

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST ELEVASYONLU AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE BAŞVURAN  
VE  
PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILAN HASTALARDA  
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN KISA DÖNEM  
HASTANE İÇİ MORTALİTEYE ETKİSİ**

**Dr. Ahmet GÜRLEK**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr Ahmet YILMAZ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2010**

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST ELEVASYONLU AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE BAŞVURAN  
VE  
PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILAN HASTALARDA  
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN KISA DÖNEM  
HASTANE İÇİ MORTALİTEYE ETKİSİ**

**Dr. Ahmet GÜRLEK**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2010**

**KABUL VE ONAY**

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

... / ... / 2009  
DEKAN  
Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

## TEŞEKKÜR

Başta Prof. Dr. İzzet Tandoğan olmak üzere, asistanlık sürem boyunca bilgi ve hoşgörülerini benden esirgemeyen değerli hocalarım; Doç. Dr. O. Onur Turgut, Doç Dr. Mehmet Birhan Yılmaz, Doç. Dr. Ahmet Kenan Yaltaya teşekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji anabilim dalı başkanı ve aynı zamanda tez danışmanı hocam Doç. Dr. Ahmet Yılmaz'a asistanlık sürem boyunca bana göstermiş olduğu hoşgörü ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda en büyük destekçim olan eşim Esra Gürlek'e ve biricik oğlum Efe 'ye, tüm eğitim hayatım boyunca her konuda bana maddi manevi desteğini esirgemeyen başta dedem, babannem, babam ve anneme teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım bölümümüzde görevli asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Ahmet Gürlek

## ÖZET

Akut Koroner Sendrom patofizyolojisinde trombositler anahtar rol oynamaktadırlar. Bizim çalışmada amacımız Akut STEMI ile başvuran ve ağrısının ilk 12 saati içerisinde olup Primer PKG yapılan hastalarda OTH ve trombosit sayısının hastane içi kısa dönem mortaliteye etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya akut STEMI ile başvuran toplam 126 hasta alındı. Ortalama yaşları  $58.90 \pm 12.99$ , 103 erkek, 23 kadın hasta alındı. Hastalardan acil servise başvuru sırasında kardiyak enzimler dahil, Hemogram, PT, PTT ve Hepatit için kan alındı. Kardiyak risk faktörleri sorgulandı. Primer PKG hakkında bilgi verilip yazılı onamı alınan hastalar kateter laboratuvarına alınarak infarktın sorumlu lezyona deneyimli kardiyolog ( $> 75$  PKG/yıl) tarafından PKG yapıldı. OTH ve trombosit sayısı ile mortalite arasındaki ilişki Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Acil servise başvuru sırasında ki OTH ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ( $p= 0.428$ ), trombosit sayısı ile anlamlı ( $p= 0.002$ ) ilişki saptandı.

Daha önce yapılan çalışmalarda OTH' nin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu ve prognoz takibinde kullanılabilen ucuz, basit bir test olduğu gösterilmiştir ancak bu çalışmada OTH değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Trombosit sayısı ile mortalite arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptadık. OTH ve trombosit sayısının akut STEMI arasındaki ilişkisini daha geniş hasta serileri içeren prospektif, randomize çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyokard İnfarktüsü, Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit sayısı

## SUMMARY

Platelets plays an important role in pathology of Acute Coronary Syndromes. In this study our aim is to investigate the effects of MPV and platelet counts on short term mortality, in patients with Acute STEMI presenting within 12 hours and taken to the catheterization laboratory for primary PCI.

126 consecutive patients presenting with Acute STEMI were included in our study. Of these 126 patients 103 were male, 23 were female. Mean age of the study population was  $58.90 \pm 12.99$ . Blood samples were taken in the emergency department for the evaluation of cardiac enzymes, CBC, PT, aPTT and hepatitis. All patients were informed about the primary PCI and written consent was taken. Primary PCI for the infarct related artery was performed by an experienced invasive cardiologist ( $> 75$  PCI/year). Effects of MPV and platelet count on mortality were evaluated by Mann Whitney-U test.

Relationship between mortality and MPV in the first medical contact was found to be statistically insignificant ( $p= 0.428$ ), however platelet count was found to be statistically significant ( $p= 0.002$ ).

Although MPV was found to be a prognostic risk factor for cardiovascular diseases in other studies, we could not find any statistically significant relationship between MPV and mortality. However relationship between platelet count and mortality was found to be statistically significant in our study. We need large, prospective and randomized studies to further evaluate the relationship between MPV, platelet count and STEMI.

Keywords: Myocardial Infarction, Mean Platelet Volume, Platelet count

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKS	Akut Koroner Sendrom
AKÖ	Ani Kardiyak Ölüm
aPTT	Aktive Parsiyel Trombosit Zamanı
Ck-MB	Kretinin Kinazın MB İzofomu
ÇMS	Çıplak Metal Stent
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EDTA	Ethylene Diamine Tetraasetik Asit
EKG	Elektrokardiyografi
ET	Endotelin
fL	Femtolitre
G IIb-IIIa	Glikoprotein IIb-IIIa
hsCRP	Yüksek sensitif C reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
HL	Hiperlipidemi
ICAM-1	İnterselüler Adezyon Molekülü-1
İKS	İlaç Kaplı Stent
KABG	Koroner Arter By-pass Greftleme
KYBÜ	Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein

Lp(a)	Lipoprotein (a)
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LBBB	Sol Dal Bloğu
MMP	Matriks Metalloproteinaz
Mİ	Miyokard Enfarktüsü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NSTEMI	ST Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü
OTH	Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PGI2	Prostoglandin I2 (Prostosiklin)
PKG	Perkütan Koroner Girişim
PLT	Platelet /Trombosit
PTKA	Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
PT	Protrombin Zamanı
RES	Retikulo Endotelyal Sistem
QCA	Kantitatif Koroner Anjiyografi
STEMI	ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
SAP	Stabil Angina Pektoris
SKB	Sistolik Kan Basıncı
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TFP-I	Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü



TNF-alfa	Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
t-PA	Doku Tipi Plazminojen Aktivatör
UAP	Unstabil Angina Pektoris
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKI	Vücut Kitle İndeksi
vWF	Von Willebrand Faktör

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>v</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>x</b>
<b>TABLolar LİSTESİ.....</b>	<b>xii</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ .....</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi .....	3
2.2 Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi .....	3
2.3. Normal Arter duvarı .....	4
2.4 Koroner arter hastalığı risk faktörleri.....	4
2.5. Akut Miyokard infarktüsü Fizyopatolojisi .....	5
2.5.1. Aterom Plağı .....	6
2.5.2. Aterosklerotik plak rüptürü .....	7
2.5.3. Tromboz .....	7
2.5.4. Vasküler Endotel ve Endoteliyal Disfonksiyon .....	8
2.6. Akut Miyokard İnfarktüsü Fizyopatolojisinde Trombositlerin Rolü: .	10
2.7. Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon Seçenekleri: .....	12
2.7.1. Perkütan Koroner Girişimler .....	14
2.7.1.1. Primer PKG .....	15
2.7.1.2. Kolaylaştırılmış PKG .....	16
2.7.1.3. Kurtarıcı PKG .....	16

2.7.2. Fibrinolitik Tedavi.....	17
2.7.3. Koroner Arter Bypass Cerrahisi.....	18
2.8. Akut miyokard infarktüsünde Doku perfüzyonu ve TIMI akımı :.....	18
2.9. No-Reflow Fenomeni.....	19
2.10. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) :.....	21
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1. Hasta Grubu.....	23
3.2. Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişim .....	24
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>31</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>34</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>35</b>

**TABLolar LİSTESİ**

Tablo 2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri .....	5
Tablo 2.2. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz patofizyolojisi (41) ....	10
Tablo 2.3. STEMI' da PKG .....	14
Tablo 2.4. TIMI Koroner Akım Sınıflaması. (73-74) .....	19
Tablo 2.5. No-Reflowun Önlenmesine Yönelik Tavsiyeler.....	21
Tablo 4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	26
Tablo: 4.2 Yaşayan ve Ex Olan Hastalarda OTH ve Trombosit Sayısının Karşılaştırılması .....	27

**GRAFİKLER LİSTESİ**

Grafik 1: Prognoza göre bireylerin trombosit sayılarının dağılımı.....	<b>27</b>
Grafik 2: Prognoza göre bireylerin ortalama trombosit hacminin dağılımı.....	<b>28</b>
Grafik 3: Prognoza göre bireylerin yaş değerlerinin dağılımı .....	<b>29</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş toplumlardaki en sık karşılaşılan ölüm nedenidir. Akut miyokard infarktüsü (AMİ) bunlar içerisinde zamanında tanı konulup uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanabilecek en ağır tabloların başında gelmektedir. Akut Mİ geçiren hastaların yarıya yakını semptomların başlangıcından sonraki ilk bir saat içerisinde kaybedilmektedir. Bundan dolayı Akut Mİ ile başvuran hastalarda erken tanı ve tedavinin önemi açıktır.

Gelişmiş ülkelerde STEMI bir ana toplumsal sağlık sorunu olmaya devam etmekte, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde gittikçe daha önemli hale gelmektedir. Çoğu hastada başlıca neden koroner aterosklerozdur. 1960'lı yıllarda koroner yoğun bakım ünitelerinin (KYBÜ) kurulması, 1980' li yıllarda trombolitik tedavi ve 1990'lı yıllarda perkütan koroner girişimlerle (PKG) sağlanan reperfüzyon başarıları hastane içi mortalitede önemli oranda azalmalar sağlamıştır.

Trombositler tüm vasküler akut koroner sendromlarda rol oynamaktadırlar. Plak yırtılmasıyla başlayan süreçte trombositten zengin trombüsün oluşması 40 yıldır kabul edilen görüştür.(1-4)

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) reperfüzyon trombolitik ajanlarla ya da primer perkütan koroner girişim (PKG) ile yapılmaktadır.

