi
- Şekil 2.4. Akut koroner sendromda inflamasyon

1.GİRİŞ

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını tutan sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını da etkileyen, esas olarak endotel disfonksiyonuyla başlayan kronik inflamatuvar-fibroproliferatif karakterde vasküler bir hastalıktır. Tromboz aterosklerozun en korkulan ve mortalite-morbidite üzerinde en büyük katkısı olan komplikasyondur. Akut trombotik olayların en sık nedeni plak rüptürü olmasına rağmen ilginçtir ki plak rüptürlerinin yalnızca %1-5 kadarı akut koroner sendromlara neden olmaktadır. Plak rüptürlerinin büyük çoğunluğu klinik olarak sessiz seyredip iyileşme periyodundan sonra aterom plağının hızlı büyümesiyle sonuçlanır. Akut koroner sendromların ikinci en sık nedeni ise plak erozyonu ve ülserasyonudur. Plak erozyonu daha çok genç, premenopozal bayanlarda izlenmektedir.

Ateroskleroz ve onun neden olduğu akut koroner sendromlar yapılan yoğun çalışmalar sonunda geliştirilen yeni tedavi seçenekleriyle mortalitede sağlanan azalmaya rağmen, tüm dünyada halen erişkin yaşlarda görülen en önemli ölüm nedenleri arasındadır. Bu nedenle yüksek riskli bireylerin tespit edilerek birincil koruma konusunda daha etkin önlemler almaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır. İlk defa 1977 yılında Gruentzig ve arkadaşları tarafından koroner arter hastalığının tedavisinde balon anjioplasti yöntemi kullanılmıştır(1). 1986 yılında Puel ve arkadaşları koroner arter hastalığının girişimsel tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir(2). İntrakoroner stent implantasyonu balon anjioplastiye göre erken komplikasyonların daha düşük, uzun dönem klinik sonuçların ise daha iyi olması nedeniyle günümüzde yaygın kullanım alanı bulmuştur.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ), elektrokardiyografide (EKG) persistan ST elevasyonunun veya yeni gelişen sol dal bloğunun ve miyokardiyal nekroza bağlı artan biyomarkırların eşlik ettiği miyokard iskemisine bağlı karakteristik semptomların olduğu klinik bir sendromdur. STEMİ akut koroner sendromların (AKS) en sık görülen formlarından birisidir. Sıklıkla epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların rüptürü ile koroner arterin tam tıkanması sonucu oluşur. STEMİ; etkilenen koroner artere bağlı olarak, klinik olarak belirsiz bir tablodan, kardiyojenik şok ve ölüme

neden olan büyük bir infarkta kadar geniş bir tabloda karşımıza çıkabilir. Günümüzde miyokard infarktüsü ile başvuran hastaların %25 ile %40'ının STEMI olduğu bilinmektedir (3,4). Son yıllarda güncel kılavuzlara bağlı ilaç tedavisi ve girişimlere bağlı olarak STEMI sonucu mortalite hastane içi yaklaşık %5-%6 ve bir yıllık %7-%18 oranlarındadır(5,6).

STEMI'de uygulanan reperfüzyon tedavileri sonrasında koroner akımın yeniden sağlanması her zaman tehdit altındaki miyokard bölgesinde doku düzeyinde yeterli bir perfüzyon sağlandığı anlamına gelmez. Miyosit düzeyinde yeterli perfüzyon sağlanamaması miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanır. Anjiyografik olarak diseksiyon, trombus, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi; TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction): 0-1 "no-reflow" olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır.(7) Fakat anjiyografide yavaş akımın bile olmadığı durumlarda da mikrovasküler düzeyde "no-reflow" gözlenebilir.(8) Bu nedenle STEMI'de reperfüzyon tedavisinde dikkat edilmesi gereken ve önemi her geçen gün artan nokta, mikrovasküler perfüzyonun sağlanmasıdır.(9,10) Hayvan modellerinde no-reflow fenomeninde (NRF) hücre şişmesi ve trombosit plaklarına bağlı intraluminal protrizyonlar sorumlu tutulsa da(11,12) STEMI'de, NRF gelişimine esas olarak artmış distal trombus yüküne bağlı mikroemboli veya mikrovasküler spazm neden olmaktadır.(13,14)

Bizim amacımız STEMI tanısı alan ve primer perkutan koroner girişim yapılan hastalarda, hemogram parametrelerinin NRF gelişimi ile ilişkisi ve NRF gelişiminin öngörücülüğünü saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz koroner, karotis ve periferik arter hastalığının en sık nedenidir. Aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır.(15) Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerleme göstermektedir. En önemli komplikasyonları olan miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm ise dakikalar içinde gerçekleşmektedir. Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz olduğu etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Herşeye rağmen bu sürecin klinik olarak anlam teşkil etmesi için uzun yıllara ihtiyaç vardır.

2.1.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar, tedavide devam eden gelişmeler dolayısıyla giderek daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen insanlar bu hastalıklar nedeniyle ölmeye devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2011 yılı itibariyle kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler tüm dünyada tanısı konulmuş olan en sık ölüm sebebini oluştururlar. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle hayatını kaybetmektedir(16). Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçebilmek için yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir(17).

2.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz Risk Faktörleri	
Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen
Yaş	Sigara
Aile hikayesi	Hipertansiyon
Etnik köken	Dislipidemi
Cinsiyet	Diyabetes mellitus
	Obezite
	Sedanter yaşam
	Mental stres

Tablo2.1. Aterosekleroz Risk Faktörleri

Vaka-kontrol ve kohort çalışmaları, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sedanter yaşam tarzının her birisinin AKS için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerin her biri riski en az iki kat arttırmaktadır. Bağımsız olmaları, diğer faktörler olsun veya olmasın bu yüksek riskin var olduğu anlamına gelir. Bu gözlemden çıkan iki sonuç vardır: Birincisi, major veya modifiye edilebilir risk faktörlerinden iki veya daha fazlası bulunduğu zaman, nisbi risk toplanmaz çarpılır; ikincisi, major modifiye edilebilir faktörlerden iki veya daha fazlası bulunan bir kişide, bunlardan herhangi birinin uzaklaştırılması, o kişinin ilave riskini yarıya kadar düşürecektir. Ancak mutlak yarar kişinin sabit faktörleriyle belirlenen zemindeki riske bağlıdır. Bu nedenle 60 yaşındaki bir kişide, hipertansiyonun etkili bir şekilde tedavisi 40 yaşındaki bir kişide aynı tedaviye göre daha fazla sayıda aterosklerotik olayı önleyecektir. NCEP ATP III kolesterol kılavuzunda “toplumdaki koroner arter hastalığının riskini belirlemede kullanılan major kardiyovasküler risk faktörleri hastalığın sadece % 50 sini öngörebilmektedir” şeklinde belirtilmiştir(19).

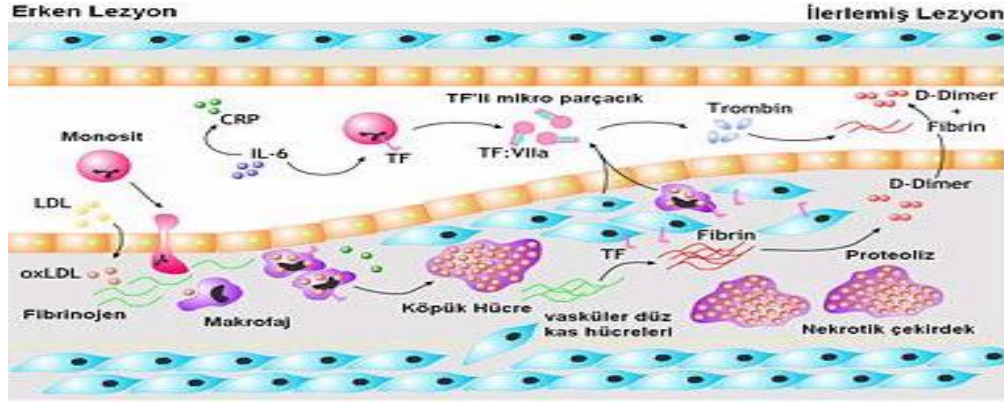
2.1.3. Ateroskleroz Patogenezi

Erken Dönem Aterogenez

Normal endotel, damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamasyon

ve antitrombotik görevleri olan dinamik bir organdır. Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogeneğinde ilk olay endotel hasarıdır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu veya aktivasyonu gelişir. Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlamış olarak kabul edilir. Fokal olarak inflamasyonun tetiklenmesi ile aterosklerozun ilk lezyonları olarak karşımıza çıkan asimetrik intimal kalınlaşma oluşur. Asimetrik intimal kalınlaşma, mevcut olan intimal düz kas hücreleri tarafından salgılanan proteoglikanlar (asıl olarak kondroitin sulfat proteoglikan) ve diğer ekstraselüler matriks bileşenleri tarafından oluşmaktadır. Aktive endotelde nitrik oksit ve prostasiklin salınımı azalır ve sonuçta vazodilatatör rezerv bozulur. Normal bariyer fonksiyonlar kaybolur ve endotelin aterojenik partiküllere karşı geçirgenliği artar. Ayrıca endotelin-1 ve anjiotensin II ekspresyonu artar, vazokonstriktör cevapta artışın yanısıra bu medyatörler büyüme faktörlerini aktive ederler. Aktive endotelden nükleer faktör- $\kappa\beta$ 'nin aşırı salgılanması adhezyon moleküllerinin; interselüler adhezyon molekülü-1, vasküler selüler adezyon molekülü-1, selektinler, büyüme faktörlerinin; tümör nekrotizan faktör- α , trombosit kökenli büyüme faktörü ve kemoatraktanların (monosit kemoatraktan protein-1, makrofaj koloni stimulan faktör, interlökin 6-8-18- β , interferon- γ) artmış salınımına neden olur. Disfonksiyone endotel antikoagülan özelliklerini kaybeder, prokoagülan aktivite gösterir. Platelet aktive edici faktör, plazminojen aktivatör inhibitör-1, Von Willebrand faktör, doku faktörü ve trombomodulin disfonksiyone endotelden aşırı salınarak prokoagülan bir durum oluşturur. Disfonksiyone endotelde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) transportu ateroskleroz patogeneğinde en önemli mekanizmalardan biridir. LDL transportu, apo B'nin proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleriyle iyonik etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Bu etkileşim, aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması dışında inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından da çok önemlidir. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve degradasyonu içeren bir seri modifikasyona ve enzimatik olmayan glikasyona maruz kalır. LDL'nin oksidasyonu lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve vasküler selüler adhezyon molekülü-1 ekspresyonuna neden olur. Aterogeneze en erken yanıtlardan biride kemik iliği kaynaklı monositlerin ve daha az oranda T lenfositlerin toplanmasıdır. Bu hücrelerin kalıcı ve tekrarlayıcı yanıtı ateroskleroz patogeneğinde oldukça önemli bir role sahiptir(19,20). Monositlerin ve T lenfositlerin adezyonu endotel inflamasyonu sonucunda salgılanan

