



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE BAŞVURU  
EKG'SİNDEKİ TERMİNAL QRS DİSTORSİYONUNUN HASTANE İÇİ  
VE UZUN DÖNEM MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**Ahmet YILMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Yrd. Doç. Dr. Kenan DEMİR**

**Konya-2015**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE BAŞVURU  
EKG'SİNDEKİ TERMİNAL QRS DİSTORSİYONUNUN HASTANE İÇİ VE UZUN  
DÖNEM MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**Ahmet YILMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Yrd. Doç. Dr. Kenan DEMİR**

**Konya-2015**

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetiŐmemde bŸyŸk emeği olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı baŐkanımız Prof. Dr. BŸlent BehlŸl Altunkeser olmak Ÿzere Doç. Dr Nazif AygŸl`e, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Avcı'ya, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Tunçez`e;

Hem tezin hazırlanmasında hem de eğitimim sŸrecinde bilgi ve deneyimlerini paylaŐan tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr. Kenan Demir`e;

Beraber çalıŐtıđımız tŸm Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma gŸrevlileri, hemŐireleri ve diğer yardımcı sağlık personeline teŐekkŸr ederim.

YetiŐmemde ve bugŸnlere gelmemde bŸyŸk emeği olan, manevi desteğini hep yanımda hissettiğim aileme, desteği ve sabrı için kıymetli eŐim Dr. Burcu Sanal YILMAZ`a ve sevgili oğlum Ekrem Efe Yılmaz`a sonsuz sevgi, minnet ve teŐekkŸrlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR

TABLO DİZİNİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ateroskleroz ve Aterotromboz

2.1.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi

2.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri

2.1.3 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri

2.1.4 Ateroskleroz Etiyopatogenezi

2. 2 Akut Koroner Sendromlar ve Akut Miyokard İnfarktüsü

2.2.1 Akut Koroner Sendrom (AKS)Tanımı

2.2.2 Akut Miyokard İnfarktüsü Patogenezi ve Patofizyolojisi

2.2.3 Akut Miyokard İnfarktüsünün Doğal Seyri

2.4 Akut Miyokard İnfarktüsünün Yönetimi

2.4.1 Akut Miyokard İnfarktüsünün Teşhisi

2.4.2 ST Elevasyonlu MI Teşhisi

2.4.3 Biyokimyasal Belirteçler

2.4.4 Akut ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Hastasına Yaklaşım

2.4.5 Akut Miyokard İnfarktüsü Tedavisi

2.5 Reperfüzyon Tedavisi

- 2.5.1 Primer Perkütan Koroner Girişim
- 2.5.2 Fibrinolitik Tedavi
- 2.5.3 Primer Stent Uygulaması
- 2.5.6 Acil Koroner Bypass
- 2.5.7 Başarılı Reperfüzyon Göstergeleri
- 2.6 Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptör antagonistleri
- 2.8 Terminal QRS Distorsiyonu
- 2.9 GRACE Risk Skor Sistemi
- 3. Materyal-Metod
- 3.1 Çalışma Popülasyonu
- 3.2 Terminal QRS distorsiyonunun ölçümü
- 3.3 Hastaların Medikal Tedavisi Ve Kullanılan Cihazlar
- 3.4 Çalışmanın Sonlanım Noktaları
- 3.5 Hastaların Hastaneİçi ve Kısa Dönem Takipleri
- 3.6 İstatistiksel Analiz
- 4. BULGULAR
- 5. TARTIŞMA
- 6. SONUÇ VE ÖNERİLER
- 7. KAYNAKLAR
- 10.ÖZGEÇMİŞ
- 9. SUMMARY

## KISALTMALAR

1. AKS: Akut Koroner Sendrom
2. AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü
3. AS: Ateroskleroz
4. DKB: Diyastolik Kan Basıncı
5. DM: Diyabetes Mellitus
6. EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
7. HT: Hipertansiyon
8. KAG: Koroner Anjiyografi
9. KAH: Koroner Arter Hastalığı
10. KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
11. KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
12. NO: Nitrik Oksit
13. Cr: Serum Kreatinin
14. SKB: Sistolik Kan Basıncı
15. VKI: Vücut Kitle İndeksi
16. STEMI: ST Segment Elevasyonlu MI
17. MI: Miyokard İnfarktüsü
18. LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
19. LBBB: Sol Dal Bloğu
20. G3I: Grade 3 iskemi
21. LV: Sol Ventrikül
22. PKG: Perkütan Koroner Girişim

## TABLO DİZİNİ

**Tablo 1:** Ateroskleroz risk faktörleri

**Tablo 2:** LDL'nin ateroskleroz oluşumundaki yeri

**Tablo 3:** Miyokard infarktüsünün evrensel sınıflaması

**Tablo 4:** Akut miyokard iskemisinin EKG göstergeleri

**Tablo 5:** Geçirilmiş MI ile ilgili EKG değişiklikleri

**Tablo 6:** EKG'de LBBB varlığında Akut MI Tanı Kriterleri (Sgarbossa Kriterleri)

**Tablo 7:** Miyokard hasarı nedeniyle Troponin değerlerini yükselten nedenler

**Tablo 8:** STEMI de biyobelirteçler, ilk yükseliş zamanları ortalama pik zamanları ve normale dönme zamanları

**Tablo 9:** 2010 Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzunda Perkütan Koroner Girişim için öneriler

**Tablo 10:** Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

**Tablo 11:** Çalışmaya kalıtan tüm hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

**Tablo 12:** Çalışmaya katılan tüm hastaların laboratuvar değerleri

**Tablo 13:** QRS distorsiyonu olan ve olmayan gruplarda KAH risk faktörlerinin dağılımı

**Tablo 14:** Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre temel laboratuvar sonuçları

**Tablo 15.** Lojistik Regresyon Analizi sonuç tablosu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Transvers damar kesitinde aterosklerozun zaman içinde ilerlemesi

**Şekil 2:** Komplike aterom plağının rüptürü ve tromboze olması

**Şekil 3:** Akut koroner sendromlar

**Şekil 4:** Akut Koroner Sendromların patogenezi

**Şekil 5:** MI tipleri

**Şekil 6:** İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi önerileri

**Şekil 7:** Terminal QRS distorsiyonu paternleri

**Şekil 8:** Terminal QRS distorsiyonu örneği - 1

**Şekil 9:** Terminal QRS distorsiyonu örneği - 2

**Şekil 10:** Terminal QRS distorsiyonu örneği - 3

**Şekil 11:** GRACE hesap motoru veri giriş sayfası

**Şekil 12:** GRACE hesap motoru sonuç sayfası

**Şekil 13:** QRS distorsiyonu ve 36 aylık mortalite arasındaki ilişki grafiği

**Şekil 14:** Kaplan Meier eğrisi



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), bütün dünyada epidemik bir halk sağlığı problemidir. Dünyada olduğu gibi Türkiyede de iskemik hastalıklar ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. İskemik hastalıkların altında yatan temel sebep ise ateroskleroz zemininde trombus gelişimidir.

2013 ACC – AHA ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI) kılavuzunda 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 683,000 yeni akut korner sendrom teşhisi konulduğu belirtilmektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması sonuçlarına göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2 milyon koroner arter hastası vardır. Her yıl 164 bin erkek ve 111 bin kadın olmak üzere toplam 275 bin kişide daha yeni KAH gelişmektedir. Ülkemizde her yıl yaklaşık 160.000 kişi koroner arter hastalığı nedeniyle kaybedilmektedir (Onat A 2000).

STEMI vakalarının çoğunluğu aterosklerotik plak yırtılması ile açığa çıkan trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri, diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner içinde trombus oluşması ile meydana gelmektedir. Koronerler tam tıkanıldığında yeterli kollateral dolaşım da yoksa ilerleyici miyokard dokusunda nekroz gelişmektedir. Bu nedenle Akut miyokard infarktüsünde reperfüzyonun mümkün olduğunca hızlı sağlanması gerekmektedir.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, komplikasyonları ile birlikte mortalitenin önemli bir nedenidir. 1960'lı yıllardan beri STEMI mortalitesinde bir azalma görülmektedir. Bu azalmaya tedavi yöntemlerinde görülen gelişmelerin katkısı büyüktür.

STEMI'nın major komplikasyonları arasında sol ventrikül pompa yetmezliği (kardiyojenik şok, kalp yetersizliği), kardiyak rüptür (serbest duvar rüptürü, ventriküler

septum rüptürü ve papiller adele rüptürü), aritmiler, postinfarkt anjina, sağ ventriküler yetmezlik, perikardit ve emboliye sebep olan sol ventriküler trombus yer almaktadır.

Akut miyokard infarktüsünde (AMI) perkütan koroner girişim (PKG) ilk kez 1982 yılında Meyer ve ekibi tarafından uygulanmıştır (Meyer et al 1982). 1990'lı yıllara gelindiğinde ise trombolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda trombolitik tedaviye önemli bir alternatif olabileceği görülmüştür. 1986 yılında Puel ve ekibi girişimsel koroner arter hastalığı tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Puel et al 1987). 1990'lı yıllarda stent teknolojisinin gelişmesi, yeni kuşak ilaç kaplı stentlerin üretilmesi ve ikili antitrombosit tedavisi ile akut stent trombozunun büyük oranda önlenmesi ile stentler akut koroner sendromlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Akut koroner sendrom hastalarında mortalite açısından risk sınıflamasının yapılması, hastaların uygun biçimde takip edilebilmesi ve optimal tedavinin verilebilmesi açısından önemlidir. Akut MI'lı hastaların kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditelerinin araştırılması amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Terminal QRS distorsiyonu Grade 3 iskemi olarak da adlandırılmaktadır ve STEMI ile başvuran hastalarda reperfüzyonun ve hastane içi kısa dönem mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Önceki çalışmalarda başvuru elektrokardiyografisinde (EKG) grade 3 iskemi (terminal QRS distorsiyonu) olan hastaların kötü hastane içi prognoza sahip oldukları, fibrinolitik tedaviye yanıtlarının kötü olduğu, primer perkütan tedavi sonrasındaki mortalitenin yüksek ve kurtarılan miyokard bölgesinin az olduğu gösterilmiştir. Yine terminal QRS distorsiyonunun yüksek SYNTAX skoru ve yüksek no reflow oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bakırcı 2014).

Terminal QRS distorsiyonunun uzun dönem mortalite ile ilişkisi halen tam araştırılmamıştır. Akut koroner sendromlarda kullanılan ve kısa dönem ve 1-3 yıllık mortaliteyi öngördüren Grace risk skor sistemi ile korelasyonu tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı STEMI de, başvuru EKG`sindeki terminal QRS distorsiyonunun hastane içi ve uzun dönem mortalite üzerine etkisini araştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin intima ve media tabakasında endotel disfonksiyonu ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile devam eden, hayatın erken döneminden başlayıp kesintisiz devam eden yapısal bir hastalıktır (Fuster et al 1992). Ateroskleroz, kronik immünoproliferatif bir süreçtir. En sık koroner arterler, aort, iliak ve femoral arterler ve karotis tutulurken daha az olarak da intrakraniyel arterler tutulmaktadır. Bu süreç sonucunda intima ve media tabakalarında kalınlaşma, arter lümen çapında daralma ve kan akımında bozulma meydana gelir. Ateroskleroz, genellikle arterleri düzenli bir şekilde tutmaz. Yani fokal bir hastalıktır. Aterosklerotik plaklar, arteriyel sistem içinde rastgele gelişmezler. Daha sık olarak lümen yüzeyi ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük “shear stres” bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler (Pole et al. 1972).

Arter duvarı tunika intima, media, ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. Tunika intima; arter duvarı ile dolaşan kan arasında bariyer tabakasıdır. “Endotelyum” adı verilen tek sıralı hücre tabakası, bazal membran ve az miktarda mezenşimal hücrelerden oluşan bağ dokusunu içerir. Tunika media; arter duvarının en geniş tabakası olup vasküler düz kas hücrelerini içerir. Vasküler düz kas hücreleri arteriyel hücre kitlesinin çoğunu ve tunika medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturan, birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olup arter lümenini sirküler şekilde sararlar. Tunika adventisya; media tabakasını sarıp çevredeki bağ dokusu stroması içine uzanır, bağ dokusu yapısındadır. İç kısmını ön planda kollajen ve elastin oluştururken, media tabakasından uzaklaştıkça yerini gevşek bağ dokusu alır. Liflere ek olarak adipositler, mast hücreleri, fibroblastlar ve sempatik sinir uçları da adventisya tabakasında bulunur. Normal bir arterde tunika medianın iç kısmı ve tunika intima avaskülerdir (Schwartz SM 1990).

Bozulmuş endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelir (Hansson and Nilsson 2003).

Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen akut tromboz olayı olarak tanımlanır (Özgen ve Yılmaz 2001, Tokgözoğlu 2002). Tromboz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu oluşur ve aterosklerozun en önemli komplikasyonu olarak bilinir. Plaktaki trombotik olaylar, damarlarda tıkaçıcı lezyonların oluşmasına sebep olarak akut iskemik semptomları meydana getirir. Ateroskleroz ve tromboz olarak adlandırılan bu iki ayrı süreç birbiriyle sıkı bir etkileşim içindedir ve aterotromboz olarak tanımlanır. Genellikle kronik stabil anginadan sorumlu lezyonlarda ateroskleroz daha baskınken, akut koroner sendromlarda ise sıklıkla trombüs oluşumu ön plandadır (Faxon et al. 2004).

### **2.1.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi**

Koroner aterosklerotik hastalıkların (KAH) tedavisinde devam eden yeni gelişmeler dolayısıyla artık daha ileri yaşlarda görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre az gelişmiş ülkelerde tüm ölümlerin yaklaşık %12'si, gelişmiş ülkelerde ise yaklaşık %15-20'si iskemik kalp hastalığına bağlıdır. Bu haliyle iskemik kalp hastalığı özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen ölüm sebebidir. Son yıllardaki veriler STEMI sıklığının hafifçe azaldığını (tüm akut koroner sendrom tablolarının yaklaşık %30-40'ı) buna karşılık ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (NSTEMI) ve kararsız anjina pectoris sıklığının ise arttığını göstermektedir (Onat A. 2001).

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde dahi aortada görülebileceği bilinmektedir. Ayrıca bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle de hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın komplikasyonlarının önüne geçebilmek için

intrauterin hayattan başlayarak tüm yaşam boyu sürececek bir çaba sarf edilmelidir (Jamrozik 2003)

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik yönlerden kompleks bir hastalık olmasına rağmen aterosklerozun önüne geçilebilir. Temel ve klinik çalışmalar, aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla değişim gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin orta yaştaki erkeklerde akut miyokard infarktüsü (AMI), aynı yaştaki kadınlara göre yaklaşık 3-4 kat daha siktir. Aterosklerotik hastalıkların insidansı kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde hızla değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamaz. Bu da akla çevresel faktörlerin yada yaşam tarzı değişikliklerinin etkilerini getirmektedir. Tüm popülasyonlarda yapılan çalışmalar, aterosklerotik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik planlama yapılması ve sürecin yönetilmesine yöneliktir. Bu çabaların nerede ve nasıl yoğunlaşması gerektiğini anlamak için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını bilmek gerekir.

### **2.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri**

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan büyük çalışmalarda ve multivariable analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denir. Major risk faktörleri toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur. (Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuzu 2002, Framingham Heart Study 2002)

**Tablo 1:** Ateroskleroz risk faktörleri

<b>Geleneksel Faktörler</b>		<b>Yeni Risk Faktörleri</b>
<b>Sabit faktörler</b>	<b>Modifiye edilebilen faktörler</b>	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Hereditite	HT	Homosistein
Etnik köken	HL	Lipoprotein-a
Erkek cinsiyet	DM	Fibrinojen
	Obezite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Mental stress, depresyon	Hsp 60

(DM: Diabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi HSP 60: Heat Shock Protein 60,HT: Hipertansiyon)

### **Major Risk Faktörleri**

- Yaş:** Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üzerinde, kadınlarda ise 55 yaş ve üzerinde olmanın önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir.
- Cinsiyet:** Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirtilmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı kadınlarda erkeklerden 10-20 yıl daha geç başlamakta olup sıklığı erkeklerde 3-6 kat fazladır. Risk açısından 55 yaşındaki bir kadın, 45 yaşındaki bir erkekle aynı seviyededir. Prematür menapoz, ooferektomi, ileri yaşlarda sistolik hipertansiyonun erkeklere göre daha sık olması, oral kontraseptif ilaç kullanımı gibi durumlar kadınlardaki riski arttırmaktadır.
- Aile hikâyesi:** Ailede veya birinci dereceden akrabalarında erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının görülmesi major risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü

olanlarda erken aterosklerotik hastalık riski 1,5-1,7 kat daha fazladır (Williams RR 2001).

4. **Sigara:** En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür. Sigara plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini artırır spontan trombosit agregasyonuna, endotelyal hücrelere artmış monosit adezyonuna, endotel aracılı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerde olumsuz değişikliklere neden olur (Seltzer et al. 1991). LDL oksidasyonunu artırır ve NO düzeyini azaltması endotel bağımlı koroner vazodilatasyonu bozar (Rosner et al. 2005). Kan basıncı ve sempatik tonus üzerine olumsuz etkileri, miyokardiyal oksijen sunumundaki azalma sebebiyle aterotromboz riskini yükselttiği gösterilmiştir (Fusegawa et al. 1999). KAH riski, günde 20 taneden fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre yaklaşık 4 kat daha fazla artmıştır. Öte yandan MI riskinin, 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Parish 1995). Nikotin, katran, karbonmonoksit miktarı azaltılmış hafif sigaraların daha az zararlı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (Rosenberg 1990). Sigara içenlerde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın son evrelerine daha hızlı ulaşıldığı gözlenmiştir. Sigara içen akut koroner sendrom (AKS) hastalarında, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında STEMI ile başvurma riski, sigaranın protrombotik etkilerini kanıtlar biçimde, iki kat daha fazladır. Sigara, MI yanında ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı ve iskemik inme riskini de artırır. Sigara içiminin kesilmesi, sigara içmeye devam edenlerdeki mortalite ile karşılaştırıldığında koroner kalp hastalığı mortalitesini %36 azaltmıştır. Bu etkinin derecesi yaş, cinsiyet ve ülke ile değişmemektedir (He et al 1999, Critchly and Capewell 2003).
5. **Hipertansiyon:** Epidemiyolojik çalışmaların çoğu sistolik ve diastolik hipertansiyonun koroner arter hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir ve daha önceden kardiyovasküler hastalığı olanlarda mortalite ve inmeyi artırıcı etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Staesen et al 2000). Framingham Kalp Çalışması'nda kan basıncı normalin üst sınırında (sistolik 130-139 mmHg, diastolik 85-89 mmHg veya her ikisi) olan hastaların, normal bireylere göre kardiyovasküler hastalık riski iki kat artmaktadır (Vassan et al 2001). Diastolik kan basıncında



10mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle inmede 63 %, KAH riskinde 46% azalma görülmüştür (Mitchel 1997).

- 6. Hiperlipidemi:** Kandaki, kolesterol ve trigliseritler gibi lipitler çeşitli proteinlere (apoproteinler) bağlanarak lipoproteinleri oluştururlar. HDL kolesterol ateroskleroza neden olmaz, tam tersine antiaterojenik etki gösterir. Aksine, LDL kolesterol, özellikle de küçük, yoğun LDL'ler, aterojeniktir. Şilomikronlar ve VLDL'ler ise aterojenik değildirler ama bu trigliseritten zengin lipoproteinlerin yüksek konsantrasyonda bulunması pankreatite riskini artırır. Ateroskleroz oluşumunda lipidlerin oynadığı rol hakkında bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden çok daha fazladır. Kolesterol hipoteziyle birlikte LDL'nin en aterojenik lipoprotein olduğu anlaşılmıştır. LDL yüksekliğinin önemi ve LDL'yi düşürmenin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı zamanda KAH'nın morbidite ve mortalitesini, ve bazen de total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Total kolesterolden % 10'luk bir azalma, 5 yıl sonra KAH insidansını % 25, LDL kolesterol seviyesinde 1 mmol/L'lik (yaklaşık 40 mg/dL) bir azalma ise KAH' a bağlı mortalite ve morbiditeyi %20-25 oranında azaltmaktadır. Daha yeni çalışmalarda ise, sekonder koruma yapılan hastalarda LDL kolesterolün 70 mg/dl altına düşürülmesinin tekrarlayan kardiyovasküler olay riskini en düşük seviyeye indirdiğini göstermiştir (Baigent C 2010). LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, artmış total kolesterol/ HDL oranı, Lipoprotein (a) yüksekliği, non-HDL yüksekliği (LDL+VLDL), aterojenik lipoproteinlerin ana apoproteini olan Apolipoprotein B (apoB) yüksekliği, HDL'nin temel apoproteini olan Apolipoprotein A1 (apoA1) düşüklüğü ve küçük yoğunluklu LDL partikülleri (LDL fenotip B ) artmış KAH ile ilişkili faktörlerdir. ApoB:ApoA1 oranının en güçlü risk belirteçlerinden biri olduğu kesindir (Thompson 2006). TEKHARF çalışmasında ise Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının KAH oluşum riskinin en iyi prediktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir.
- 7. Diabetes Mellitus:**Diabetes Mellitus (DM) hastalarında ölümlerin dörtte üçü koroner kalp hastalığından kaynaklıdır. DM total kardiyovasküler riski 2-8 kat arttırmaktadır. KAH riski aşikar DM görülmeden önce başlamaktadır. Diyabet

olmayanlar ile karşılaştırıldığında diyabetik hastaların hem büyük arterlerde hem de mikrovasküler dolaşımında aterosklerotik yükü daha fazladır. Koroner arterler diyabette daha yaygın olarak etkilenirler ve hastalık distal bölgelere kadar uzanır. Son yapılan çalışmalarda, artmış kan glikoz düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğuna işaret edilse de, yakın zamana kadar özellikle glisemik kontrolü hedef almanın kardiyovasküler riski azaltabildiği yönünde çok delil bulunamamıştır (Kelly). İnsülin rezistansı da KAH açısından major bir risk faktörü olarak görülmektedir.

Hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı, düşük HDL, mikroalbuminüri, santral obesite ve hipertansiyon (HT) olarak tanımlanan **metabolik sendrom** da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda metabolik sendromlu hastalarda koroner ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde belirgin artış olduğu tespit edilmiştir (Lakka et al 2002).

### **Minör Risk Faktörleri**

Minör risk faktörleri arasında obezite, sedanter yaşam, hipertrigliseridemi ve emosyonel stres sayılabilir. Emosyonel stres özellikle aterosklerotik koroner arterlerde vazokonstriksiyona sebep olabilir. Emosyonel stres ile endotel işlev bozukluğu, metabolik sendrom ve ventriküler aritmiler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Klinik depresyon koroner kalp hastalığını kuvvetle öngörür. Depresyon ile trombosit aktivasyonu ve hs-CRP seviyelerini arttırmaktadır (Ghiadoni L 2000, Hjerdahl P 2002, Lampert R 2000).

### **Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri**

Kolesterol seviyelerinin öneminin bilinmesine rağmen miyokard infarktüslerinin yarısında belirgin hiperlipidemi yoktur. 120.000 hastanın dâhil

edildiği büyük bir çalışmada erkeklerin %15'inde, kadınların %19'unda hiç bir klasik risk faktörü saptanamamıştır (Khot et al 2003). Risk belirlenmesinin geliştirilmesine mutlak ihtiyaç vardır ve bu yüzden de yeni risk faktörlerinin tanımlanabilmesi amacıyla birçok yeni çalışma yapılmaktadır.

### **Homosistein**

Homosisteinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Risk üzerindeki etkisi düşük seviyededir ve beslenme, metabolik etkenler ve hayat tarzı gibi faktörlerden etkilenmesi nedeniyle tutarlılığı genellikle azdır.