Deneyimli merkezlerde yapılan primer PKG'in trombolitik tedaviyle karşılaştırıldığı randomize çalışmalara göre primer PKG uygulanan hastalarda koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından daha etkili bir yöntemdir, ayrıca fibrinolitik tedaviyle karşılaştırıldığında daha az kanama riski taşımaktadır. Rezidüel sol ventrikül fonksiyonlarının ve klinik sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.(5)

Bu çalışmanın amacı, akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ile başvuran ve semptomunun ilk 12 saati içinde MI'dan sorumlu artere primer perkütan koroner girişim yapılan hastalarda acil serviste bakılan trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminin kısa dönem hastane içi mortaliteye etkisini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner Arter Hastalığının Epidemiyolojisi

Aterosklerozun çocukluk çağında başlayıp, orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu veren progresif bir hastalıktır. Günümüzde sadece gelişmiş ülkelerde değil gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemi olmaya başlamıştır. Sanayileşmiş batı toplumlarında ortalama yaşam süresinin artması ve enfeksiyon kaynaklı ölümlerin azalması sebebiyle ateroskleroz kaynaklı ölümler ilk sıralarda yer almaktadır. (6) Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2000 yılında > 12 milyon insan koroner arter hastalığına bağlı aterosklerozdan ölmüştür, 2020 yılında ise bu ölümlerin 24 milyon olması beklenmektedir.

TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde her yıl 310.000 yeni koroner olay görülmekte; bunların 90.000 kadarı ölmekte ve 220.000 'ni ise kronik koroner arter hastalığı tanısı almaktadır.

### 2.2 Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi

Yirminci yüzyılda aterosklerozun patogenezinin anlaşılmasında önemli mesafeler kaydedilmiştir. 19'cu yüzyılda Virchow ve Rokitansky tarafından öne sürülüp kabul gören iki hipotez bulunmaktaydı; Rokitansky tarafından öne sürülen hipoteze göre aterosklerotik lezyonun, arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğudur. 1856'da Virchow aterosklerozun, plazma komponentleri (lipid dahil) arter duvarında enflamatuvar bir yanıt ortaya çıktığı zaman geliştiğini öne sürmüştür. 20.yüzyılın başlarında yüksek kalorili beslenen tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tavşanların arterlerindeki yağlı lezyonların diyetle değiştiğini saptamış ve suçlu olarak kolesterol bulunmuştur. 1950'lerde, Florey tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalar sonucunda de-endotheliazan zararın, lipid ve makrofajların arterde birikimini artırdığını göstermiştir.(7)

Ateroskleroz yaygın bir hastalık olup bütün orta boy ve büyük arterleri tutabilir; aterosklerozda primer değişiklikler intimada oluşurken, reaktif değişiklikler media ve adventisyada görülür. Çocukluk yaşlarından başlayan ve bu hastalık erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular plak iyice



gelişip komplike hale geldikten sonra erkekte dört, kadında beşinci dekattan sonra ortaya çıkmaktadır.

### **2.3. Normal Arter duvarı**

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. Lümeni çevreleyen en iç tabaka intimadır. İntimada endotel hücreleri, subendotelyal matriks ve bazal membran bulunmaktadır. Kanın akışkanlığının sağlanması endotel hücreleri tarafından antitrombin –III ' ün kofaktörü olan heparan sülfat salınmasıyla sağlanır. Endotel hücrelerinin yüzeyi ayrıca trombin moleküllerine bağlanan ve protein –S ve protein –C moleküllerini aktive ederek antitrombotik özellik gösterir.

Orta tabakaya media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozamino glikanlardan oluşan bir matriks içerisinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

En dış tabaka adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusundan oluşan bu tabakada kollajen lifler , vaso vasorumlar ve sinir uçları bulunmaktadır.(8)

### **2.4 Koroner arter hastalığı risk faktörleri**

Ateroskleroz çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen ve on yıllarca sessiz kaldıktan sonra klinik koroner arter hastalığı tanısıyla ortaya çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı ve neden olduğu klinik olaylar için dislipidemi, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus , ileri yaş ve aile öyküsünü içeren bağımsız majör risk faktörleri tanımlanmıştır (9). Aterosklerotik sürece katkıda bulunduğu bilinen obezite, fiziksel inaktivite vb. başka risk faktörleride tanımlanmıştır. Mevcut risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri şeklinde 2 başlık altında toplanabilir. Değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik önleyici ve tedavi edici önlemlerin alınması ile KAH'a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir. Tablo 2.1'de koroner arter hastalığı ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır.

**Tablo 2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

<b>Değiştirilemeyen Faktörler</b>	<b>Değiştirilebilir Faktörler</b>	<b>Diğer Faktörler</b>
— Yaş	— Sigara	— Biyokimyasal ve genetik faktörler (Homosistein, Lp(a), hsCRP, vb.)
— Cinsiyet	— Dislipidemi	— Düşük sosyoekonomik statü
— Aile Öyküsü	— Hipertansiyon	— A tipi kişilik
	— Diyabetes Mellitus	— Menapoz, ekzojen östrojen kullanımı.
	— Obezite	
	— Alkol	
	— Diyet	
	— Fiziksel inaktivite	

### 2.5. Akut Miyokard infarktüsü Fiziopatolojisi

Akut miyokard infarktüsü (AMI) 'nün oluşmasında en önemli faktör koroner plağın rüptürü ile başlayan ve sonrasında rüptüre plak üzerinde trombositten zengin trombus oluşmasıyla şiddetli daralmaya sebep olmasıdır. Tromboz sonrasında klinikte ST elevasyonlu MI, ST elevasyonsuz MI (NSTEMI), Kararsız angina pectoris (UAP) ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) görülebilir.

.Kokain kullanımı, ergot alkaloidleri ile tedavi ciddi emosyonel stres, derin hipoksi, orak hücre krizi, karbon monoksit intoksikasyonu sonucunda koroner arter hastalığı olmadanda nadiren de olsa Mİ gelişebilir.

Trombus tarafından koroner arter tam olarak tıkanırca, koroner arter tarafından beslenen duvarda tüm yada tüme yakın duvar katmanlarını etkileyen geniş bir infarkta ve tipik olarak EKG ' de ST elevasyonuna neden olur. ST elevasyonlu MI'ların % 75 'inde Q dalgaları oluşurken % 25' inde Q dalgaları oluşmaz (10)

Trombolitik tedaviden önce, klinisyenler tarafından hastalar günler içerisinde değişen EKG bulgularına göre Q dalgalı ya da Q dalgasız infarkt olarak sınıflandırıldı. Q dalgalı infarktüs klinikte transmural infarktüs, Q dalgasız infarktüs

ise subendokardiyal infarktüs olarak adlandırıldı. Phibbs yaptığı postmortem patoloji çalışmaları ile EKG'nin transmural infarktleri subendokardiyal infarktten güvenilir olarak ayırmada yetersiz olduğunu göstermiştir.(11)

### **2.5.1. Aterom Plağı**

Aterosklerotik süreç vucüta orta ve büyük arterlerin intima tabakasını etkilemektedir.

Ateroskleroza ilk değişiklikler endotel tabakasında başlamaktadır. Aktive olan endotel hücreleri monositleri ve T lenfositleri damar duvarına çekmektedir.(12) Bu noktadan sonra endotel disfonksiyonu olayı sürüklemekte endotel hücreleri tarafından vasküler adezyon molekülleri (VCAM) salgılanmakta, artan endotelyal geçirgenlik sonucunda lipoproteinler, lökositler ve diğer enflamatuar mediyatörler intimaya göç etmektedir.(13) Artan aterojenik lipoproteinlerin ve T lenfositler, monositleri uyararak makrofallara dönüşmesini sağlamaktadır. Makrofajlar daha sonra lipoproteinleri fagosite ederek köpük hücrelerini oluşturmaktadır. Bu bölgeye düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu, artmış lökosit göçü ve hasarlanmış endotelden salgılanan enflamatuar mediyatörlerin birikimiyle yağlı çizgiler oluşmaktadır. Aterosklerotik süreç devam ederse bu havuzda ekstraselüler lipid depozitleri ve bunun etrafında inflammatuar hücreler, düz kas hücreleri ve konnektif doku elemanları birikmeye başlar. Lipid çekirdek etrafındaki tüm bu hücreler ve inflammatuar mediyatörler ekstraselüler matriks olarak tanımlanabilen bir yapı olup oldukça proaterojenik ve protrombotik tir.(14) Fibröz kapsülü oluşturan düz kas hücreleri ve kollajen miktarını azaltan faktörler (Matrix metalloproteinazlar [MMPs], interferon  $\gamma$  gibi inflammatuar sitokinler ve büyüme faktörü) plağın stabilitesini etkilemektedir.

Aterosklerotik plaklar çocukluk döneminde başlamaktadır.(15-16). Aterom plaklarının bir kısmı yaşam boyu klinik olaylara sebep olmazken bir kısmı ise erken yaşlarda klinik olaylara neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hassas plak kavramı üzerinde durulmaktadır. Hassas plakların morfolojik özellikleri arasında geniş volümlü olup pozitif yeniden şekillenmeye bağlı olarak ciddi lümen darlığı

yapmazlar ve lipid çekirdekleri plak volümünün  $> \%40$  ' tür ayrıca fibröz kapsülleri ince yapıdadır (17)

AMİ fizyopatolojisinde plak rüptürü önemli olmakla beraber her plak rüptürü AMİ' ne neden olmaz. Rüptüre olan bazı plaklar asemptomatik kalırken (Stabil angina pektoris), bazı rüptüre plaklar unstabil angina pektoris /NSTEMİ veya STEMI'üne neden olur. Hassas plaklar rüptüre olduktan sonra ciddi trombotik yanıtı neden olurlar.