adhezyon molekülleri ile oluşmaktadır. Vasküler selüler adhezyon molekülü-1 ve P-selektin en önemli adhezyon molekülleridir. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesinde (kemotaksis) en önemli uyarı monosit kemoatraktan protein-1 ve diğer interlökin-8 ve fraktalkin gibi kemokinlerin endotel ve düz kas hücreleri tarafından salınımıdır. Bu yol nükleer faktör- $\kappa\beta$ tarafından yönetilir. Nükleer faktör- $\kappa\beta$, monosit kemoatraktan protein-1, makrofaj koloni stimulan faktör ekspresyonuna neden olur. Monositler intimaya geçtiklerinde makrofaj koloni stimulan faktör etkisiyle çöpçü yüzey reseptör oluşumu artar. Bu reseptörler vasıtası ile okside LDL'yi alan makrofajlar görünüşleri nedeniyle köpüksü hücre olarak adlandırılırlar. Böylece makroskopik olarak gözlenebilen intimal yağlı çizgilenmeler oluşur. Makrofajlar sitokin, hipokloroasid, süperoksid anyon ve matriks metalloproteinaz salgılayarak aynı zamanda LDL'nin oksidasyonunda da görev alırlar. T hücreleri aterosklerozun başlangıcından itibaren vardır ancak, makrofajlara göre sayıları daha azdır. T hücreleri, makrofajlardan salınan interlökin-12 ve interlökin-18'e cevap olarak interferon- γ , tümör nekrotizan faktör- α , interlökin-2-4-6-8-10 ve trombosit kökenli büyüme faktörü salgılar. Bu inflamatuvar sitokinler aterosklerotik plağın progresyonunda görev alırlar. Ayrıca trombosit kökenli büyüme faktörü vasküler düz kas hücreleri için bir uyarandır. İleri aterosklerotik plaklarda adventisya tabakasında B hücreleri de bulunur. Yapılan çalışmalarda, komplike plaklarda mast hücreleri ve nötrofillerde görülmüştür. Vasküler düz kas hücreleri normalde aterom plağından internal elastik lamina ile ayrılmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde düz kas hücreleri özellikle trombosit kökenli büyüme faktörüne yanıt olarak plak bölgesine göç eder ve prolifer olmaya baslar. Düz kas hücreleri fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini arttırarak plağın fibröz başlığını oluşturur. Böylece plak stabilizasyonunda ve plak progresyonunda görev alır. Ayrıca rüptüre plaklarda aterom plağının iyileşmesi düz kas hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks ile iyileşme plak stabilizasyonu sağlarken bir yandan da plağın hızlı büyümesine neden olur.

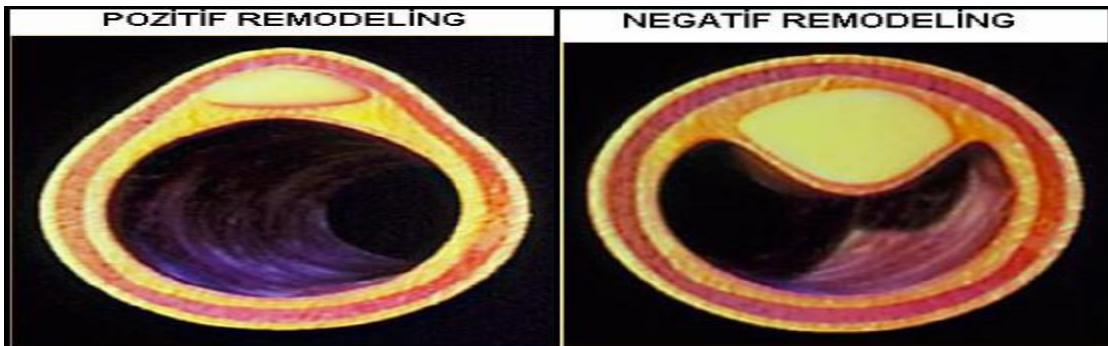


(Wikimedia commons)

Şekil.2.1. Aterom plağı oluşumu ve büyümesi

İleri Dönem Aterotromboz

Eksantrik vasküler remodeling, neovaskülarizasyon, lipid plağın büyümesi, matriks metalloproteinaz salınımı, programlı hücre ölümü (apoptoz) ve trombogenez ileri aterotromboz evresinde gözlenmektedir. Aterom plağının olduğu bölgede damar duvarının lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir(Şekil2.2.). Pozitif (ekspansif) remodeling gösteren plaklarda daha çok lipid çekirdek ve makrofaq, daha az düz kas hücresi ve fibröz doku izlenmiştir. Ayrıca pozitif remodeling paterni gösteren plaklar negatif remodelinge uğrayan plaklara göre daha yüksek serum matriks metalloproteinaz-2 ve matriks metalloproteinaz-9 seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur(21,22).



(Ambrose JA, New York Medical College, Natural History of Atherosclerosis, TCT Slide Presentation).

Şekil 2.2. Pozitif ve negatif vasküler remodelling demonstrasyonu

Yapılan çoğu çalışma matriks metalloproteinazların hem aterosklerotik olayın gelişiminde ve devamında hem de hassas plakların rüptüründe rol oynadığını göstermiştir. Ekspansif remodelinge uğrayan vasküler bölgelerde internal elastik laminada dışa doğru çekilme ve bütünlük kaybı izlenmiştir. Tunika medya ve tunika adventisyada sekonder inflamatuvar değişiklikler histolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle medyal düz kas tabakasında atrofi, fibrozis ve adventisya tabakasıyla beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bu özellikler itibariyle pozitif remodeling gösteren plaklar, plak yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir(19,22). Pozitif remodelinge uğrayan plaklarda rüptür ve akut olaylar daha sık izlenirken negatif remodeling daha çok kararlı anjina pektoris ile ilişkilidir.

Hassas plakların histopatolojik özellikleri ; (23,24,25)

1. Büyük ve fragil lipid çekirdek (plağın %40'dan büyük)
2. Kollajenden fakir, ince fibröz başlık
3. Makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin artmış olması
4. Düz kas hücrelerinin az olması, azalmış kollajen sentezi
5. Artmış matriks yıkımı (artmış MMP aktivitesi, düşük doku MP inhibitör aktivitesi)
6. Pozitif remodeling, neovaskülarizasyon, adventisyal inflamasyon

Normal bir damarda tunika adventisya ve tunika medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenirken, endotel ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenir. Aterosklerotik damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesini arttırır. Difüzyonun bozulması nedeniyle oluşan hipoksiye sekonder büyüme faktörleri salınarak yeni damar gelişimi tetiklenir. Oluşan bu yeni damarlar iyi gelişmemiş, kanamaya ve sızdırmaya müsait damarlardır. Bu olaya plak neovaskülarizasyonu adı verilir. Neovaskülarizasyon, aterom plağının hızlı büyümesine ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelyal hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz başlığın zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur.

Aterotromboz Fazları : AHA (American Heart Association) vasküler lezyonlar komitesi, ateroskleroz gelişim sürecini klinik ve histopatolojik olarak 5 faza ayırmıştır. Histopatolojik gelişim olarak plakların 6 tipi bulunmaktadır(Şekil 2.2.). Tip 5 plaklar ise kendi içinde 3 gruba ayrılmıştır(26,27).

Aterosklerotik Plak Tipleri	
Lezyon tipi	
I	Başlangıç lezyonu; izole makrofajlar, yer yer köpük hücreleri
II	Yağlı çizgilenme; artmış makrofajlar ve köpük hücreleri yer yer düz kas hücresi ve hücre dışı lipid
III	Preaterom; tip II değişikliklere ilaveten hücre dışı lipid havuzları, artmış düz kas hücresi ve fibriller
IV	Aterom; Büyük lipid çekirdek, artmış lipidle dolu makrofaj, fibröz kılıf oluşumu tamamlanmamış
Va	Fibroaterom; olgun aterom
Vb	Kalsifiye aterom; ileri derecede kalsifiye lezyonlar
Vc	Fibrotik aterom; Sert fibrotik lezyonlar
VI	Kompik plaklar; Rüptür, tromboz, intraplak hemoraji/erozyon/ülserasyon + trombüs

Tablo 2.2. Aterosklerotik Plak Tipleri

Faz 1 (Erken Faz): Tip I-III plakları kapsar. Lezyon küçüktür ve genellikle genç hastalarda izlenir. Lezyon gelişim aşamasındadır. İnflamatuar hücre infiltrasyonu vardır. Hücre dışı lipid çekirdek oluşumu devam etmekte olup fibröz kapsül tam gelişmemiştir.

Faz 2 (İleri Faz): Tip IV-Va lezyonları kapsar. Ateromatöz plak tam olarak gelişmiştir. Genellikle hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmazlar. Ancak inflamasyon derecesi yüksek olup rüptüre meyillidirler.

Faz 3 (Komplike Faz): Tip VI plakları kapsar. Tip VI plaklar tip IV ve Va plakların rüptürü veya erozyonu sonucu oluşur. Tıkayıcı olmayan lüminal trombüs vardır. Bu fazda akut koroner sendrom nadiren gelişir. Daha çok asemptomatik rüptür-iyileşme atakları sonrası hızlı plak büyümesine neden olur. Plak rüptürü gelişen plakların üçte ikisi hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmayan asemptomatik plaklardır. Plak rüptürlerinin ancak üçte biri hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açan semptomatik plakların üzerinde gelişir.

Faz 4 (Tromboze Faz): Komplike tip VI plakları kapsar. Bu fazda total veya subtotal tıkayıcı trombus vardır ve akut koroner sendrom gelişmesine neden olur. Plak rüptürleri bu dönemde de asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik rüptürler faz 3'te olduğu gibi faz 5'e ilerleyebilir.

Faz 5 (Kronik Total Oklüzyon): Tip Vb-Vc lezyonları kapsar. Lezyonlar genellikle fibrotik veya kalsifiktir. Aterotrombozun son evresi olan kronik total oklüzyonu oluşturur. Kollateral gelişimi genellikle vardır. Oluşan kollateraller miyokardı ve dolayısıyla sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını korumaya yöneliktir. Klinik olarak sessiz olabilir veya stabil anjina atakları olabilir. Aterotrombozun en sık nedeni plak rüptürü olmakla birlikte rüptür aynı zamanda neovaskülarizasyonla birlikte plağın hızlı büyümesine neden olur. Hemodinamik olarak anlamlı darlık oluşturan lezyonların histopatolojisinde eski rüptür-iyileşmeye ait bulgular sıklıkla izlenmektedir.



Şekil 2.3. Ateroskleroz Gelişimi. Duyarlı plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu AKS gelişir. Bu plakların; lipid içeriği fazla, düz kas hücreleri az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından; omuz bölgesi) yırtılırlar.

2.2 İSKEMİK KALP HASTALIĞI

2.2.1. Akut Koroner Sendrom

AKS terimi, miyosit nekroz bulgusu olmayan tipik göğüs ağrısından STEMI'ne kadar uzanan klinik olayları kapsar. Koroner arterlerde plak rüptürü, embolizasyon, değişik derecelerdeki koroner arter daralmaları sonucu bozulmuş miyokard hücre perfüzyonunu ile kendisini gösterir. Klinik bulgular etkilenen miyokard dokusunun genişliğine göre değişir. Klinik tablo biyokimyasal ve EKG değerlendirme ile sınıflandırılır. STEMI, STYOMI, kararsız anjina ve ani kardiyak ölümü kapsar.