Yeni kılavuzlar homosistein düzeyinin rutin ölçümü önerilmemektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyiyle koroner risk artışı arasındaki ilişki bildirilmiş olmasına rağmen MI sonrası riskle arasında neden sonuç ilişkisinin bulunmadığı görülmüştür (Walds et al 2002). 'İnmeden Korunmada Vitamin Tedavisi' çalışmasında folik asit tedavisi ile homosistein düzeyinde orta derecede azalmanın kardiyovasküler son noktalar üzerine etkisi görülmemiştir (Toole et al 2004). Homosistein seviyesinin tespiti; geleneksel risk faktörleri olmayan, böbrek yetmezliği, erken ateroskleroz, genç yaşta ailede MI öyküsü veya inme öyküsünün bulunduğu kısıtlı bir hasta popülasyonlarında uygun olabilir. Sekonder koruma çalışmalarında ise artmış homosistein seviyelerinin kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (Al-Obaidi et al 2000). İsviçre Kalp Çalışmasında koroner anjiyoplasti yapılan katılımcılarda folat, B6 vitamini, B12 vitamini verildiğinde restenoz, tekrar perkütan koroner girişim ihtiyacı ve koroner olaylar daha düşük oranda saptanmıştır

### **Fibrinojen ve D-Dimer**

Kan fibrinojen seviyesi platelet agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber trombüs oluşumuna

neden olur. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara, diabet, LDL seviyesi, alkol kullanımı, egzersiz HDL düşüklüğü ile ilişkilidir (Margaglione et al 1998).

Fibrinojen, bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar cevapla birlikte seviyesi artar. Gothenburg ve Framingham kalp çalışmalarında fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. (Wilhelmsen et al 1984, Ma et al 1999). Fibrinojen seviyesinin ölçüm ve standardizasyonun kısıtlı olması (Ridker et al 2001), fibrinojenin düşürülmesinin klinik sonuçlarına etkisinin araştırıldığı çalışmalarda herhangi bir faydanın tespit edilememesi nedeniyle fibrinojen seviyesinin klinikte kullanımı sınırlıdır. Klinikte D-dimer'in arteriyel trombozu gösterme gücü azdır fakat venöz tromboemboli değerlendirilmesinde güçlü klinik kullanıma sahiptir (Wells et al 2003).

### **Lipoprotein-a**

Lipoprotein (a) apo B-100 parçası, plazminojen ile homolog olan apo (a)'ya bir disülfid bağı ile bağlı bir LDL parçasıdır.

Lipoprotein (a) yüksekliği koroner kalp hastalığı riskini 1,6 kat arttırmaktadır. Lipoprotein (a) düzeyi pik yapana kadar risk artışlarının çok küçük olduğu görülmüştür.

27 prospektif çalışmanın metaanalizinde lipoproteindüzeyleri yüksek olan bireylerin 1.6 kat artmış riske sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Danesh et al 2000).

Lipoprotein (a)'nın kardiyovasküler olayları belirlemede diğer yeni risk faktörleriyle karşılaştırıldığında etki değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Lipoprotein(a) seviyesi ölçümünün hiperfibrinojenemi veya homosistein düzeyi artışının eşlik ettiği durumlar, KAH veya renal yetmezliği olan hastalar, tip 2 DM

veya HL`nin bulunduğu yüksek riskli gruplarda kullanımının yararlı olabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (Cartin 2002, Koschinsky ve Marcovina 2003).

## **2.1.3 Ateroskleroz Etyopatogenezi**

### **2.1.3.1 Ateroskleroz Hipotezleri**

Ateroskleroz kanda dolaşan başta dūřuk dansiteli lipoprotein kolesterol olmak üzere, lipoprotein parçacıklarının sağlam veya işlevi bozulmuş vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması ve bunun sonucunda tetiklenen sitokinlerin, bŸyŸme faktörlerinin salgılanmasıyla başlayan monosit, makrofaj, T-lenfosit, dŸz kas hŸcresi, fibroblast gibi hŸcrelerin rol oynadığı kronik immün ve proliferatif bir damar hastalığıdır.

**Lipid hipoprotezi:** 1913'te Anitschow tarafından ortaya atıldı. Aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile olduğu üzerine bir hipotezdi. Bu teori hiperlipidemi (HL) hastalarındaki ateroskleroza izah edebilir.

**Trombojenik hipotez:** Bu hipoteze gŸre; aterosklerotik lezyonlar, luminal trombŸsŸn arteryel duvarın içine yavaş yavaş girmesiyle olur. Bu hipotez immatŸr damarlardaki ilerlemiş lezyonları izah etmez. ŸnkŸ trombŸs, sebep değil aterosklerozun bir sonucudur.

**Hasara Yanıt Hipotezi:** 1856'da Virchow tarafından ortaya atıldı. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteryel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda olduğu yŸnŸndeydi.

**Modifiye hasara yanıt hipotezi:** 1973'te Russel Ross ve John Glomset hasara yanıt hipotezini modifiye ettiler. Endotel hasarı ve buna karşı aşırı damar dŸz kası hŸcresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumu gŸsterildi. Bu

hipotez daha sonra tekrar düzenlendi. Endotel disfonksiyonun aterosklerozun başında rol oynadığı fark edildi.

**İnflamasyon Teorisi:** Son çalışmalar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelial disfonksiyonun aterosklerozun temelinde rol oynadığını; fakat inflamasyonun aterosklerozun her basamağında en önemli yeri tuttuğunu göstermiştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotelial, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir. Endotelial disfonksiyon; endotelin bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombosit yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif hadisler aterosklerotik plağı oluşturur.

### **2.1.3.2 Fizyopatoloji**

KAH iki farklı süreci içerir: sabit ve çok az tersine çevrilebilir olan, yıllar içinde damar lümeninin kademeli olarak daralmasına neden olan bir süreç (ateroskleroz) ile dinamik ve potansiyel olarak geriye çevrilebilir olan, ani ve beklenmedik şekilde yavaş ilerlemenin son bulup hızla tam veya kısmi koroner tıkanmaya yol açan süreç (tromboz veya vazospazm veya her ikisi birlikte). Böyle belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun karışımını değişen oranda içerir. Hastada bu karışımın kesin yapısı bilinemediği için, aterotromboz terimi sık kullanılır.

Aterosklerozun yol açtığı klinik sonuçlar iyi bilinmektedir, bunları KAH, inme ve periferik vasküler hastalıklar oluşturur (Onat A 2001). Aterosklerozdaki başlangıç lezyon endotelidedir ve daha çocukluk döneminde yağlı çizgilenmeler olarak başlamaktadır.

### **Yağlı Çizgiler**

Aterosklerozun ilk fazında, histolojik olarak intimadaki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artış mevcuttur. Hematopoetik kök hücrelerinden türediği düşünülen düz kas hücreleri intima

tabakasına göç eder ve orada çoğalırlar. Bunu intraselüler yada ekstraselüler lipid depozitlerin birikerek yağlı çizgilenmeler oluşturması takip eder. Küçük bir dermatan sülfat proteoglikan olan biglikan, aterosklerotik koroner arter segmentlerinin intima tabakalarında bulunmaktadır ve apolipoprotein E, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kalıntıları, LDL ve HDL gibi lipoproteinlere bağlanarak onları bu bölgede hapsedmektedir (O` Brien 1998). Yağlı çizgiler ayrıca makrofajlardan ve değişken sayıda T lenfositlerden oluşmaktadır. Bu lezyon genişledikçe daha fazla sayıda daha fazla düz kas hücresi intima tabakasına göç eder. Yağlı çizgilerin derin tabakasında bulunan düz kas hücreleri apoptozise yatkındır.

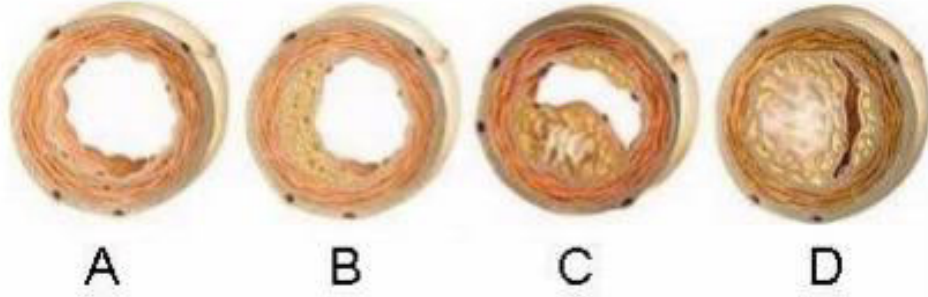
### **Fibröz plak**

İlk oluşan katman okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağ çizgileridir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Fibröz plak, yağlı çizgilerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif doku birikimi ile oluşmaktadır. Plağın fibröz başlığının hacminin tüm plağa oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en önemli etmendir. Plak rüptürü nedeniyle oluşan akut koroner sendromlarda önemli olan, lezyonun darlık derecesinden ziyade, plağın biyolojik durumudur; buna plak hassasiyeti de denir. Rüptüre olmaya meyilli pek çok plak klasik koroner anjiyografide (KAG) tespit edilemez.

### **İlerlemiş Lezyonlar**

Daha ileri lezyonlar lümen ve media tabakasından revaskülerize olurlar ve çoğu zaman kalsifiye olabilen nekrotik lipidden zengin çekirdek içerir. Endotelde hasar ve plak üzerine trombüs yerleşmesi ile lümen kısmi yada tam tıkanıklık oluşur. Trombüs ve/veya hemoraji ile birlikte komplike lezyonlar oluşur. Damar

duvarına tutunan trombüsün organize olması sonucu plağın boyutu artar ve lümeni tam tıkarırsa iskemiye bağı klinik ortaya çıkar.



**Şekil 1:** Transvers damar kesitinde aterosklerozun zaman içinde ilerlemesi.

### **2.1.3.3 Patogenez**

Ateroskleroz patogenezinde endotel işlev bozukluğu, dislipidemi, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürünün bulunduğu birçok faktör rol oynamaktadır.

#### **Endotel İşlev Bozukluğu**

Dislipidemi ve sonrasında gelişen endotel işlev bozukluğu aterosklerozun ilk basamağıdır. Normal yada minimal hastalıklı koroner arterleri olan hastalar arasında ailede KAH öyküsünün varlığı, endotel işlev bozukluğuna işaret eden koroner arter kan akımı düzenlenmesindeki bozulmanın önemli bir üretörüdür (Schachinger V. 1999).



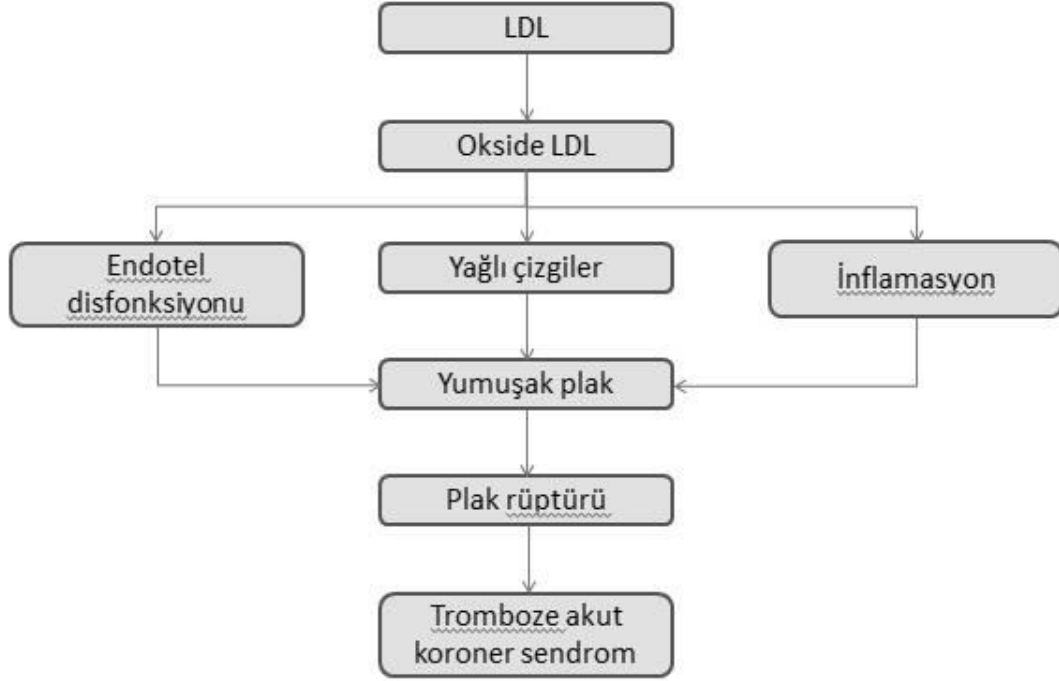
Endotel işlev bozukluğu okside-LDL tarafından tetiklenir, sigara kullanımı ile daha da artabilir, hiperlipideminin modifiye edilmesi ile geri döndürülebilir.

### **Dislipidemi**

Ateroskleroz gelişiminde lipid bozuklukları kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle LDL'nin yüksek olması (NCEP1988) ve HDL'nin düşük olması ateroskleroz için önemli risk faktörleridir. Dolaşımdaki LDL aterosklerotik plağın lipid çekirdeğinde değil, köpük hücreleri adı verilen kolesterolden zengin makrofajların içinde birikmektedir (Gordon T 1977). LDL'nin oksidatif modifikasyonu şart olan makrofajlar tarafından içeri alım işlemi makrofajlardaki çöpçü reseptörler aracılığı ile olmaktadır. LDL'nin makrofajlarca içeri alınması, başlangıçta LDL aracılı endotel hasarını önlemeye yönelik koruyucu bir mekanizma olsa da köpük hücrelerindeki aşırı kolesterol birikimi mitokondriyal işlev bozukluğuna, apoptozise ve nekroza neden olmaktadır. Bunun sonucunda hücresel proteazlar, inflamatuvar sitokinler ve protrombotik moleküller salgılanmaktadır (Febrario 2001)

Okside-LDL endotel hücre yüzeyinde parçalanmaya neden olabilir (Vink H 2001), makrofajlardan sitokin salınımı ve antikor üretimi yoluyla inflamatuvar ve immün mekanizmaları tetikleyebilir ve trombosit agregasyonunu arttırabildiği gibi plak instabilitesinde de önemli rol oynayabilir. LDL'nin aksine HDL ise ters kolesterol transferi, endotel işlevlerinin devamı, tromboza karşı koruma ve düşük viskozitenin sağlanması gibi özelliklere sahiptir.

**Tablo 2:** LDL nin ateroskleroz oluşumundaki yeri



(LDL: Düşük yoğunluklu lipprotein)

## İnflamasyon

Ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun varlığı iyi bilinmektedir. İnflamasyonun hem hücresel hem de humoral mekanizmalarının aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir (Paoletti R 2004).

Okside-LDL yi fagositler ederk köpük hücrelerine dönüşen makrofajlardan bir dizi inflamatuvar madde, sitokin ve büyüme faktörleri salınmaktadır. Bunlar arasında en bilinenler: monosit kemotaktik protein (MCP-1), intraselüler adhezyon molekülü (ICAM-1), makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörler, çözünür CD40 ligand, interlökin (IL)-1, IL-3, IL-8,ve IL-18 ve tümör nekroz faktör alfa

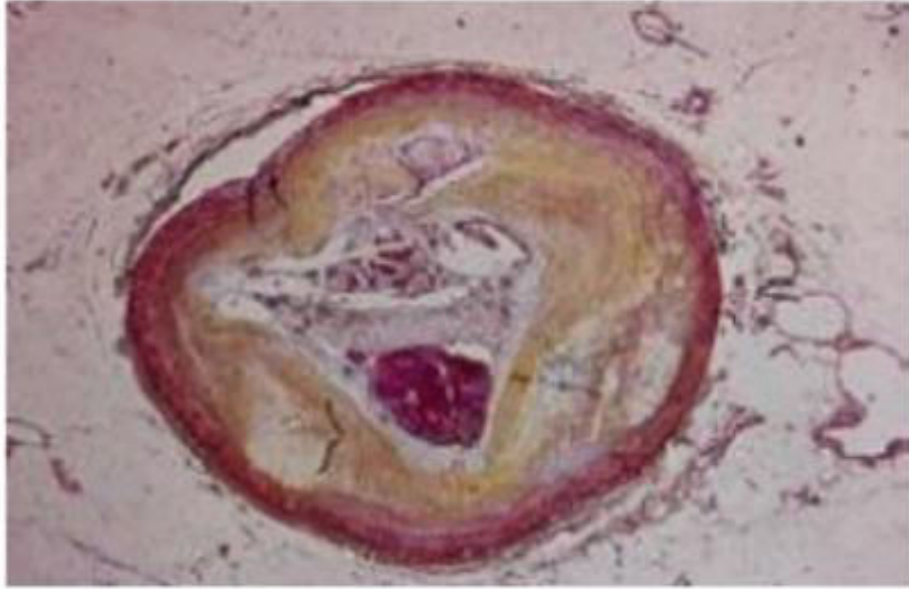
(TNF- $\alpha$ )'dır. Damar duvarının subendotelyal bölgesinde lipid birikimi ve sonrasında lökositlerin toplanması aterosklerozdaki vasküler inflamasyonun karakteristiğidir. Çeşitli çalışmalar neticesinde; kandaki monosit ve nötrofil sayısı ile beraber lökosit sayılarındaki artışın kardiyovasküler olayların bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Kemokin-kemokin reseptör etkileşimlerinin bozulması kandaki monosit sayısını etkilemekte ve kandaki nötrofil sayısının manipülasyonu ile aterosklerotik yük değişmektedir. Buna göre, kandaki lökosit sayısı tek başına kandaki ateroskleroz progresyonunu değiştirebilmektedir (Gawaz M, 1998, Takahashi M. 1996, Szmitko PE. 2003).

Sitokinler ateroskleroz patogeneğinde kilit rol oynamaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı; LDL modifikasyonu, serbest radikal formasyonu, hemodinamik stres, hipertansiyon ve enfeksiyontarafından tetiklenmektedir. Sitokinlerden özellikle IL-1ve TNF- $\alpha$ 'nın birçok aterojenik etkisi mevcuttur. Bu sitokinler endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda bulunan ICAM-1, vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1), CD40, CD40L ve selektinler gibi hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırırlar. Proinflamatuvar sitokinler ayrıca hücre proliferasyonunu indükleyebilir, reaktif oksijen radikali üretimine katkıda bulunabilir, matriks metalloproteinazlarını stimüle edebilir ve doku faktör ekspresyonunu arttırabilirler (Young JL. 2002).

### **Plak Kanaması ve Rüptürü**

Aterosklerotik plaklar ilerleyip genişledikçe, adventisya tabakasından media ve intima tabakasına doğru ilerleyen kendi mikrovasküler ağlarını kazanırlar. Yani başka bir deyişle revaskülarize olur. Bu yeni oluşan ince duvarlı damarlar çatlamaya ve plak içerisine kanamaya yatkındır. Plak kanaması koroner ateroskleroz ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Erken ateromatöz lezyonlarda glikoforin A ve demir izleri nadir olarak saptanırken, daha geniş nekrotik çekirdek ve makrofaj infiltrasyonu olan plaklarda ise bu moleküller yüksek miktarda tespit edilmiştir. Bu da plak komplike oldukça içine kanama oranının arttığını gösterir.

Plak stenozu %70-80'i geçip miyokarda sunulan kan akımında kritik azalmaya yol açana kadar ateroskleroz genelde asemptomatiktir. Stenoz oranı arttıkça tipik anjina pektoris semptomları ortaya çıkar. Bununla birlikte akut koroner ve serebrovasküler sendromlar (kararsız anjina, miyokard infarktüsü, ani ölüm ve inme) genellikle %50 den az darlığa yol açan plakların rüptürüne bağlı olmaktadır (Falk E 1995). Plak rüptürü ayrıca asemptomatik olabilir; tekrarlayan sessiz rüptürleri ve trombozları izleyen yara iyileşmesi sonucu plak yükünde ve darlık yüzdesinde artış gözlenebilir (Burke AP 2001). Hassas plak fibröz kapsülü ince, kolesterol içeriği fazla, metalloproteinaz aktivasyonu artmış, matriks yapısı gevşek ve inflamatuvar hücrelerden zengin olan plaktır. Bu plaklarda lümen içindeki kısmında fissür oluşumu, rüptür gelişimi veya plak içi kanama ihtimali fazladır.



**Şekil 2:** Komplike aterom plağının rüptürü ve tromboze olması

## **Akım Karakteristikleri**

Aterom plakların koroner arterlerin torsiyon ve bifürkasyon bölgelerinde sık gözlenmesi, ateroskleroz gelişiminde kan akım hızındaki azalmanın ve düşük kan akış geriliminin rol oynadığını düşündürmektedir. Laminar kan akımının bozulması sonucu oluşan düşük kan akış gerilimi, endotel işlevlerini etkileyerek lökositlerin damar duvarı ile olan etkileşimlerini kolaylaştırır, monosit bağlanmasını ve LDL modifikasyonunu arttırabilir. Bu değişiklikler endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını ile kontrol edilmektedir. Kan akış hızının ve akış geriliminin düşük olduğu küçük çaplı koroner arterlerde ateroskleroz daha sık görülmektedir.

## **2.2 Akut Koroner Sendromlar ve Akut ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü**

### **2.2.1 Akut Koroner Sendromların (AKS) Tanımı**

Koroner kan akımının çeşitli nedenlere bağlı olarak ani olarak azalması/kesilmesine bağlı gelişen ve ilgili arterin beslediği miyokard dokusunda farklı derecelerde iskemik nekrozla sonuçlanan bir hastalıktır.

Akut koroner sendrom (AKS) tabiri, bir koroner arterin kan akımında ani bozulma ve bu arterin beslediği miyokard bölgesinde ani iskemiye yol açan bütün klinik durumları tanımlamak için kullanılan ortak bir terimdir. Bu tanım, kararsız anjina pektoris, NSTEMI, STEMI ve iskemiye bağlı oluşan ani kardiyak ölümü içerir

Miyokard infarktüsünün teşhisi genellikle 20 dakika veya daha uzun süren, nitratlara cevap vermeyen sıkıştırıcı vasıflı göğüs ağrısı anamnezine dayanır. Koroner arter hastalığı öyküsü olması, ağrının boyna, çenenin altına veya sol kola

yayılması ve sıkıştırıcı – yanıcı vasıflı olması AKS düşündürecek önemli ipuçlarındandır. Bazı hastalar ise bulantı-kusma, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı veya bayılma gibi daha az tipik şikayetlerle karşımıza gelir. Bu hastalar daha geç müracaat etmeye eğilimlidirler ve daha sıklıkla kadın, diyabetik veya yaşlı hastalardır. STEMI hastalarının %30 kadarının tipik olmayan belirtilerle karşımıza çıktığının bilinmektedir.