### **2.5.2. Aterosklerotik plak rüptürü**

Rüptüre meyilli aterosklerotik plaklarda kollejenaz, jelatinaz, stromyelizin gibi koruyucu intertisyel matris komponentlerini degrade eden metalloproteinaz oluşumunda artış izlenmektedir. (18) Bu proteinazlar STEMI'dan ölen hastalarda ateromatöz erozyonlar ve plak rüptürlerinin olduğu bölgelerde yüksek oranda birikimleri gösterilmiş aktive makrofaj ve mast hücreleri tarafından sentezlenmektedir.(18) UAP (Unstabil angina Pektoris) ve STEMI ile başvuran ve atektomi örnekleri incelenen hastalarda SAP (Stabil angina Pektoris) ile başvuran hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla makrofaj ve doku faktörü içerdiği gösterilmiştir.(19) Hassas plak rüptürünü etkileyen diğer durumlar; intralüminal basınç artışı tarafından indüklenen stresler, koroner vazomotor tonus, taşikardidir. (20) Stres anında artan, plak yırtılmasına ve koroner tromboza yatkınlık yapan diğer durumlar ise; sistolik kan basıncı, kalp hızı, kan vizkozitesi, endojen doku plazminojen aktivatör (t-PA) aktivitesi, plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1) seviyeleri, plazma kortizol düzeyleri, mevsimsel ve günlük plazma epinefrin seviyeleri gibi fizyolojik bir dizi parametre olup STEMI'in erken sabah saatlerde, özellikle kışın ve doğal afetler sırasında artmasını sağlarlar (21)

### **2.5.3. Tromboz**

Rüptüre olan plağın trombojenitesini belirleyen en önemli faktör plağın içerdiği doku faktörü miktarıdır. Rüptür sonrası kana karışan doku faktörü, koagülasyon, hemostaz ve trombozun major düzenleyicisidir (22) Doku faktörü düşük moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein olup ekstrensek pıhtılaşma kaskadını

başlatmaktadır. Ekstresek pıhtılaşma yolağının aktivasyonu sonucunda trombin oluşmaktadır.

Trombüs oluşmasında trombin kilit öneme sahip bir proteindir. Trombin hem pıhtılaşma kaskadının aktif kalmasını hemde platelet agregasyonunu uyararak mural trombüsün stabilitesini sağlamaktadır. Trombin ayrıca fibrinojeni fibrine çevirmektedir.

Akut koroner sendromlarda trombüsün yapısı incelendiğinde; ST elevasyonlu Mİ'de fibrinden zengin ST elevasyonsuz Mİ veya unstabil angina pectoris de trombositen zengin olduğu gözlenmektedir. ST elevasyonsuz Mİ'da koroner akımda sürekli bir kesinti görülmez.

Koroner damar trombüs nedeniyle tama yakın tıkanır ve ilgili miyokardı besleyen yeterli kolleteral yoksa hastada ST elevasyonlu Mİ gelişir. Trombüs tıkaçıcı değilse unstabil angina pectoris veya ST elevasyonsuz Mİ gelişir Mİ gelişiminde gün içinde farklılıklar görülür. Plak fissürü ve rüptürü sıklıkla günün erken saatlerinde görülmesinde trombosit agregasyonunun ve plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyesinde artışa bağlı azalan fibrinolitik aktivitenin rolü vardır (23)

#### **2.5.4. Vasküler Endotel ve Endotelial Disfonksiyon**

Vasküler Endotel, damar duvarındaki kontraktileti, sekretuar fonksiyonları, damar büyümesi, damar tonusu ve homeostatik mekanizmaları kontrol eden dinamik bir endokrin organ gibi görev yapmaktadır. Endotel bir birine zıt durumlar arasında dengeyi sağlamaktadır: vazokonstriksiyona karşı vazodilatasyon, antitromboza karşı fibrinoliz, oksidasyona karşı antioksidasyon ve proinflamasyona karşı anti inflamasyon vb.

Endotel vazodilatatör ve antimitojenik moleküller olan nitrik oksit (NO) ve prostosiklin (PGI<sub>2</sub>) ile vazokonstriktör ve mitojenik moleküller olan endotelin -1 ve anjiyotensin II arasında dengeyi sağlamaktadır.(24) Normal endotelin bir başka önemli fonksiyonuda antitrombotik ve fibrinolitik etkinlik göstermesidir. Antitrombin –III, doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI), doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) vasküler hemostaz üzerine etkili moleküller olup endotel disfonksiyonunda tromboza yatkınlık artmaktadır. (25)

Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde NO önemli bir rol oynamaktadır. NO vasküler tonusun düzenlenmesinden başka antiagregan ve antienflamatuar etkilerde gösterir. Trombosit agregasyonunu ve monosit adezyonunu azaltmakta ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu inhibe etmektedir.(26) Vasküler ve interselüler adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ve E-selektin gibi monosit aktivasyonu ve migrasyonu üzerinde etkili moleküllerin sentezini düzenler.

NO, antienflamatuar etkinliğini nükleer faktör kappa  $\beta$  sentezini artırmak ve birçok genin sentezini düzenleyerek sağlamaktadır.(27)

Endotelyal disfonksiyon ile aterosjenik risk faktörleri arasında kuvvetli bir ilişki vardır.

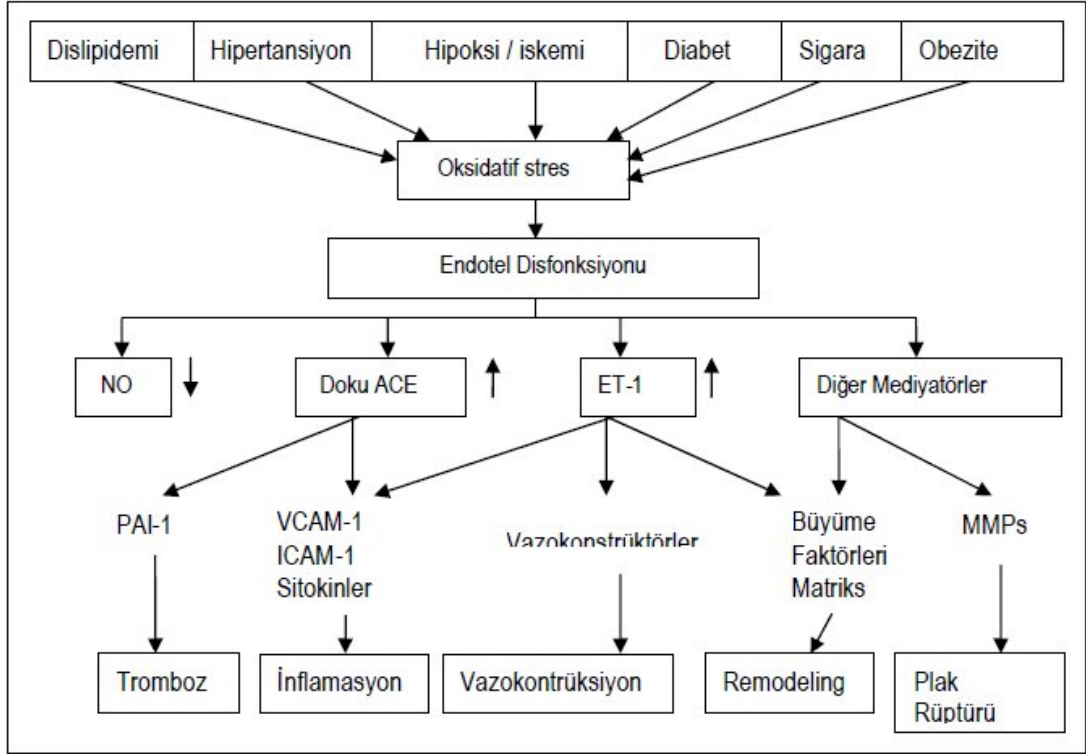
Örneğin okside LDL, endotelyal NOS ekspresyonunun down regülasyonu (28) ile reseptör aracılı NO salınımının azalması (29) ve süperoksit anyon üretiminde artış ile NO inaktivasyonuna yol açarak (30) NO aktivitesini baskılar ve endotel fonksiyonunu kuvvetli bir şekilde bozar.(31) Ayrıca endotel disfonksiyonu hiperkolestoreleminin düşürülmesiyle ortadan kalkmaktadır.(32-33)

Endotelyal disfonksiyonun anjiyografik kanıt olmadan bile aterosklerozun en önce ortaya çıkan klinik görünümünden biri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. (34-36) Endotel işlevlerindeki düzelmelerin aterosjenik risk faktör modifikasyonun en erken klinik belirleyicilerinden biri olması, normal fonksiyone bir endotelin aterosklerotik kalp hastalığının gelişim sürecinde ne kadar önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. (32)

Ludmer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, konduit damar fonksiyonlarını değerlendirmek için koroner dolaşıma (intrakoronar) asetilkolinin güvenle uygulanabileceğini ortaya koymuşlardır.(37) Bu yöntem endotel disfonksiyonun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Normal endotelde asetilkolin, nitrik oksit salınımını uyararak vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken endotel disfonksiyonu varlığında direkt olarak damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyona yol açar (38) Asetilkolin ile sağlanan vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonunun en erken bulgularından biridir. (39) Son zamanlarda yapılan çalışmalar Asetilkolinle sağlanan

vazokonstriksiyonun, kısmen endotelden salınan güçlü bir vazokonstriktör olan endoteline bağlı olabileceğini ortaya koymaktadır.(40)

**Tablo 2.2. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz patofizyolojisi (41)**



### 2.6. Akut Miyokard İnfarktüsü Fizyopatolojisinde Trombositlerin Rolü:

Trombositler, kemik iliğinin çok büyük ( $7 \pm 4.8 \mu\text{m}^3$ ), polipoid hücreleri olan megakaryositlerin oluşturduğu nükleusu bulunmayan sitoplazmik parçacıklardır. Sağlam endotel varlığında inaktif durumda olup akım halindeki kanda pasif olarak ve endotel hücreleri ile temas halinde dolaşırlar. Kemik iliğinden ayrıldıktan sonra 1/3'ü dalakta sekestere olurken geri kalan 2/3'ü 7-10 gün dolaşımda kalıp bu sürenin sonunda dalak ve doku makrofaj sistemi (Retikulo endotelial sistem /RES) tarafından yıkılırlar. Normal periferik kanda 140.000-400.000 / $\mu\text{L}$  trombosit bulunmaktadır.

Trombositlerin iki önemli özelliği vardır.

- 1) Fizyolojik koşullarda vasküler bütünlüğü sağlamak (Hemostaz)
- 2) Aterosklerotik damar hastalığında direkt olarak patolojik tromboz sürecini başlatmak ve ilerlemesini sağlamak.