2.2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü, koroner yatakta kollateral dolaşımın yeterli akımın sağlanamadığı tam bir tıkanıklık sonucu koroner arterin beslediği alanda miyokardın tüm katlarını tutan nekrozla seyreden ve EKG'de ST segment yükselmesine yol açan bir durumdur. Nekroz alanının büyüklüğü, tutulan damara, iskeminin süresi ve şiddetine ve kollateral dolaşımın varlığına göre değişir (28).

2.2.2.1. Tanımı

2012 STEMI ile başvuran hastaların tedavisine ilişkin ESC (European Society of Cardiology) kılavuzuna göre miyokard infarktüsünün evrensel tanımı(52) :

1. Kardiyak biyobelirteçlerde(tercihen troponin),en az bir değer üst referans sınırının 99.persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

- iskemi belirtileri,
- yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişikliği veya yeni SoDB (sol dal bloğu),
- EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi,
- yeni oluşmuş canlı miyokard dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu,
- anjiyografi ya da otopsi ile intrakoroner trombüsün tespiti

2. Kardiyak biyobelirteçler için kan alınmadan ya da kardiyak biyobelirteçler yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB'nin eşlik ettiği kardiyak ölüm
3. Miyokard iskemisi ile birlikte kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değer üst referans sınırının 99. Persantilini aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen MI ilişkili stent trombozu

2.2.2.2. Epidemiyoloji

Sessiz enfarktüslerin yaygınlığı ve hastane dışı ani ölümler nedeniyle STEMİ'nin gerçek sıklığını tespit etmek mümkün değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında yaklaşık 683.000 hasta AKS tanısı ile taburcu edilmiştir. Son on yıl içerisinde STEMİ sıklığı artmaktayken, STYOMI sıklığı düşmüştür (29). Günümüzde miyokard enfaktüsü geçiren hastaların %25-%40'ı STEMİ'dir (3,4). Kılavuzlar eşliğindeki optimal medikal tedavi ve girişimlere bağlı olarak STEMİ'ye bağlı hastane içi yaklaşık %5-6 ve bir yıllık yaklaşık %7-18 olacak şekilde mortalite oranlarında belirgin düşüş sağlanmıştır (5,6).

STEMİ ile başvuran hastaların yaklaşık %30'u kadındır. CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) çalışmasında reperfüzyon tedavisindeki başarısızlık için kadın cinsiyet kuvvetli bir bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (30). NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION Registry-GWTG (Get With The Guidelines) çalışmasında erkeklerle kıyaslandığında kadınların belirtilerin başlamasından daha geç başvurdukları, kapı-fibrinoliz ve kapı-balon zamanının daha uzun olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, kadınlar antitrombotik tedaviye bağlı kanama açısından daha riskli bulunmuştur (31).

Amerika Birleşik Devletleri'nde STEMİ geçiren hastaların yaklaşık %23'ü diyabetiktir (32). Diyabetli hastaların ¼'ünün ölümü koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili bulunmuştur (33,34). STEMİ geçiren hastalarda diyabetes mellitusun kısa ve uzun dönem mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (35,36).

Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve artan yaşam koşulları sayesinde ülkemizde

ve dünyada yaşlı nüfus giderek artmaktadır. AKS yaşlılarda daha sık görülmekte ve genç nüfusa göre yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmaktadır. Yaşlılığa bağlı görülen bazı durumlar tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Klinik çalışmaların çoğunda yaşlı nüfus çalışma dışında tutulmuştur (37). Genç nüfusta etkili olarak kullanılan tedavi yöntemleri yaşlılarda da endikedir ancak bazı durumlarda yaşlılar tedavinin kullanımına engel olan kontrendike durumlara sahip olabilmektedirler. Yaşla birlikte azalan renal fonksiyonlar kullanılan ilaç dozlarıyla ilişkili daha fazla dikkat gerektirmektedir (38,39).

Onat ve arkadaşlarının yaptığı Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre ülkemiz erişkin yaş grubunda KAH prevalansı %3,8 bulunmuştur. Yine bu çalışmanın verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır. KAH prevalansı daha ileri yaş (60-69 yaş) gruplarında %14'ü aşmaktadır (40,41).

2.2.2.3. Anamnez

STEMİ ayırıcı tanısında anamnez oldukça önemlidir. STEMI oldukça geniş bir semptom ve klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. En önemli semptom iskemik göğüs ağrısıdır. Akut miyokard infarktüsünde semptomlar genellikle önceden asemptomatik olan kişilerde aniden ortaya çıkar. Ağrı genellikle istirahat esnasında başlar. Bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal bölgede, tam olarak lokalize edilemeyen, baskı, sıkışma, basınç hissi ya da yanma şeklinde tariflenen, sıklıkla sol kol ve sırta yayılan karakterdedir. İstirahatle ve nitrogliserin ile geçmez ve 20 dakikadan daha uzun sürer. Göğüsteki sıkıntı hissi boyuna, alt çene, bileklere, sırta, omuza, sağ kola, epigastriyuma da yayılabilir. Yapılan çalışmalar, toplumda insanların %30 oranında sessiz MI geçirdiğini göstermiştir(42). Akut miyokard infarktüsü özellikle yaşlı, kadın, diyabetik ve postoperatif hasta grubunda göğüs ağrısı olmaksızın da gelişebilir(43). 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 enfarktüslerde sık gözlenir. STEMI oluşumunda sirkadiyen bir ritim gözlenmektedir. Bu durum daha çok katekolamin, kortizol, ve trombosit agregasyonundaki artışa bağlıdır. Ayrıca STEMI karşımıza atipik semptomlar ile

çıkabilmektedir. Bu durum genel olarak genç(25-40 yas) veya yaşlı (75 yas üzeri), diyabetik ve bayan hastalarda görülebilir.(44).

2.2.2.4. 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 da 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 tril saptanabilir.

2.2.2.5. Elektrokardiyografi

Akut miyokard infarktüsü tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Kullanımının kolaylığı ve hızla uygulanabilir oluşunun yanında maliyetinin düşük oluşu, EKG'yi akut miyokard infarktüsü tanısında çok önemli kılmıştır. Göğüs ağrısı ile değerlendirilen her hastanın 12 derivasyon EKG'si çekilmeli ve 10 dakika içerisinde değerlendirilmelidir. ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı için; iki ya da daha fazla ardışık derivasyonda 1 mm veya daha fazla tipik J noktasında ST segment yükselmesinin (V2-V3 için erkek için 2 mm ve kadın için 1.5 mm veya daha fazla) tespit edilmesi gereklidir. Sıklıkla ST yükselmesinin karşı bölge derivasyonlarında resiprokal ST çökmeleri izlenir. Göğüs ağrısı ya da iskemi ile ilişkili olabilecek semptomları olan bir hastada yeni gelişen SoDB, ST elevasyonu eş değeri olarak kabul edilir ve kontrendikasyonu yoksa hastalar fibrinolitik tedavi ya da kateter ile reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmeye alınır.

Klasik olarak anteroseptal infarktüste V1-V3, anterior miyokard enfarktüsünde V1-V6, yaygın anterior miyokard enfarktüsünde V1-V6'ya ilaveten D1 ve aVL, lateral duvar

miyokard infarktüsünde D1 ve aVL, inferior miyokard enfarktüsünde D2-D3-aVF'de ST yükselmesi saptanır. Posterior miyokard enfarktüsünde V1-V2'de ST depresyonu, V7-8-9'da ST yükselmesi izlenir. Sağ ventrikül enfarktüsünde V1-V2'de ST yükselmesi olabilir, bu durumda V1'deki ST yükselmesi V2'den fazladır ve sağ derivasyonlarda (V3R-V4R-V5R) ST yükselmesi izlenir (45).

2.2.2.6. Laboratuvar

AKS tanısında EKG'den sonra en yaygın kullanılan tanı yöntemi kardiyak serum belirteçleridir. Miyokard hasarını gösterecek ideal bir belirteçte bulunması gereken bazı özellikler vardır. Bunlar; yüksek özgüllük için belirtecin miyokartta yüksek oranda bulunması bununla birlikte miyokard dışında ve serumda hiç bulunmaması, yüksek duyarlılık için miyokard hasarını takiben serumda hızla saptanabilmesi ve miktarı ile hasarın derecesi arasında korelasyon olması, kolay ve ucuz olması, serumda yeterli bir süre kalarak tanısız penceresinin geniş olmasıdır(46,47).

Günümüzde AKS tanısında geleneksel olarak kullanılan laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve kreatin kinaz-MB gibi ölçümlerin yerine, troponin T ve troponin I gibi miyokard dokusuna özgül ve klinik duyarlılığı yüksek enzimler kullanılmaktadır. Troponinler kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimde rol oynarlar. Troponin-T, troponin-I ve troponin C olmak üzere üç farklı yapıda troponin bulunmaktadır. Klinik duyarlılığının yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük seviyede olmasına bağlıdır (48,49). Troponinlerin özgüllüklerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan troponin-T ve troponin-I izoformlarından kaynaklanmaktadır. Kalp kası haricindeki kas yıkımında da yüksek kreatin kinaz ve kreatin kinaz-MB değerleri görülebilirken kardiyak troponinler için bu durum sorun teşkil etmemektedir. Troponin-I ve troponin-T, akut miyokard infarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar; 24 saatte pik yapar ve 7-14 günde normale döner (50). Akut miyokard enfarktüsünde bu enzimlerin tipik yükşeliş ve/veya düşüşlerinin gösterilmesi tanıda gereklidir (51).

İskemik olmayan bazı durumlarda da miyokard hasarı ve nekroz gelişebilir. Miyokardit, kalp yetersizliği, renal yetersizlik, aritmiler, pulmoner emboli, pnömoni gibi durumlarda küçük miktarda miyokard hasarı gelişebilmekte ve bu sebeple troponin yüksekliğine neden olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı AKS tanısında gerekli olan troponin seviyesindeki tipik düşüş ve artışın, kronik troponin yüksekliğinden ayrılması gereklidir.

2.3 KORONER REPERFÜZYON

Reperfüzyon tedavisi, 12 saatten kısa süreli belirtileri ve ısrarcı ST segment yükselmesi veya yeni (olduğu düşünülen) SoDB olan tüm hastalarda sınıf 1 öneri olarak endikedir(52,53,54). Günümüzde reperfüzyon tedavisinde altın standart perkütan koroner girişimdir. Kapı balon zamanı 120 dakikayı aşacaksa(geniş enfarkt alanı varsa 90 dakika), mutlak kontrendikasyon yoksa fibrinolitik tedavi yapılabilir, öncelikle fibrin spesifik ajan seçilmelidir(52).