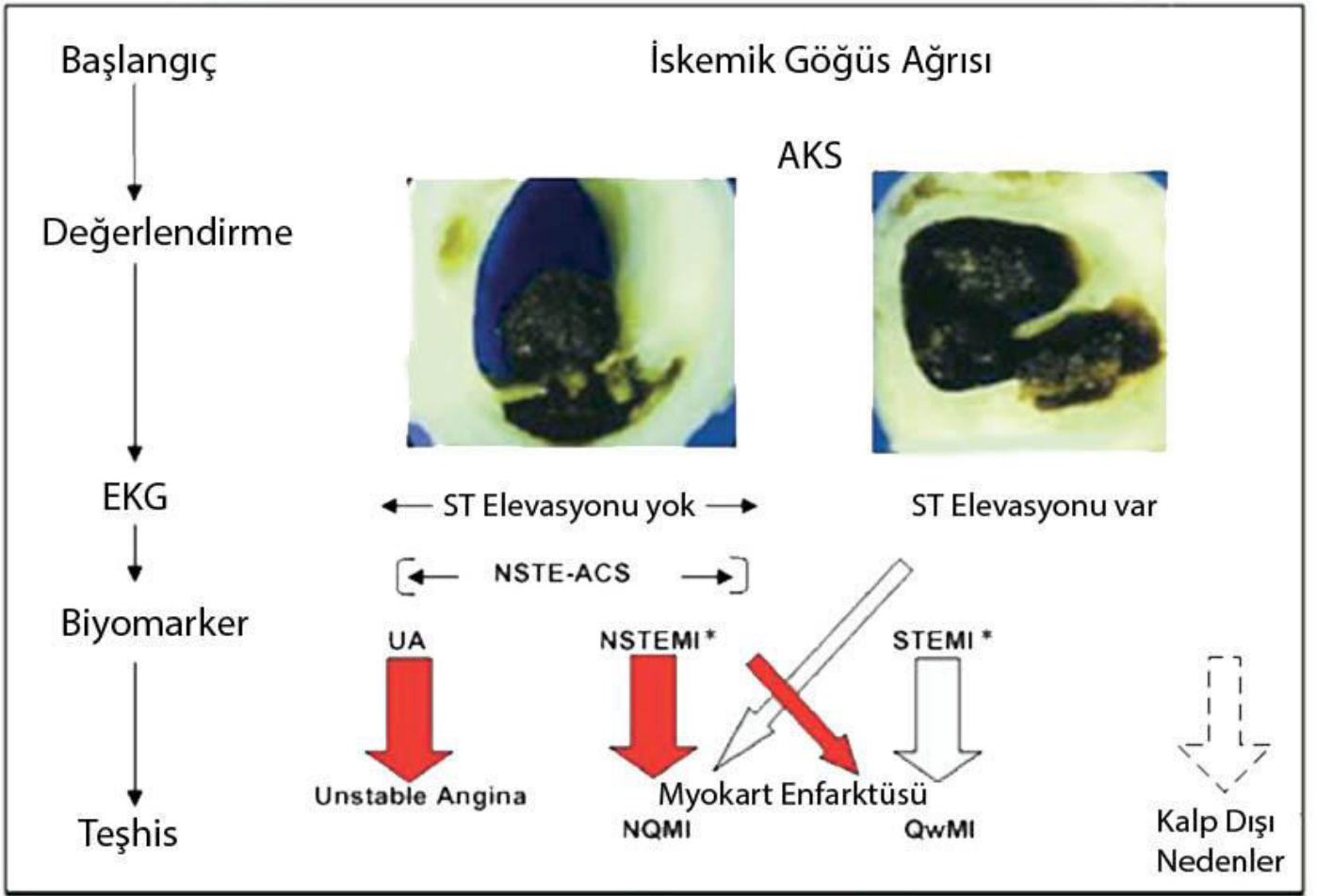
Hastalarda ağrının başlaması ile hastaneye ulaşma arasındaki süre uzadıkça miyokard hasarı artmaktadır. Dolayısıyla mümkün olan en kısa sürede EKG çekilmeli ST segment elevasyonu saptanırsa erken reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır. Amaç tıkalı olan koroner arteri mümkün olan en kısa sürede açmaktır.

Hastaların takibi sırasında ilk 24-48 saatte yaklaşık 38-38,5 dereceye ulaşan ateş yüksekliği görülebilir. Enfarktüsün başlangıcından sonra 4-8 saat içinde vücut sıcaklığı yükselme eğilimine girer ve 7-8. günlerde normale döner. Bu durum doku nekrozuna nonspesifik bir cevap olarak değerlendirilir.

Akut koroner sendrom plağın, incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır. Emosyonel stres, aşırı fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travma başlıca tetikleyici faktörlerdir. Fakat AKS oluşumu için her zaman tetikleyici bir faktör şart değildir.

Plağın hassas ve büyük olması AKS oluşumu için en önemli riski oluşturur. Plak yırtılması sıklıkla plağın büyümesi sırasında olur. Bunun sonucunda trombüs oluşumu gözlenir. Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz ve trombosit ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Plak yırtılmasına karşı dinamik bir trombotik cevap oluşur. Tromboz ve tromboliz bu süreç içinde birlikte devam eder. Bu süreçte koroner akım kesilmesi ve distal emboliler gözlenir (Falk E. 2004). İşte bu distal emboliler nedeni ile koroner arter rekanalize edilse de miyokardiyal reperfüzyon tam olarak sağlanamaya bilir. Bu durum hastalığın uzun dönem seyrinde oldukça önemlidir (Falk E. 2003).

Koroner arterlerin beslediği alanlara bağlı olarak akut miyokard enfarktüsünde etkilenen bölgeler farklılık gösterecektir. Örneğin sol ön inen arter (LAD) oklüzyonunda interventriküler septumun ön üçte ikisi, sol ventrikül anterior ve lateral duvarı, anterolateral papiller kasın bir kısmı ile sağ ventrikülün anteromediyal bölümü etkilenirken; sirkümfleks arter (Cx) oklüzyonunda anterolateral papiller kasın bir kısmı, sol ventrikül serbest duvarının laterali ve sol atriyum etkilenecektir. Sağ koroner arter (RCA) oklüzyonunda ise sağ ventrikülün üçte ikisi, sağ atriyum ve interventriküler septumun arka üçte biri öncelikle etkilenecektir. Cx veya RCA 'dan biri baskınlığı belirleyen Arka inen arteri (PDA) verir. Posteromedial papiller kas da RCA ve Cx'ten beslenmektedir. Sinoatriyal nod %60 RCA, %40 Cx'ten; atriyoventriküler nod ise %80 RCA, %20 Cx'ten beslenmektedir. Dolayısıyla RCA ve Cx'in oklüzyonu ile oluşan akut miyokard enfarktüsü seyrinde farklı aritmiler de gözlenebilmektedir. AKS ler Şekil 3'de özetlenmiştir.



**Şekil 3:** Akut koroner sendromlar. 2014 ACC / AHA NSTE Akut Koroner Sendromlar Kılavuzundan Türkçeleştirilmiştir.

(NSTE-AKS: ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar, NSTEMI ST elvasyonsuz MI, NQMI: Q dalgasız MI, QwMI: Q dalgalı MI STEMI: ST elevasyonlu MI, UA: Unstable angina pektoris)



## 2.2.2 Akut Miyokard İnfarktüsünün Oluşumu

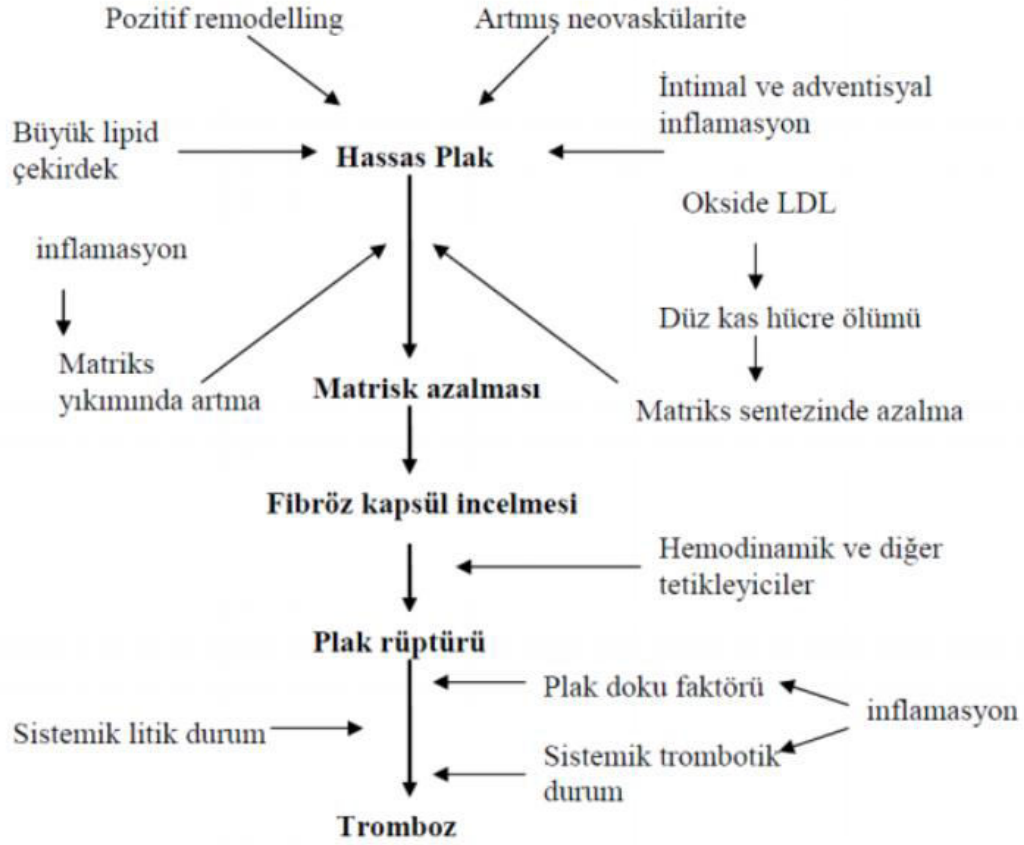
Akut koroner sendromlar; aterosklerotik plakların, çeşitli sebeplerle rüptürüne bağlı olarak gelişen tam tıkaçıcı veya daraltıcı aterotromboz hadisesi sonucunda oluşur.

Neredeyse tüm MI'lar koroner aterosklerozdan ve sıklıkla da üstüne oturmuş trombüsten kaynaklanır. Ateroskleroz dışında etiyolojide emboliler (kalsiyum, vejetasyon), vazospazm (kokain kullanımı, varyant anjina), konjenital koroner arter fistülleri, koroner diseksiyon gibi faktörler rol almaktadır.

Epikardiyal arterlerdeki yavaş ilerleyen yüksek dereceli tıkanmalar bazen tam tıkanmaya neden olabilirler fakat genellikle STEMI'ye neden olmazlar. Bunun muhtemelsebebi ise zaman içinde zengin kollateral oluşumudur. AKS lerde KAG da sorumlu lezyon genelde %50'nin altında darlık gösterir.

STEMİ sirkadiyen değişiklik göstermekte ve sabahın erken saatlerinde daha sık görülmektedir. Bu durum kan basıncı artışı ile sonuçlanan beta adrenerjik uyarı, hiperkoagülabilitate ve trombosit hiperaktivitesinin etkileşimi ile açıklanabilir. Fiziksel ve emosyonel stres gibi sempatik deşarj ve vazokonstrüksiyonda artışa yol açabilecek aktiviteler de plak yırtılması ve koroner tromboza yol açabilmektedir.

Bazı hastaların bilinen geleneksel risk faktörleri dışında plak yırtılmasına genetik yatkınlıkları bulunur (Falk et al 1995). Plak yırtılması sonucunda kanla plaktan salınan materyallerin temasıyla; platelet aktivasyonu, agregasyonu, trombin oluşumu ve en son trombüs oluşumu görülür (Davies 2000). AKS oluşmasında rol alan başlıca faktörler Şekil 4' de özetlenmiştir.



**Şekil 4.** Akut Koroner Sendromların Patogenezi

Hassas plakların yapısal özellikleri, stress durumları, fibröz kepin omuz bölgesine yakın olan hassas bölgeleri plak yırtılmasında etkilidir (Malek et al 1999). SKB, kalp hızı, kan viskozitesi, PAI-1 düzeyi, plazma kortizol düzeyi, epinefrin düzeyleri stress sonunda yükselir ve tromboza meyil oluştururlar. Bu parametrelerin gün içinde ve mevsimsel değişiklik göstermesi; STEMI'nin sabahın erken saatlerinde,

kış aylarında ve doğal afetlerden gibi durumlardan sonra artmasını açıklar. (Galis 1995, Kloner and Leor 1999)

Yırtılmaya eğilimli plakların morfolojik özellikleri farklılıklar göstermektedir (Falk et al 1995). Aşağıda hassas plakların özellikleri belirtilmiştir.

- Büyük ve hassas lipid çekirdekleri vardır. (Plakın %40'ından büyük)
- Kollajenden fakir, ince fibröz başlıkları vardır. (65 µm den daha büyük)
- Makrofajlar başta olmak üzere çok miktarda inflamatuvar hücre içerirler
- Düz kas hücreleri azdır, kollajen sentezi azalmıştır.
- Matriks yıkımı artmıştır. (Artmış MMP aktivitesi, düşük doku MMP inhibitörü aktivitesi)
- Pozitif remodeling, neovaskülarizasyon ve inflamasyon görülür.

STEMI ile başvuran hastaların %75'inde Q dalgaları oluşurken %25'inde ise oluşmaz. Transmural olmayan bu infarktlar genellikle daha önceden ciddi darlık bulunan lezyonların komplike olmasıyla oluşur. Ciddi lezyonlar kollateral oluşumu nedeniyle transmural infarkt oluşmasını engelleyebilirler. Genellikle daha az ciddi lezyonların komplike olmasıyla STEMI ve transmural infarkt oluşur.

Yeterli kollateral damarlanma nekrozu önler ve sessiz koroner tıkanmaya sebep olur.

İskemiden infarkta giden değişiklikler genelde 15-20 dakikadan sonra başlar. Bu erken evrede reperfüzyon yapıldığında nekroz gelişimi önlenebilir.

STEMI hastaların otopsi sonuçlarına göre %75'inde birden fazla koroner arterlerde kritik lezyon tespit edilmektedir. Yaklaşık %50'inde ise 3 damar hastalığı görülmektedir. Yaşayan MI'lı hastalarda ise genellikle tek damar hastalığı olduğu görülmüştür. İlk saatlerde yapılan KAG da %90 hastada tam tıkanma saptanır. Kronik total oklüzyon her zaman MI ile ilişkili değildir. MI oluşumunu, kollaterallerin olup olmaması lezyonun yeri, oluşma hızı, beslediği alanın genişliği, miyokardın metabolizma hızı belirler.

AKS hastalarının %5'inde koroner arter anatomisi normaldir. Erimiş emboli, geçici platelet agregasyonu, uzamış koroner spazmı bu AKS'lerden sorumlu olabilir. MI öncesi KAG yapılmış hastalarda ciddi lezyonların bulunması, daha az ciddi lezyonları olanlara göre daha sık STEMI'a neden olur. Fakat tam tıkanmaların çoğu daha önceden tespit edilmiş %50'den daha az ciddi lezyonlarda görülmektedir. Bu veriler, STEMI'ın daha önce rüptüre olmamış non-kritik, lipidden zengin plağın, aniden rüptüre olması sonucu oluştuğu görüşünü desteklemektedir.

### **2.2.3. Akut Miyokard İnfarktüsünün Doğal Seyri**

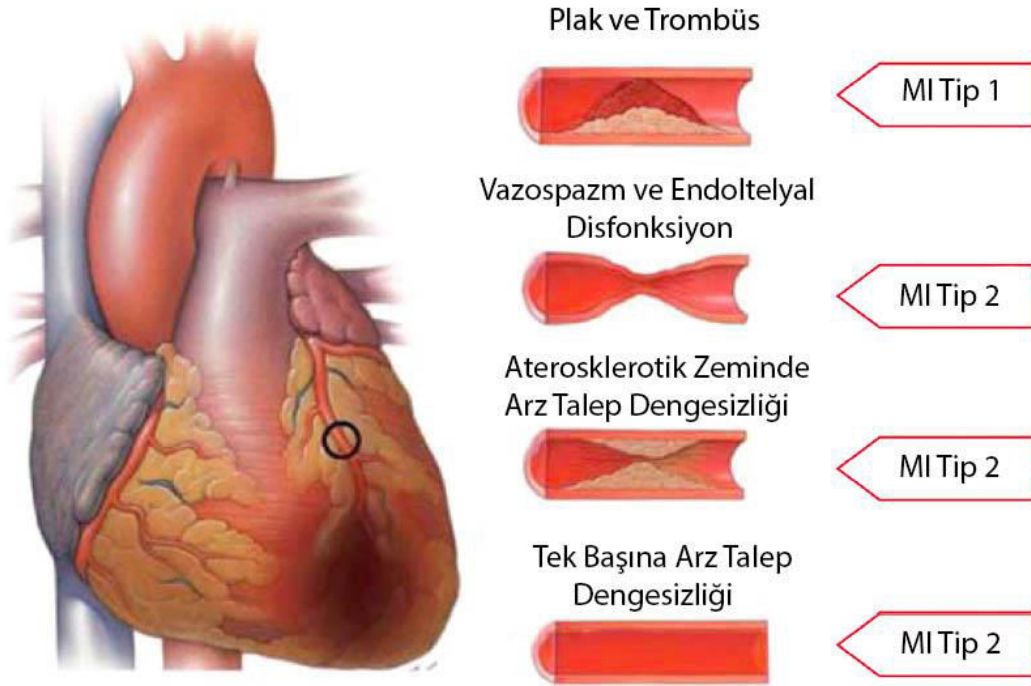
AKS de tüm ölümlerin %30-50'si olayın ilk ayında olmaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı da ilk 2 saat içinde görülür (Armstrong et al 1972). Fibrinolitik tedavinin, primer perkütan koroner girişimin ve asetilsalisilik asit kullanımının yaygınlaşmasıyla mortalite oranları %25-30'dan %6-7 seviyesine kadar düşmüştür. Avrupa Kalp Araştırması sonuçlarına göre, STEMI hastalarında mortalite oranı ilk ayda %8,4 bulunmuştur (Hasai et al 2002). WHO-MONICA araştırmacıları ise KAH için yeni tedavilerin geliştirilmesinin, koroner hadiselerde ve 1 ay içindeki ölüm oranlarında azalmayla yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tunstall-Pedoe et al 1999).

## 2.3 Miyokard İnfarktüsünün Klinik Sınıflaması

Miyokard infarktüsü, fizyopatolojik, klinik ve prognostik farklılıklara ve tedavi stratejilerine göre çeşitli tiplere sınıflandırılmaktadır (Tablo 3).

**Tablo 3:**Miyokard infarktüsünün evrensel sınıflaması. 3. Evrensel MI'ın tanımı kılavuzundan alınmıştır.

<b>Tip 1: Spontan miyokart enfarktüsü</b>
Bir veya daha fazla koroner arterde miyokart kan akımının azalması ya da distal trombosit embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümen içi trombus oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan miyokart enfarktüsü. Hastanın alta yatan ciddi KAH'ı olabilir, ancak bazı olgularda KAH tıkaçıcı değildir veya yoktur.
<b>Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı miyokart enfarktüsü</b>
KAH dışında bir durumun miyokartta oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokart hasarı, örneğin koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşı-/bradi-aritmi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon ve SoVH ile birlikte olsun olmasın hipertansiyon gibi durumlar.
<b>Tip 3: Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan miyokart enfarktüsü</b>
Biyobelirteçler için kan örnekleri alınmadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden veya nadir olgularda hiç toplanmadan önce miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm.
<b>Tip 4a: Perkütan koroner girişim (PKG) ilişkili miyokart enfarktüsü</b>
PKG ile ilişkili miyokart enfarktüsü, keyfi olarak bazal kTn seviyesi normal ( $\leq 99$ . persantil ÜRS) olan hastalarda, kTn'in $> 5 \times 99$ . persantil ÜRS'ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit ya da düşmekte ise kTn değerinde $> 20\%$ artış şeklinde tanımlanır. Ek olarak (i) miyokart iskemisi düşündüren belirtiler, ya da (ii) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni SoDB, ya da (iii) majör koroner arterlerden birinde veya bir yan daldaki anjiyografik damar açıklığı kaybı veya ısrarcı yavaş akım veya no-flow veya embolizasyon, ya da (iv) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.
<b>Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü</b>
Stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü, miyokart iskemisi ve kTn değerlerinde en az bir ölçümün $> 99$ . persantil ÜRS olup, yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir.
<b>Tip 5: Koroner arter bypass greftleme (KABG) ile ilişkili miyokart enfarktüsü</b>
KABG ile ilişkili miyokart enfarktüsü, keyfi olarak, bazal kTn değerleri normal ( $\leq 99$ . persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin $> 10 \times 99$ . persantil ÜRS kadar yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak, (i) yeni patolojik Q dalgaları veya yeni SoDB, ya da (ii) yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiyografik olarak belgelenmesi, ya da (iii) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı.



**Şekil 5:**MI tipleri. 2012 ESC 3. Evrensel MI'n Tanımı Kılavuzundan Türkçeleştirilmiştir. (MI: Miyokard İnfarktüsü)

## 2.4 Akut Miyokard İnfarktüsünün Yönetimi

### 2.4.1 Akut Miyokard İnfarktüsünün Teşisi ve Akut ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Hastasına Yaklaşım

#### 2.4.1.2 Fizik Muayene ve Anamnez

Öncelikle kısa bir anamnez alınarak önceki KAH, stabil ve kararsız angina varlığı, koroner bypass veya PKG hikayesi sorgulanır. Göğüs ağrısı ve eşlik eden

semptomları, risk faktörleri varlığı, aort diseksiyonu olasılığı, kanama riski, serebrovasküler hastalık muayene arazları değerlendirilir.

MI'nın teşhisi genellikle 20 dakikaveya daha uzun süren, nitratlara cevap vermeyen ciddi sıkıştırıcı göğüs ağrısına dayanır. Geçmiş koroner arter hastalığı hikâyesi, ağrının boyna, çenenin altına veya sol kola yayılması önemli ipuçlarıdır.

Prodromal belirtiler; angina pektoris benzer istirahat veya daha az eforla ortaya çıkan göğüste rahatsızlık hissidir. Halsizlik, aşırı yorgunluk hali sıkça eşlik eder.

Ağrının özelliği çok değişkenlik gösterir. Hastaların pek çoğunda dayanılmaz, uzamış, ve genellikle de 30 dakikadan fazla süren bir ağrı olur. Genelde boğucu, ezici, bunaltıcı, göğüste bir ağırlık hissi olarak tarif edilir. Sternum arkasından genellikle her iki göğüs bölgesine yayılan, sol kola, ele, ulnar bölgeye de yayılabilen bir ağrıdır. Bazen epigastriumda rahatsızlık hissi olarak da tariflenebilir. Bazı hastalarda ise çeneye, omuzlara ve kollara yayılır.

Fizik muayene, MI teşhisinde tek başına fazla yardımcı olamaz. Fizik muayene diğer MI'ı taklit eden durumları dışlamak, risk sınıflaması yapmak, yeni gelişen kalp yetmezliğini belirlemek ve akut MI mekanik komplikasyonlarını anlayabilmek için bazal muayeneyi oluşturması açısından önemlidir. Fizik muayenede özgün bir işaret yoktur fakat çoğu hastada otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı solukluk, terleme, hipotansiyon gibi bulgular görülür. Düzensiz nabız, bradikardi veya taşikardi, üçüncü kalp sesi ve bazalde raller görülebilir.

Prekordiyumun palpasyon muayenesi genelde normaldir, ancak STEMI hastalarında sıklıkla azalmış ventrikül kompliyansına karşı şiddetli kasılan sol atriya ait duyulan dördüncü kalp sesi ile eş zamanlı bir presistolik pulsasyon alınabilir. Oskültasyonda en sık duyulan ek ses dördüncü kalp sesidir. Dördüncü kalp sesinin duyulmasının nedeni, infarktüs sonrası ventrikül kompliyansının azalması ve

atriyal kasılmanın, presistolik dönemde (S1'den önce) ses oluşmasına neden olmasıdır. MI seyrinde kardiyak oskültasyonda mitral ve triküspit kapak yetersizliklerinden kaynaklanan üfürümler duyulabilir. Mitral yetersizliği iki nedenden dolayı gelişebilir.

i. Geniş bir infarktüs sonrası LV'nin dilate olması ve bunun sonucunda mitral kapağın kapanmasının bozulması,

ii. Mitral kapak ile ilgili papiller adele veya kordaların infarkt alanında kalması sonucu yetersizlik gelişmesi şeklinde olabilir.

Ventriküler septum rüptüründen (VSR) kaynaklanan sistolik üfürüm sol sternal kenarda en iyi duyulur. Perikardiyal sürtünme (Perikardiyal frotmanı) sesi STEMI'li hastalarda, özellikle geniş transmural infarktüs olanlarda duyulabilir. En sık infarktüsü izleyen ikinci ve üçüncü günlerinde ortaya çıkmakla beraber ilk günden üçüncü haftaya kadar değişen herhangi bir dönemde duyulabilir.

Miyokard infarktüsü kalp kası hücrelerinin uzamış iskemi nedeniyle ölmesi olarak tanımlanır. Klinik, elektrokardiyografik (EKG), biyokimyasal ve patolojik özellikleriyle ilişkilendirilecek bir çok farklı açıdan tanımlanabilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012 yılında üçüncüsünü yayınladığı Myokard İnfarktüsünün 3. Evrensel Tanımı Kılavuzunda; miyokard infarktüsünün evrensel tanımını şu şekilde yapmıştır; Kardiyak biyomarkelerde (tercihen de troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- İskemi belirtileri;
- Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni Sol dal bloğu;
- EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi;
- Yeni oluşmuş canlı miyokard dokusu kaybının görüntülenmesi
- KAG ya da otopsi ile intrakoronar trombusun tespiti.