Arteriyel endotel hasarlandığı zaman trombositler hasarlı endotel bölgesine temas ederek kollagen, von Willebrand faktöre (vWF) ve fibrinojene, özel reseptörleri (özellikle glikoprotein Ib) ile yapışırlar. Trombositlerin aktive olması için en önemli agonistler kollagen, tromboksan, serotonin, norepinefrin, adenosin difosfat, trombin olup bunlardan en önemlileri trombin ve kollagendir. (42) Ayrıca artmış sürtünme kuvveti (shear stres) gibi fiziksel uyarılar, örneğin ciddi koroner stenoz varlığında da trombosit aktivasyon ve agregasyonuna neden olur. Aktive olmuş trombositlerin granülleri yoğunlaşır ve bunlar çeşitli kemotaksinler, pıhtılaşma faktörleri ve vazokonstriktörler salgırlar. Bu sayede vazospazm, trombosit kümeleşmesinde artma ve trombus meydana gelir.

Trombositlerin aktivasyonu ile inaktif durumda bulunan glikoproteinin IIb/IIIa reseptörleri de yapısal değişikliğe uğrayarak bağlayıcı durumuna “ligand” geçerler. Bu reseptörler trombosit yüzeyinde en fazla bulunurlar, aktivasyonu sonucu trombositler fibrinojen ve vWF’ye bağlanırlar ve hasarlı damar duvarı bölgesinde trombosit membran yüzeyi meydana getirirler. Ayrıca vWF, trombositlerin hasarlı damar bölgesinin subendoteline bağlanabilmesi için geçerlidir. Plak rüptürü sonrası, hasarlı bölgeye trombositlerin depolanması yanında, damar endotelinin yok olması sonucu damar yüzeyinde doku faktörünün salınımı ile koagülasyon kaskad mekanizması aktive olur. En güçlü trombosit aktivatörü olan trombin meydana gelerek hızla fibrin oluşması ve polimerizasyonu gerçekleşir, fibrin varlığını trombositleri kuvvetli şekilde birbirine ve subendotelial dokuya bağlayarak trombus oluşturur. Böylece trombus yüksek intravasküler basınç ve sürtünme kuvvetine karşı dirençli hale gelir.



Trombositten trombüs oluşum aşamaları;

1. Endotel hasarı sonucu subendotelial dokulara trombositler temas edince, trombosit membran glikoprotein reseptörlerinin ekspresyonu ile adheziv proteinlere bağlanması.

2. Bu bağlanma sonucunda; trombositlerde adheziv kuvvet artması, aktivasyon, degranülasyon ve salınım artması sonucu trombosit fonksiyonlarında şiddetlenme olur.

Trombositlerden salınan ürünler; 5-hidroksi triptamin, tromboksan A<sub>2</sub>, platelet aktivasyon faktör, adenosin difosfat, platelet faktör-4, platelet aktivatör inhibitörü-1 ve transforming faktör betadır.

3. Bu son evrede stabil fibrin ağı oluşur. Vasküler yanıtı cevap olarak oluşan trombin, trombosit kümeleşmesini ve fibrin ağının oluşmasında en önemli rolü oynar, oluşan fibrin ağı trombüs formasyonunu tamamlar.

### **2.7. Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon Seçenekleri:**

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST segment elevasyonu ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu (LBBB) saptanan hastalara erken evrede koroner kan akımının yeniden sağlanması büyük önem taşımaktadır. Spontan lizis gelişiminin yetersiz olması ve geç ortaya çıktığı göz önüne alınırsa koroner kan akımını yeniden sağlayacak tedavi yöntemlerinin önemi açıkça anlaşılmaktadır. Bu yöntemler başlıca;

1-Primer perkütan koroner girişim

2-Trombolitik tedavi

3.Acil koroner arter bypass operasyonu

Semptomların ne zaman başladığı genellikle tam olarak bilinmediği için, hastaya göre semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve /veya EKG kanıtları varsa reperfüzyon tedavisi (birincil PKG) üzerinde durulması gerektiğine ilişkin genel bir görüş bulunmaktadır.

Bununla birlikte, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/ veya EKG kanıtı bulunmaması durumunda, PKG 'nin semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş hastalarda da yararlı olup olmadığı konusunda görüş birliği yoktur.

Geç spontan reperfüzyon bazı hastalarda görülmesine rağmen, miyokardiyumunun nekrozu esnasında, STEMI'li hastaların çoğunda persistan trombotik oklüzyon vardır.(43)

Zamanında yapılan reperfüzyon tedavisi, miyokardın tehlike altındaki kısmında oksijen arz ve talep arasındaki dengeyi sağlamaktadır. (43) Fibrinolitik tedavi başlandığında, miyokardiyal korunan alan miktarı koroner oklüzyonun başlangıcından sonra reperfüzyon uygulanma hızı ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki reperfüzyon, perkütan koroner müdahale ile sağlandığında (stent yerleştirilmesi) miyokardiyal kurtulmanın miktarı fibrinolitik tedaviye göre daha az zamana bağlıdır. (44) Miyokardiyal kurtulma üzerinde zamana bağlı etkinin altında yatan mekanizmalar belli değildir. Muhtemelen zamanın ilerlemesiyle koroner trombusün olgunlaşarak fibrinolitik ilaçların etkinliğinin azalması, buna karşılık PKG ile arteriyal infarktta antegrad akımın daha iyi sağlanması olabilir.(44) Şikayetlerin başlamasından perkütan koroner müdahaleye kadar geçen her 30 dakikalık geçikme için, 1 yıllık rölatif riskte % 8 'lik artış vardır (45) STEMI da PKG girişim için endikasyonlar tablo 2.3' te gösterilmiştir (46).

**Tablo 2.3. STEMI' da PKG**

<p>Primer PKG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— İlk tıbbi temastan sonra deneyimli bir ekip tarafından mümkün olduğunca çabuk uygulanması durumunda tercih edilen tedavidir</li> <li>— İlk tıbbi temastan balon anjiyoplastiye kadar geçen süre bütün olgularda 2 saatten az, büyük bir enfarkt ile erken (örn. &lt;2 saat) başvuran kanama riski düşük hastalarda ise 90 dakikadan az olmalıdır</li> <li>— Şoktaki hastalarda ve fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonları bulunanlarda gecikme süresi ne olursa olsun PKG endikedir.</li> </ul>	Sınıf I
<p>Kurtarıcı PKG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Fibrinolizin başarısız olduğu büyük enfarkt bulunan hastalarda başlangıcı izleyen 12 saat içinde yapılırsa</li> </ul>	Sınıf IIa

### 2.7.1. Perkütan Koroner Girişimler

STEMI ' yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılır;

a) Primer PKG (Birincil)

b) Farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış)

c) Farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan kurtarıcı PKG

Primer PKG işlemi, hastaneye başvurudan sonraki ilk 90 dakika içerisinde uygulanabilecek ise yapılmalı, daha fazla bir gecikme ihtimali var ise trombolitik tedavi tercih edilmelidir. Trombolitik tedavi sonrası kısa dönem damar açıklık oranı % 54–81 iken, TIMI 3 akım % 29–54 olguda sağlanmıştır. Primer PKG ile olguların % 95-99'unda kısa dönem damar açıklığı % 95 olmuştur (47). Trombolitik tedaviden sonra erken yeniden tıkanma % 5–10 sıklıkta gözlenirken, geç tıkanma % 30 olarak bulunmuştur (47). Ayrıca primer PKG sonrası yeniden tıkanma oranları, heparin, klopidoğrel ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü verilerek azaltılabilir.

Ağrısının ilk 3 saatinde akut STEMI ile başvuran hastalarda trombolitik tedavi verilen ve primer PKG yapılanlar arasında mortalite benzerdir. (Fibrinolitik %7.4,Primer PKG %7.3);

3 saatten geç gelen hastalarda primer PKG trombolitik tedaviden belirgin olarak üstündür. (fibrinolitik %15.3, PKG %6) (48)

Primer PKG'in trombolitik tedaviye tercih edilmesini gerektiren durumlar ise şunlardır; trombolitik tedavi için uygun olmayan hastalar, trombolitik tedavi almasında sakınca olmayan ancak yüksek risk taşıyan hastalar (anterior Mİ, ileri yaş, taşikardi, hipotansiyon, kalp yetmezliği) ve kardiyojenik şoklu hastalar.

#### **2.7.1.1. Primer PKG**

Primer PKG daha öncesinde ya da eş zamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve / veya stent uygulanması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanması durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. PKG uygulama sayısının yüksek olduğu merkezlerde primer PKG uygulanan hastalar arasında mortalite daha düşük olduğu gözlenmektedir. (49-50) Primer PKG, koroner arter açıklığının sağlanmasında ve sürdürülmesinde etkili bir yöntem olup fibrinolitik tedaviye göre daha az kanama riski taşımaktadır. Aynı zamanda deneyimli merkezlerde primer PKG yapılan hastalarda damar açıklığının daha iyi yeniden tıkanma riski daha düşük, rezidüel sol ventrikül fonksiyonlarının (LVEF) daha iyi ve klinik sonuçlarının daha olumlu olduğu gösterilmiştir.(51) STEMI ile başvuran ve primer PKG yapılan hastalarda rutin olarak koroner stent uygulaması hedef damar revaskülarizasyonunu azaltmaktadır, ancak primer anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden infarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır. (52-53) STEMI ile başvuran ve primer PKG sırasında ilaç kaplı stent (İKS) takılan hastaların orta vadede takip edildiği birkaç klinik çalışmada çıplak metal stentlerle (ÇMS) karşılaştırıldığı zaman daha az yeniden girişim riski olduğu, ancak stent tromboz riski ve yineleyen miyokard infarktüsü ve ölüm üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. (54-56)

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda mortalite ve morbidite, fibrinolitik tedaviye uygun olan hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarda primer PKG uygulanabilir (57) Şoktaki hastalarda da tercih edilen yöntem primer PKG'dir. (58) Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında, akut müdahale anında sadece infarktın sorumlu artere müdahale edilmesi önerilir.