2.3.1. Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavi; kontraendikasyonlarının fazla oluşu, reperfüzyonu sağlamadaki kısıtlılığı ve daha fazla kanama riskine rağmen, her hastahanenin 24 saat primer PKG imkanı bulunmadığı için halen mekanik revaskülarizasyonun önemli bir alternatifi olarak kullanılmaktadır. STEMI’de semptomların başlangıcının ilk 12 saatinde olan hastalarda, zamana bağlı olarak fibrinolitikler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadırlar(55,56). Semptom başlangıcının ilk 2 saatinde olan hastalara transfer yerine erken fibrinolitik tedavi uygulamanın göreceli avantajları olabilmektedir(53,57). 12. saatten sonra başvuran vakalarda fibrinolitik tedavinin faydaları gösterilememiştir(58,59) ancak semptom başlangıcının 12 saati geçtiği vakalarda devam eden iskemi bulguları varsa ve primer PKG imkanı yoksa fibrinolitik ajan verilmesi önerilir(60). Hastane öncesi fibrinolizin birincil PKG’ye göre benzer veya daha iyi sonlanımla ilişkili olup olmadığına dair başlatılan STREAM (STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction) çalışması halen devam etmektedir(61). Ağrı başlangıcından sonraki ilk 3 saat trombolitik tedavinin etkili olduğu dönemdir. İlk 3 saatten sonraki dönemde hem etkinliği azalmakta hemde

komplifikasyon oranı artmaktadır(62,63,64). Fibrinolitik tedavi ilk tıbbi temastan sonra 30 dakika içinde uygulanmalıdır(52).

Başarısız fibrinoliz olduğunda hemen kurtarıcı PKG, başlangıçta başarılı fibrinoliz sonrası yinelenen iskemi veya yeniden tıkanma bulgusu varsa acil PKG, başarılı fibrinoliz gerçekleşen hastalarda ise 3-24 saat içinde anjiyografi ve PKG önerilmektedir(52).

Fibrin non spesifik ajan olan streptokinaz dolaşımdaki plazminojeni aktive ederek sistemik litik etki gösterir. Allerjik reaksiyonlar ve Bezold-Jarish reaksiyonu sıktır. 90.dakikada damar açıklık oranı %50'dir. Hiperfibrinolizis yaptığından beraberinde heparin kullanımına gerek yoktur(54,65,66).

Alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz fibrin spesifik ajanlardır. Sistemik litik duruma neden olmamakla birlikte reteplaz fibrinojenin tükenmesine neden olur. Allerjik reaksiyon yapmazlar. 90. dakikada damar açıklık oranları %80'dir. Heparinle birlikte verilmelidirler ve aPTT normalin 1,5-2 katı civarında tutulmalıdır. Streptokinaza göre mortalite oranları daha düşüktür, ancak intrakraniyal kanamada hafif bir artışla ilişkilidirler(66,67).

Başarılı Reperfüzyon Kriterleri
1.Ağrının tamamen geçmesi veya %50'den fazla azalması
2.EKG'de ST elevasyonlarında %70'ten fazla gerileme
3.Akselere idiyoventriküler ritim (%95 sensitiviteye sahip)
4.Hızlı enzim pikini takiben enzimlerin erken düşmesi (wash-out)
5.Anjiyografik olarak:TIMI 3 akım, grade 3 blush ve damara göre normal TIMI kare sayısı

Tablo 2.3. Başarılı Reperfüzyon Kriterleri

Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları
Kesin;
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme.
Son 6 ayda geçirilmiş iskemik inme.
MSS hasarı/neoplazisi/arteriovenöz oluşum bozuklukları
Son 3 hafta içinde geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması
Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon dışında)
Son 1 ayda geçirilmiş GİS kanaması
Son 24 saatte geçirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyon (örn. Karaciğer biyopsi)
Aort diseksiyonu
Göreceli ;
Son 6 ayda geçirilmiş geçici iskemik atak.
Dirençli hipertansiyon (SKB>180 mmHG ve/veya DKB>110mmHG).
İlerlemiş karaciğer hastalığı
Oral pıhtıönler tedavi kullanımı.
Aktif peptik ülser
Enfektif endokardit
Gebelik ya da doğum sonrası ilk hafta
Uzamış ya da travmatik resusitasyon

MSS:Merkezi sinir sistemi,GİS:gastrointestinal sistem,SKB:Sistolik kan basıncı,DKB:diyastolik kan basıncı

Tablo 2.4. Fibrinolitik Tedavi kontrendikasyonları

2.3.2. Perkütan Koroner Girişim

Primer PKG, STEMI'li hastalara daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması işlemidir. Trombolitiklerle karşılaştırılacak olursa primer PKG'in infarkt ile ilgili arteri açma oranı ve TIMI-3 akım sağlama oranı daha yüksektir; aynı zamanda tekrarlayan iskemi, yeni enfarktüs, intrakraniyel kanama ve ölüm oranları daha düşüktür (68). Erken ve başarılı PKG, STEMI ile ilişkili komplikasyon riskini de azaltarak hastanede yatış oranlarını kısaltmaktadır. Primer PKG sağkalım üzerindeki en yüksek yararını yüksek riskli hastalarda göstermektedir.

Primer PKG, deneyimli bir elip tarafından ilk tıbbi temastan sonra 120 dakika içinde uygulandığında, fibrinolyze göre önerilen reperfüzyon tedavisidir(52,68,69). NRMI (National Registry of Myocardial Infarction)- 2, NRMI-3, NRMI-4 ve NRMI-5 çalışmalarından elde edilen yaklaşık 19.000 STEMI'lü hastanın incelendiği bir analizde primer PKG yapılan merkeze transfer için gereken zamanın 120 dakikayı geçtiği durumlarda primer PKG'in fibrinolitikte olan üstünlüğünün azaldığı belirtilmiştir(70). Primer PKG esnasında yalnızca enfarktla ilişkili artere tedavi uygulanmalıdır. Enfarktla ilişkili olmayan artere girişimi destekleyen kanıt yoktur(71,72). Akut STEMI sırasında çok damar PKG'nin önerildiği istisnalar, kardiyojenik şoktaki hastalarda birden fazla, gerçekten ciddi (çapın \geq % 90) darlıkların bulunması veya yüksek düzeyde kararsız lezyonların (olası trombus veya lezyon düzensizliğinin anjiyografi bulguları) varlığı ve sorumlu lezyona PKG sonrası devam eden ısrarcı iskemi bulgusu olmasıdır.(52) Ancak çok damar hastalığı olan kardiyojenik şoktaki hastalarda, kritik olmayan darlıktaki sorumlu olmayan lezyonlara rutin olarak stent takılmamalıdır(73).

İlk tıbbi temastan sonra 90 dakika içinde (erken başvurularda geniş infarkt alanı varsa \leq 60 dakika) PKG uygulanması önerilir(kapı-balon zamanı). Primer PKG uygulayan hastaneye başvuruldu ise bu süre \leq 60 dakikadır.(52)

Deneyimli bir radyal arter girişimsi tarafından uygulandığı takdirde, femoral giriş yerine radyal giriş tercih edilmelidir(74,75). Stentleme, birincil PKG'de revaskülarizasyonu azalttığı gösterildiği için yalnızca balon anjiyoplastisi yerine önerilen yöntemdir(76,77). Rutin trombus aspirasyonu düşünülmelidir(78,79). Hastada uzun süreli ikili antiplatelet tedavisi kontrendike değilse (oral pıhtıönlü tedavi gerekliliği veya tahminen uzun süreli kanama riski yoksa) ve hasta ilaç tedavisine uyumlu olabileceyse çıplak metal stent yerine ilaç salınımlı stent tercih edilmelidir(80,81).

2.4. NOREFLOW FENOMENİ

No-reflow fenomeni (NRF), PKG sonrası gelişen hayati tehdit edici ciddi bir komplikasyondur. No-reflow tanımı ilk olarak Majno ve arkadaşları tarafından 1967 yılında kullanılmıştır(82). NRF enfarktüsle ilişkili arterin tam olarak açılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun tam olarak sağlanamaması durumudur. Anjiyografi, EKG, kontrast ekokardiyografi, sintigrafi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerle tanı konulabilir(83). Anjiyografik olarak; diseksiyon, vasospasm, trombus ve rezidüel darlık olmaksızın distal koroner akımın ciddi yavaşlaması ya da olmaması (TIMI: 0-1) olarak tanımlanabilir(84). Tüm perkütan koroner girişimlerde sıklığı %0.6-2.0 arasında iken, primer perkutan koroner girişimlerde sıklığı % 8.8-11.5 civarındadır(82).

Akut koroner sendromda no-reflow gelişimi ile kardiyak mortalite-morbidite arasında ciddi bir korelasyon vardır(85). NRF gelişimi artmış ölüm, MI, sol ventrikül sistolik disfonksiyon, azalmış sol ventrikül remodelling, malign aritmiler ve kardiyak rüptür gelişimi ile ilişkilidir(82). Reperfüzyon tedavisinde hedef, miyositlerin ölümünün önlenmesi olmasına rağmen kimi durumlarda işleme bağlı olarak hücelere zarar verilebilir ve bu duruma reperfüzyon hasarı adı verilir. NRF reperfüzyon esnasında gelişen dört kardiyak disfonksiyondan biridir(86); miyokardiyal stunning, reperfüzyon aritmisi, no-reflow, letal reperfüzyon hasarı(Tablo2.5.).

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

Tablo 2.5. Reperfüzyon Hasarı

No-reflow gelişimi multifaktöryel olup birbirini etkileyen dört süreçle özetlenebilir; iskemik hasar, reperfüzyon hasarı, mikrosirkülasyon hasarı, distal mikropartikül embolizasyonu(87). İskemi-reperfüzyon hasarı no-reflow patofizyolojisinin temeli olup vazoregülatuar yolağın bozulmasıyla oluşur. NRF'nin makroskobik bulguları miyokardiyal nekroz ve yaygın doku kanamasıdır(88), mikroskobik bulgular ise intra-interselüler ödem, endotel hasarı ve inflamasyondur(88,89). Bu bulgular; lökosit-eritrosit tıkaçı, mikrosirkulatuvar vasospasm, trombosit aglütinasyonu, nötrofil infiltrasyonu, serbest oksijen radikal hasarı ve distal mikro trombüs embolizasyonu sonucu oluşan ciddi miyokardiyal kapiller hasar sonucunda gelişir(88,90,91). Klinik bulgularsa anjina gelişimi, EKG'de ST-T dalga değişiklikleri, aritmi, ciddi hipotansiyon, MI ve kardiyojenik şok olarak açıklanabilir.

Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir. Bu sınıflamaya göre:

TIMI 0: Distal akım, perfüzyon yoktur.

TIMI 1: Distal akım var ancak distal koroner yatak tam dolmuyor: penetrasyon var, perfüzyon yoktur.

TIMI 2: Kontrast madde distal koroner yatağı tam olarak dolduruyor, ancak opak maddenin doluş ve yıkanması normal koroner artere göre daha yavaştır.

TIMI 3: Kontrast maddenin distal koroner akımı doldurma ve yıkanma hızı normal koroner arter ile aynıdır.

Diğer bir anjiyografik yöntem miyokardiyal “blush grade” (MBG) ile anjiyografide tek tek görüntülenemeyen küçük damarların opak madde ile kontrast yoğunluğuna göre görüntülenmesi değerlendirilir.

MBG 0: kontrast tüllemesi yok

MBG 1: kontrast tüllemesi minimal

MBG 2: kontrast tüllemesi orta derecede

MBG 3: kontrast tüllemesi normal bölge ile aynı

Miyokard perfüzyonunu değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem de TIMI miyokardiyal perfüzyon (TMP) derecelendirme yöntemidir.

TMP 0: Opak madde mikrosirkülasyona girmiyor; miyokard kontrast tutmuyor veya çok az tutuyor.

TMP 1: Opak madde mikrosirkülasyona yavaş giriyor ancak mikrosirkülasyondan çıkmıyor: Miyokartta kontrast tutuyor ve bir sonraki enjeksiyona kadar (30sn kadar) kontrast kaybolmuyor.