•Kardiyak biyomarkerlar için kan alınmadan ya da yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni LBBB'nin eşlik ettiği kardiyak ölüm.

### 2.4.1.3 EKG

Acil servise göğüs ağrısı başvuran her hastay ilk 5 dakika içinde EKG çekilmeli ve eğer ilk EKG normal veya teşhis ettirici değilse seri olarak tekrarlanmalıdır. EKG'de ST segment elevasyonu tespiti durumunda acil reperfüzyon tedavisi verilmesi gereklidir.

Miyokard iskemisi veya infarktüsünün EKG değişiklikleri PR segmentinde, QRS kompleksinde, ST segmentinde veya T dalgalarında kaydedilebilir. Miyokard iskemisinin en erken göstergeleri tipik olarak T dalga ve ST-segment değişiklikleridir. Birbiri ile ilişkili en az iki derivasyonda yüksek simetrik hiperakut T dalgaları, ST segment elevasyonu olması STEMI öncesindeki erken bulgudur.

Uzamış yeni ST elevasyonu (örneğin >20 dakika), özellikle resiprokal ST segment depresyonu ile ilişkili ise, genellikle akut MI teşhisi koydurur.

ST segment sapmasının büyüklüğünün tayini için J noktası kullanılır. Yeni veya yeni olduğu düşünülen  $\geq 0,1$  mV J noktası elevasyonu V2 ve V3 dışındaki tüm derivasyonlarda gereklidir. Kırk yaş altı sağlıklı erkeklerde V2 ve V3 derivasyonlarında 0,25 mV' a kadar J noktası elevasyonu bulunabilir, üzerinde olması ST elevasyonu teşhisi koydurur. Kadınlarda V2 ve V3 derivasyonlarında J noktası elevasyonu erkeklerden daha azdır. Tablo 4 de ST elevasyonu teşhisi için gerekli kriterler sıralanmıştır. İlişkili derivasyonlar ise, anterior derivasyonlar (V1-V6), inferiyor derivasyonlar (DII, DIII, aVF) veya lateral/apikal derivasyonlar (DI, aVL) gibi derivasyon gruplarını ifade eder. V3R ve V4R gibi ek derivasyonlar sağ ventrikül serbest duvarını ve V7-V9 gibi ek derivasyonlar inferobazal duvarı yansıtırlar. V1-3

derivasyonlarında ST depresyonu, özellikle terminal T dalgaların pozitif olduğu durumlarda posterior infarktüsü düşündürebilir ancak özgül değildir (Tygesen 2012).

STEMİ olgularında EKG’de tipik olarak üç evre gözlenmektedir. ST segment yükselmesinin gözleendiği akut evrede T dalgası pozitifdir. ST segmentinin izoelektrik hatta inmeye başladığı subakut evrede T dalgası bifazik olarak gözlenir ve patolojik Q dalgası oluşmaya başlar. Kronik evrede ise ST segmenti izoelektrik hattadır ve T dalgası pozitif veya negatif olabilir. Transmural enfarktüs oluşmuşsa, 30 msn’den daha geniş ve 1 mm’den daha derin olarak tanımlanan patolojik Q dalgası ortaya çıkmaktadır (hastaların %50’sinden azında görülür). Eğer ST segmenti kronik evrede halen yüksek izleniyorsa infarktüs geçirilen bölgede anevrizma geliştiği düşünülür

EKG yorumlanması, acil tedavinin başlanması gereken bazı vakalarda güç olabilir. Bunlar; Sol dal bloğu varlığında, akut miyokard infarktüsünün EKG teşhisi zordur, ancak belirgin ST bozuklukları mevcutsa sıklıkla mümkündür. Teşhise yardımcı olmak için, bazı karmaşık algoritmalar oluşturulmuştur ancak bunlar kesin teşhis koydurmaz. Aynı yönde ST elevasyonunun varlığı (QRS yönü pozitif olan derivasyonlarda) tıkalı bir enfarkt arteri ile birlikte gelişmekte olan miyokard infarktüsünün en iyi göstergelerinden biri gibi görülmektedir. Tromboliz çalışmalarından elde edilen geçmiş veriler LBBB ve miyokard infarktüsü şüphesi olan hastalarda reperfüzyon tedavisinin genel olarak faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak, acil serviste değerlendirilen ve LBBB görülen birçok hastada akut koroner tıkanıklık bulunmamaktadır ve PKG gerektirmemektedir. Eski bir EKG, LBBB’nin yeni olup olmadığı konusunda değerli bilgiler verir (Tygesen 2012).

**Tablo 4:** Akut miyokard iskemisinin EKG göstergeleri (Sol dal bloğu ve Sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın)

ST yükselmesi
İki ilişkili derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi, eşik değerler: $V_2$ ve $V_3$ dışındaki tüm derivasyonlarda $\geq 0,1$ mV yükselme; $V_2$ ve $V_3$ için: $\geq 40$ yaş erkeklerde $\geq 0,2$ mV; $< 40$ yaş erkeklerde $\geq 0,25$ mV veya kadınlarda $\geq 0,15$ mV.
ST çökmesi ve T dalga değişiklikleri
İki ilişkili derivasyonda yeni horizontal veya aşağı doğru $\geq 0,05$ mV ST çökmesi ve/veya R dalgası hakimiyeti veya R/S oranı $> 1$ olan iki ilişkili derivasyonda $\geq 0,1$ mV T dalga tersleşmesi.

**Tablo 5:** Geçirilmiş MI ile ilgili EKG değişiklikleri

Derivasyon $V_2$ - $V_3$ 'de $\geq 0,02$ sn' lik herhangi Q dalgası veya $V_2$ ve $V_3$ derivasyonlarında QS kompleksi
Derivasyon I, II, aVL, aVF veya $V_4$ - $V_6$ 'dan herhangi iki ilişkili derivasyon grubunda (I, aVL; $V_1$ - $V_6$ ; II, III, aVF) $\geq 0,03$ sn ve $\geq 0,1$ mV derinlikte Q dalgaları veya QS kompleksi. <sup>a</sup>
İleti bozuklukları yokluğunda bağdaşan pozitif T dalgaları ile birlikte $V_1$ - $V_2$ 'de $\geq 0,04$ sn R dalgaları ve $R/S \geq 1$

**Tablo 6:** EKG'de LBBB varlığında Akut MI Tanı Kriterleri (Sgarbossa Kriterleri).  
Total skorun 3 ve üzerinde olması >90 özgüllük ve %88 pozitif prediktivite gösterir.

<b>Kriter</b>	<b>Skor</b>
QRS ile aynı yönde ST segment yükselmesi >1mm	5
V1 ,V2 veya V3'te ST segment depresyonu >1 mm	3
QRS ilezıt yönde ST segment yükselmesi >5mm	2

#### **2.4.1.4 Biyokimyasal Belirteçler**

İdeal bir kardiyak belirteç tamamıyla miyokarda özgün olmalıdır. Kalpte yüksek düzeyde bulunmalı, kalp dışındaki dokularda ve dolaşımında minimal düzeyde olmalı ya da hiç saptanmamalıdır. Ayrıca AMI sonrasında erken yükselip yeterli süre kanda ölçülebilir seviyede bulunmalıdır. Ancak tekrarlayan MI'ın saptanmasını engelleyecek kadar da uzun kalmaması gerekir. Seviyesi hasarının derecesi ile orantılı olarak artmalıdır. Ölçüm yöntemi ucuz, kolay, hızlı ve kantitatif olmalıdır. Ancak bu özelliklerin tamamını içeren bir kardiyak enzim veya protein henüz tanımlanamamıştır.

#### **Miyogloblin**

Kalp ve iskelet kasında bolca bulunan bir proteindir. AMI için duyarlıdır ancak kardiyak özgüllüğünün olmaması klinik kullanımını kısıtlar. Hasar sırasında miyokarddan hızla salınır ve böbreklerden hızlı itrah edilir. Hızlı kinetiği nedeniyle miyogloblin, akut bir olayın başlangıcından sonra erken dönemde (ilk 1-4 saat içinde

pik yapar) yükselir ve bu nedenle, MI in erken teşhisi veya ekarte edilmesi açısından önemlidir.

### **Kreatin kinaz ve Kreatin kinaz-MB (CK/CK-MB)**

Kalpte yer alan total CK'nın %20'si MB formundadır. Bu da MI teşhisinde hassaslık ve özgüllüğe sebep olur. İskelet kasında ise %5 oranında bulunur. Bu nedenle travma ve inflamasyon gibi durumlarda da yükselmesi özgüllüğünü azaltmaktadır.

Serum CK ve CK-MB'nin kandaki seviyesi MI başlangıcından 4-8 saat sonra normal sınırların üzerine çıkar. 20-24 saatte pik değere ve 48-72 saat içerisinde normal seviyesine ulaşır. Ancak serum enzim tayini ile kesin MI teşhisi için semptomların başlamasından itibaren en az 6-12 saat geçmesi gerekir. Total CK ve CK- MB düzeyleri infarkt alanının genişliği ile orantılıdır ve prognozun önemli bir belirteçidir.

### **Troponinler (Troponin C, I, T)**

Troponinlerin en önemli kullanım alanı yüksek duyarlılıkları, hızlı uygulanabilme ve yorumlanabilme özellikleri ile miyokard infarktüsünün erken teşhisidir. Troponin kompleksi 3 ana molekülden oluşur. Bunlar troponin T, I ve C'dir. Troponin C kalsiyumu bağlayarak kasılmayı başlatırken, troponin I aktini bağlar ve istirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin T ise troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar.

Troponinlerin en önemli kullanım alanı MI'ın teşhisidir. Yapılan çalışmalar neticesinde troponinlerin MI'daki duyarlılık ve özgünlüğünün diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Troponinler MI'dan sonraki ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlarlar. Troponin I'daki artış 7-10 gün, troponin T'deki artış

ise MI sonrası 10-14 gün kadar devam eder. Bu uzamış süreler MI' ın gecikmiş teşhisinde faydalıdır. Troponin yüksekliğinin reperfüzyondan bağımsız olarak infarkt genişliğini tahmin edebileceği de gösterilmiştir.

Troponinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de minör miyokard hasarının teşhisidir. Kanda rutin kullanımda olan diğer belirteçler normal iken troponinlerin artması minör miyokard hasarı olarak tanımlanmaktadır.

MI da ölüm açısından kısa dönem prognoz (30 gün) tahmini açısından en iyi biyobelirteçler oldukları bilinmektedir. Hastanın hastaneye başvurusunda negatif saptanan tek bir troponin değeri AKS tanısını dışlamak için yeterli görülmemektedir. Miyokardiyal hasarı kanıtlamak veya dışlamak için hasta kabulünden 6-12 saat sonra yeni bir ölçüm yapmak gerekmektedir. Troponinler miyokardiyal hasar belirteçleri olmakla beraber yüksek saptandıkları her koşulda AMİ düşünmek doğru bir yaklaşım olmayacaktır.

AKS dışında bazı durumlarda da troponin yüksek saptanabilir ve troponinler de artış gözlelenebilir. Bunlar aşağıda listelenmişlerdir.

- Ağır konjestif kalp yetersizliği
- Aort diseksiyonu, aort kapak hastalığı veya hipertrofik obstrüktif kardiyomiopati (KMP)
- Kardiyak kontüzyon, ablyasyon, kardiyoversiyon veya endomiyokardiyal biyopsi
- Endokardit ve miyokardit
- Apikal balonlaşma sendromu
- Hipertansif kriz
- Taşiaritmiler ve bradiaritmiler
- İnme ve subaraknoid kanama dâhil nörolojik hastalıklar

- Pulmoner emboli, ciddi pulmoner hipertansiyon
- Kronik ve akut böbrek yetersizliği (özellikle serum kreatinin >2,5 mg/dl)
- Hipotiroidi
- Rabdomiyoliz
- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz, skleroderma)
- Bedenin yüzde otuzundan fazlasını etkileyen ciddi yanıklar
- İlaç toksisitesi (5-fluorourasil, adriyamisin, herceptin, yılan zehiri)
- Solunum yetersizliği, sepsis vb durumlardır.

**Tablo 7:** Miyokard hasarı nedeniyle Troponin değerlerini yükselten nedenler.

3. Evrensel MI`in tanımı kılavuzundan alınmıştır.

<b>Birincil olarak miyokard iskemisi ilişkili hasar</b>
Plak rüptürü Koroner arterde lümen içi trombus oluşumu
<b>Miyokard iskemisinin sunum/ihtiyaç dengesizliği ilişkili miyokard hasarı</b>
Taşı-/bradi-aritmiler Aort diseksiyonu veya ciddi aort kapak hastalığı Hipertrofik kardiyomiyopati Kardiyojenik, hipovolemik veya septik şok Ciddi solunum yetersizliği Ciddi anemi SoVH olsun olmasın hipertansiyon Koroner spazm Koroner emboli veya vaskülit Belirgin KAH olmadan koroner endotel disfonksiyonu
<b>Miyokard iskemisi ile ilişkili olmayan hasar</b>
Kardiyak kontüzyon, cerrahi, ablasyon, pacing veya defibrilatör şokları Kardiyak tutulumlu rabdomiyoliz Miyokardit Kardiyotoksik ajanlar, örn. antrasiklinler, herseptin
<b>Çok faktörlü veya belirlenemeyen miyokard hasarı</b>
Kalp yetersizliği Stres (Takotsubo) kardiyomiyopatisi Ciddi pulmoner emboli veya pulmoner hipertansiyon Sepsis ve kritik derecede hasta olanlar Böbrek yetersizliği Ciddi akut nörolojik hastalıklar, örn. inme, subaraknoid kanama İnfiltratif hastalıklar, örn. amiloidoz, sarkoidoz Aşırı egzersiz



**Tablo 8:** STEMI de biyobelirteçler, ilk yükseliş zamanları ortalama pik zamanları ve normale dönme zamanları.

Belirteç	İlk yükseliş için zaman aralığı(s)	Pik artış için ortalama zaman(reperfüzyon yokken)(s)	Normale dönme zamanı
CK-MB	3-12	24	48-72 s
Tn-I	3-12	24	5-10 gün
Tn-T	3-12	12-48	5-14 gün
Miyogloblin	1-4	12	24 s

#### 2.4.1.5 Ekokardiyografi

Akut göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde hasta başı sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Bölgesel duvar hareket bozuklukları tıkanmadan bir kaç saniye sonra daha nekroz gelişmeden oluşmaya başlar. Fakat sol ventrikül duvar hareket bozuklukları her zaman MI`a özgü değildir ve iskemi ya da eski bir infarkta bağlı olarak da gelişebilir. Standart ekokardiyografi, akut

aort diseksiyonu, perikardial effüzyon ve pulmoner emboli gibi göğüs ağrısının diğer sebeplerini teşhis etmek için önemli değere sahiptir.

## 2.4.2 Akut ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Tedavisi

Akut STEMI ile başvuran hastalara; eğer varsa anksiyete ve ağrının giderilmesi için intravenöz opioidler (4-8 mg morfin), oksijen saturasyonu %95 in altında olanlarda ve akut dekompanse kalp yetmezliği gelişenlerde nazal O<sub>2</sub> (2-4/L) uygulanmalıdır.

**Asetil Salisilik Asit:** Başlıca etkisi siklooksijenaz enzimini geriye dönüşümsüz olarak inhibisyonu ile tromboksan A2 oluşumunu engellemesidir. 17187 hastanın randomize edildiği ISIS-2 çalışmasında aspirin beş haftalık mortaliteyi %23 oranında azaltmıştır. STEMI ile başvuran hastalara mümkün olduğunca erken aspirin verilmelidir. Aspirin çiğnenebilir tablet olarak oral 150-325 mg dozundan başlanılır (etkisi geç başladığı için enterik kaplı aspirin verilmemelidir) daha sonra ömür boyu oral yoldan 75-160 mg (genelde 100 mg) günlük dozlar halinde devam edilir.

**Nitrat:** Koroner spazmdan şüphelenilen hastalarda sublingual yada iv olarak uygulanırlar. Nitratlar 80000 hastanın dâhil edildiği geniş çaplı bir çalışmada mortalite oranlarında anlamlı bir azalma sağlamamıştır. Kalp yetmezliği bulguları bulunan, göğüs ağrısı devam eden ve hipertansif olan AKS hastalarında faydalı olabilir. Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında olanlarda, sağ ventrikül infarktüsünden şüphelenilenlerde ve son 24 saat içinde fosfodiesteraz inhibitörü (sildenafil vb.) kullanmış olanlarda kullanılmamalıdır.

**Antitrombin tedavi:** Koagülasyon basamaklarının aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrin oluşumunda ve plateletlerin aktive edilmesinde önemli rol oynar.

STEMİ de reperfüzyon tedavisinden bağımsız olarak koagülasyon sisteminin inhibe edilmesi de gerekir. ISIS-3 ve GISSI-2 çalışmalarında unfraksiyone heparin (UFH) ve plasebo karşılaştırılmış ve 30 günlük ölüm oranlarında azalma görülmüş, total inme riskinde anlamlı olmamakla birlikte azlama hemorajik inme ve sistemik kanama riskinde bir ise miktar artma görülmüştür. Fibrin spesifik ajanlarla enoksaparin veya UFH kullanımı önerilmektedir. Alteplaz ile birlikte intravenöz heparin kullanımının enfarktten sorumlu damar açıklığı üzerine faydalı etkisinin olduğu gösterilmiştir (Bleich 1990). PKG uygulanan hastalarda 70-100 U/kg heparin infüzyonu verilmesi önerilmektedir. GpIIb/IIIa inhibitörü ile kullanılacaksa dozun yarıya düşürülmesi gerekir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), trombolitik tedavi alan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği yoksa standart heparine alternatif olabilir. ASSENT-3 çalışmasında tenekteplaz alanlarda enoksaparin ile UFH karşılaştırılmış, 30 günlük ölüm, hastane içi reinfarkt ve tekrarlayan iskemide UFH'ye göre azalma gösterilmiştir. EXTRACT-TIMI-25 çalışmasında ise trombolitik verilen 20,506 hastaya en az 48 saat UFH veya enoksaparin verilmiş ölüm veya rekürren MI'da enoksaparin lehine üstünlük görülmüştür fakat majör kanamalarda artış saptanmıştır.

**Tienopridinler:** Plateletlerin ADP aracılığıyla uyarılmasını inhibe ederek antiplatelet etki göstermektedir.

Klopidogrel klinikte sık kullanılan bir tienopiridin türevidir. 45852 akut miyokard infarktüs hastanın alındığı COMMIT çalışmasında aspirine ek olarak klopidogrel verilmesi durumunda ölüm, tekrar infarktüs geçirme ve inme oranlarında plaseboya göre anlamlı düşüş görülmüştür (COMMIT 2005). Klinik uygulamada primer PKG yapılan hastalara ortalama 300 mg tercihen 600 mg yükleme dozu ardından günlük 75 mg klopidogrel verilmesini önerilmektedir. Ayrıca trombolitik tedavi verilen hastalarda 75 yaşın altında olanlara 300 mg yükleme dozu ardından günlük 75 mg idame şeklinde, 75 yaşın üstünde olanlara yükleme yapılmadan günde bir defa 75 mg şeklinde verilmesi önerilmektedir.

Prasugrel bir ADP reseptör antagonisti olup tienopridin grubunda olup TRITON TIMI 38 çalışmasıyla kılavuz önerilerine girmiştir. PPKG uygulanacak STEMI'li hastalarda 60 mg 38 yükleme dozu sonrası 10 mg günlük idame doz şeklinde sınıf 1 olarak önerilmektedir (TRITON TIMI 38 2007).

Tikagrelor oral yolla alınan, geri dönüşümü olarak P2Y12 inhibitörüne bağlanan, yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir sikloptenil - triyazolopirimidin bileşimidir. ESC ST elevasyonlu MI kılavuzu primer PPKG uygulanan hastalarda tikagreloru sınıf I olarak önermektedir (PLATO 2009).

**Beta-blokörler:** Beta-blokörler akut MI ile başvuran hipotansiyon, bradikardi, kardiyojenik şokun ve S3 ün bulunmadığı hastalara uygulanabilir. İntravenöz beta-blokörler ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda, infarkt boyutunu sınırladıkları, malign aritmilerin sıklığını azalttıkları ve de ağrıyı gösterilmiştir. 28 çalışmanın derlendiği bir meta analizde ise iv beta-blokörler ile 7 gün içerisinde mortalite oranlarında azalma görülmüştür (Yusuf 1993). Fakat bu çalışmalar fibrinoliz ve PKG'den önce yapılmış eski çalışmalardır.

Atenololun kullanıldığı GUSTO (1993) çalışmasında erken intravenöz beta-blokör yapılması önerilmemektedir. Taşikardi ve S3 olması durumunda kullanılmamalıdır. Çünkü kompensatuar taşikardi durumunda kalp yetmezliğini ve kardiyojenik şoka meyili arttırır.

**Lipid düşürücü tedavi:** Lipid düşürücü ajanların koroner arter hastalığında etkinlikleri çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Fonarow ve arkadaşlarının 300.000'i aşan sayıda hastada retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada AMI tanısından sonraki 24 saat içinde statin başlanan grupta başlanmayan gruba göre mortalitede yaklaşık %15 azalma görülmüştür (Fonarow 2005). Lenderink ve arkadaşlarının yaptığı benzer retrospektif bir çalışmada ilk 24 saat içinde başlanan statin tedavisinin

mortalite üzerine olumlu sonuçları görülmüştür (Lenderink 2006). En son kılavuzlar LDL kolesterolün 100 mg/dl altına, yüksek riskli hastalarda 70 mg/dl altına düşürülmesi ve statin tedavisinin mümkün olduğunca erken başlanılmasını önermektedir (Z' eljko 2011).

### **2.4.2.1 Reperfüzyon Tedavisi**

STEMI, aterosklerotik plak rüptürü sonrası oluşan intrakoronar trombüse bağlı gelişen bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Trombüsün oluşturduğu total oklüzyon sonrası 20. dakikadan itibaren başlayan ve endokarddan epikardiyal bölgeye doğru yayılan bir miyokardiyal nekroz süreci başlamaktadır. Büyük oranda iskemik bölgedeki nekroz 6-12 saat içinde tamamlanmakta birlikte bu süreç hastadan hastaya değişebilmektedir. Miyokardiyal nekroz oluşumu üzerine etki eden faktörler arasında tıkanan koroner arter çapı, trombüste oluşan spontan lisis, kollateral varlığı ve iskemik alanın büyüklüğüdür. STEMI hastalarda ortadan kalkmış kan akımının yeniden sağlanması büyük önem taşımaktadır.