### **2.7.1.2. Kolaylaştırılmış PKG**

Planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek için PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanabilir. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörüyle yarım doz litik tedavi ve tek başına test edilmiş olup glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiş olup bu ilaçlarla klinik yarar gösterilememiştir. (59-62) Bu çalışmalarda damar açıklık oranları daha yüksek olmakla beraber, mortalite açısından yarar gösterilememiş olup kanama komplikasyonlarının arttığı gösterilmiştir.

### **2.7.1.3. Kurtarıcı PKG**

Fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemlerle tesbit edilmesi zordur, ancak fibrinolitik tedavinin başlamasından 60-90 dakika sonra ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST-segmentteki gerilemenin %50'nin altında olması temel alınmaktadır. 407 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada, başarısız fibrinolitik sonrası kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağ kalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. (62) Kurtarıcı PKG, koruyucu yaklaşımla karşılaştırıldığında kalp yetersizliği ve yeniden infarktüs oranlarında anlamlı azalma sağlamakla beraber, İnme riskinde ve kanama komplikasyonlarında artış gözlenmektedir. (64)

ST segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz (< %50) olduğu ve öncesinde fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda, büyük infarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa ve bu işlemi kabul edilebilir bir gecikmeyle (semptomların başlamasından 12 saat içerisinde) kurtarıcı PKG uygulanabilir.

### 2.7.2. Fibrinolitik Tedavi

Trombolitik ilaçlar kanın fibrinolitik sisteminin inaktif proenzimi plazminojeni proteolitik enzim plazmine çevirirler. Plazmin ise trombüsdeki fibrinojen ve/veya fibrini parçalayarak pıhtıyı eritir. Trombolitikler arasında en sık kullanılanları streptokinaz ve t-PA'dır. Trombolitikler genel olarak fibrine spesifik olanlar ve fibrine spesifik olmayanlar diye sınıflandırılabilir. Streptokinaz (1. kuşak) gibi fibrine spesifik olmayanlar, hem dolaşımdaki hem de pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine çevirerek yalnız pıhtıdaki fibrini eritmekle kalmaz sistemik fibrinolyze ve fibrinojenolyze yol açarlar. t-PA (2. kuşak) gibi fibrin spesifik ajanlar ise pıhtı yüzeyindeki fibrini eritirler. Üçüncü kuşak olarak gruplandırılan, halen kullanılmakta ve araştırma aşamasında olan birçok trombolitik ilaç bulunmaktadır.

AMI'de trombolitik tedaviyle infarkt arter açıklığı, infarkt boyutunda küçülme, sol ventrikül fonksiyonlarının korunması ve mortalitede azalma görülmüştür. Trombolitik tedavinin yararı kardiyojenik şok dışındaki bütün alt gruplarda gösterilmiştir. Kardiyojenik şokta hipotansiyon nedeni ile koroner perfüzyon yetersizliği ile bu sonuç açıklanabilir. En büyük yarar dal bloklü, diyabetik ve anterior MI'lı hastalarda ortaya çıkarken; 75 yaş üzerindeki hastalarda ve inferior MI'lı hastalarda daha azdır.(65)

Primer PKG için imkânların her zaman yeterli olmadığı göz önüne alınırsa farmakolojik trombolizisin kolay ulaşılabilmesi ve hastaya hızla kısa zamanda geç-gündüz demeden kolayca uygulanabilir olması bu tedavinin üstün tarafı olup halen en fazla kullanılan reperfüzyon tedavisidir.

Fibrinolitik tedavinin yararı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (65) İlk 6 saatte trombolitik ilaç alan her 1000 hasta tedavi edildiğinde 30 ölümün önlendiği, 6-12'ci saatlerde verildiğinde ise her 1000 hasta tedavi edildiğinde 20 hastanın ölümünün önlendiği ortaya konmuştur. Trombolitik tedavide hedefimiz hasta ambulansdan geldikten 30 dk içerisinde (kapı-igne süresi) trombolitik tedavinin başlanması olmalıdır.

### 2.7.3. Koroner Arter Bypass Cerrahisi

Akut miyokard infarktüsüyle başvuran hastalarda KABG gereksinimi olan hasta sayısı sınırlıdır, ancak başarısız PKG, PKG ile giderilemeyecek koroner tıkanma, PKG sonrasında tedaviye dirençli semptomlar yada kardiyojenik şok bulunan hastalarda yada ventrikül rüptürü, akut ciddi mitral yetmezliği yada ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyon gelişmesi durumunda KABG uygulanması gerekli olabilir.(66-67)

### 2.8. Akut Miyokard İnfarktüsünde Doku Perfüzyonu ve TIMI Akımı

İnfarkt ile ilişkili epikardiyal arterde akımı normal hale getirmek için yoğun çabaya rağmen STEMI'lı hastalarda asıl amaç infarkt bölgesindeki miyokard perfüzyonunu sağlamaktır. İnfarkt ile ilişkili arterdeki oklüzyon akım yeterince düzeltilmez ise miyokardiyal perfüzyon sağlanamaz. Miyokardiyal perfüzyonun normalleşmesindeki iki büyük engel mikrovasküler hasar ve reperfüzyon hasarıdır.(68) İnfarkt ile ilişkili arter yatağındaki distal mikrovasküler obstrüksiyon trombosit mikroembolisi ve trombüsten kaynaklanır. Trombosit agregatlarının mikroembolizasyonu, aşırı güçlü trombosit agonistleri ve fibrinoliz nedeniyle pıhtıya bağlı trombinin ortaya çıkmasıyla alevlenir. Mikrovasküler spazm, aktif trombositlerden kaynaklanan serotonin ve tromboksan A2 nedeniyle oluşur.

Reperfüzyon hasarı hücrel ödem, serbest radikal formasyonu ve kalsiyum aşırı yükü ile sonuçlanır. Ayrıca sitokin aktivasyonu, nötrofil toplanması ve enflamatuar mediatörlerde doku hasarına neden olur.

Yeterli miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için birkaç teknik kullanılabilir. EKG'deki ST segment rezolüsyonu STEMI'li hastalarda sonucun güçlü bir göstergesidir. Anjiyografik olarak başarılı bir primer PKG'dan sonra erken ST rezolüsyonunun olmaması durumunda, muhtemelen infarkt bölgesindeki mikrovasküler hasardan dolayı sol ventriküler disfonksiyon ve ölüm riski artmıştır. TIMI 3 akımın olması durumunda bile yetersiz miyokardiyal perfüzyon olabilir.(69-70) Miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmek için klinikte kullanılan diğer yöntemler ise; TIMI akım skoru, TIMI kare sayısı, Intrakoroner doppler guide wire, MRG, PET, miyokardiyal kontrast ekokardiyografidir.(68)

GUSTO-1 (71) çalışması ile infarktüs ile ilgili arter açıklığına bağlı yararın erken dönem yanısıra zamandan bağımsız olarak geç dönemde de devam etmesi (açık arter hipotezi) inandırıcı bir şekilde ortaya konulmuştur. GUSTO-1 çalışmasında trombolitik tedavi ile 90. dakikadaki arter açıklığı TIMI akım skorlamasına göre değerlendirildiğinde, 30 günlük mortalite TIMI grade 0-1 akım olanlarda %8,6 iken, TIMI grade 3 akım olanlarda %4 olarak bulunmuştur (72)Tablo 2.4'te TIMI koroner akım sınıflandırılması gösterilmiştir.

**Tablo 2,4. TIMI Koroner Akım Sınıflaması. (73-74)**

TIMI 0	Darlığın ötesine kontrast geçişi yok.
TIMI 1	Darlık ötesine kontrast madde geçişi var ancak distal yatak tam olarak dolmuyor.
TIMI 2	Kontrast madde distal yatağı dolduruyor ancak, kontrast maddenin doluşu yada koroner yataktan yıkınışı normale göre daha yavaş.
TIMI 3	Kontrast madde distal yatağı dolduruyor, distal yatağın dolum ve yıkınma hızı normal arterler ile aynı

### 2.9. No-Reflow Fenomeni

Akut Koroner sendromlara (AKS) invazif girişimlerin giderek artması birlikte yeni sorunlar ortaya çıkarmıştır. AMİ'de invazif girişim öncesinde hastaların hazırlanması ve tedavilerinin başlanması girişim sırasında ve sonrasındaki komplikasyonları azaltmaktadır.

İnfarktüs bölgesinin birkaç saat içinde reperfüzyonu ve koroner akımın tekrar sağlanması her zaman tehdit altındaki miyokard bölgesinde doku düzeyinde iyi reperfüzyon sağlandığı anlamına gelmez. Koroner arterde ileri doğru akım sağlanmasına rağmen miyokardiyal dokusunda yeterli perfüzyon sağlanamaması durumuna “no-reflow ” denir.(75) Anjiyografik olarak disseksiyon, trombüs, spazm veya yüksek dereceli darlık olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI 0-1) “no-reflow “ olarak kabul edilir.

STEMİ ile başvuran ve reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların %10-40'ında “no-reflow” kanıtları saptanabilir.(76-79)



No-Reflow fenomeni ilk kez 1974 yılında Kloner ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tam olarak mekanizması bilinmemekle beraber mikrovasküler embolizasyon, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler hasar, endotel işlev bozukluğu, enflomasyon ve miyokardiyal ödem sonucunda oluşabilir. (80-81) Primer PKG sırasında yada sonrasında intrakoroner olarak adenozin, verapamil, nikorandil, papaverin ve nitroprusid gibi vazodilatatörlerin uygulanması sonrasında infarkt ile ilişkili arterde kan akışının ve miyokard perfüzyonunun düzeldiği ve/veya infarktın boyutunun küçüldüğü gösterilmiştir ancak bu konuyu araştıran randomize büyük çalışmalar bulunmamaktadır. (82-83) GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri absiksimab ile doku perfüzyonunun da düzelme olduğu belirlenmiş olup primer PKG yapılan hastalarda 12-24 saat infüzyonu (sınıf IIa / kanıt düzeyi B) önerilmektedir.(84-85)

TAPAS çalışmasında, Primer PKG öncesi yapılan trombüs aspirasyonunun doku perfüzyonunu ve bir yıllık sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.(86-87) Bu çalışmanın ışığında, birincil PKG yapılan hastalarda trombüs aspirasyonu sınıf IIb (kanıt düzeyi B) düzeyinde önerilmiştir.