TMP 2: Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı gecikmiştir; miyokarttaki kontrast tutulumu yıkanma fazının sonrasında da devam ediyor opak madde üç siklus sonrasında da azalmıyor.

TMP 3: Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı normal bölge ile aynıdır: Miyokarttaki kontrast tutulumu yıkanma fazının sonunda kayboluyor ya da çok azalıyor.

TIMI 3 akım görülen hastaların sadece üçte birinde TMP 3 olduğu bildirilmektedir(92). Ayrıca TIMI 3 akım olmasa bile miyokardiyal perfüzyon iyi olabilmektedir.

TIMI frame sayısı; TIMI akım sınıflamasının değerlendirilmesinde filmi okuyanlar arasında belirgin uyum sorunu olduğu için TIMI kare (frame) sayısı yönteminin kullanılmasının daha doğru olacağı ileri sürülmektedir. Bu yöntemde opak maddenin koroner artere girişinden belirli distal alanlara ulaşmasına kadar geçen kare sayısı hesaplanmaktadır. Miyokard infarktüsünden sorumlu koroner arterdeki akımın durumu ve aynı zamanda koroner damarlardaki uzunluk farklarını göz önünde tutarak yapılan kantitatif bir yöntemdir. Gibson ve arkadaşlarının geliştirdiği bu yöntem, kontrast maddenin distal damar yatağına varıncaya kadar olan anjiyografik frame sayısının basit ölçümüdür. STEMI’de hastane içi mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. TIMI frame sayısı aynı zamanda koroner kan akımını ölçmede de kullanılabilir. Buna göre;

Normal koroner kan akımı = $21 / (\text{TIMI frame sayısı}) \times 1,7 \text{ml/sn.}$ (normal akım 21 frame’e karşılık gelen 1.7ml/sn.dir.)

NRF’nin tedavisinden ziyade önlenmesi önemlidir(86). Önlenmesi; kahve, alkol tüketiminin azaltılması, glibenklamide veya beverage gibi ilaçların kullanılmaması gibi risk faktörü yönetimi ile başlamaktadır(86). Hayvan deneylerinde no-reflow gelişimi ve infark alanı açısından karvedilol, fosinopril ve valsartanın faydalı olduğu gösterilmiş olup(93), insanlar üzerinde yapılmış çalışma yoktur. İskemi esnasında miyokardiyal

hücrelerin korunması; Na/H kanallarının inhibisyonunu, Ca yüklenmesini ve hücrenin şişmesini önleyen ilaçlar sayesinde olmaktadır(94).

NRF gelişiminin yönetiminde öncelikle yapılması gereken klinik tabloya göre resüsitasyondur. Diseksiyon, trombüs gibi mekanik etkenler dışlanmalıdır. Vasospazmı dışlamak için kontrendikasyon yoksa her vakaya nitrogliserin uygulanabilir(95). Koroner perfüzyon basıncını artırmak için intraaortik balon pompası, TIMI<3 akımı olan hemodinamisi bozuk olan hastalarda düşünülmelidir(96). Distal embolizasyon varsa intrakoronar trombolitik(t-PA 5-20 mg) verilebilir(97,98).

NRF tedavisinde vazodilatör ajanlar(adenozin, verapamil, sodyum nitroprüssid(99), nicardipine(100), nicorandil(101), nitrogliserin, papaverine(102), epinefrin(103)) ve GpIIb/IIIa inhibitörleri kullanılabilir(82,85,104). GpIIb/IIIa inhibitörü olarak absiksimab 0,25mg/kg bolus sonrasında 10mcg/dk 12 saat infüzyonu önerilir. ADMIRAL (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long term Follow up) çalışmasında plaseboya kıyasla absiksimabın no-reflow gelişimini ve 30 günlük öngörülen major kardiyak olay riskini azalttığı saptanmıştır(105). CADILLAC (The Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) çalışmasında primer PKG yapılan hastalarda absiksimab kullanımının TIMI-3 akım oluşması için hiçbir fayda sağlamadığı gösterilmiştir(106). Ancak, bu çalışmada sadece işlem esnasında absiksimab verilmiştir. STEMI hastalarında absiksimab kullanımı ile ilgili yapılan 11 çalışmanın metaanalizinde absiksimabın mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir(107).

İlaç	Uygulama
Verapamil	100-200mcg bolus, maksimum 4 tekrar
Adenozin	24mcg bolus, maksimum 4 tekrar
Sodyum nitroprüssid	100mcg bolus,maksimum 1000mcg
Nitrogliserin	100-200 mcg bolus, maksimum 4 tekrar
Epinefrin	İntrakoronar 50-200 mcg

Tablo 2.6. Noreflow tedavisinde vazodilatörlerin uygulama dozları

Vazodilatör olarak ilk defa Wilson ve arkadaşları papaverini kullanmışlardır(108). Verapamil ve adenzin NRF’de en yaygın kullanılan ilaçlardır. Verapamil distal mikrosirkülasyonda vazodilatasyon(109,110) ve kalsiyum hemostazının gelişimini sağlamaktadır(85,99). Adenzinin kısa yarı ömürlü olması hipotansiyon ve uzun süreli bradikardilere yol açmaması verapamile göre avantajı olup, etki olarak distal vazodilatasyon, nötrofil sayısının azalması ve endotel gelişimini sağlar(111). AMISTAD II (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) çalışmasında yüksek doz adenzin infüzyonunun infarkt alanını azalttığı saptanmıştır(112).

2.5. HEMOGRAM PARAMETLERİ

Red cell distribution width (RDW) eritrosit dağılım genişliğini gösteren ve aneminin ayırıcı tanısında kullanılan bir parametredir(113). Artmış RDW anizositoz göstergesi olup, bozulmuş eritropoezi gösterir. RDW yüksekliği aynı zamanda oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olup, akut ve kronik kardiyak olaylarda kötü prognoz göstergesidir(114). Yüksek RDW değeri ile konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında olumsuz klinik olay gelişimi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır(115). Diyabetik hastalarda yüksek RDW’nin PCI sonrası artmış tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür(116). CARE (The Cholesterol and Recurrent Events) çalışmasının verilerinden yapılan bir analizde yakın zamanda MI geçirmiş hastalarda yapılan altmış aylık takip sonucunda yüksek RDW değeri tüm nedenlere bağlı ölüm, fatal-nonfatal MI ve yeni KKY gelişimi ile ilişkili bulunmuştur(117). Aynı zamanda RDW yüksekliği periferik arter hastalığı riski ve yaygınlığı ile arteriyovenöz fistül gelişimi ile ilişkili bulunmuştur(118,119).

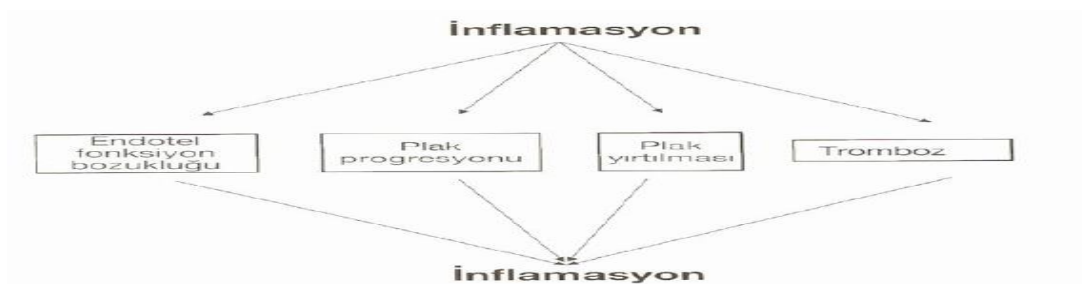
MPV (mean platelet volume) yani ortalama trombosit hacmi, trombositlerin boyutlarını gösterir. Genellikle trombositopeni ayırıcı tanısında kullanılır, artışı kemik iliğinin yeni trombosit sentezini artırdığını gösterir. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha reaktif ve hemostatik olarak kabul edilir(120) ve bu da MI için bir risk faktörü olabilir(121). Yüksek MPV değeri yavaş koroner akım gelişimi ile ilişkili saptanmıştır(122). MPV başarılı anjioplasti sonrası restenoz gelişim sıklığı ile korele

bulunmuştur(123). MI'dan 6 ay sonra ölçülen MPV değeri rekürren MI ve 2 yıllık ölüm oranları ile ilişkili saptanmıştır(124).

PDW (platelet distribution width) platelet büyüklük dağılımını göstermekte olup, yüksekliği platelet anizositozunu belirtir. Trombositlerin morfolojik değişikliklerini ve fonksiyonel etkilenmelerini yansıtabilir(125). Yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalarda PDW yüksekliği daha yüksek oranda koroner kalsifikasyon ve stentleme oranı ile alakalı saptanmışken, periprocedürel myonekrozis ve MI sıklığı ile ilişkisiz, daha düşük oranda koroner trombüs ve distal embolizasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür(125). Yine bir başka çalışma da MI sonrası PDW'nin MPV'den daha anlamlı olmak üzere reinfarkt, revaskülarizasyon ve mortalite açısından güçlü bir prognostik prediktör olduğu saptanmıştır(126).

PCT (Plateletcrit), kanın yüzde kaçının trombositler tarafından oluşturduğunu gösteren bir parametredir. Yapılan bir çalışmada PCT'nin koroner yavaş akım için prediktör olabileceği saptanmıştır(127). Yine bir başka çalışmada safen ven grefti hastalığı için PCT'nin prediktif değeri olduğu saptanmıştır(128).

Nötrofil bir granülosittir, polimorfonükleer hücrelerin %99'unu oluşturur. Yaşam süreleri ortalama bir günden azdır, aktif fagositozlardır ve özellikle inflamasyonda nötrofil sayısı artmaktadır. Aterosklerozda inflamasyonun önemli bir rolü vardır. Kardiyovasküler hastalıklarla inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi daha önce gösterilmiştir(129). İnflamasyon endotel fonksiyon bozukluğuna, aterosklerotik plağın progresyonuna, yırtılmasına ve damarın tıkanmasına yol açabilmektedir(Şekil2.4). Nötrofil/lenfosit oranının primer PCI yapılan ve no-reflow gelişen hastalarda arttığı saptanmıştır(130). Nötrofil sayısının diyabetik olup stabil anjinası olan hastalarda KAH yaygınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir(131).



Şekil 2.4. İnflamasyon endotel disfonksiyonu, plak progresyonu, erozyonu, yırtılması ve tromboza yol açarak, iskemik olaylara neden olabilecek tehlikeli bir kısır döngü oluşturup daha fazla inflamatuvar belirteç serbestleşmesine yol açmaktadır.