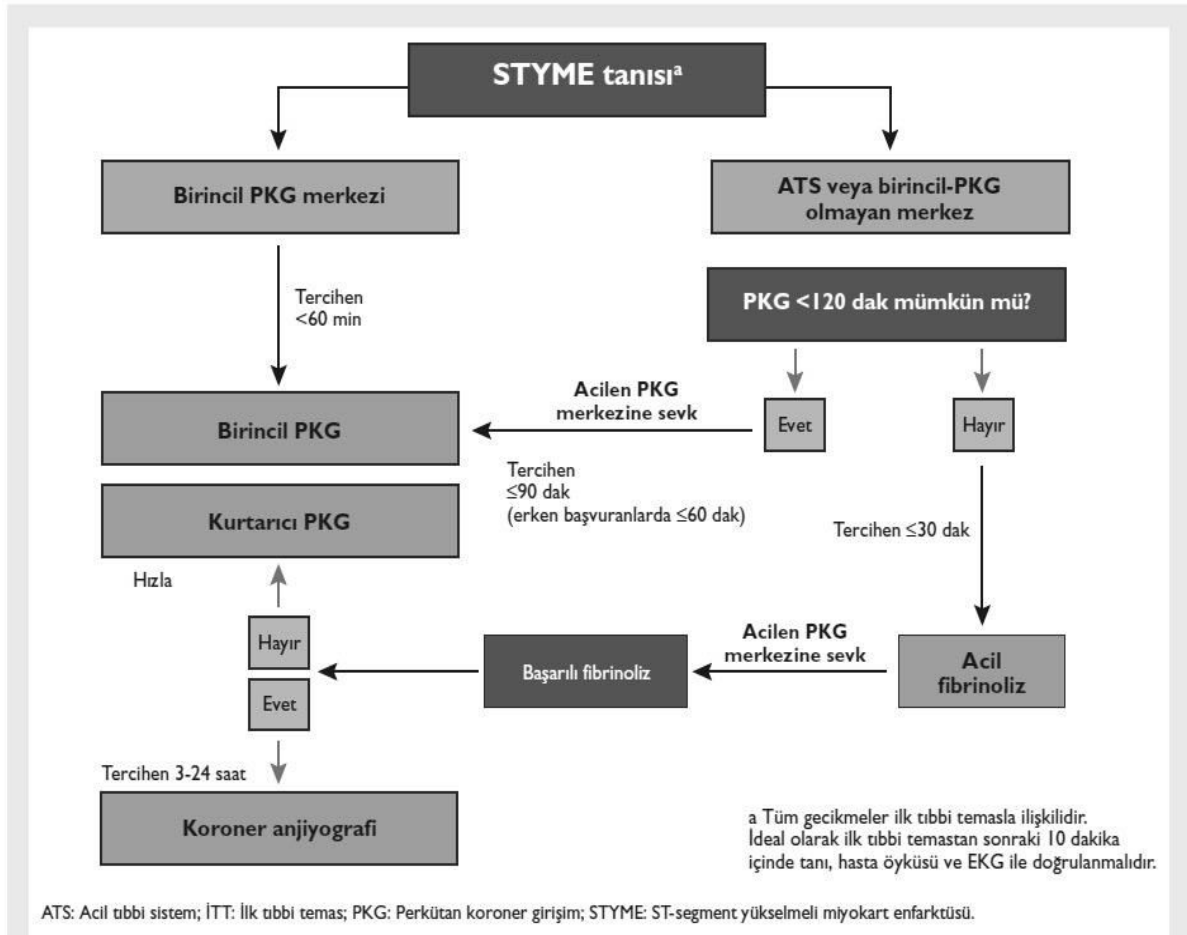
Koronar kan akımını sağlayacak tedavi yöntemleri;

1. Fibrinolitik tedavi (farmakolojik reperfüzyon tedavisi)
2. Primer perkütan koroner arter girişimleri (PKG) (mekanik reperfüzyon tedavisi)
3. Cerrahi yöntemlerdir (acil koroner by-pass).

Semptomların başlangıcından sonra ilk 12 saat içinde başvuran hastalarda erken dönemde mekanik ya da farmakolojik reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Semptomların başlangıcının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa da devam eden iskemiye gösteren klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varlığında reperfüzyon tedavisi üzerinde durulması gerektiğine dair görüş birliği vardır.

Semptom başlangıcından itibaren perkütan girişime kadar her geçen her 30 dakika 1-yıllık mortaliteyi %8 oranında arttırmaktadır (De Luca et al 2004). Akut STEMI'nin ilk saati içinde tedavi edilenlerde mortalite oranı en düşüktür. Birçok çalışmada, tedavi süresi ve mortalite arasındaki ilişki ispatlanmıştır.

ACC/AHA ve ESC kılavuzlarında primer PKG'nin ilk tıbbi temastan sonra 90 dakika, fibrinolitik tedavinin ise 30 dakika içinde başlatılması önerilmektedir.



**Şekil 6:** İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi önerileri. ESC ST Elevasyonlu MI kılavuzu 2013.

### 2.4.2.2 Primer Perkütan Koroner Girişim

Daha önce veya eş zamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından ve hızla -tercihen ilk tıbbi temastan sonra- 120 dk içinde uygulanabilmesi durumunda tercih edilen bir tedaviseçeneğidir (Montalescot G et al 2001). Mekanik reperfüzyonda başarı oranı oldukça yüksektir. İşlemi yapacak operatörün yüksek olgu sayısına sahip bir merkezde (200 olgu/yıl) çalışması ve yılda 75'den fazla işlem deneyimine sahip olması gerekir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan PKG'nin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, deneyimli merkezlerde uygulanan PKG ile damarların daha etkili bir şekilde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının düşük, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir (Silber 2005).

Primer perkütan koroner girişimde kafa içi kanama görülmemektedir fakat bu tedavi yöntemindeki en önemli eksiklik tedavi süresindeki gecikmedir. 1990-2003 yılları arasında yapılmış olan 22 çalışmanın meta analizinde, 1 aylık mortalite açısından perkütan girişimin, fibrinolitik tedaviden daha üstün olduğu gösterilmiştir. PKG grubunda, reinfarkt, inme ve intrakranial kanama belirgin olarak daha az görülmüştür. En iyi sonuçlar tecrübeli girişimsel kardiyologları (yılda 75 vaka) yaptığı vakalarda ve kapı balon süresi 90 dakikadan kısa olan vakalarda saptanmıştır (Montalescot et al 2001). Bu bilgiler doğrultusunda kılavuzlar 90 dakikayı aşmayan sürelerde STEMI'da öncelik olarak PKG`yi önermektedir.

GpIIb/IIIa inhibitörlerinin PKG esnasında kullanımı ile rüptüre olmuş plakta trombosit agregasyonunu önlenmiş olur. 1998-2003 yılları arasında yapılmış olan 644 randomize çalışmada, PKG yapılan hastalara abciximab tedavisi verilmiştir ve 1 aylık reinfarkt ve mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır (Brenner et al 1998, Stone et al 2002, Zorman et al 2002, Antoniucci et al 2003, Petronio et al 2003). RAPPORT

(1998) çalışmasında, abciximab alan grupta hemorajik komplikasyonların daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle GpIIb/IIIa inhibitörleri verilen hastalarda heparin yarı doz olarak verilmelidir.

Kılavuzlar tarafından Primer PKG, STEMI'li hastalarda semptom başlangıcının ilk 12 saati içinde veya semptom devam ediyorsa 12 saatten sonra hastaneye başvurudan 120 dakikaya kadar fakat tercihen de 90 dakikanın altında olması durumunda uygulanması önerilmektedir. Akut STEMI nedeniyle başvurmuş 75 yaşından genç, kardiyojenik şok geliştiren hastalarda kardiyojenik şokun başlamasından sonra ilk 24 saat içinde perkütan revaskülarizasyon Klass I olarak önerilmektedir.

NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) kayıtlarındaki 192509 hastada, 114 dakikalık PKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve infarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu süre semptom başlangıcının üzerinden 2 saat geçmeden başvuran anterior infarktüsli 65 yaşın altındaki bir hastada 1 saatten daha kısarken, semptom başlangıcının üzerinden 2 saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir infarktüsü hastasında neredeyse 3 saattir (Nallamothu 2003).

PKG `nin etkinliği fibrinolitik tedaviye göre daha az zaman bağımlıdır. Fibrinolitik tedavinin zaman uzadıkça etkinliği azalır. Semptom başlangıcından itibaren 3 saatten az süre geçmiş olan hastaların dâhil edildiği PRAGUE-2 çalışmasında streptokinaz uygulananlar ile PKG için transfer edilenler arasında mortalite bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. CAPTIM çalışmasında ise hastane öncesi tPA uygulananların prognozu PKG için transfer edilenlerden daha iyi bulunmuştur. PRAGUE-2, Air PAMI, DANAMI-2 çalışmalarında ise tekrarlayan MI



oranları ve prognozları transfer edilme esnasındaki geçen süreye rağmen PKG uygulanan grupta daha iyisaptanmıştır.

2013 ESC – ACC/AHA ST elevasyonlu MI kılavuzlarına göre PKG imkânı varsa PKG ilk tercih olmalıdır. PKG damar açıklığını sağlamada ve bunu korumada etkilidir, fibrinolizisin yol açtığı kanama riskini engeller. PKG uygulanması için 60 dakikadan uzun bir süre geçen hastalarda; fibrin – spesifik trombolitiğin hemen uygulanmasıyla karşılaştırıldığında PKG`nin mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür (Nallamothe and Bates 2003).

SHOCK çalışmasında, kardiyojenik şokla başvuran hastaların erken revaskülarizasyonu ile 1 yıllık sağ kalımlarının çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. AHA kılavuzunda Killip sınıf II ve üzerinde olanlara pimer perkütan girişim önermektedir. İleri yaş hastalara da intrakranial kanama riskini arttıracığından dolayı perkütan girişim önerilmektedir.

**Tablo 9:** 2010 Miyokardiyal Revaskularizasyon Kılavuzunda perkütan koroner girişim için öneriler.

Endikasyon	İTT den sonra geçen süre	Sınıf	Kanıt
<b>Primer PKG</b>			
Göğüs ağrısı başlangıcından <12 saat içinde başvuran ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş olan sol dal bloğu olan hastalarda tavsiye edilir.	Mümkün olduğu kadar çabuk ve ne olursa olsun İTT den sonra 2 saat içinde	<b>I</b>	<b>A</b>
Göğüs ağrısı başlangıcından >12 saat içinde başvuran ve göğüs ağrısı devam eden ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş olan sol dal bloğu olan hastalarda düşünülebilir.	Mümkün olduğu kadar çabuk	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Göğüs ağrısı başlangıcından 12-24 saat arası başvuran ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş olan sol dal bloğu olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. .	Mümkün olduğu kadar çabuk	<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>Fibrinoliz sonrası PKG</b>			
Başarılı fibrinoliz (göğüs ağrısı/rahatsızlığının ve ST segment yükselmesinin kaybolması) sonrasında rutin hızlı PKG endikedir.	24 saat içinde	<b>I</b>	<b>A</b>
Fibrinoliz başarısız olduğu hastalarda kurtarıcı PKG düşünülmelidir.	Mümkün olduğu kadar çabuk	<b>IIa</b>	<b>A</b>
<b>Elektif PKG/CABG</b>			
Anjina pozitif provakatif testlerin gösterilmesinden sonra endikedir.		<b>I</b>	<b>B</b>
Tam gelişmiş Q dalgalı Mİ olan hastalarda ve daha fazla iskemi belirtilerinin bulunmadığı hastalarda veya infarktal ilişkili bölgede canlılık kanıtının olmadığı hastalarda tavsiye edilmez.	>24 saat sonra sevkedilen hastalar	<b>III</b>	<b>A</b>

### 2.4.2.3 Fibrinolitik Tedavi

Trombolitik tedavi en çok belirti başlangıcından sonraki ilk 2-3 saat içinde ve ideal olarak ilk saatte başvuran STEMI hastalarında en etkilidir

Erken fibrinolitik tedavinin faydası ilk kez 1986'da GISSI-1 çalışmasında gösterilmiştir. İlk 12 saat içinde yapılmasının faydasına yönelik çok kuvvetli deliller bulunsa da 12 saatten sonra yararlı olmadığı görülmüştür.

Semptom başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI ya da sol dal bloğu ile başvurmuş olan 75 yaş ve üzerindeki 3300 hastayı kapsayan bir alt grupta da trombolitik tedavi ile mortalitede anlamlı düşüş sağlanmıştır (White HD 1994).

Trombolitik tedavinin yararları kardiyojenik şok dışındaki tüm alt grup analizlerinde ortaya konmuştur. En büyük yarar dal bloklu, diyabetik ve anterior MI hastalarında ortaya çıkarken, 75 yaş üzeri ve inferior MI hastalarda yararın daha az olduğu görülmüştür. Trombolitik tedavinin LV fonksiyonlarının korunması, koroner kan akımının sağlanması, infarkt alanının küçülmesi, bölgesel duvar hareketlerinin korunması gibi olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. GUSTO- 1'deki anjiyografik alt çalışmada trombolitik tedavi alanlarda daha iyi ejeksiyon fraksiyonu, daha az duvar hareket bozukluğunun geliştiği gösterilmiştir (Gusto 1993).

Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları Tablo 10'da gösterilmiştir. Fibrinolitik tedavide kullanılan ajanlar alteplaz (tPA), reteplaz, tenekteplaz (TNK) ve streptokinazdır.

**Alteplaz (tPA):** t-PA rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Fibrin spesifik bir plazminojen aktivatörüdür. Sadece ortamda fibrin varsa aktif olur. Fibrinin oluşturduğu yüzeyde plazminojeni etkileyerek plazmine dönüşmesini sağlar. Oluşan plazmin fibrini parçalayarak fibrinolyze neden olur. Bu nedenle etkisi bölgeseldir ve sistemik litik etki göstermez. GISSI-2 çalışmasında t-PA ile streptokinazı karşılaştıran büyük bir çalışmadır. Semptom başlamasından sonra 6 saat içinde başvuran 12.490 hasta çalışmaya alınmıştır. Mortalite oranları, infarktüsün tekrarlama oranı ve inme oranı

açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (GISSI – 2 1990). GUSTO-1 çalışmasında hızlandırılmış alteplaz kullanımı streptokinaza göre 1 aylık mortaliteyi %15 azaltmış ve 90.dakikada TIMI-3 akım oluşturma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Uygulama şekli; iv bolus olarak 15 mg, ilk 30 dakika içerisinde infüzyon şeklinde 50 mg, bunu izleyen 60 dakika içerisinde 35 mg, maksimal doz olan 100 mg'a ulaşıncaya kadar verilir.

**Retep plaz:** Alteplaz'a göre daha az fibrin spesifiktir ve yarılanma ömrü daha uzundur. GUSTO-III çalışmasına STEMI tanısı konulan semptomların başlangıcının ilk 6 saatinde başvuran 15059 hasta dahil edilmiş ve Alteplaz ve Reteplaz karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubunda 30 günlük mortalite, hemorajik inme, kanama oranları benzer bulunmuştur. Uygulama şekli daha basittir. İki kez 10 milyon ünite 30 dakika arayla bolus şeklinde yapılır.

**Tenekteplaz (TNK):** Fibrin spesifitesi daha yüksektir. Plazma klirensi düşüktür. Tek doz halinde uygulanır. ASSENT-2 çalışmasında TNK ile hızlandırılmış t-PA karşılaştırılmıştır. 30 günlük mortalite ve oluşturduğu yan etkiler bakımından sonuçlar benzer olarak görülmüştür (ASSENT 1999). Kullanım şekli tek doz intravenöz bolus olarak 0,53mg/kg (maksimum 50mg) şeklindedir.

**Streptokinaz:** Streptokinaz hemolitik streptokoklarda elde edilen ve dolaylı olarak etki gösteren trombolitik bir ajandır. 1.kuşak fibrinolitikdir. Eğer diğer ajanlar bulunamıyor veya daha ucuz bir ajan isteniyorsa tercih edilebilir. Fibrine spesifik olmaması nedeni ile trombolitik etki sistemik olarak ortaya çıkar. Streptokinazın bakteriyel kaynaklı olması ve sahip olduğu antijenlere karşı antikor oluşması nedeni ile streptokinaz verilen bir hastaya iki yıl içinde doz tekrarı yapılamaz. Hipotansiyon, alerjik reaksiyonlar, serum hastalığı, döküntüler bronkospazma neden olabilir. Streptokinaz (%0.5) ile intraserebral kanama riski tPA (0.7%)'ya göre daha azdır. Bu yüzden serebrovasküler hastalığı veya hipertansiyonu olan yaşlılarda tercih edilebilir.

GISSI 1 ve ISIS 2 çalışmaları, fibrinolitik tedaviler ile yapılmış çalışmalardır ve bu çalışmalarda streptokinaz kullanılmıştır (GISSI 1986, ISIS 2 1988). Kontrol grubuna göre mortalite %23 azalmıştır. GUSTO 1 çalışmasında ise hızlandırılmış alteplaz tedavisinin streptokinaz tedavisine üstün olduğu görülmüştür (GUSTO 1993).

**Tablo 10:** Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları. ESC ST Elevasyonlu MI kılavuzu 2012.

Kesin
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme.
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme.
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları.
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde).
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama.
Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon kanamaları dışında).
Aort diseksiyonu.
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon).
Göreceli
Son 6 ay içinde geçici iskemik atak.
Oral pıhtıönlere tedavi.
Gebelik veya doğum sonrası ilk haftada.
Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg).
İlerlemiş karaciğer hastalığı.
Enfektif endokardit.
Aktif peptik ülser.
Uzamış veya travmatik resüsitasyon.

Primer perkütan girişimin fibrinolitik tedaviye üstünlükleri aşağıda listelenmiştir.

- GUSTO 1 çalışmasında (1993), erken TIMI-3 akımın sağlanmasının miyokardın kurtarılması ve sağkalıma etkisini göstermiştir. Perkütan girişim TIMI-3 akımı hastaların %93-98'inde sağlar. Bu oran tPA ile %54 oranında sağlanmaktadır. Mikrovasküler yatağın perfüzyonunu değerlendiren çalışmalarda da primer PKG uygulanan hastalarda mikrovasküler bozukluk daha az oranında görülmüştür.
- Başarılı trombolitik sonrası rezidüel darlık kalmaktadır. PKG darlığı da tedavi ederek tekrarlayan iskemik olayları ve MI'ları azaltır.
- Acil kateterizasyon sonucunda lezyonun anatomik yeri ve koroner patoloji tespit edilerek risk sınıflaması yapılır ve acil bypass gerektiren (sol ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı) lezyonlar tespit edilebilir.
- Primer anjioplasti MI komplikasyonlarında azalmaya neden olur. GUSTO I (1993), PAMI I (1993) çalışmalarında primer angioplastiyle akut mitral yetersizliği, ventriküler septal defekt ve serbest duvar rüptürü riskinde anlamlı azalma görülmüştür.
- Primer anjioplasti intrakranial kanama riskini de büyük ölçüde azaltır.

#### **2.4.2.4 Primer Stent Uygulaması**

İlk kullanıma girdiklerinde stentlerin, akut stent trombozu riski nedeniyle yoğun trombüs yükü olan lezyonlarda kullanılmaması gerektiğine inanılmıştır. Fakat yeni tienopiridin grubu ilaçlarla stent implantasyonunun güvenli olduğu gösterilmiştir. Meta-analizler primer PKG sırasında stent uygulanmasının avantajlarını göstermektedir. Stent kullanımı major kardiyak istenmeyen olay ve hedef damar revaskülarizasyon oranlarını azaltmaktadır. Stent-PAMI (1999) çalışmasında stent uygulanan grupta tekrarlayan MI, ölüm, hedef damar revaskülarizasyonu oranlarında

azalma görülmüştür. 2013 ACC/AHA ve ESC ST elevasyonlu MI kılavuzlarında ise stent implantasyonu ve tercihen de ilaç kaplı stent implantasyonu önerilmektedir.

#### **2.4.2.5 Acil Koroner Bypass**

Genellikle kritik sol ana koroner veya ciddi üç damar hastalığı tespit edildiğinde tercih edilir. Sağ ventrikül infarktüsü olması durumunda acil koroner bypass operasyonu kontrendikedir ve ertelenmelidir.

#### **2.4.2.6 Başarılı Reperfüzyon Göstergeleri**

Tek başına göğüs ağrısındaki azalmanın takip edilmesi, reperfüzyon değerlendirilmesinde yeterli değildir. Akselere idioventriküler ritim görülmesinin spesifitesi reperfüzyon için oldukça yüksektir. Göğüs ağrısının tamamen geçmesiyle birlikte, ST yükselmesinin rezole olması (ST elevasyonunun %70 ve daha fazla rezole olması) ve beraberinde akselere idioventriküler ritim görülmesi başarılı reperfüzyon için oldukça spesifiktir. ST-segment rezolüsyonunun %70'den fazla olması etkili doku reperfüzyonu gösterir ve klinik sonlanım ve angiografik reperfüzyonla da iyi koreledir.

#### **2.4.2.7 Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör Antagonistleri**

Koroner arter hastalığı ve özellikle akut koroner sendrom gelişiminde plateletlerin önemli yeri vardır. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri platelet agonistlerinin uyardığı platelet agregasyonunu önler. Plateletlerin etkinleştirilmesi çok çeşitli uyarımlarla gerçekleşse de, platelet agregasyonundaki son ortak basamak plateletlerin fibrinojene bağlanmasıdır. Bu nedenle, platelet etkinleştirici uyarımla ne olursa olsun, plateletler GPIIb/IIIa üzerinden inhibe edilir.

1983 yılında Coller ve arkadaşları Glanzman trombastenisi olarak bilinen konjenital platelet defekti ile ilgili yapılan deneysel çalışmaları takiben platelet agregasyonunu bozan bir monoklonal antikor olan absiksimabı geliştirmişlerdir.

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin temel etki mekanizması;

- 1- Plateletten zengin arteryel trombus içinde platelet agregasyonunu durdurarak trombusun ilerlemesini önler. Kısa süreliğine oluşmuş platelet tıkaçının ayrışmasını sağlar.
- 2- Lezyonda çok sayıda plateletin birikmesini önleyerek, pıhtılaşma kaskadında trombus oluşturulması için gerekli bir kofaktör olan platelet fosfolipid membranı miktarını azaltır.
- 3- Plateletten zengin bir trombus kısmen PAI-1 (platelette yüksek konsantrasyonda bulunan fibrinolizin güçlü bir doğal inhibitörü) artışına bağlı olarak trombolize karşı direnç gösterebilir.

Gp IIb/IIIa antagonistleri kompetitif ve nonkompetitif olarak ikiye ayrılır.

Nonkompetitif inhibitöre örnek Abciximab dır. Trombositin ömrü boyunca agregasyonu önler. Etkisi ancak trombosit süspansiyonu verilmesiyle geri çevrilebilir.

Kompetitif inhibitörler ise eptifibatid ve tirofiban dır. Etkileri ilaç kesildiğinde geri döner. Ksemilofiban, orbofiban, sibrafiban ve roksifiban gibi oral GP IIb/IIIa inhibitörleri de vardır. Klinik çalışmaları devam etmektedir.

Gp IIb/IIIa antagonistlerinin primer anjiyoplasti esnasında kullanımıyla ilgili güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Stent üzerinde ve mekanik hasar görmüş aterosklerotik plak üzerinde yeni trombus oluşumunu engeller ve noreflowa neden olabilecek mikroembolizasyonları engellerler. RAPPORT çalışmasında, akut MI geçiren 483 hasta, primer anjiyoplasti esnasında ve sonrasında abciximab veya plaseboya



randomize edimiştir. Bileşik sonuç noktalar olan ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon 7.günde abciximab alan grupta anlamlı derecede azalmış bulunmuştur (p= 0.015).

ISAR REACT- 2 çalışmasında yüksek riskli NSTEMI-AKS hastaları aspirin ve 600 mg klopidogrel ile öntedaviden sonra rastgele yöntemle plasebo veya absiksimab gruplarına ayrılmışlardır. Her bir grupta benzer oranda diyabetik hasta vardır; hastaların %52'sinde troponinler artmıştır ve %24.1'i daha önce MI geçirmiştir. Otuz gün sonundaki bileşik son nokta olan ölüm, MI veya acil hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) absiksimab ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede daha az ortaya çıkmıştır (p=0.03)

İki çalışmada da primer stent implantasyonu ile beraberinde absiksimab kullanımı karşılaştırılmıştır. ADMIRAL (2001) çalışmasında primer stent implantasyonu öncesinde absiksimab verilenlerde 30 günlük ve 6 aylık mortalite, tekrarlayan MI veya hedef damar revaskülarizasyonu anlamlı olarak azalmıştır. Daha az restenoz görülmüştür ve EF daha iyi bulunmuştur. CADILLAC (2003) çalışmasında absiksimab uygulanan grupta subakut tromboz riskinin daha az olduğu görülmüştür. Ancak 6. aydan sonra anlamlı fark bulunmamıştır.