Primer PKG sırasında No-Reflow fenomeni gelişmesi durumunda endikasyonlar tabloda 2.5'te gösterilmiştir.(88)

**Tablo 2.5. No-Reflowun Önlenmesine Yönelik Tavsiyeler**

<b>Tavsiyeler</b>	<b>Sınıf</b>	<b>Düzy</b>
<b>Önleme</b>		
Trombüs aspirasyonu	IIa	B
Absiksimab, bolus olarak 0.25 mg/kg ve 12-24 saat boyunca infüzyon olarak 0.125 µg/kg/dak.	IIa	B
<b>Tedavi</b>		
Adenozin: PKG sırasında ve sonrasında üç saatte i.v yoldan 70 µg/kg/dak.	IIb	B
Adenozin: PKG sırasında intrakoronar bolus olarak 30-60 µg	IIb	C
Verapamil: PKG sırasında intrakoronar bolus olarak 0.5-1 mg	IIb	C

**2.10. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) :**

Tüm vasküler olaylarda olduğu gibi akut koroner sendromun tüm tiplerinde trombositler önemli rol oynarlar.(89) OTH yüksekliği daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir; bu da MI için bir risk faktörü olabilir.(90) Trombosit hacmi ne kadar büyükse trombositler hemostatik olarak o kadar aktiftir.(91) Ayrıca hacmi artmış trombositler; daha yoğun granül içerip, kollajen ile daha çabuk aktive olup, daha fazla tromboksan A2 üreten, daha fazla serotonin ve beta-tromboglobulin salgılayan ve daha fazla GP Ib ve GPIIb-GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesine sahiptirler, dolayısı ile trombositlerin hem subendotelial dokuya hem de biri birilerine bağlanma kapasitesi artmıştır (92–96).

Koronar arter hastalığı için risk faktörü olan bireylerde, sağlıklı bireylere karşılaştırıldığında OTH 'nin arttığı saptanmıştır.(97–101) Pizzulli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kararsız anjina pektorisli hastalarda kararlı anjina pektorisli hastalarla karşılaştırıldığında OTH'nin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.(102)

Yang ve arkadaşları kararlı anjina pektorisli ve kararsız anjina pektorisli hastalarda yaptıkları elektif PTCA sonrasında periprocedürel OTH 'i ile 6. aylık dönemdeki restenoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve OTH'i yüksek olan grupta restenoz daha fazla görmüşler. (103)

Gebelerde artan OTH'i 4,6 hafta önceden preeklampsi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır.(104) DM'li hastalarda da OTH'nin arttığı gösterilmiştir. (105-108/ 99).Ayrıca DM hastalarda HbA1c değeriylede ( $HbA1c \leq \%7 / > \%7$ ) OTH'nin arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.(107) Muskarini ve arkadaşları seçilmemiş yaşlı popülasyonda artan OTH'nin ( $\geq 8.4$  fL) kan glukozu, vücut yağı ve iskemik EKG değişiklikleriyle bağımsız ilişkisi olduğunu saptamışlardır. (109)

Obezlerde, obez olmayan kontrol grubuyla yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksiyle OTH'nin korele olduğu ve kilo verilmesiyle trombosit hacminin azaldığı gösterilmiştir. Trombosit sayısında obez ve obez olmayanlarda önemli farklılık saptanmamış. (110)

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran, 2009 Ocak - 2009 Aralık tarihleri arasında acil serviste akut ST elevasyonlu MI tanısı konup; primer perkütan koroner girişim işlemi hakkında bilgi verilen ve ağrısının ilk 12. saatinde olup trombolitik tedavi verilmeyen toplam 126 hasta kateter laboratuvarına alındı. Tüm hasta ve hasta yakınlarına reperfüzyon tedavileri konusunda ayrıntılı bilgi verilip primer PKG'i kabul ettiklerine dair onam belgeleri alındı. İşlem öncesi hedef lezyon kılavuz tel ile geçilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alınarak vakit kaybedilmeden trombolitik tedavi açısından değerlendirildi.

Hastalara AMİ tanısı şu kriterlerden en az ikisinin varlığı halinde konuldu:

(1)- 2 ardışık derivasyonda J noktasında yeni ST elevasyonu:V2-V3 için erkeklerde cut-off değeri

$\geq 0,2$  mV, kadınlarda  $\geq 0,15$  mV ve/veya diğer derivasyonlarda  $\geq 0,1$  mV

(2)- Kardiyak troponin ve/veya CK-MB enzim düzeyinin yükselmesi

(3)- Anginal tipte göğüs ağrısının olması ve 30 dakikadan fazla devam etmesi.

Tüm hastalara acil serviste 300 mg enterik kaplı olmayan Aspirin çiğnetildi. PKG öncesi heparin 100 u/ kg bolus intra arteriyal olarak yapıldı. Koroner anjiyografi laboratuvarında işlem öncesi 450 mg klopidogrel oral verildikten sonra deneyimli kardiyologlar (yılda >75'den fazla PTKA yapmış olan) ve uygun sağlık ekibiyle ortalama kapı-balon/stent zamanı  $45 \pm 10$  dakika olacak şekilde PKG işlemi gerçekleştirildi. PKG sonrası hastalara 100 mg Aspirin, 75 mg klopidogrel, tirofiban ve DMAH (0.01/kg) başlandı. Ayrıca hastaların hemodinamik durumlarına göre standart akut koroner sendrom tedavisi başlandı.(Beta- bloker, ACE inhibitörü, nitrat ve statin)

Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın yaşları, cinsiyetleri, kullandıkları ilaçları, risk faktörleri, sistemik hastalıkları ve daha öncesine ait herhangi bir hematolojik

hastalık öyküsü detaylı bir biçimde sorgulandı. Hastaların risk faktörleri ayrıntılı biçimde sorgulandı.

Hastaların acil servise başvuru sırasında kardiyak enzim dahil tam biyokimya, Hemogram, PT ve aPTT ve hepatit markırları çalışıldı. Hastaların acil servise başvuru saat'i kaydedildi ve başvuru anındaki trombosit sayısı ve hacmi ile hastaların kısa dönem hastane içi mortalitesi arasındaki ilişki araştırıldı.

### **3.2. Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişim**

Hastaların tüm Koroner Anjiyografileri öncelikle sağ taraf femoral yol olmak üzere standart Judkins tekniği ile girişim yapılarak infarktla ilgili arter ve hedef lezyon görüntülendi. İşlem esnasında non-iyonik kontrast madde (iomeprol) kullanıldı. Anjiyografik görüntülerin kaydedilmesinde ve kare sayılarının hesaplanmasında 15 kare/sn hızda kayıt yapan "Philips Allura Xper FD 10 " marka cihaz kullanıldı. Görüntüler DVD'ye kaydedildi. Görsel/ Kantitatif koroner anjiyografi (QCA) yapılarak damar çapı uygun olan hastalarda lezyon kılavuz tel ile geçildikten sonra balon ve/veya stent işlemi uygulandı. Hastaların tümüne stent tipi olarak balon üzerinde hazır yerleşik şekilde üretilmiş ÇMS kullanıldı

#### **Dışlama Kriterleri:**

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışmaya alınmadılar:

1. EKG'sinde AMİ dışında ST elevasyonu nedeni düşünülen veya ST depresyonu olan hastalar,
2. Trombolitik tedavi başlanmış olan hastalar,
3. Kılavuz tel ile lezyon ötesine geçilemeyen hastalar,
4. Koroner arter bypass operasyonu geçirmiş olan hastalar.
- 5.OTH etkileyen hastalıkların olması[OTH referans aralığı (7,1–11,1fL) dışındaki hastalıklar, enflamatuvar barsak hastalıkları]
6. Perkütan girişimi kabul etmeyen hastalar
7. Acil bypass gereksinimi
8. Anemi (Hb<12g/dl kadınlarda, <13g/dl erkeklerde)

9.Kronik böbrek yetersizliği hastaları

10.Kronik karaciğer yetersizliği hastaları

11.Kemoterapi alan hastalar

**Ortalama Trombosit Hacmi (OTH):**

Acil servise göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran hastaların rutin kanları antekübital venden standart dipotasyum ethylenediamine tetraasetik asitli (EDTA) tüplere alındı, örnekler oda sıcaklığında bekletilip yarım saat içinde “BECKMAN COULTER GEN S SYSTEM Hematolojik Analizatör” (BECKMAN COULTER) cihazında çalışıldı.

**Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 14,0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Mann –Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler tablolarda aritmetik ortalama  $\pm$  Standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesinde student T testi, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 126 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşı 28 ile 88 arasında değişmekte olup, hastaların ortalama yaşı  $58.90 \pm 12.99$  yıl olarak saptandı. Hastaların 23 tanesi (%18,3) kadın, 103 tanesi (%81,7) erkekti. Tablo 4.1 de çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Ex olan hastalardan 12 tanesi erkek (%92,3), 1 tanesi kadındı. (% 7,69) Yaşayan grupta ise 91 erkek (%80,5), 22 kadın bulunmaktaydı.(%19,4)

**Tablo 4.1 Hastaların Demografik Özellikleri**

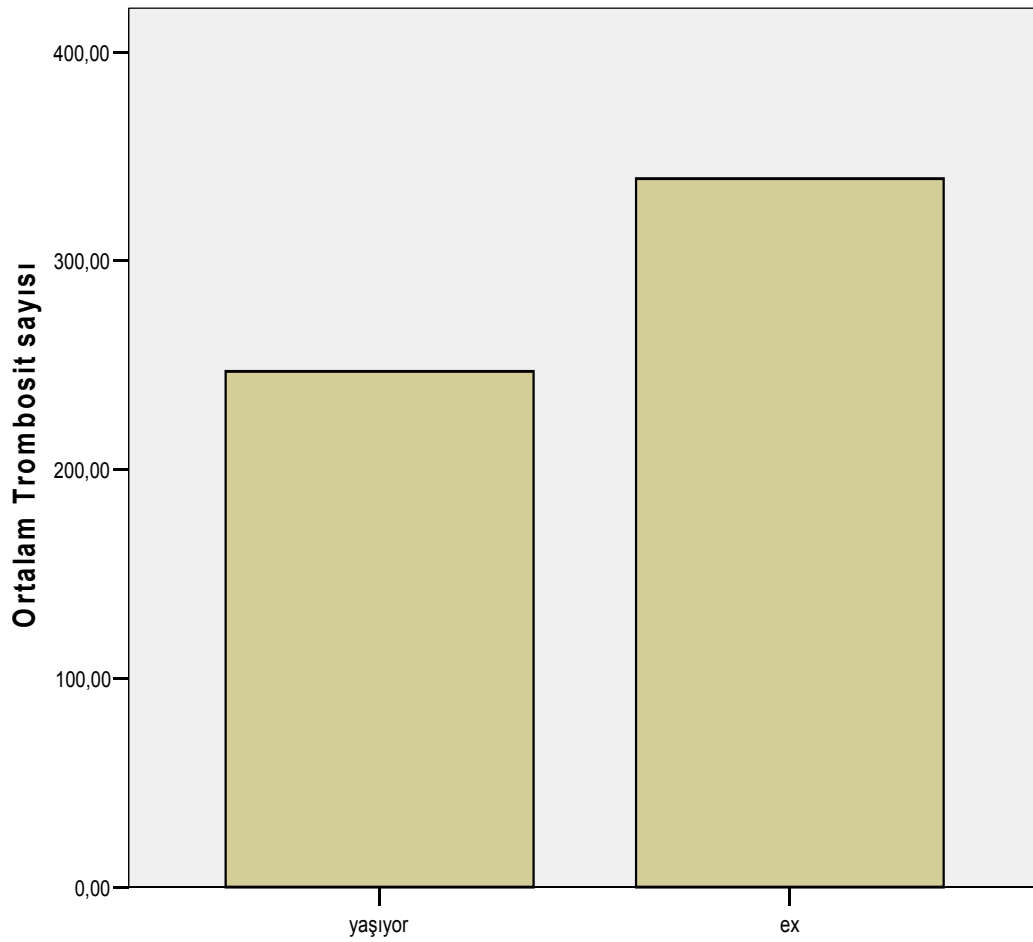
	Yaşayan Hasta n=113	Ex olan Hasta n=13	P değeri
Yaş ( yıl)	58±12.40	63± 17.40	P=0.231
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	22/91	1/12	P=0.185
Sistolik Kan Basıncı mmhg	115.53±15.40	94.08±31.52	P=0.01
Diyastolik Kan Basıncı mmhg	73.33±10.45	60±23.26	P=0.03
Hipertansiyon %	27.4	30	P= 0.754
Hiperlipidemi %	10.6	0	P=0.358
Diabetes Mellitus %	17.6	23	P=0.704
Aile Öyküsü %	8.8	7.6	P=0,99
Sigara kullanımı %	35.3	38	P=0.064
LVEF %	44.46±9	35.11±8.0	P=0.03
Levosimendan Kullanımı %	1.7	23	P=0.008
Tirofiban Kullanımı%	53.9	15.3	P=0.019
Primer PKG saati	4.41±2.51	5.61±3.40	P=0.126
TIMI 3 akım yok %	23	69.2	P=0.03

Her iki grup arasında OTH leri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0.428) Trombosit sayıları ex olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.(p=0.002) Tablo 4.2’de OTH ve trombosit sayısının yaşayan ve ex olan hastalardaki karşılaştırılması özetlenmiştir.

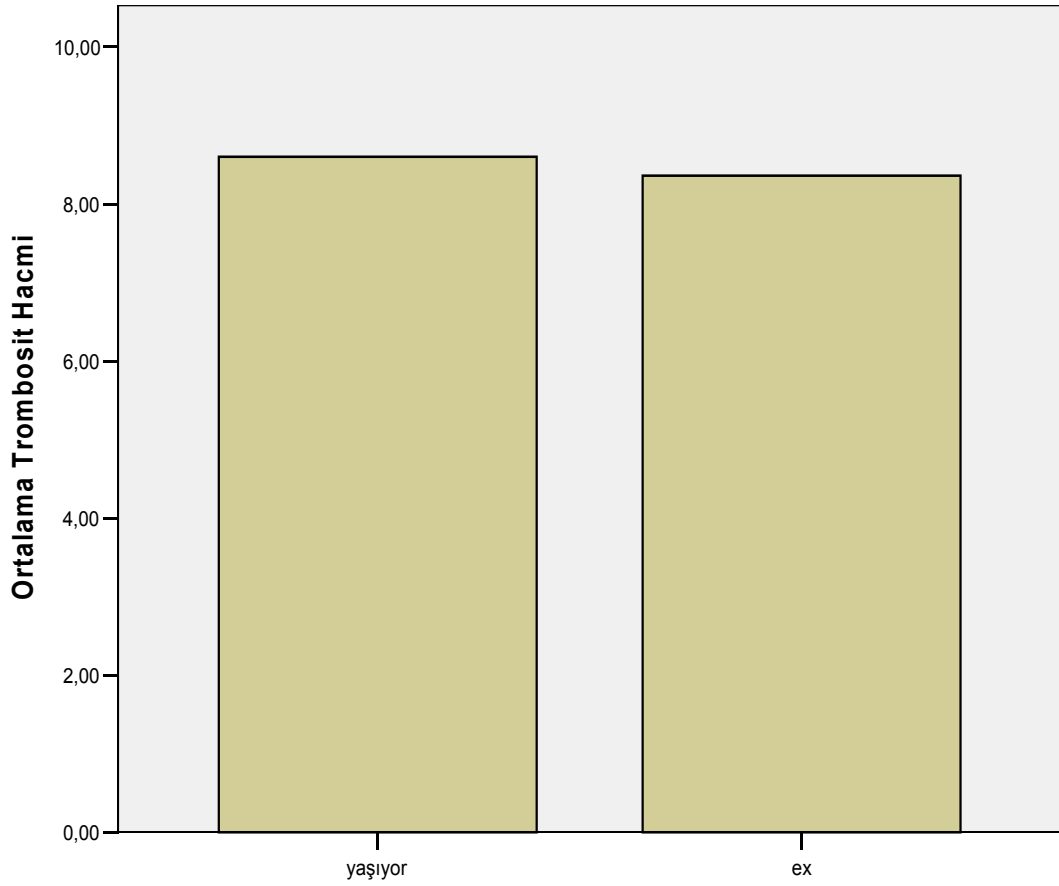
**Tablo: 4.2 Yaşayan ve Ex Olan Hastalarda OTH ve Trombosit Sayısının**

Prognoz	Yaşayan n=113	Ex Olan n=13	P değeri
Trombosit Sayısı ( $10^3 / \mu\text{L}$ )	247.07±60.46	339.30±97.83	P= 0.002
OTH ( fL)	8.60±0.08	8.36±0.78	p=0.428

Grafik 1 ve 2 de trombosit sayısı ve OTH'nin yaşayan ve ex olan hastalardaki durumu gösterilmiştir.

**Grafik1 : Prognosa göre bireylerin Trombosit sayılarının dağılımı**

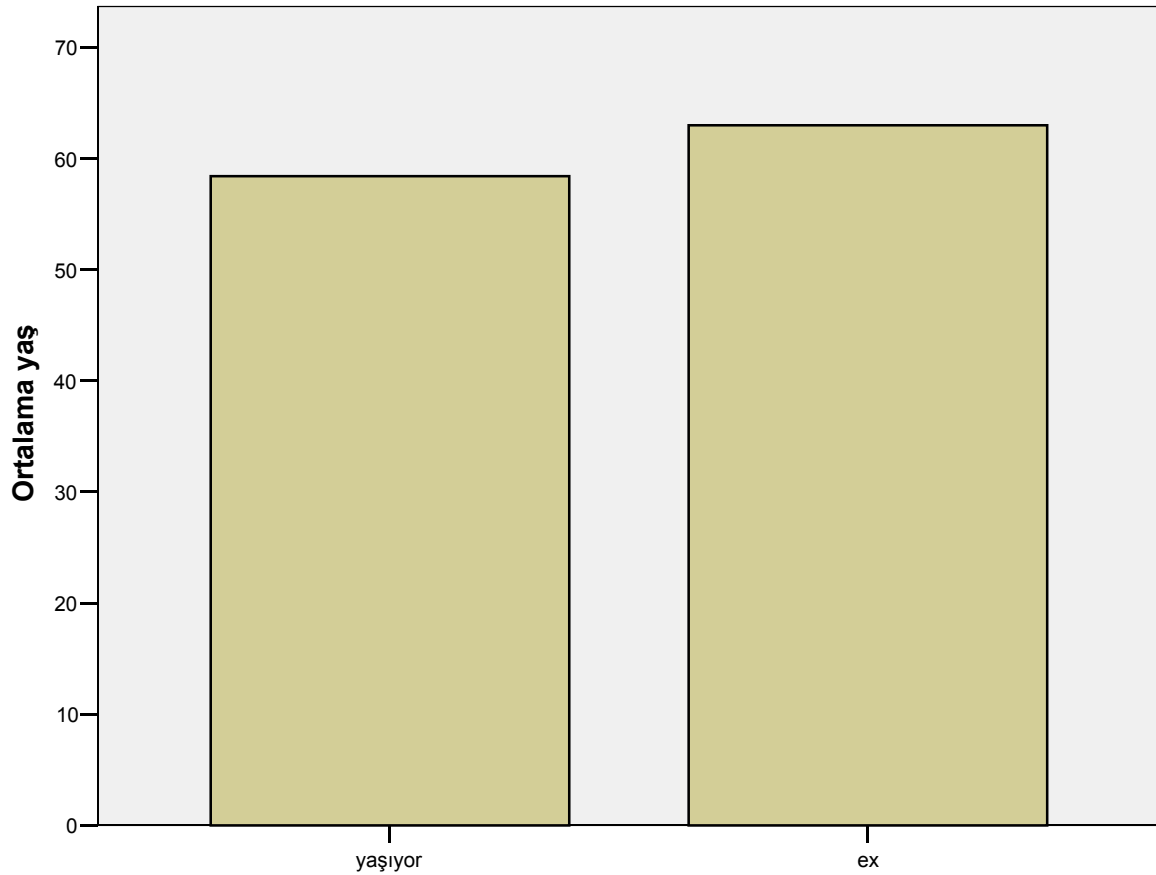




**Grafik2 :Prognosa göre bireylerin ortalama trombosit hacimlerinin dağılımı**

**Grafik 2: Prognosa göre bireylerin OTH değerlerinin dağılımı**

Çalışmaya alınan 126 hastadan 13 tanesi ex oldu (%10.31).Yaşayan hastaların yaş ortalaması ( $58 \pm 12.40$ ) idi. Ex olan hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksekti. ( $63 \pm 17.40$ ) Grafik 3'te yaşayan ve ex olan hastaların yaş ortalaması dağılımı gösterilmiştir.