3. MATERYAL ve METHOD

Ocak 2013 ve Kasım 2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'ne göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve akut STEMI tanısıyla primer perkütan girişim uygulanan yaklaşık 1000 hastanın kayıtlardan KAG görüntüleri izlenerek, bunların içinden 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait verilere hastane kayıtlarından ulaşılarak tanı anında hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü, üre, kreatinin, hemogram değerleri verilerine ulaşıldı. Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi hastanın daha önce mevcut hastalık öyküsünün olması veya mevcut hastalıkla ilgili tedavi altında olması olarak tanımlandı. Sigara kullanımı, aktif sigara ve benzeri tütün ürünleri kullananlar olarak tanımlandı. Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü ise birinci derece yakınlarında geçirilmiş kardiyovasküler hastalık ya da revaskularizasyon öyküsü olarak tanımlandı. Anemi hemoglobin değerinin ≤ 12.0 mg/dl olması, kronik böbrek yetmezliği ise hastanın daha önceden böbrek yetmezliği tanısının olması veya kreatinin değerinin > 1.2 mg/dl olması olarak tanımlandı. STEMI tanısı, çekilen EKG kayıtları ile kesinleştirildi. KAG raporları ve görüntülerine bakılarak 44 no-reflow gelişmiş olan ve 46 normal reperfüzyon akımı izlenen toplam 90 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Son 12 saatte semptomu başlamış olması
2. ST segment elevasyonunun ardışık olarak en az iki derivasyonda ≥ 1 mm olması
3. Primer PKG yapılmış olması
4. Anjiyoplastinin başarılı bir şekilde uygulanması (rezidüel stenozun kalmaması, diseksiyon, embolizasyon olmaması)
5. İşlem sonrası TIMI-0 veya 1 akımın izlenmesi

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:

1. STEMI olmaması

2. Subakut dönemde başvurmuş olan hastalar (>12 saat)
3. Trombolitik yapılmış olan hastalar
4. Mİ sonrası ani kardiyak arrest geçirmiş, resüsite edilmiş ve mekanik ventilatör altında takip edilmiş olan hastalar
5. Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar
6. Anemi (Hb<12.0)
7. Kronik böbrek yetersizliği (kreatinin>1.2)

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Acil servise başvuran hastaların ilk 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu EKG si çekildi. Tüm hastalara infarkttan sorumlu arterin ve kollateral kanalların tespiti için KAG yapıldı. KAG ve perkutan girişim deneyimli (yılda >75 vaka) bir girişimsel kardiyoloji uzmanı tarafından femoral perkutan yolla Judkins tekniği ile gerçekleştirildi. Hastalara kateter salonuna alınmadan önce aspirin (300mg) ve klopidogrel (600mg) ve işlem esnasında 10.000 ünite intravenöz yolla heparin verildi. Balon anjiyoplastide TIMI III koroner akım ve 50%' den daha az restenozun kalması amaçlandı, lüzum halinde koroner stent uygulandı. Bu durumda ise restenozun %30'dan daha az olması amaçlandı. Hastaların başvuru sonrası en kısa sürede hemogram, biyokimya parametreleri çalışılmak üzere venöz yolla kanları alındı.

3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

12/01/2015 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 71522473/050.01.04/121

3.3. İSTATİSTİKSEL VERİLER

Çalışmada kullanılan kategorik verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında ki kare testi kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile gösterildi. Sayısal verilerin tamamı Kolmogorov Smirnov normallik testine göre normal dağılıma uyduğundan dolayı,

sayısal veriler yönünden iki grup arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı, sayısal veriler aritmetik ortalama ve standart sapma ile gösterildi. RDW, nötrofil sayısı, MPV, PDW değerleri ile diğer faktörlerin NRF gelişimi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değerleri 0,05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 20, SPSS Inc. An IBM Corp., Armonk, NY).

4. BULGULAR

Çalışmamıza 44 no-reflow gelişen çalışma grubu (34 erkek,10 kadın) ve 46 normal reperfüzyon akımı izlenen kontrol grubu (34 erkek,12 kadın) hastaları alındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması $64,0\pm 12,6$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $58,0\pm 12,5$ olarak saptandı ($p:0,02$). Her iki grup arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara içiciliği ve aile hikayesi sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol ve no-reflow grupları arasında yapılan karşılaştırma sonucunda; RDW% ($16,2\pm 2,1$; $14,2\pm 0,7$, $p<0,001$), nötrofil sayı ($9,9\pm 3,7$; $7,1\pm 3,3$, $p<0,001$), nötrofil % ($80,5\pm 7,2$; $67,8\pm 11,3$, $p<0,001$), MPV ($7,9\pm 1,2$; $7,3\pm 0,8$, $p:0,016$), PCT ($0,2\pm 0,06$; $0,17\pm 0,05$, $p:0,008$), PDW% ($18,1\pm 1,2$; $17,4\pm 1,2$, $p:0,006$), üre ($39,3\pm 11,2$; $34,1\pm 8,0$, $p:0,014$) ve kreatinin ($1,03\pm 0,15$; $0,95\pm 0,16$, $p:0,013$) düzeylerinin no-reflow grubunda; lenfosit sayı ($1,65\pm 1,1$; $2,5\pm 1,2$, $p:0,001$) ve lenfosit % ($12,3\pm 5,7$; $23,3\pm 8,5$, $p<0,001$) değerlerinin ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu(Tablo 4.1.).

		Kontrol (n=46)	No-Reflow (n=44)	P
Yaş		58,09±12,55	64,02±12,62	0,028
Cinsiyet	Kadın	12 (26,1)	10 (22,7)	0,900
	Erkek	34 (73,9)	34 (77,3)	
Ht	Yok	28 (60,9)	27 (61,4)	1,000
	Var	18 (39,1)	17 (38,6)	
Dm	Yok	38 (82,6)	34 (77,3)	0,712
	Var	8 (17,4)	10 (22,7)	
Hlp	Yok	45 (97,8)	41 (93,2)	0,355
	Var	1 (2,2)	3 (6,8)	
Sigara	Yok	21 (45,7)	25 (56,8)	0,396
	Var	25 (54,3)	19 (43,2)	
Ah	Yok	39 (84,8)	38 (86,4)	1,000
	Var	7 (15,2)	6 (13,6)	
Rdw		14,25±0,77	16,24±2,18	<0,001
Hb		13,46±1,05	13,12±1,13	0,150
neut sayı		7,11±3,38	9,9±3,79	<0,001
neut %		67,88±11,32	80,58±7,27	<0,001
len sayı		2,5±1,24	1,65±1,1	0,001
len %		23,3±8,53	12,33±5,74	<0,001
Mpv		7,36±0,88	7,92±1,26	0,016
Pct		0,17±0,05	0,2±0,06	0,008
Pdw		17,4±1,2	18,11±1,22	0,006
Üre		34,11±8,01	39,3±11,22	0,014
Crea		0,95±0,16	1,03±0,15	0,013
Veriler sayı (yüzde) ve ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.				

Tablo4.1.Demografik ve hematolojik özelliklerin kontrol ve no-reflow gruplarına göre dağılımı.

RDW, nötrofil sayısı, MPV, PDW değerleri ile diğer faktörlerin NRF gelişimi üzerine etkileri çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; no-reflow gelişme olasılığını, RDW düzeyindeki 1 birimlik artış 23,48 kat, nötrofil sayısı düzeyindeki 1 birimlik artış 1,48 kat ve PDW düzeyindeki 1 birimlik artış 2,83 kat arttırmaktadır (Tablo 4.2.).

	β	SH (β)	p	OR	95% GA (OR)
Yaş	0,055	0,035	0,121	1,056	0,986-1,132
Cinsiyet (Erkek)	-0,32	0,969	0,741	1,378	0,206-9,200
RDW	3,156	0,828	<0,001	23,484	4,636-118,969
Nötrofil sayı	0,395	0,138	0,004	1,484	1,132-1,944
MPV	-0,448	0,399	0,261	0,639	0,292-1,396
PDW	1,041	0,418	0,013	2,832	1,248-6,426
<i>β: regresyon katsayısı, SH: standart hata, OR: odds oranı, GA: güven aralığı</i>					

Tablo 4.2. No-reflow üzerine etkide bulunan faktörlerin çoklu lojistik regresyon modeli.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

İskemik kalp hastalığı halen tüm dünyada en sık görülen ölüm sebebidir. Günümüzde miyokard enfaktüsü geçiren hastaların %25-%40'ı STEMI'dir(3,4). Kılavuzlar eşliğindeki optimal medikal tedavi ve girişimlere bağlı olarak STEMI'ye bağlı hastane içi yaklaşık %5-6 ve bir yıllık yaklaşık %7-18 olacak şekilde mortalite oranlarında belirgin düşüş sağlanmıştır(5,6).

Akut Mİ tedavisinde infarktüstten sorumlu arterin tam olarak açılmasının yanı sıra mikrovasküler düzeyde perfüzyonu sağlamak temel amaç haline gelmiştir(132,133). Perkütan koroner girişimlerde koroner arterde akımı engelleyen diseksiyon, vazospasm, mekanik engel, distal emboli olmaksızın sorumlu arterin açılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun sağlanamaması NRF olarak tanımlanır(84). Anjiyografik olarak TIMI<2 akım görülmesidir. Tüm perkütan koroner girişimlerde sıklığı %0.6-2.0 arasında iken, primer perkutan koroner girişimlerde sıklığı % 8.8-11.5 civarındadır(82). NRF gelişimi artmış ölüm, MI, sol ventrikül sistolik disfonksiyon, sol ventrikül remodelling, malign aritmiler ve kardiyak rüptür gelişimi ile ilişkilidir(82). NRF gelişiminde mikrosirkulatuvar vazospasm, trombosit aglütinasyonu, nötrofil infiltrasyonu-kapillerlerin nötrofil ile tıkanması, serbest oksijen radikal hasarı ve distal mikro trombus embolizasyonu sonucu oluşan ciddi miyokardiyal kapiller hasar rol oynar(88,90,91).

Çalışmamızda, demografik olarak bakıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında yaş haricinde diğer değerler açısından fark yoktu. No-reflow gelişen grubun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti (64,0±12,6 ; 58,0±12,5 p=0,028). Kronik böbrek yetmezliğinin dışlandığı ve her iki grupta da hastaların normal laboratuvar verileri sınırında üre-kreatinin değerlerinde olduğu çalışmamızda no-reflow gelişen grupta üre-kreatinin değerleri daha yüksek olarak saptandı (kreatinin; 0,95±0,16 vs. 1,03±0,15 p=0,013, üre; 34,11±8,01 vs. 39,3±11,22 p=0,014). Hipertansiyon ve diyabetes mellitus prevalansının her iki grupta farklı olmaması ve renal fonksiyonları normal olan hastalar seçilmiş olmasına rağmen üre-kreatinin değerlerinin no-reflow gelişen hastalarda daha yüksek

saptanması bu grupta yaş ortalamasının daha yüksek olması haricinde başka hiçbir nedenle ilişkilendirilemedi. Bir başka çalışmada sigara içen ve diyabetik hastalarda NRF'nin daha sık görüldüğü saptanmışken(134), bizim çalışmamızda cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara içiciliği öyküsü ve/veya varlığı ve ailede KAH öyküsünün no-reflow gelişimi ile herhangi bir ilişkisi saptanmadı.

Bu çalışmada STEMİ tanısı ile primer PKG uygulanmış olan hastalarda gelişen NRF'nin hematolojik belirteçlerine bakıldı, hangi değerlerin no-reflow gelişen hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve öngörücü olup olmadıkları araştırıldı. Hemogram parametrelerinden RDW, MPV, PCT, PDW ve nötrofil sayısı no-reflow gelişen hastalarda daha yüksek oranda saptandı. Aynı zamanda yapılan çoklu lojistik regresyon analizine göre RDW, PDW ve nötrofil sayısı no-reflow gelişimi için öngörücü olarak bulundu.