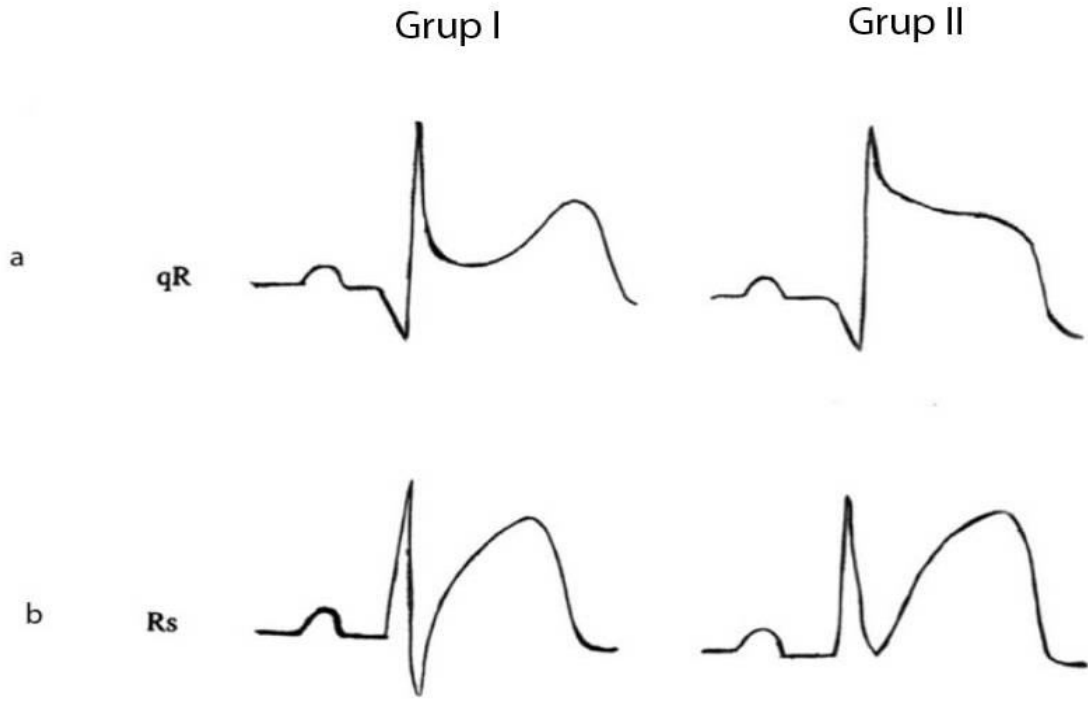
## 2.5 Terminal QRS Distorsiyonu

EKG uzun yıllardır STEMI teşhisinde ve uzun dönem risk sınıflandırılmasında ucuz ve kolay ulaşılabilir olması ve çok değerli bilgiler vermesi nedeniyle vazgeçilmezdir. Literatürde, STEMI de başvuru EKG sinden risk sınıflaması ve uzun dönem morbidite ve mortalite tahmini yapılması ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur (Sejersten 2006. Wong 1999). Terminal QRS distorsiyonu da bu parametrelerden biridir. İlk kez Sclarovsky ve Birnbaum ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Sclarovsky 1990 ve Birnbaum 1996).

Terminal QRS distorsiyonu, Grade 3 (G3I) iskemi olarak da adlandırılmaktadır ve STEMI ile başvuran hastalarda reperfüzyonun ve hastane içi kısa dönem mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Önceki çalışmalarda başvuru EKG sinde grade 3 iskemi (terminal QRS distorsiyonu) olan hastaların kötü hastane içi prognoza sahip oldukları, fibrinolitik tedaviye yanıtlarının kötü olduğu, primer perkütan tedavi sonrasındaki mortalitenin yüksek ve kurtarılan miyokard bölgesinin az olduğu gösterilmiştir. Yine terminal QRS distorsiyonunun yüksek SYNTAX skoru ve yüksek no reflow oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Birnbaum 1999 – 2002 ve Billgren 2005).

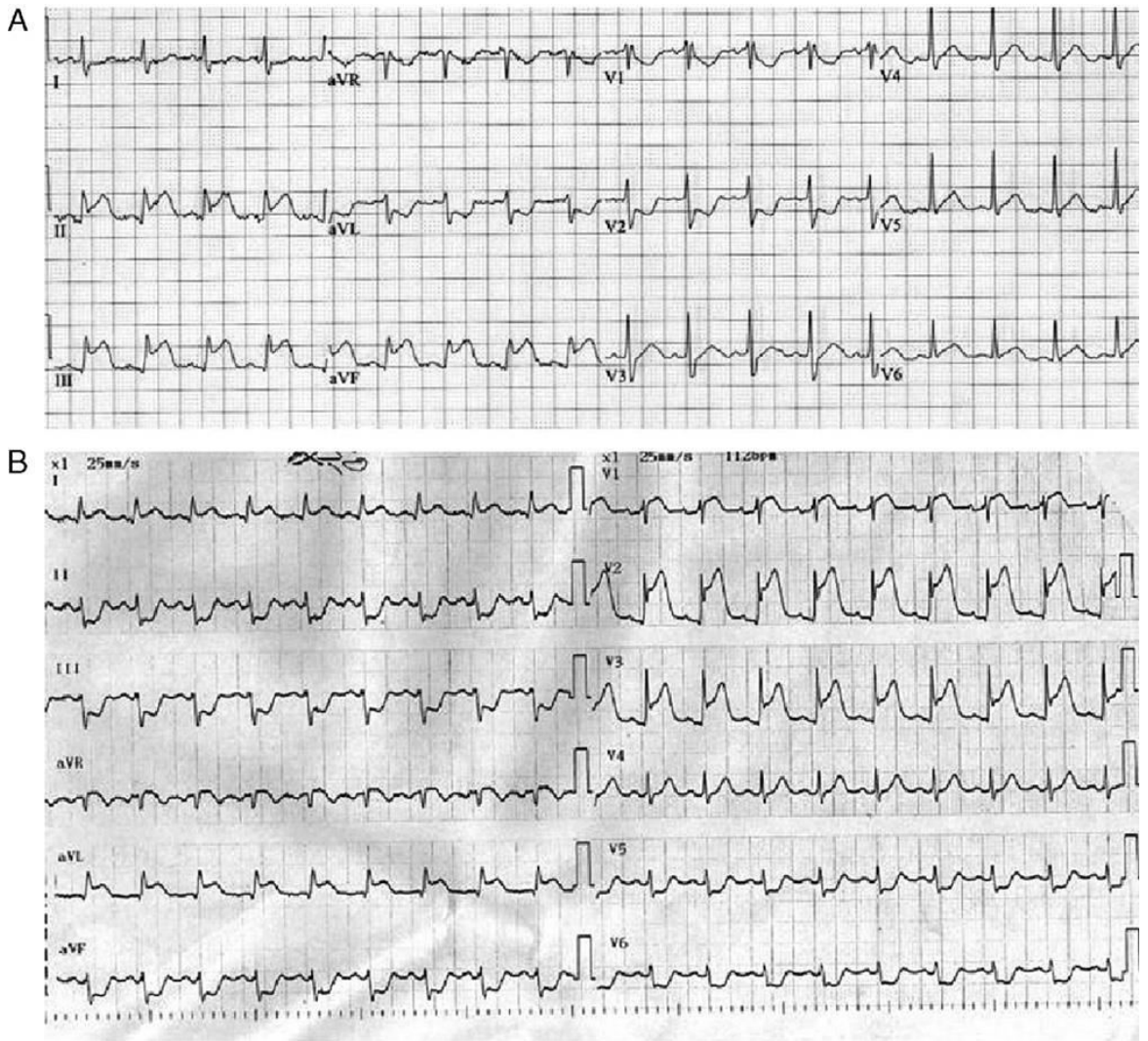
Bakırcı ve arkadaşlarının 211 STEMI hastası ile yaptığı bir çalışmada terminal QRS distorsiyonunun (Grade 3 iskemi, G3I) diğer değişkenlerden bağımsız olarak yüksek SYNTAX Skoru ve ileri derece koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bakırcı 2014). Yine Mulay ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 160 ST elevasyonlu MI hastası başvuru EKG sinde G3I olup olmamasına göre hastane içi mortalite açısından araştırılmış ve G3I olan grupta daha yüksek Killip skoru ( $p < 0.05$ ) ve yüksek mortalite ( $p < 0.001$ ) görülmüştür (Mulay 2013).

Terminal QRS distorsiyonunun uzun dönem mortalite ile ilişkisi halen tam araştırılmamıştır. AKS de kullanılan ve kısa dönem ve 1-3 yıllık mortaliteyi öngördüren Grace risk skor sistemi ile korelasyonu tam olarak bilinmemektedir.



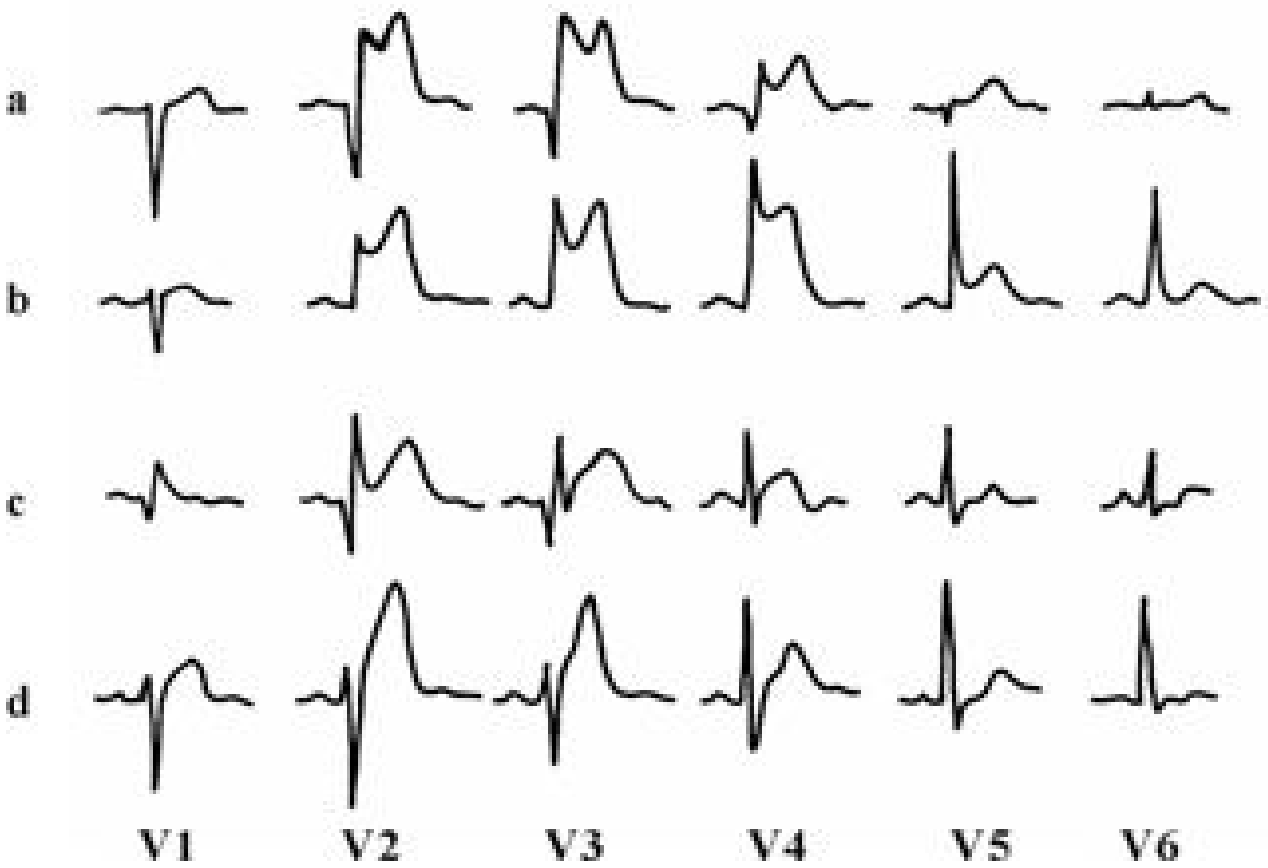
**Şekil 7:** Terminal QRS distorsiyonu paternleri

Terminal QRS distorsiyonunun iki paterni vardır. Yukardaki şekilde (Şekil 7) görüldüğü üzere Grup I hastaların EKG lerinde QRS distorsiyonu görülmezken Grup II hastaların EKG lerinde ise her iki patern de gösterilmiştir. Patern a, qR konfigürasyonu olan derivasyonlarda J noktasının R dalgasının %50 sinden büyük olduğu durumlarda görülmektedir. Patern b ise Rs konfigürasyonu olması gereken derivasyonlarda S dalgasının olmadığı durumlarda izlenmektedir. Her iki patern de terminal QRS distorsiyonu veya grade 3 iskemi olarak adlandırılmaktadır (Birnbaum 1999)



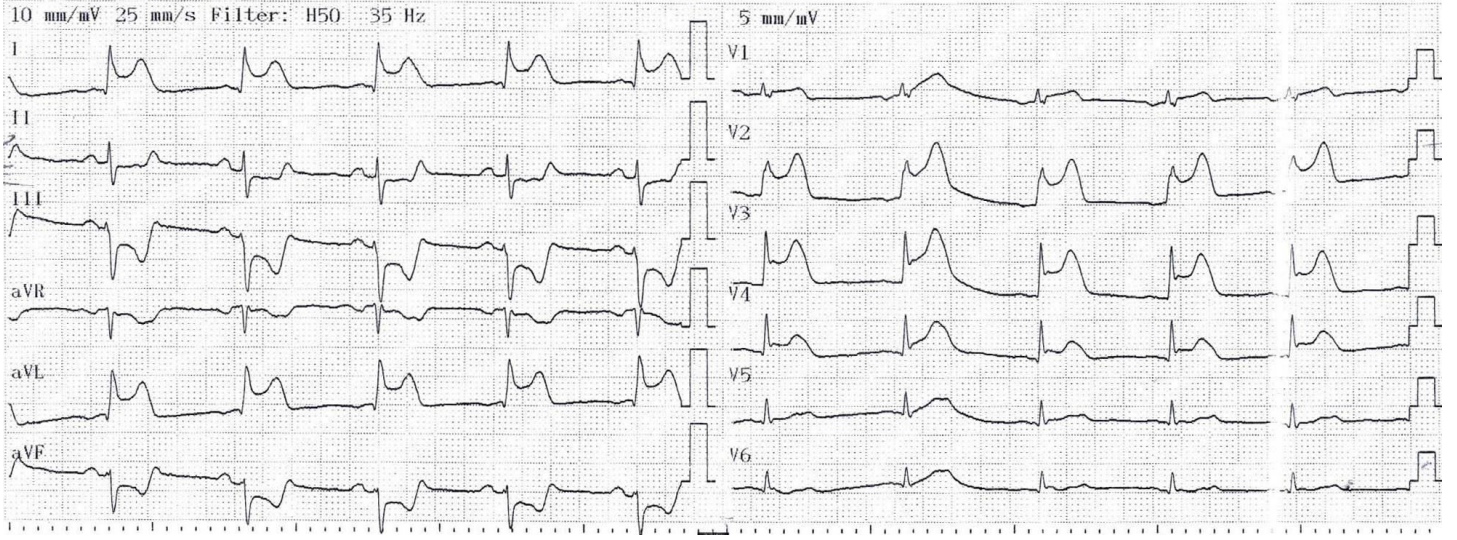
Şekil 8: Terminal QRS distorsiyonu örneği – 1

Yukardaki örnek EKG ler terminal QRS distorsiyonuna iyi birer örnektirler (Şekil 8). İlk EKG de D2, D2 ve aVF derivasyonlarında terminal QRS distorsiyonu görülmektedir (Şekil 8-a). İkinci EKG de ise V2 ve V3 derivasyonlarında J noktasının başlangıcı R dalgasının %50 sinden büyüktür ve terminal QRS distorsiyonunun görüldüğü bir anterior MI EKG sidir (Şekil 8-b).



Şekil 9: Terminal QRS distorsiyonu örneği – 2

Yukarıda dört farklı anterior MI hastasının EKG leri görülmektedir (Şekil 9). a ve b ile gösterilen EKG lerde anterior derivasyonlarda QRS distorsiyonu görülürken c ve d ile gösterilen hastalarda terminal QRS distorsiyonu yoktur.



Şekil 10: Terminal QRS distorsiyonu örneği – 3

## 2.6 GRACE Skor Sistemi

AKS den şüphelenildiğinde, anamnez, fizik muayene, EKG, böbrek fonksiyon testleri, kardiyak biyomarkerların ölçümü gibi veriler ölüm ve nonfatal kardiyak olay riskini belirlemede kullanılabilir. Riskin belirlenmesi, acil medikal veya girişimsel tedavinin seçimi konusunda faydalı olabilir. TIMI, GRACE ve PURSUIT risk skorları kısa ve uzun vade risk değerlendirmesi amacı ile geliştirilmiştir. Risk başvuru anında en yüksektir, zaman içinde düşmeye başlar.

Birçok risk skoru, geniş hasta popülasyonlarında geliştirilmiş ve geçerliliği onaylanmıştır. Klinik pratikte sadece basit risk skorla sistemlerinin kullanımı faydalıdır. GRACE risk skoru geniş bir AKS`li hasta popülasyonuna dayanmaktadır (Eagle KA 2004, Fox KA 2006, Granger CB 2005). Hesaplama da tespiti kolay olan yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin değeri, başvuru anındaki Killip sınıfı, ST deviasyonu varlığı, kardiyak biyomarkerların artmış olması gibi değişkenler kullanılmıştır. Modeller GUSTO II B gibi diğer popülasyonlarda da teyit edilmiştir. GRACE skorlarının mortaliteyi tahmin gücü çok iyi olmasına karşın, hesaplamalar için özel bilgisayar programları gerektirmesi hasta başında kullanımını zorlaştırır. Ancak tüm bu faktörler göz önüne alındığında, GRACE risk skoru rutin pratikte kullanımı en çok tercih edilen ve güncel kılavuzların önerdiği model olarak karşımıza çıkmaktadır (de Araujo 2005).

Çalışmada GRACE çalışma komitesi tarafından hazırlanan ve 2.0 versiyonuna güncellenen <http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx> adresindeki hesap motoru kullanılmıştır (Şekil 11 ve 12).

## Calculator

1. INPUT DATA > 2. DEATH / DEATH MI RESULTS

Age ( years )	65	ST-segment deviation	<input checked="" type="checkbox"/>
Heart rate ( bpm )	90-99	Cardiac arrest at admission	<input type="checkbox"/>
Systolic blood pressure ( mmHg )	100-109	Elevated troponin*	<input checked="" type="checkbox"/>
CHF ( Killip class )	I	* Or other necrosis cardiac biomarkers	
Diuretic usage	<input type="checkbox"/>		
Creatinine ( mg dL <sup>-1</sup> / μmol L <sup>-1</sup> )	0.8-1.19		
Renal failure	<input type="checkbox"/>		
<b>RESET</b>		<b>CALCULATE</b>	

Şekil 11: GRACE hesap motoru veri giriş sayfası



## Calculator

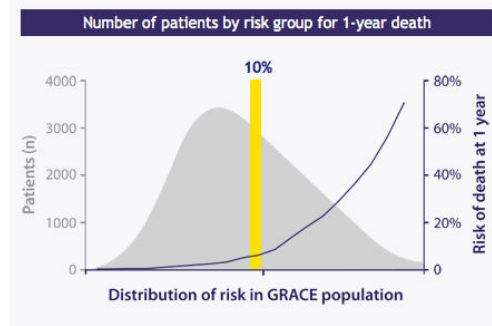
### 1. INPUT DATA > 2. DEATH / DEATH MI RESULTS

Death		
Time	% Risk (Score)	Histograms
In hospital	4.9	Not available
6 months	9.7-11 (130)	Not available
1 year	9.7-11	<a href="#">GRAPH</a>
3 years	39	<a href="#">GRAPH</a>

Death/MI		
Time	% Risk	Histograms
1 year	15	<a href="#">GRAPH</a>

[EDIT INPUT](#)

[NEW CALCULATION](#)



Şekil 12: GRACE hesap motoru sonuç sayfası

### 3. MATERİYAL –METOD

#### 3.1 Çalışma Popülasyonu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde Ocak 2011–Ocak 2013 tarihleri arasında STEMI teşhisi konulan ve takip edilen 18 yaşından büyük 216 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastalar, başvuru EKG sinde terminal QRS distorsiyonu olup olmamasına göre iki ayrı gruba ayrıldı ve her iki grup birbirleriyle ve kendi içlerinde karşılaştırıldı. Çalışmaya katılacak hastalar önceden bilgilendirildi. Kabul eden hastalar yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi. Anamnez ve fizik muayene sonrasında ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü şüphesi olan her hastadan teşhis için EKG değerlendirmesi yapıldı. EKG`sinde ST segment elevasyonu saptanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Endikasyon dışı ve çalışma amaçlı elektrokardiyografi çekimi yapılmadı ve çalışma için ayrıca kan numunesi alınmadı. Hastaların hastane içi ve daha sonraki dönemde rutin poliklinik muayenelerindeki rutin fizik muayene, EKG ve ekokardiyografi kayıtları çalışmaya alındı, Yaş, cinsiyet, risk faktörleri, bilinen hastalıkları, geçirilmiş MI, önceki PKG öyküleri ve kullandıkları ilaçları sorgulandı.

Hastalar çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eden onayları alındı.

Göğüs ağrısının başlamasının üzerinden 24 saatten fazla süre geçmiş olan, EKG sinde sol – sağ dal bloğu olan, geçirilmiş MI veya bypass operasyonu hikayesi olan, pacemaker ritminde olan, trombolitik tedavi almış olan, çekim tekniği nedeniyle başvuru EKG`si net değerlendirilemeyen hastalar çalışmadan dışlandı.

### **3.2 Terminal QRS Distorsiyonunun Ölçümü**

Akut STEMI ile semptom başlangıcının ilk 12 saati içinde başvuran hastalardan rutin EKG'leri çekildi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde Nicoh Cohden Cardiofax 12 kanallı EKG cihazı ile çekilen EKG ler 2 deneyimli kardiyolog tarafından okunarak QRS distorsiyonu olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı.

### **3.3 Hastaların Medikal Tedavisi ve Kullanılan Cihazlar**

Primer perkütan koroner girişim planlanan tüm hastalara 300 mg aspirin çiğnetildi ve güncel kılavuza uygun dozda klopidogrel yüklendi. Hastaların büyük çoğunluğunda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) tercih edildi. DMAH (enoksaparin sodyum) 75 yaşından küçük hastalarda; 12 saatte bir 1 mg/kg s.c., en fazla 8 gün olmak üzere hastaneden taburcu olana kadar (İlk 2 doz 100 mg'ı geçmeyecek şekilde) verildi. 75 yaşından büyük hastalarda; DMAH 12 saatte bir 0,75 mg/kg s.c. olarak verildi. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda DMAH dozu azaltıldı, sonrasında da güncel kılavuzlar eşiğinde 24 saattebir bir 1 mg/kg s.c. olarak düzenlendi. Ve yine güncel yayınlar eşiğinde infarkt ilişkili arterdeki lezyonu, sorunsuz bir şekilde revaskülerize edilen hastaların almış olduğu DMAH tedavileri PKG sonrasında kesildi.

PKG işlemi sırasında yoğun trombüs yükü olan hastalara Gp IIB-IIIa reseptör antagonisti (tirofiban hidroklorür) verildi. Tirofiban verilen tüm hastalara;üç dakika içinde 25 µg/kg intrakoroner veya periferden yükleme yapıldı ve ardından 18 saat içinde 0.15 µg/kg/dakika i.v idame dozunda infüzyon devam edildi.

Fibrinolitik tedavi planlanan hastalara hastalara 300 mg aspirin çiğnetildi.75 yaşından küçük hastalara; klopidogrel yükleme dozu oral yolla 300 mg, ardından idame dozu olarak 75 mg/gün olarak verildi. 75 yaşından büyük hastalara ise yükleme

dozu yapılmaksızın 75 mg idame dozu verildi. Hastaneye başvuru esnasında ilk çekilen EKG ile fibrinolitik tedavi bitiminden 90 dakika sonra çekilen EKG'ler mukayese edildiğinde %70 ve daha fazla ST rezolüsyonu olması, reperfüzyon aritmilerinin görülmesi ve hastanın ağrısının geçmesi başarılı reperfüzyon olarak kabul edildi.

Hastaların hepsine yüksek doz statin (tercihen atorvastatin 40-80 mg ve rosuvastatin 20-40 mg) tedavisi verildi. Dekompanse kalp yetmezliği ve beta-bloker için kontrendikasyon teşkil eden durumları olmayan hastaların hepsine beta-bloker verildi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma olan veya ACE/ARB kullanımı için başka endikasyonları olan (örneğin Hipertansiyon) hastalara da ACE/ARB uygun dozlarda verildi.

Asetil salisilik asit 100 mg tedavisine ek olarak tüm hastalara klopidogrel 75mg/gün dozunda, işlem sonrası 12 ay boyunca devam edildi.