Koroner arter hastalığının gelişiminde ve komplikasyonlarının oluşumunda kilit rol oynayan inflamasyon, miyokardiyal reperfüzyon patogenezi ile de yakından ilişkilidir(135,136). Sistemik ve lokal inflamasyon, trombüs oluşumunda ve NRF gelişiminde etkin bir rol oynamaktadır. İnflamasyon endotel disfonksiyonuna, aterosklerotik plağın progresyonuna, yırtılmasına, damarın tıkanmasına, trombüs oluşumunun ve distal embolizasyonun şiddetlenmesine yol açabilmektedir.

Yüksek RDW değeri ateroskleroz ve diğer kronik hastalıklarda C-reaktif protein ve tümör nekrotizan faktör gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişkili saptanmıştır(137). Proinflamatuvar sitokinler oksidatif strese yol açar(138). Oksidatif stres hücrelerin ömrünü kısaltır ve kemik iliğinden kana juvenil eritrositlerin geçişine neden olur, bunun sonucunda da RDW yükselir(139). Sistemik ve lokal inflamasyonda yükselen nötrofil sayısı ile birlikte, aneminin ayırıcı tanısında kullanılmasının yanı sıra oksidatif stres ve inflamasyonda da yükseldiğini belirttiğimiz RDW değeri; inflamasyonun etkin rol oynadığı NRF'de de yüksek saptanmış olup aynı zamanda NRF gelişimi için öngörücü olarak değerlendirilmiştir. Yayınlanan bir çalışmada noreflow gelişen 158 hasta ile normal akım izlenen 260 hastanın nötrofil/lenfosit oranına bakılmış ve oran no-reflow grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (4.6 ± 1.7 vs 3.1 ± 1.9 , $p < 0.001$)(130). 30 NRF ve 70 normal koroner akım gözlenen hastalarda RDW değerleri karşılaştırılmış. RDW noreflow grubunda anlamlı olarak yüksek ve no-reflow gelişimi için prediktör olarak bulunmuştur (OR 2.93, <95% CI 1.42-6.04; $p = 0.004$)(114). Daha önce yapılan benzer iki çalışmada da

RDW yüksekliği ile yavaş koroner akım arasında ilişki saptanmıştır(142,143). Özetle daha önce yapılan çalışmalarda, NRF ve yavaş akım hastalarında RDW ve nötrofil sayısı anlamlı yüksek saptanmış ve bu durum inflamasyonun rol oynamasıyla ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bizim alışmamızdaki sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların verilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamıza göre; trombosit aglütinasyonu ve distal mikroembolizasyonun rol oynadığı NRF’de kanda platelet yoğunluğunu gösteren PCT değer, trombosit çap dağılımlarını gösteren PDW değer ve ortalama trombosit hacmini gösteren MPV değer yüksek olarak bulunmuş, bunun yanı sıra, PDW’nin no-reflow gelişimi için prediktör olduğu saptanmıştır. Koroner mikrodamarlarda vasküler direncin artığı saptanmış ve buna dayanarak “hasar-spazm teorisi” ortaya atılmıştır(140). Bu duruma trombositlerin yol açtığı, aynı zamanda trombositlerin yapılarının ve fonksiyonlarının da önemli olduğu düşünülmektedir(140). Bunun yanında RDW ve PDW değerlerinin mikrovasküler kan akım rezistansı oluşturabileceği gösterilmiştir(127). MPV, PDW ve PCT değerleri trombositlerin yapı ve fonksiyonlarını gösteren önemli parametrelerdir. Çalışmamızda trombosit aglütinasyonu ve distal mikroembolizasyonun rol oynadığı NRF hastalarında daha yüksek saptanmaları da buna bağlanmıştır. 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada Mir Hossein Seyyed-Mohammadzad ve arkadaşları yavaş koroner akımı olan hastalarda PDW ve MPV değerlerini normal koroner akım gözlenen hastaların MPV ve PDW değerleri ile karşılaştırmışlar. Normal koroner akımı olan hastalara göre yavaş koroner akım izlenen hastalarda MPV ve PDW anlamlı olarak yüksek saptanmış, lineer regresyon analizinde de prediktör oldukları görülmüştür (MPV; 10.8 ± 1.2 fL vs. 10.1 ± 0.9 fL, PDW; 14.5 ± 2.2 fL vs. 13.2 ± 1.8 fL, $p < 0.05$)(122). Fakat yayınlanan bir başka çalışmada stabil anjina pektoris tanısı ile KAG yapılan ve yavaş koroner akım gelişen hastalarda normal akım gözlenen hastalara göre MPV değerlerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir(8.73 ± 1.27 vs. 8.76 ± 1.43 $p = 0.881$)(141). Retrospektif olarak yapılan ve yavaş koroner akım gözlenmiş 146 hastanın normal koroner arter akımı olan 148 hasta ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise RDW, PCT, MPV, PDW ve nötrofil sayısı değerleri çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (RDW; $13.68 \pm 1.42\%$ vs. $13.15 \pm 1.13\%$, $p < 0.001$, PCT; $0.214 \pm 0.40\%$ vs. $0.184 \pm 0.29\%$, $p < 0.001$, MPV; 8.63 ± 1.10 fL vs. 8.22 ± 0.83 fL, $p < 0.001$, PDW; $16.58 \pm 0.76\%$ vs. $16.45 \pm 0.57\%$, $p = 0.028$, ve nötrofil sayısı; $4.44 \pm 1.25 \times 10^3$ mm⁽⁻³⁾ vs. $4.12 \pm 1.24 \times 10^3$ mm⁽⁻³⁾, $p = 0.029$)(127).

Sonuç olarak NRF özellikle Primer PKG'de daha sık görülen, morbidite ve mortalite riskini artıran önemli bir komplikasyondur. Çalışmamızda noreflow gelişen hastaların daha yüksek nötrofil sayısına ve daha yüksek RDW, PDW, PCT, MPV değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda nötrofil sayısı, RDW ve PDW değerlerinin NRF gelişimi açısından öngörücü oldukları saptanmıştır. Bu veriler, NRF gelişiminde inflamasyon ile trombosit yapısı ve fonksiyonunun ne denli önemli olduğunu desteklemektedir. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda NRF veya yavaş koroner akım gelişimi ile ilişkili hemogram parametrelerine bakılmıştır. Ancak çalışmamız daha önce yapılan bu çalışmaları desteklediği gibi NRF gelişen hastalarda daha fazla hematolojik tetkikin incelenmesi ve istatistiksel olarak regresyon analizi ile hangilerinin prediktör olduğunun araştırılması nedeniyle farklılık arz etmektedir. STEMI tanılı hastalarda rutin olarak bakılan hemogram tahlilinin, klinik olarak ciddi öneme sahip bir komplikasyon olan NRF gelişimi için öngörücü değerinin olması oldukça önemlidir ve hastaların risk durumunun belirlenmesi için kullanılabilir ve gerekli tedbirler alınabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli olarak yapıldığından elde edilen sonuçlar ülkemiz için genellenemez. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hasta sayısının sınırlı olması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Retrospektif olması nedeni ile hastalardan rutin olarak hastaneye başvuru esnasında hemogram ve biyokimya tetkikleri için kan alınmış olmasına rağmen zamanlama açısından bir standardizasyon sağlanamamıştır. No-reflow gelişenlerde kronik böbrek hastalığı dışlama kriteri olmasına rağmen ortalama üre ve kreatinin değerleri ile yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olması da bir başka kısıtlılıktır. Çalışmamızın çok merkezli, prospektif, çok hasta sayılı başka çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am J Cardiol* 1986;57:185-6.
2. Puel J, Joffre F, Rousseau H, et al. Endo-protheses coronariennes autoexpansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987;8:1311-12.
3. Mehta RH, Parsons L, Rao SV, et al. Association of bleeding and in-hospital mortality in black and white patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving reperfusion. *Circulation*. 2012;125:1727–34.
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285–93.
5. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*. 2007;297:1892–900.
6. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305:1677– 84.
7. Safian RD. No-reflow. In: Safian RD, Freed M., editors. *The Manual of Interventional Cardiology*. 3rd ed. Royal Oak, Mich. : Physicians' Press; 2001. p.413-9.
8. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of “microvascular no-reflow phenomenon” using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 898-903.
9. Roe MT, Ohman EM, Mass AC, et al. Shifting the open artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 9–18.
10. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the noreflow phenomenon. *Am J Cardiol* 2000; 85: 50b–60b.

11. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The ‘no-reflow’ phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496–508.
12. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62:945–52.
13. David J. Schneider Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coron Artery Dis* 2005; 16:473–476c.
14. Thorsten Reffelmann and Robert A Kloner The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87:162-168. 57
15. Ross R. Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 1976 295;369–377.
16. TEKHARF. Turk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editor). Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul, 2000.
17. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England,2003.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel ITJ).Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.*Circulation* 2002; 106:3143-3421; II-30-II-31
19. Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–1695.
20. Naruko T., Ueda M., Haze K., et al: Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes, *Circulation* 2002 106;2894–2900.
22. Libby P.: Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002);868–874.
22. Burke A.P., Kolodgie F.D., et al.: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002 105;297–303.
23. R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke, A. Farb and S.M. Schwartz, Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000);1262–1275

24. F.D. Kolodgie, A.P. Burke and A. Farb et al., The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes, *Curr Opin Cardiol* 16 (2001); 285–292
25. R. Virmani, A.P. Burke, F.D. Kolodgie and A. Farb, Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 15 (2002);439–446.
26. H.C. Stary, A.B. Chandler and R.E. Dinsmore et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histologic classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation* 92 (1995);1355–1374.
27. H.C. Stary, Natural history and histologic classification of atherosclerotic lesions an update, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000);1177–1178.
28. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633-644
29. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362:2155–65.
30. Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY, et al. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE initiative. *Am Heart J*. 2010;159:757– 63.
31. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873– 82.
32. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:254–63.

33. Grundy SM, Garber A, Goldberg R, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group IV: lifestyle and medical management of risk factors. *Circulation*. 2002;105:e153–8.
34. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, et al. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113: 2943–6.
35. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer M-J, et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:415–21.
36. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009;207:181–5.
37. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II: ST-segment–elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.
38. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–69.
39. Michaels AD, Spinler SA, Leeper B, et al. Medication errors in acute cardiovascular and stroke patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:1664–82.
40. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF, Ohan matbaacılık, İstanbul, TR, 2000; 16–23

41. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu, Yenilik Basımevi, 2000; 11:15.
42. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. Lancet 1977; 1: 1044-1046.53
43. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. Am J Geriatr Cardiol. 2001 Nov-Dec;10(6):345-7.
44. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. Arch Intern Med 1985; 145: 65-69.
45. Jaffe AS and Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. Crawford MH, Di Marco JP. Cardiology. Mosby International Limited 2001. 12.1-12.19.
46. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719.
47. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993;88:750-63.
48. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. Clin Biochem Rev 2001;23:52-65.
49. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intensive Care Med. 2001;27(6):959-61.
50. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. Ann Clin

Biochem. 2001;38:423-49.

51. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1763–1764.

52. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569-619

53. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775.

54. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-788.

55. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebocontrolled clinical trial. *Lancet.* 1988;1:545–9.

56. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet.*1988;2:525–30.

57. Bradley EH, Curry LA, Ramanadhan S, et al. Research in action: using positive deviance to improve quality of health care. *Implement Sci.* 2009;4:25.

58. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repu´ blicas de Ame´rica del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993;342:767–72.

59. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Are we underestimating the full potential of early thrombolytic treatment in patients with acute myocardial infarction? *Heart.* 2003;89:483– 4.

60. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82–292.
61. Armstrong PW, Gershlik A, Goldenstein P, Wilcox R, Danays T, Bluhmki E, Van de Verf F. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010;160:30-35 e31
62. J. Lau, E.M. Antman and J. Jimenez-Silva et al., Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction, *N Engl J Med* 327 (1992);248–254.
63. F. Ribichini and W. Wijns, Acute myocardial infarction: reperfusion treatment, *Heart* 88 (2002);298–305.
64. E.C. Keeley, J.A. Boura and C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials, *Lancet* 361 (2003);13–20.
65. E.J. Topol, Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial, *Lancet* 357 (2001);1905–1914.
66. Sade E, Oto A. Akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavi, *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4;446-460
67. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N Eng J Med* 1993;329:673-682.
68. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
69. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G, Premir Anjioplasty vs. Intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD0011560

70. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124:2512–21.
71. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;32:396-403.
72. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-513.
73. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzembichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704-711.
74. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-1420.
75. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Di Russo C, Summaria F, Patrizi R, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi GM. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. *J Am Coll Cardiol* 2012; in press.
76. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116: 253-262.
77. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O’Neill WW, Grines CL. Clinical and angiographic

follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999;99:1548-1554.

78. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567.

79. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antoniucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30:2193-2203.

80. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706-2713.

81. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193-2204.

82. Prasad S. Current Approach to Slow Flow and No Reflow. *Cardiac Interventions Today* 2008: 43-50

83. Demir İ, Yılmaz H, Belgi A, Sancaktar O. Akut Miyokard İnfarktüsünün Primer Stent İmplantasyonu Tedavisi Sırasında Gelişen Noreflow Fenomeni İnttrakoronar Verapamil ile Önlenebilir. *Ana Kar-Der.* 2001;1:213-216

84. Kloner RA. No-reflow revisited. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1814-1815

85. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *European Heart Journal* 2001; 22: 729-739

86. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: Again Prevention is Better than Treatment. *European Heart Journal* 2010; 31: 2449-2455

87. Niccoli G, Burzotta F, Galuto L, Crea F. Myocardial Noreflow in Humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 281-292
88. Pineda V, Menno X, Gispert S, Mahio P, Garcia B, Dominiguez-orognoz R. No-reflow Phenomenon in Cardiac MRI:Diagnosis and Clinical Implications , *AJR Am J Roentgenol.* 2008 191(1): 73-9
89. Reffelman T, Kloner RA. The Noreflow Phenomenon: Basic Science and Clinical Correlates. *Heart* 2002; 87: 162-168
90. Topsakal R, Kaya MG, Karakaya E, Günebakmaz Ö, Doğan A, İnanç MT, Sarlı B, Özdoğru İ, Ergin A. Relationship Between Noreflow Phenomenon and Serotonin Levels in Patients with Acute STEMI who Underwent Primer PCI. *The Anatolian J of Card.* 20120(3): 253-9
91. Ito H, Maruyama A, Iwakura K et al. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223–8.
92. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-30.
93. Zhao JL, Yang YJ, Ynu SJ, Jing ZC, Wu YJ, Cheng JL, Gao RL. Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial noreflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Coron. Art. Dis.* 2006;17: 463-469
94. Karnazyn M, Gan XT, Humphreys RA, Yosnida H, Kusumoto K. The myocardial Na/H Exchange structure,regulation and its role in heart disease. *Circ Res.* 1999;85: 777-786
95. Abbo KM, Dooris M, Glazier S. Noreflow after percutaneous coronary intervention: Clinical and angiographic characteristics,treatment and outcome. *Am J Cardiol* 1995;75: 778-782
96. Robert D, Safian MD. Noreflow A definition. *Manuel of interventional Cardiology* 21:413-420
97. Kloner RA, Alker KJ. The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the “no-reflow” phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation* 1984;70:513-521.

98. Kloner RA, Alker K, Campbell C, et al. Does tissue-type plasminogen activator have direct beneficial effects on the myocardium independent of its ability to lyse intracoronary thrombi? *Circulation* 1989;79:1125-1136.
99. Hillegass WB, Dean NA, Liao L, et al. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1335-1343.
100. Huang RI, Patel P, Walinsky P, et al. Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflow during percutaneous coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2006;68:671-676.
101. Sakata Y, Kodama K, Komamura K, et al. Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1997;133:616-621.
102. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al. Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine. *Am Heart J*. 1996;132:959-963.
103. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, et al. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2002;57:305-309.
104. Ramjane K, Han L, Jin C. The diagnosis and treatment of the no reflow phenomenon in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. 2008; 13(3):121-128
105. Montele Scot G, Barragan P, Wittenberg O. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Eng. J Med*. 2001;344:1895-903
106. Stone GW, Grines CL, Cox DA. Comparisons of angioplasty with stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *N Eng. J Med*. 2002; 346: 957-966
107. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction:a metaanalysis of randomize trials. *J Am Med. Assec*. 2005;293: 1759-1765
108. Wilson RF, Laxson DD, Lesser JR, White CW. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989;1:807-11

109. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular ang myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll. Cardiol.* 1997;30(5):1193-9
110. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, Graham J, Wright RA, Hall JA, Sutton A, de Belder MA. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 2006 Sep;92(9):1278-84.
111. Olafsson B¹, Forman MB, Puett DW, Pou A, Cates CU, Friesinger GC, Virmani R. Reduction of reperfusion injury in the canine preparation by intracoronary adenosine: importance of the endothelium and the no-reflow phenomenon. *Circulation.* 1987 Nov;76(5):1135-45.
112. Ross AM, Gibsons RJ, Stone GW et al. A randomized, double blinded placebo controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD II). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1775-80
113. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraksevas F, Glader BE. *Wintrob's clinical hematology*, 11th ed. Salt Lake City, Utah: Lippincott Wilkins&Williams; 2003: 5-25
114. Işık T, Kurt M, Ayhan E, Tanboğa İH, Ergelen M, Uyarel H. The impact of admission red cell distribution width on development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention. *Atherosclerosis* 2012 ; 224: 143-149
115. Allen LA¹, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF Jr. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010 Mar;16(3):230-8.
116. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, Ogita M, Dohi T, Miyazaki T, Yokoyama T, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2013;77(2):456-61
117. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation

Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008 Jan 15;117(2):163-168. Epub 2008 Jan 2.

118. Krzysztof Bojakowski, Mensur Dzabic, Ewa Kurzejamska, Grzegorz Styczynski, Piotr Andziak, Zbigniew Gaciong, Cecilia Söderberg-Nauclér, Piotr Religa. A High Red Blood Cell Distribution Width Predicts Failure of Arteriovenous Fistula. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36482.

119. Sandip K Zalawadiya, Vikas Veeranna, Sidakpal S Panaich and Luis Afonso. Red cell distribution width and risk of peripheral artery disease: Analysis of National Health and Vasc Med 2012 17: 155

120. Cihan G, Yılmaz MB ve ark. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabil angina pektorisli hastalardan daha yüksektir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2003; 10: 529

121. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404

122. Isik T, Ayhan E, Uyarel H et al. Increased mean platelet volume associated with extent of slow coronary flow. *Cardiol J*, 2012; 19: 355–362.

123. Huczek Z, Filipiak JK, Kochman J et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thrombosis Res*, 2010; 125: 406–412.

124. Tekbas E, Kara AF, Ariturk Z et al. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011; 71: 613–619.

125. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Cassetti E, Di Giovine G, Bellomo G, Marino P, Sinigaglia F, De Luca G. Platelet distribution width and the risk of periprocedural

myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2013 : 23

126. Rechciński T, Jasińska A, Forys J, Krzemińska-Pakuła M, Wierzbowska-Drabik M, Plewka M, Peruga JZ, Kasprzak JD. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal* 2012;20: 491-498

127. Akpınar I, Sayın MR, Gürsoy YC, Aktop Z, Karabağ T, Kucuk E, Sen N, Aydın M, Kiran S, Büyükuysal MC, Haznedaroğlu İC. Plateletcrit and red cell distribution width are independent predictors of the slow coronary flow phenomenon. *J Cardiol.* 2014 Feb;63(2):112-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.07.010. Epub 2013 Sep 4.

128. Akpınar İ, Sayın MR, Gürsoy YC, Karabağ T, Küçük E, Büyükuysal MC, Aydın M, Haznedaroğlu İC. Plateletcrit. *SPRINGER* 2014;39: 142-148

129. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, Meghani M, Akhtar M, Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013 Jan;11(1):55-9.

130. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, Ergin A, Gibson CM. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012 1;110(5):621-7.

131. Li-Feng Hong, Xiao-Lin Li., Song-Hui Luo, Yuan-Lin Guo, Jun Liu, Cheng-Gang Zhu, Ping Qing, Rui-Xia Xu, Na-Qiong Wu, Li-Xin Jiang, Jian-Jun Li. Relation of Leukocytes and Its Subsets Counts with the Severity of Stable Coronary Artery Disease in Patients with Diabetic Mellitus. *Plos One*; 9: e90663

132. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.

133. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, et al. Shifting the openartery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:9-18.
134. Hao Y, Ren W. Influencing factor analysis of noreflow phenomenon after reperfusion in patients with chronic limb ischemia associated with acute thrombosis. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2012; 26(3): 336-40
135. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al, for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343: 1139–1147.
136. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al, for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149–2153.
137. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohazska Z, Janoskuti L. RDW in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function and nutrition state. *Am Heart J* 2009;158(4):659-66
138. Wang T, Zhang X, Li J-J. The role of NF-kappaB in the regulation of cell stress responses. *Int Immunopharmacol*. 2002;2(11):1509–20. [PubMed]
139. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Karacimen D, Uger M, Turer A, et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. *Coron Artery Dis*. 2012;23(5):330–6.
140. Hellstrom HR. The injury-spasm and vascular autoregulatory hypothesis of ischemic disease. *Am J Cardiol* 1982; 49: 802-10
141. Zekeriya Kaya, Özgür Günebakmaz, Ali Yıldız, Yusuf Sezen, Asuman Biçer Yeşilay, Emre Erkuş1 , Halil İbrahim Altıparmak, Recep Demirbağ. Mean platelet volume is not associated with coronary slow flow: A retrospective cohort study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2015; 15(0): 000-000)
142. Song-Hui Luo, Yan-Jun Jia, Shao-Ping Nie, Ping Qing, Yuan-Lin Guo, Jun Liu, Rui-Xia Xu, Cheng-Gang Zhu, Na-Qiong Wu, Li-Xin Jiang, Qian Dong, Geng Liu, and Jian-

Jun Li. Increased red cell distribution width in patients with slow coronary flow syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. Jun 2013; 68(6): 732–737.

143. Kalay N, Aytekin M, Kaya MG, Ozbek K, Karayakalı M, Söğüt E, Altunkas F, Oztürk A, Koç F. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011 Sep;39(6):463-8. doi: 10.5543/tkda.2011.01578.