Primer perkütan koroner girişimler, Toshiba Infinix DFP-8000D anjiyografi cihazında ve yılda 100 den fazla girişimsel işlem deneyimli olan girişimsel kardiyologlar tarafından, standart metodlarla yapıldı. Genellikle sağ femoral arter kllanıldı. Hastalara General Electric (GE) Vivid 9 model Ekokardiyografi cihazı ile EKO yapıldı. EKG ler Nicoh Cohden Cardiofax 12 kanallı EKG cihazı ile çekildi.

### **3.4 Çalışmanın Sonlanım Noktaları**

**Primer sonlanım noktası;** Akut ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünde başvuru EKG`sindeki terminal QRS distorsiyonunun hastane içi ve uzun dönem mortaliteyi öngördürmedeki değerinin araştırılması.

**Sekonder sonlanım noktası;** Akut ST elevasyonlu MI da QRS distorsiyonun, hastane içi kardiyojenik şok gelişimi, hastane içi kalp yetmezliği gelişimi ve hastanede yatış süresi öngördürmedeki değerinin araştırılması.

### **3.5 Hastaların Hastane İçi ve Uzun Dönem Takipleri**

Hastane içi sonlanımlar hakkındaki bilgi, hasta başı vizitleri ve hastane kayıtlarından elde edildi.

Birinci ay takiplerinde hastalar telefonla aranarak kontrole çağrıldı. Hastaneye gelemeyen hastaların kendileriyle veya yakınlarıyla telefon görüşmesi yapılarak bilgi edinildi veya merkezimize tekrarlayan semptomlar nedeniyle başvuruları esnasındaki poliklinik kayıtlarından faydalanıldı. Uzun dönem takipde de hastaların poliklinik kayıtları ve rutin kontrol tetkik sonuçları kullanıldı.

### **3.6 İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde; istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.

Anlamlı çıkan parametreler lojistik regresyon analizi ve Cox regresyon analizi forward stepwise yöntemi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık ise  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

216 hastadan oluşan çalışma popülasyonundaki hastaların yaşları 25 ile 89 arasındaydı. Ortalama yaş  $60.9 \pm 14,2$  olarak bulundu. Çalışmaya dâhil edilenlerin 170'i (%78) erkek ve 46'sı (%22) da kadın hastalardan oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 59.2 iken kadın hastaların yaş ortalaması 66.5 olarak bulundu. Hastaların %43,1'inde Hipertansiyon, %18,9'unda Diyabet, %13,4'ünde Hiperlipidemi ve %69,9'unda sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Hastalar semptom başlangıcından sonra ortalama  $4.4 \pm 2$  saat içerisinde hastaneye başvurdu (Tablo 11).

**Tablo 11:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve Klinik Özellikler	Hasta Populasyonu ort $\pm$ s.d n: 216
Yaş (yıl)	<b>60.9 <math>\pm</math> 14,2</b>
Erkek, n (%)	<b>170 (78)</b>
KAH, n (%)	<b>37 (17.1)</b>
DM, n (%)	<b>40 (18.9)</b>
HT, n (%)	<b>93 (43.1)</b>

Sigara, n (%)	<b>150 (69.9)</b>
HL, n (%)	<b>29 (13.4)</b>
Sistolik KB, (mmHg)	<b>117 ± 25</b>
Diastolik KB, (mmHg)	<b>71 ± 14</b>
MI lokalizasyonu, inferior, n (%)	<b>129 (59.7)</b>
Başvuru süresi, (saat)	<b>4.4 ± 2</b>
Fibrinolitik tedavi, n (%)	<b>68 (31.4)</b>
Gp IIb-IIIa inhibitörü kullanımı, n (%)	<b>69 (31.9)</b>
Killip Sınıf I, n (%)	<b>182 (84.7)</b>
Yeni gelişen kalp yetmezliği, n (%)	<b>87 (40.2)</b>
İntraaotik Balon Pompası, n (%)	<b>15 (6.9)</b>
Geçici kalp pili, n (%)	<b>9 (4.1)</b>
Hastane içi ölüm, n (%)	<b>22 (10.1)</b>
36 aylık takipte toplam ölüm, n (%)	<b>57 (26.3)</b>
Kardiyovasküler nedenli ölüm, n (%)	<b>42 (73.6)</b>
GRACE 6. Ay ölüm skoru, (puan)	<b>120 ± 34</b>
GRACE 36. Ay ölüm yüzdesi, (%)	<b>29.8 ± 26</b>

(DM: Diabetes Mellitus, Gp IIb-IIIa: Glikoprotein IIb-IIIa, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KB: Kan basıncı, MI: Miyokard İnfarktüsü, s.d: standart sapma )

Hastaların %59.7'si inferior MI, %40.3'ü ise anterior MI ile başvurdu. %17.1'inde önceden koroner arter hastalığı mevcuttu. Başvuran hastaların %31.4'üne

fibrinolitik tedavi uygulandı. %61.1'i ise primer perkütan girişime alındı. Hastaların %31,9'una Gp IIb/IIIa antogonisti (tirofiban) kullanıldı. 216 çalışma hastasının %84.7'si Killip Sınıf 1 (183 hasta), 2 hasta ise Killip Sınıf 4' idi. 87 hastada (%40.2) yeni kalp yetmezliği gelişirken, 15 hastaya da (%6.9) intra aortik balon pompası takıldı. 9 hastaya ise (%4.1) AV tam blok nedeniyle geçici kalp pili takıldı (Tablo 11).

216 hastanın başvuru esnasındaki mean GRACE skoru (6. Ay, ölüm)  $120 \pm 34$  olarak hesaplandı. 36 aylık mean GRACE ölüm yüzdesi de %29.8 olarak hesaplandı (Tablo 11).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %10.1 i hastane içinde (22 hasta) ölüm görülürken (birincil sonlanım noktası), 36 aylık takipte, taburcu olmuş olan 194 hastanın da %18'inin (35 hasta) ölmüş olduğu görüldü. 36 ay içinde 216 hastanın toplamda 57'si öldü (26.3%). Tüm ölümlerin %73,6'sı kardiyovasküler nedeni idi (Tablo 11).

Hastaların başvuru kan basınçları ortalama  $117 \pm 25 / 71 \pm 14$  mmHg idi. LDL kolesterol seviyeleri ortalama  $124 \pm 36$  mg/dl olarak ölçüldü. 36. Ay takibinde LDL seviyeleri ortalama  $104 \pm 40$  mg/dl olmuştu. Hastaların başvuru esnasındaki EF'leri  $43 \pm 9$  iken 36 ay sonunda  $47 \pm 9$  olarak hesaplandı. Median Troponin seviyesi 1.38 ng/ml, CKMB seviyesi 9.9 ng/ml, Trigliserid seviyesi de 129.5 mg/dl olarak bulundu (Tablo 12).



**Tablo 12:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların laboratuvar değerleri

<b>Laboratuvar Değeri</b>	<b>Sonuç ort ± s.d n: 216</b>
LDL kolesterol, mg/dl	<b>124 ± 36</b>
Trigliserit, mg/dl	<b>129.5 (47-1418)</b>
36. aydaki LDL kolesterol, mg/dl	<b>104 ± 40</b>
HDL, mg/dl	<b>35.4 ± 8.7</b>
Troponin, ng/ml	<b>1.38 (0.1-38)</b>
CKMB, ng/ml	<b>9.9 (1-380)</b>
Kreatinin, mg/dl	<b>0.95 ± 0.29</b>
EF , %	<b>43 ±9</b>
36. aydaki EF, %	<b>47 ± 9</b>

(EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ort: ortalama, s.d: standart sapma)

Hastalar başvuru EKG lerinde QRS distorsiyonu olan (Grup I) ve olmayan (Grup II) şeklinde gruplandırıldıklarında; toplamda 93 hastada QRS distorsiyonu mevcuttu (%43.0). 170 erkek hastanın 75`inde (%44,1), 46 kadın hastanın da 18`inde (%39) QRS distorsiyonu olduğu görüldü. Cinsiyete göre gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.61). Yine Ki- Kare testi ile analiz edildiğinde geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörleri olan; DM, HT, HL, heredite ve sigara kullanımı yönünden gruplar birbirleriyle benzerdi (Tablo 13).

**Tablo 13:** Çalışmaya dahil edilen hastaların temel karakteristikleri (Grup I: QRS distorsiyonu olan, Grup II: QRS distorsiyonu olmayan)

<b>Temel Karakteristikler</b>	<b>Grup I ort ± s.d (n: 93)</b>	<b>Grup II ort ± s.d (n: 123)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş, (yıl)	62	59	<b>0.07</b>
Erkek, n (%)	75 (80.6)	95 (77)	<b>0.61</b>
Diyabet, n (%)	15 (16.1)	26 (21.1)	<b>0.38</b>
Hipertansiyon, n (%)	44 (47.3)	49 (29.8)	<b>0.33</b>
Sigara, n (%)	66 (70.9)	85 (69.1)	<b>0.88</b>
KAH hikayesi, n (%)	14 (15.0)	23 (18.6)	<b>0.58</b>
Hiperlipidemi, n (%)	14 (15.0)	15 (12.1)	<b>0.55</b>
Sistolik KB, (mmHg)	110 ± 25	122 ± 23	<b>&lt; 0.001</b>
Diastolik KB, (mmHg)	67 ± 15	74 ± 13	<b>&lt; 0.001</b>
MI lokalizasyonu – anterior, n (%)	44 (47.3)	43 (34.9)	<b>0.07</b>
Başvuru EF, (%)	41 ± 8	45 ± 9	<b>0.30</b>
GRACE skoru, (puan)	133 ± 36	111 ± 29	<b>&lt; 0.001</b>
Başvuru süresi, (saat)	4.5 ± 2.8	4.4 ± 2.8	<b>0.98</b>

(EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KAH: Koroner arter hastalığı, KB: Kan basıncı, MI, miyokard infarktüsü, ort: ortalama, sd: standart sapma)

**Tablo 14:** Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre temel laboratuvar sonuçları (Grup I: QRS distorsiyonu olan, Grup II: QRS distorsiyonu olmayan, Kontrol sonuçlar: 36. ayda bakılan laboratuvar sonuçları. )

<b>Laboratuvar Sonuçları</b>	<b>Grup I ort ± s.d (n: 93)</b>	<b>Grup II ort ± s.d (n: 123)</b>	<b>p değeri</b>
Kreatinin, mg/dl	1.0 ± 0.31	0.9 ± 0.26	<b>0.01</b>
LDL, mg/dl	122 ± 37	126 ± 36	<b>0.40</b>
HDL, mg/dl	35.7 ± 9	35.4 ± 8	<b>0.79</b>
Trigliserit, mg/dl	166 ± 107	181 ± 109	<b>0.42</b>
CKMB, ng/ml	58 ± 9	32 ± 5	<b>0.02</b>
Troponin, ng/ml	7.4 ± 0.9	5.5 ± 0.7	<b>0.04</b>
Kontrol Kreatinin, mg/dl	0.95 ± 0.21	0.95 ± 0.29	<b>0.99</b>
Kontrol LDL, mg/dl	98 ± 38	107 ± 41	<b>0.29</b>
Kontrol HDL, mg/dl	35.9 ± 8.1	36.8 ± 7.9	<b>0.56</b>
Kontrol Trigliserit , mg/dl	177 ± 13	185 ± 13	<b>0.71</b>

(HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, ort: ortalama, s.d: standart sapma)

QRS distorsiyonu ile MI lokalizasyonu arasındaki ilişki Ki – Kare testi ile incelendiğinde; anterior ve inferior duvar MI arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.07). Daha önceden bilinen KAH öyküsü, önceden beta bloker – ACE/ARB

kullanımı, ASA kullanımı, statin kullanımı, OAD/insülin kullanımı ve klopidogrel kullanımı arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

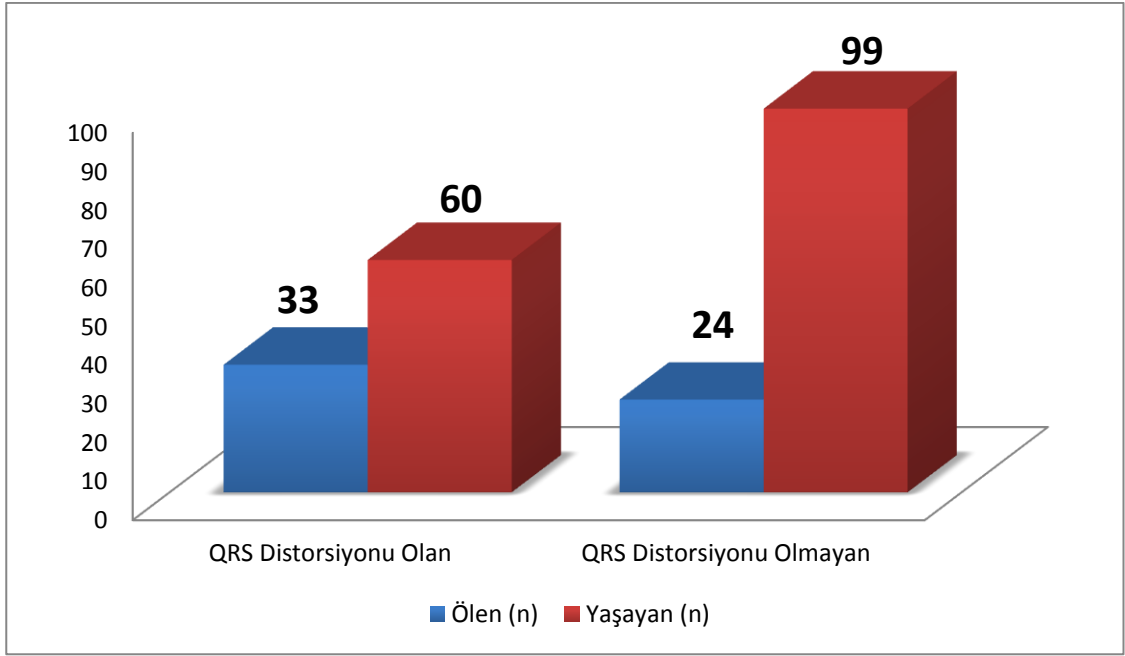
Fibrinolitik tedavi verilen grup QRS distorsiyonu olup olmamasına göre karşılaştırıldığında yine anlamlı fark yoktu ( $p=0.55$ ). Primer PCI yapılan grup karşılaştırıldığında da benzer şekilde istatistiksel anlam saptanamadı ( $p=0.26$ ). Tirofiban infüzyonu oranı da her iki grupta eşitti ( $p=1$ ).

QRS distorsiyonu olan grupta intraaortik balon pompası takılma oranı fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla 12 hastaya karşı 3 hasta;  $p<0.001$ ). Kalp yetmezliği gelişen hasta sayısı da, QRS distorsiyonu olan grupta anlamlı olarak fazla görüldü (Sırasıyla n:50 karşı n:37;  $p<0.001$ ).

Killip sınıflaması analiz edildiğinde Killip Sınıf I olan 183 hastanın 67 sinde, Sınıf II olan 22 hastanın 18 inde, Sınıf III olan 9 hastanın 6 sinda ve Sınıf IV olan 2 hastanın 2 sinde de QRS distorsiyonu vardı ve tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ).

AV tam blok gelişimi, geçici pacemaker ihtiyacı, hastane içi ek perkütan girişim ihtiyacı ve acil KABGO ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

QRS distorsiyonu olan grupta hastane içi ölüm görülme oranı anlamlı olarak fazla bulundu (Sırasıyla n:16 karşı n:6;  $p<0.001$ ). 36 aylık takip sonucunda toplam mortalite oranı da QRS distorsiyonu olan grupta anlamlı olarak fazla idi (Sırasıyla n:33 karşı n:24;  $p=0.01$ ). Tüm ölümler incelendiğinde ise kardiyovasküler nedenli olanlarda distorsiyon görülme oranında anlamlı fark tespit edildi ( $p< 0.001$ ).



**Şekil 13:** QRS distorsiyonu ve 36 aylık mortalite arasındaki ilişki grafiği

QRS distorsiyonu ile cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM ve sigara, ilaç kullanımı, AV tam blok gelişimi, İABP ihtiyacı ve ölüm gibi ilişki iki bağımsız değişken oldukları için Mann Whitney – U testi ile MI Lokalizasyonu ile arasındaki ilişki ise ikiden çok kategorili olduğu için Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirildi.

Mann – Whitney U testi ile analiz edildiğinde başvuru esnasındaki troponin (Sırasıyla  $7.4 \pm 0.9$  karşı  $5.4 \pm 0.7$ ;  $p=0.04$ ) ve CKMB (Sırasıyla  $58 \pm 9$  karşı  $32 \pm 5$ ;  $p=0.02$ ) değerleri QRS distorsiyonu olan grupta daha yüksek bulundu. Yine bu teste göre 6 aylık GRACE skorları (Sırasıyla  $133 \pm 36$  karşı  $111 \pm 29$ ;  $p<0.001$ ) ve 36. aydaki GRACE ölüm yüzdesi, (Sırasıyla  $38 \pm 30$  karşı  $23 \pm 21$ ;  $p<0.001$ ) QRS distorsiyonu varlığı ile yüksek derecede korele idi.

Bağımsız parametrelerim karşılaştırıldığı T – Test ile analiz edildiğinde; yaş, geliş saati, kolesterol parametreleri ve 36. Ay kontrol kolesterol parametrelerinde her

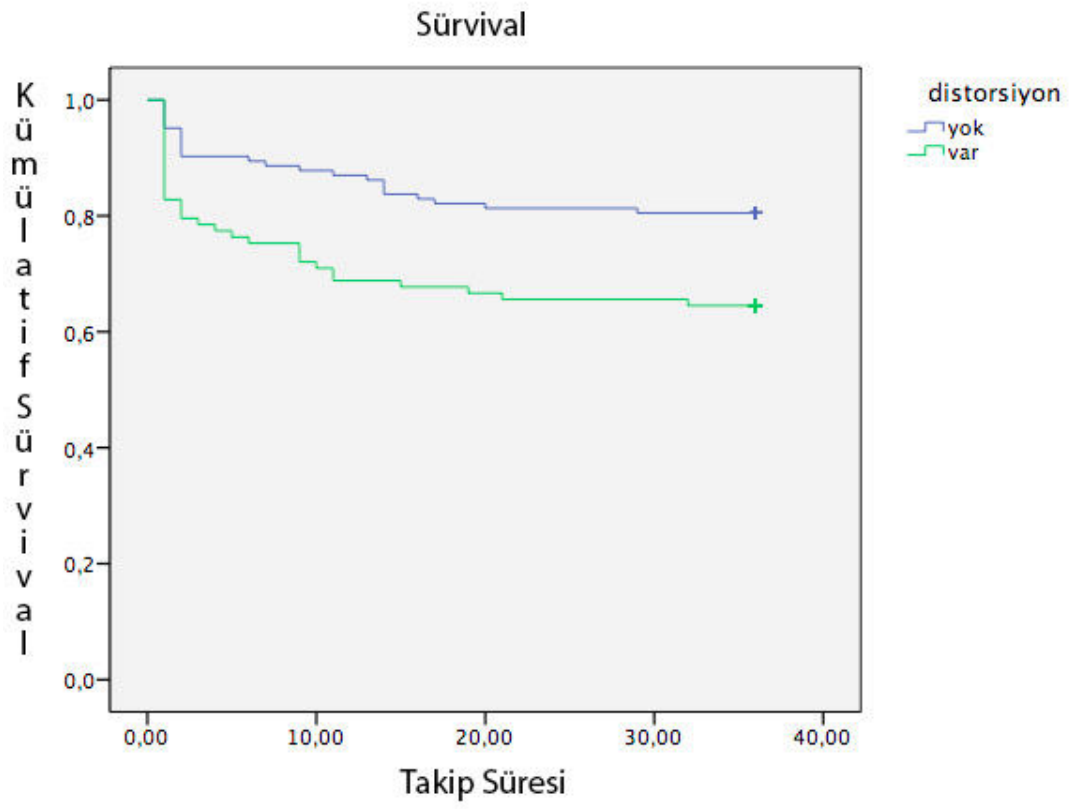
iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. QRS distorsiyonu olan hastaların başvuru sistolik ve diyastolik kan basınçları, olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla  $110 \pm 25$  karşı  $122 \pm 23$ ;  $p < 0.001$ ). Ayrıca başvuru esnasında yüksek kreatinin ( $p = 0.01$ ), düşük ejeksiyon fraksiyonu ( $p = 0.01$ ) görülme oranları da QRS distorsiyonu olan grupta daha fazla idi.

STEMI'da mortaliteye etkisi olduğu bilinen yaş, cinsiyet, geliş saati, Killip sınıfı, DM, EF, KAH öyküsü, böbrek yetersizliği, kardiyojenik şok, MI lokalizasyonu, GRACE skoru ve uygulanan tedavi yöntemi gibi değişkenlere ilişkin analiz için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Her bir değişken ile QRS distorsiyonu arasında ilişki olup olmadığı analiz edildi. Lojistik regresyon analizi sonucu yaş ( $p = 0.002$ ) ve erkek cinsiyetin ( $p = 0.048$ ), QRS distorsiyonu oluşumuna etki ettiği tespit edildi (Tablo 15).

**Tablo 15:** Lojistik Regresyon Analizi sonuç tablosu

<b>Değişkenler</b>	<b><i>B</i></b>	<b><i>Wald</i></b>	<b><i>p</i></b>
Yaş	-0.086	9.447	0.002
Cinsiyet	0.319	3.927	0.048

36 aylık takipte distorsiyon olup olmamasının mortaliteyi öngördürmedeki değerini göstermek amacıyla çizilen Kaplan Meier eğrisinde; distorsiyon olan grupta mortalite oranı takip süresi boyunca hep yüksek olarak görüldü (Şekil 14).



Şekil 14: Kaplan Meier eğrisi

## 5. TARTIŞMA

KAH, tüm dünyada epidemik bir halk sağlığı problemidir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de iskemik kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (TEKHARF). İskemik kalp hastalıklarının altında yatan temel sebep ateroskleroz ve buzeminde gelişen trombüsdür.

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin intima ve media tabakasında endotel disfonksiyonu ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile devam eden, hayatın erken döneminden başlayıp kesintisiz devam eden yapısal bir hastalıktır (Fuster et al 1992).

Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen akuttromboz olayı olarak tanımlanır (Özgen ve Yılmaz 2001, Tokgözoğlu 2002). Tromboz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu oluşur ve aterosklerozun en önemli komplikasyonu olarak bilinir. Plaktaki trombotik olaylar, damarlarda tıkalıcı lezyonların oluşmasına sebep olarak akut iskemik semptomları meydana getirir. Ateroskleroz ve tromboz olarak adlandırılan bu iki ayrı süreç birbiriyle sıkı bir etkileşim içindedir ve aterotromboz olarak tanımlanır. Genellikle kronik stabil anginadan sorumlu lezyonlarda ateroskleroz daha baskınken, akut koroner sendromlarda ise sıklıkla trombüs oluşumu ön plandadır (Faxon et al. 2004).

AKS; koroner kan akımının çeşitli nedenlere bağlı olarak ani olarak azalması veya kesilmesine bağlı gelişen ve ilgili arterin beslediği miyokard dokusunda farklı derecelerde iskemik nekrozla sonuçlanan bir hastalıktır. Bir koroner arterin kan akımında ani bozulma ve bu arterin beslediği miyokard bölgesinde ani iskemiye yol açan bütün klinik durumları tanımlamak için kullanılan ortak bir terimdir. Bu tanım, NSTEMI ler, STEMI ve iskemiye bağlı oluşan ani kardiyak ölümü içerir.



AKS de tüm ölümlerin %30-50'si olayın ilk ayında olmaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı da ilk 2 saat içinde görülür (Armstrong et al 1972). Fibrinolitik tedavinin, primer perkütan koroner girişimin ve asetilsalisilik asit kullanımının yaygınlaşmasıyla mortalite oranları %25-30'dan %6-7 seviyesine kadar düşmüştür. Avrupa Kalp Araştırması sonuçlarına göre, STEMI hastalarında mortalite oranı ilk ayda %8,4 bulunmuştur (Hasai et al 2002). WHO-MONICA araştırmacıları ise KAH için yeni tedavilerin geliştirilmesinin, koroner hadiselerde ve 1 ay içindeki ölüm oranlarda azalmayla yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tunstall-Pedoe et al 1999).

EKG'nin AKS teşhisinde rolü büyüktür. Hem ucuz ve kolay ulaşılabilir olması hemde çok değerli bilgiler vermesi nedeniyle STEMI teşhisinde ilk başvurulması gerekten yöntemdir. 2013 ACC-AHA STEMI kılavuzunda AKS dan şüphelenilen her hastaya ilk 10 dakika içinde mutlaka EKG çekilmesi önerilmektedir.

Miyokard iskemisi veya infarktüsünün EKG değişiklikleri PR segmentinde, QRS kompleksinde, ST segmentinde veya T dalgalarında kaydedilebilir. Miyokard iskemisinin en erken göstergeleri tipik olarak T dalga ve ST-segment değişiklikleridir. Bir biri ile ilişkili en az iki derivasyonda yüksek simetrik hiperakut T dalgaları, ST segment elevasyonu olması STEMI öncesindeki erken bulgudur. Uzamış yeni ST elevasyonu (>20 dakika), özellikle resiprokal ST segment depresyonu ile ilişkili ise, genellikle akut STEMI teşhisi koydurur.

Terminal QRS distorsiyonu Grade 3 iskemi olarak da adlandırılmaktadır ve ST elevasyonlu MI ile başvuran hastalarda reperfüzyonun ve hastane içi kısa dönem mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Önceki çalışmalarda başvuru EKG sinde grade 3 iskemsi olan hastaların kötü hastane içi prognoza sahip oldukları, fibrinolitik tedaviye yanıtlarının kötü olduğu, primer perkütan tedavi sonrasındaki mortalitenin yüksek ve kurtarılan miyokard bölgesinin az olduğu gösterilmiştir (Birnbaum 1999 – 2002 ve Billgren 2005). Yine terminal QRS distorsiyonunun yüksek SYNTAX skoru ve yüksek no reflow oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bakırcı et al 2014).

2008 yılında Balcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada giriş EKG'sinde QRS distorsiyonu olan hastaların sol ventrikül fonksiyonları daha kötü, komplikasyon gelişme olasılığı daha fazla olarak bulunmuş. LAD tutulumunun bu hastalarda daha fazla olması ve daha fazla bölgede doku hasarı oluşması bu sonuçları açıklayabileceği belirtilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada Bakırcı ve arkadaşları (2014) ST elevasyonlu MI larda; QRS distorsiyonu olan grupta SYNTAX skorunun yüksek olduğunu ve hastane içi majör kardiyovasküler olayların görülme oranının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca LAD nin diğer damarlardan daha çok tutulduğunu görmüşlerdir. Ayrıca QRS distorsiyonu olan hastalarda sadece kontraktıl hücrelerin değil ilaveten ileti fiberlerinin de etkilenmiş olabileceği ve bunun da mortalite ile ilişkisinin olabileceği düşünülmüş. Ciddi ve uzamış iskemi sonrasında purkinje liflerinin dahi etkilenebileceği, R dalga amplitüdünün artıp S dalga amplitüdünün azalabileceği ve QRS distorsiyonunun ortaya çıkabileceği görülmüş.

Buber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Grade 3 iskeminin no reflow ve trombolitik sonrası rescue PCI oranlarının bağımsız olarak en güçlü göstergelerinden biri olabileceğini göstermişlerdir.

Terminal QRS distorsiyonunun uzun dönem mortalite ile ilişkisi halen tam araştırılmamıştır. Akut koroner sendromlarda kullanılan ve kısa dönem ve 3 yıllık mortaliteyi öngördüren Grace skor sistemi ile korelasyonu tam olarak bilinmemektedir.

The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) çalışmasında Eagle ve arkadaşları 30 ülkede, 247 merkezde yapmış oldukları çalışmada akut koroner sendrom ile başvuran 102,341 hastayı 1999 yılından itibaren 10 yıl süre ile mortalite açısından takip etmişlerdir (de Araujo 2005). Yaşın 70 den büyük olması, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, Killip sınıfı, artmış kalp hızı, düşük kan basıncı, artmış başvuru kreatinin düzeyi, artmış kardiyak biyobelirteç düzeyi ve ST segment deviasyonunun olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş. Bu verilere

dayanılarak AKS ile başvuran hastaların 6 aylık ve 36 aylık mortalite tahmini için GRACE skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminin kullanılması güncel akut koroner sendrom kılavuzlarında (2013 ACC-AHA STEMI ve 2014 ESC NSTEMI – AKS kılavuzları) önerilmektedir.

Bizde daha önce yapılan tüm bu çalışmalardan yola çıkarak; Akut ST elevasyonlu MI'da terminal QRS distorsiyonu olup olmamasının hastane içi ve uzun dönem mortaliteyi öngördürmedeki değerini araştırmayı planladık. Sigara, hipertansiyon ve diyabet gibi major ve iyi bilinmekte olan KAH risk faktörlerine QRS distorsiyonu olup olmamasının eklenmesi ile mortalite riski arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Öncelikle STEMI'da mortaliteye etkisi olduğu düşünülen yaş, DM, EF, tedaviye kadar geçen süre, önceki MI öyküsü, killip sınıflaması, böbrek yetersizliği, kardiyojenik şok ve uygulanan tedavi yöntemi gibi değişkenlere ilişkin analiz için lojistik regresyon analizini kullanıp, her bir değişken ile G3I arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Sadece yaş ( $p=0.002$ ) ve erkek cinsiyetin ( $p=0.04$ ) G3I oluşumunda anlamlı rol oynadığını gördük.

Analiz sonucunda QRS distorsiyonunun hastane içi mortaliteyi ( $p<0.001$ ) ve 36. ay mortaliteyi kuvvetlice tahim ettirebileceğini gördük ( $p<0.001$ ). Ayrıca güncel kılavuzlarda kabul edilen en yeni risk skorlama sistemi olan GRACE skoruyla da yüksek oranda korele olduğunu gördük ( $p<0.001$ ).

Yapılan tüm analizler neticesinde; terminal QRS distorsiyonu olup olmamasının mortaliteyi öngördürmede prognostik bir değere sahip olduğunu gördük. Bu neticeler ışığında; hastane içi yüksek mortalite riskine sahip hastalar, QRS morfolojisine bakılarak tespit edilebilir ve böylelikle yüksek riskli hastalar çok daha yakın takip edilip mortalite oranları azaltılabilir.

Çalışmamızda ikincil olarak amaçladığımız; kardiyojenik şok, hastane içi kalp yetmezliği gelişimi ve hastanede kalma süreleri için QRS morfolojisinin prediktif bir değeri olup olmadığına baktığımızda ise; hastanede kalma süreleri ile anlamlı bir ilişki tespit edemezken kardiyojenik şok gelişimi ( $p= 0.005$ ) ve hastane içi kalp yetmezliği gelişimi ( $p=0.001$ ) ile anlamlı bir korelasyonunun olduğunu gördük.

Terminal QRS distorsiyonu ile ilgili hastane içi ve kısa dönem mortalite, SYNTAX skoru, fibrinolitik tedaviye cevap oranları ve no reflow gelişimi arasındaki ilişki daha önce pek çok çalışmada incelenmiştir. Fakat literatürde güncel kılavuzların kullanılmasını önerdiği GRACE skoru ile korelasyonunu araştıran hiç bir çalışma yoktur. Ayrıca uzun dönem mortalite ile ilişkisi de daha önce hiç araştırılmamıştır. Çalışmamız GRACE skoru ile ilişkisinin araştırılması ve uzun dönem mortalite takibi yapılmış olması açısından literatürdeki ilk çalışmadır. Bu parametreler ile olan ilişkisinin sonuçları da istatistiksel olarak anlamlıdır. Terminal QRS distorsiyonu tayininin günlük pratikte uzun dönem mortaliteyi tahmin etmek için kolay bir metod olabileceği düşünülmektedir.

Bütün bu istatistiksel verilere ilaveten ve bu önemli bulgular ışığında daha fazla hasta sayılarıyla daha kapsamlı araştırmalara gerek duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; Terminal QRS distorsiyonunun mortaliteyi öngördürmede kuvvetli bir prognostik bir değere sahip olduğunu gördük. Bu neticeler ışığında; hastane içi yüksek mortalite riskine sahip hastalar, GRACE skoru gibi hesaplanması zor olan bir skora sistemi yerine EKG gibi ucuz ve kolay ulaşılabilir bir test ile QRS distorsiyonu olup olmamasına bakılarak kolayca tespit edilebilir ve böylelikle yüksek riskli hastalar çok daha yakın takip edilip, mortalite oranları azaltılabilir.

Bunlara ilaveten; hasta sayısının az olmasından dolayı kesin bir neticeye varmamız mümkün görünmemekte; yine de bu önemli neticeler ışığında daha fazla hasta sayılarıyla daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp hastalığı Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul, 2000.
2. Meyer J, Merx W, Schmitz H, Erbel R, Kiesslich T, Dorr R, Lambertz H, Bethge C, Krebs W, Bardos P, Minale C, Messmer BJ, Effert S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Circulation* 1982;66:905-13.
3. 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.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a prospective for the 1990s. *Nature* 1993;362:802-809.
5. Pole DJ. Myocardial infarction incidence: methods, validity and preliminary experience of a coronary register. *Med J Aust* 1972; 2:1481-4.
6. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.
7. Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the Development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69:S38-42.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250.
9. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
10. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu L (ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002:22-27.
11. Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H (ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2001:31-66.
12. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617-25.
13. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
14. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002.

15. Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute, update:December 2002.
16. He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N.Engl J Med* 340:920, 1999.
17. Williams RR, Hunt SC, Heiss G et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *The American journal of cardiology* 2001;87:129-35.
18. Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 290:86, 2003
19. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *Journal of clinical epidemiology* 1991;44:871-6; discussion 877-80.
20. Rosner SA, Ridker PM, Zee RY, Cook NR. Interaction between inflammation-related gene polymorphisms and cigarette smoking on the risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study. *Human genetics* 2005;118:287-94.
21. Parish S, Collins R, Peto R et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Bmj* 1995;311:471-7.
22. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thrombosis research* 1999;93:271-8.
23. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *The New England journal of medicine* 1990;322:213-7.
24. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865,2000.
25. Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 345:1291,2001.
26. Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement. Circulation* 1997;96:4254-60.
27. Lakka HM,Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709; 2002.

28. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290:898, 2003
29. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
30. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *Journal of internal medicine* 2006;259:481-92
31. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Annals of internal medicine* 2009;151:394-403.
32. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000;102:2473-8.
33. Hjemdahl P. Stress and the metabolic syndrome: an interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002;106:2634-6.
34. Lampert R, Jain D, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2000;101:158-64.
35. Walds DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis, *BMJ* 325:1202, 2002.
36. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. *JAMA* 291:565, 2004.
37. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al: Elevated homocysteine levels are associated with ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J am Coll Cardiol* 36:1217, 2000.
38. Margaglione M, Cappuci G, Colazzio D, et al: Fibrinogen plazma levels in an apparently healthy general population: Relation to enviromental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 80:805, 1998.
39. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501, 1984.
40. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, *J Am Coll Cardiol* 33:1347, 1999.



41. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285:2481, 2001.
42. Wells PS, Anderson DR, Rogker M, et al: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349:1227, 2003.
43. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 98:2980, 2001.
44. Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 102:1082, 2000
45. Koschinsky MI, Marcovina SM: The relationship between lipoprotein (a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 40:65, 2003.
46. O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation* 1998;98:519-27
47. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999;100:1502-8.
48. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
49. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Archives of internal medicine* 1988;148:36-69.
50. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *The American journal of medicine* 1977;62:707-14
51. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000; 356:2028–30. 88. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994; 343:311-22.
52. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *The Journal of clinical investigation* 2001;108:785-91.

53. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000;101:1500-2.
54. Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004;109:III20-6
55. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998;98:1164-71.
56. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI et al. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation* 1996;93:1185-93.
57. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108:1917-23.
58. Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis* 2002;88:554-67.
59. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657–71.
60. Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart* 2003; 89:983-985.
61. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.
62. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–6.
63. Prediman K. Shah. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J am Coll Cardiol* 2003;41:15S-22S.
64. Galis ZS, Sukhova GK, Libby P. Microscopic localization of active proteases by in situ zymography: detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue. *FASEB J* 1995;9:974–80.
65. Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 282; 2035, 1999.
66. Kloner RA, Leor J: Natural disaster plus wake-up time: A deadly combination of triggers. *Am Heart J* 137;779, 1999.

67. Schoen FJ. Pathologic considerations of the surgery of adult heart disease. *Cardiac Surgery in the Adult*, 1997, s 85.
68. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35
69. Armstrong A, Duncan B, Oliver MF et al: Natural history of acute coronary heart attacks. A community study. *Br Heart J* 1972;34:67-80.
70. Hasai D, Begar S, Wallentin et al:A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) . *Euro Heart Journal* 2002;15:1190-201.
71. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al: Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHOMONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.
72. Task Force Members, P.G. Steg, S.K. James, D. Atar, L.P. Badano, C.B. Lundqvist et al.ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*, 33 (2012), pp. 2569–2619
73. Yusuf S, Lessem J, Jha P et al: Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens*1993;11(Suppl 4):S61-73.
74. Silber S,Alberts P,Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronaryinterventions.*Eur Heart J*. 2005; 26:804-47.
75. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al: Time-delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute counts. *Circulation* 109:1223, 2004.
76. Montalescot G et al. Fort he ADMÍRAL investigators.*N Engl J Med* 2001;344:1895- 1903.
77. Zorman S et al. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *ASm J Cardiol* 2002;90:533–536.
78. Petronio AS et al. Effects of abciximab on microvasculars integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67–76
79. Stone GW et al. for the CADÍLLAC investigators. *N Engl J Med* 2002;346:957–966.

80. Antoniucci D et al. A randomized trial comparing primary infarctartery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1879–1885
81. Reopro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734–741.
82. Nallamothu BK, Bates ER: Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?: *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
83. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1(8478):397–402.
84. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349–360.
85. The GUSTO investigators. *N Engl Med* 1993;329:673–682.
86. The ASSENT investigators. *Lancet* 1999;354:716–722.
87. AIMS(APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group. *Lancet* 1988; i: 545–549
88. ISIS–3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:753–770.
89. GISSI–2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65–71.
90. The International Study Group. *Lancet* 1990;336:71–75.
91. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al: Randomized comparison of angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-2284.
92. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990; 66:1412-7.
93. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:1607-21.
94. Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Witold Ruzyllo, M.D., Shmuel Gottlieb, M.D., Franz-Joseph Neumann, M.D., Diego Ardissino, M.D., Stefano De Servi, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H.,

- Jeffrey Riesmeyer, M.D., Govinda Weerakkody, Ph.D., C. Michael Gibson, M.D., and Elliott M. Antman, M.D. for the TRITON-TIMI 38 Investigators *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015
95. Lars Wallentin, M.D., Ph.D., Richard C. Becker, M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Christopher P. Cannon, M.D., Håkan Emanuelsson, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., Jay Horrow, M.D., Steen Husted, M.D., D.Sc., Stefan James, M.D., Ph.D., Hugo Katus, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Allan Skene, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., D.M., and Robert A. Harrington, M.D. for the PLATO Investigators *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057
  96. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, et al; National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005; 96:611-6.
  97. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2006; 27:1799-804. 95.
  98. Z' eljko Reiner, Alberico L. Catapano. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS): *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818
  99. Sejersten M, Ripa RS, Maynard C et al (2006) Usefulness of quantitative baseline ST-segment elevation for predicting outcomes after primary coronary angioplasty or fibrinolysis (results from the DANAMI-2 Trial). *Am J Cardiol* 97:611–616
  100. Wong CK, French JK, Aylward PE et al (1999) Usefulness of the presenting electrocardiogram in predicting successful reperfusion with streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 83:164–168
  101. Sclarovsky S, Mager A, Kusniec J et al (1990) Electrocardiographic classification of acute myocardial ischemia. *Isr J Med Sci* 26:525–531
  102. Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S et al (1996) Prognostic significance of the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 27:1128–1132
  103. Birnbaum Y, Maynard C, Wolfe S et al (1999) Terminal QRS distortion on admission is better than ST-segment measurements in predicting final infarct size and assessing the potential effect of thrombolytic therapy in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 84:530–534
  104. Billgren T, Maynard C, Christian TF et al (2005) Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram predicts rapid progression of necrosis over time and less myocardial salvage by primary angioplasty. *J Electrocardiol* 38:187–194
  105. Birnbaum Y, Mahaffey KW, Criger DA et al (2002) Grade III ischemia on presentation with acute myocardial infarction predicts rapid progression of necrosis and less myocardial salvage with thrombolysis. *Cardiology* 97:166–174
  106. E.M. Bakirci · K. Kalkan · H. Hamur · M. Buyuklu · M. Cetin · H. Degirmenci · H. Duman · Z. Kucuksu · I.H. Tanboga · E. Topal Herz 2014 DOI 10.1007/s00059-013-403

107. Mulay DV, Mukhedkar SM, Indian Heart J. 2013 Dec;65(6):671-7. doi: 10.1016/j.ihj.2013.10.012.
108. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
109. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, de Werf FV, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
110. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
111. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, an GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26: 865–872.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Karaman`da doğdu. İlkokulu Karaman Dr. Sadık Ahmet İlkokulu`nda tamamladıktan sonra; orta okul ve lise öğrenimini Karaman Anadolu Lisesi ve Karaman Fen Lisesi`nde tamamladı. 2004 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 6 yıllık eğitim sonrası 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünü kazandı. Halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

## 9. ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH), bütün dünyada epidemik bir halk sağlığı problemidir. Akut koroner sendromlar, dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.

EKG ise STEMI teşhisinde vazgeçilmez olan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tetkiktir. STEMI hastalarında erken risk sınıflaması, mortaliteyi bilmek, tedavi ve takip biçimini düzenlemek açısından çok önemlidir.

Terminal QRS distorsiyonu; Grade 3 iskemi olarak da adlandırılmaktadır. Sclarovsky ve ekibi ve Birnbaum ve ekibi farklı zamanlarda QRS distorsiyonunun tanımını yapmışlardır. Başvuru EKG'lerinde QRS distorsiyonu görülen STEMI hastaların hastane içi prognozunun daha kötü, fibrinolitik tedaviye yanıtlarının kötü olduğu, primer perkütan tedavi sonrasındaki mortalitenin yüksek ve kurtarılan miyokard bölgesinin az olduğu gösterilmiştir. Yine terminal QRS distorsiyonunun yüksek SYNTAX skoru ve yüksek no reflow oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Biz bu çalışmamızda ST elevasyonu Myokard infarktüsünde, başvuru EKG'sindeki terminal QRS distorsiyonunun hastane içi ve uzun dönem mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Terminal QRS distorsiyonunun 2 paterni vardır. Patern a, qR konfigürasyonu olan derivasyonlarda J noktasının R dalgasının %50'inden büyük olduğu durumlarda görülmektedir. Patern b ise Rs konfigürasyonu olması gereken derivasyonlarda S dalgasının olmadığı durumlarda izlenmektedir. Her iki patern de terminal QRS distorsiyonu veya grade 3 iskemi olarak adlandırılmaktadır.

216 STEMI ile başvurmuş hasta başvuru EKG lerinde QRS distorsiyonu olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı.



Multivariable Logistik Regresyon analizi ile hastane içi, 36 aylık sonrası mortalite ve GRACE skoru ile QRS distorsiyonunun ilişkisi araştırıldı.

216 hastanın 93 (43,0%) ünde QRS distorsiyonu görüldü. Hastane içi 22 (10.1%) ve 36 aylık takip sonrasında toplam 57 (26.3%) hastada ölüm gerçekleşti. Distorsiyon olan grupta hastane içi ölüm oranı anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.005$ ). Benzer şekilde 36 aylık takipte de mortalite oranı distorsiyon olan grupta fazla idi ( $p=0.012$ ). Distorsiyon gruptaki hastaların Killip sınıfı ortalaması daha yüksekti, GRACE skorları daha yüksekti. Akut kalp yetmezliği, intraaortik balon pompası kullanım oranları da G3MI grubuna daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Ayrıca başvuru esnasında yüksek kreatinin ( $p=0.013$ ), düşük ejeksiyon fraksiyonu ( $p=0.01$ ), düşük sistolik ve diyastolik tansiyon ( $p < 0.001$ ) görülme oranları da QRS distorsiyonu olan grupta daha fazla idi.

Multiple Logistic Regresyon analizinde bağımlı değişken olarak QRS distorsiyonu kullanıldığında diğer bağımsız faktörlerden yaş ve erkek cinsiyet istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Sonuç olarak; Terminal QRS distorsiyonunun mortaliteyi öngördürmede kuvvetli bir prognostik bir değere sahip olduğunu gördük. Bu neticeler ışığında; hastane içi yüksek mortalite riskine sahip hastalar, GRACE skoru gibi hesaplanması zor olan bir skorlama sistemi yerine QRS distorsiyonu olup olmamasına bakılarak kolayca tespit edilebilir ve böylelikle yüksek riskli hastalar çok daha yakın takip edilip mortalite oranları azaltılabilir.

Bunlara ilaveten; hasta sayısının az olmasından dolayı kesin bir neticeye varmamız mümkün görünmemekte; yine de bu önemli neticeler ışığında daha fazla hasta sayılarıyla daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Terminal QRS distorsiyonu, GRACE skoru, mortalite

## **10. SUMMARY**

### **LONG – TERM PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE DISTORTION OF TERMINAL QRS COMPLEX ON ADMISSION ECG IN STEMI AND CORRELATION WITH GRACE SCORE**

#### **Introduction:**

Electrocardiography (ECG) has been used as a reliable and inexpensive tool in both diagnostic and prognostic evaluations of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Early risk stratification is important in the management of patients with STEMI.

Terminal QRS distortion [grade 3 ischemia (G3I)] defined by Sclarovsky et al. and Birnbaum et al. Previous studies showed that patients with STEMI who have G3I on the admission electrocardiogram have worse prognosis, less benefit from thrombolysis, less benefit from primary percutaneous coronary intervention (PCI), higher in hospital mortality, larger infarct areas, less myocardial salvage, and poor myocardial and epicardial perfusion when receiving thrombolytic treatment and undergoing PCI.

Our aim in this study is to analyze the admission ECG in STEMI based on distortion of terminal portion of QRS and its correlation to in hospital and 36 month follow up mortality and correlation to GRACE score.

#### **Materials and Method:**

216 consecutive patients of STEMI were classified into subjects with distortion of terminal QRS (Group I), and without distortion of terminal QRS (Group II). Terminal QRS distortion is defined as emergence of J point at 50% of the R wave amplitude in leads with qR configuration or absence of the S waves, in leads with Rs configuration in two consecutive leads.

Multivariable logistic regression analysis was performed to assess the independent associations between terminal QRS distortion on the admission ECG and in-hospital and 36-month mortality and correlation to GRACE score.

### **Results:**

Out of 216 patients of STEMI, 93 (43,0%) had distortion of QRS. There were 22 deaths in hospital (10,1%) and total 57 deaths in 36 months follow up (26.3%). Hospital mortality was found to be significantly more in subjects with distortion than those without ( $p=0.005$ ). 36 month follow up mortality was found to be significantly more in subjects with distortion than those without ( $p=0.012$ ). Patients with QRS distortion have higher Killip class and higher GRACE score on admission ( $p < 0.05$ ). Acute heart failure and intra aortic ballon pump insertion rates are significantly higher in subjects with distortion ( $p<0.05$ ). Also higher creatine ( $p=0.013$ ), lower ejection fraction ( $p=0.01$ ) and lower systolic and diastolic blood pressure ( $p < 0.001$ ) levels on admission were found to be significantly more in subjects with distortion than those without.

With multiple logistic regression analysis using QRS distortion on admission ECG as a dependent variable and all studied risk factors as independent variables, age and male sex were variables found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ).

### **Discussion and Conclusion:**

In conclusion, ECG on admission is a simple, cheap, universally available investigation that can predict the in hospital and long term prognosis in STEMI. Grade 3 ischemia was independently related to high mortality rates and high GRACE score.

We suggest that this study is the first long term follow up study and a strong correlation with QRS distortion and mortality rates was shown in this study.

**Key Words:** Terminal QRS distortion, mortality, GRACE score