### Grafik 3: Prognosa göre bireylerin yaş değerlerinin dağılımı

DM mevcutiyeti açısından ex olan hasta grubunda 3 tane (%23), yaşayan hastalarda ise 20 tane DM vardı (%17,6) Yaşayan ve ex olan hastalar arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi.( $p=0.704$ )

Sigara kullanımı açısından ex olan grupta 5 hastada (%38), yaşayan grupta 40 hastada (%35.3) mevcuttu. ( $p= 0.064$ )

HT açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi ( $p=0.754$ )

HL açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi ( $p=0.358$ )Ex olan hastalardan 5 tanesinin lipit paneli mevcut olup geri kalan 8 hastanın lipit düzeyine bakılamamıştır.

AÖ açısından ex olan hastalarda 1 hastada (%7,6), yaşayanlarda ise 10 hastada mevcuttu.(% 8,8) İki grup açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi. (p=0,99)

Primer PKG için hastaların işleme alınma saati açısından ex olan hasta grubu ortalama  $5.61 \pm 3.40$  saat, yaşayan hastalar ise  $4.41 \pm 2.51$  saattir. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,126)

Ex olan hastaların acil servise başvuru anındaki sistolik kan basıncı  $94.08 \pm 31.52$  mmhg iken, yaşayan hasta grubunda sistolik kan basıncı  $115.53 \pm 15.40$  mmhg (p=0.01), ex olan grupta diyastolik kan basıncı  $60 \pm 23.26$  mm hg iken, yaşayan hasta grubunda diyastolik basınçları  $73.33 \pm 10.45$  mmhg (p=0.03) olup 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Ex olan hastalardan 4'ünün EKO'su yoktu, geri kalan hastaların LVEF ortalaması yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu (%35.11± 8.0) yaşayan hastaların LVEF ortalaması (%44,46±9.0) (p= 0.03).

Ex olan hastaların işlem yapılan damarları ise sırasıyla LAD 8, Cx 4 ve RCA 1 idi.Yaşayan grupta ise LAD 57, Cx 35 ve RCA 17 idi.

Levosimendan kullanımı açısından ex olan 3 hastaya (%23),yaşayan grupta ise 2 hastaya (%1.7) uygulandı .(p=0.008)

TIMI 3 akımı var yada yok açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi. Ex olan hasta grubunda 9 hastada (%69.2), yaşayan hasta grubunda ise 26 hastada (%23) TIMI 3 akım gözlenmedi. (p=0.03)

Glp Iib/IIIa kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmiş olup yaşayan hastalardan 61 tanesine (%53.9), ex olan hastalardan 2 tanesine verilmiştir. (%15.3) (p=0.019)

## 5. TARTIŞMA

Akut STEMI tedavisinde en önemli strateji tıkalı damarın bir an önce açılarak risk altındaki miyokardın canlılığının ve fonksiyonunun korunmasıdır. 1980'lerde fibrinolitik ilaçlarla sağlanan açık mortalite yararlarıyla başlayan reperfüzyon tedavi sürecinde hastaların ancak %50-60'ında (111) tam perfüzyon sağlanmaktadır. Gerek antitrombosit ilaçlarda, gerekse PKG yapan merkezlerin ve teknolojiadaki gelişmelerle beraber reperfüzyon tedavisi başka bir boyut kazanmıştır.

Akut STEMI tedavisinde günümüzdeki güncel kılavuzlar hangi reperfüzyon yönteminin seçileceğinden daha çok, daha önemli olarak gördüğü reperfüzyon zamanına odaklanmaktadır. Buna göre, en iyi reperfüzyon tedavisi en çabuk yapılandır. Yeni kılavuzlar reperfüzyon stratejisi seçilirken ağrı başlangıcının ikinci saatinin belirleyici olması gerektiğini önermişlerdir, ilk tıpsal temasla ağrısının ilk 2 saati içerisinde başvuran hastalarda en önemli strateji olarak yeterli donanım beceriye sahip merkezlerde Primer PKG ile infarktten sorumlu damarın açılmasını önermektedirler.(Sınıf 1 / Kanıt Düzeyi A)

Akut koroner sendrom patogenezinin ana basamağı plak kopmasının ardından trombositlerin agregasyonu, subendotelyal kolajene adezyonu ve aktivasyonudur. Aktive trombositlerden salınan mediyatörler sürecin devamını sağlamaktadır.(112-114) Büyük trombositlerin daha yoğun, daha reaktif ve daha fazla trombojenik maddeler üretebildikleri, daha çabuk agregate oldukları bilinmektedir. Daha fazla sayıda yoğun granüller içeren büyük trombositler nedeni ile bir trombosit hacim ölçüsü belirteci olan ortalama trombosit hacmi (OTH) değeri ile anjiyografik restenoz gelişim riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.(115-117) Daha önce yapılan çalışmalarda OTH yüksekliğinin daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterdiği için Mİ için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir.(90)

AMİ ile başvuran hastalarda Huczek ve ark.(118) yaptığı bir çalışmada, reperfüzyonu sağlamak için primer PKG uygulanmış hastalarda altı aylık takip süresince OTH  $\geq 10,3$  olan hastalarda mortaliteyi daha yüksek bulmuşlardır. Martin ve ark. (119) AMİ geçiren ve yüksek OTH sahip olan hastaların iki yıllık

takiplerinde, OTH yüksek olan grupta reinfarktüs ve ölüm gibi kötü klinik sonuçlar ile birlikte olduğunu gösterdiler.

Biz çalışmamızda akut STEMI ile başvuran ve ağrısının ilk 12 saatinde olan ve primer PKG yapılmasını kabul eden hastalarda OTH ile kısa dönem hastane içi mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdık. Yaşayan ve ex olan hastaların OTH'lerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Ex olan hasta grubunda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde trombosit sayısının fazla olduğunu saptadık.

Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda AMİ hastalarda UAP/SAP'li hastalarla karşılaştırıldığı zaman OTH'nin daha fazla olduğu saptanmıştır.(120-133) Literatürde AMİ hastalarla OTH nin artmadığı bizim çalışmamızla benzer sonuçta çalışmada mevcuttur. (134) Literatürdeki çoğu çalışmayla bizim çalışma arasında farklı sonucu açıklayacak yeterli argüman yoktur, çalışmamızdaki ex olan hasta sayısının yaşayan hastalara göre daha az olması mevcut durumu açıklayabilir.

Ex olan hasta grubunda 4 hastanın ekokardiyografisi yapılmamış olduğundan geri kalan 9 hastanın LVEF ortalamalarının yaşayan gruba göre daha düşük olmasını mevcut klinik durumla uyumlu olduğunu düşünüyoruz. Sistolik ve diyastolik basıncı değerlerinin anlamlı olarak yaşayanlara göre daha düşük olması nedeniyle ex olan hastaların hemodinamik açıdan daha kötü olduğu için istatistiksel olarak daha fazla pozitif inotrop levosimendan ihtiyacı olduğunu, bundan dolayı LVEF, SKB/DKB ve levosimendanın mortalitenin önemli prediktörü olduğunu düşünüyoruz.

Tirofiban kullanımının yaşayan hasta grubunda istatistiksel olarak daha fazla olması nedeniyle mortalitenin önemli bir diğer prediktörü olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları 2 grup arasındaki hasta sayıları açısından eşit olmayan dağılım ve nispeten küçük bir çalışma olmasıdır. Sadece çıplak metal stent uygulanmış hastaların çalışmaya dâhil edilmiş olması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

Hastalarda koroner anatominin ve lezyon dağılımının bilinmemesi, trombosit aktivasyonunu gösteren diğer testlerin yapılmamış olması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır. Ayrıca ex olan hastaların tamamının lipit paneline bakılamamış olmasıda bir diğer kısıtlılığımızdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut Koroner sendrom, patogenezinde ateroskleroz ve trombosit agregasyonunun rol oynadığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. OTH 'i yüksekliği dolaşımdaki daha büyük ve daha reaktif trombositleri göstermektedir. STEMI 'de güncel kılavuzlar deneyimli bir ekip tarafından yapılabilirse primer PKG'i trombolitik tedaviye karşı tercih edilmesi gerektiğini önermektedir.

.Biz bu çalışmada STEMI ile başvuran ve primer PKG yapılan hastalarda OTH ve trombosit sayısının kısa dönem hastane içerisindeki mortalite ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Yaptığımız çalışmada OTH ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Trombosit sayısı fazla olanlar ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptadık. OTH ve daha duyarlı trombosit aktivasyon göstergesi olan testlerinin kullanıldığı ve mortaliteye etkili daha farklı değişkenlerin bir arada değerlendirildiği geniş kapsamlı, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatüre bakıldığı zaman OTH'nin AKS geçiren hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu düşünecek olursak acil servise başvuru sırasında bakılacak ucuz, kolay ulaşılabilir bir test olan OTH'nin yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve daha hızlı tedavi olmaları açısından bizlere yol gösterebilir. Özellikle OTH'i > 8.4 fl olan hastaların kardiyovasküler risk açısından daha dikkatli değerlendirilmesini öneriyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53 :363-373
2. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-1220
3. Chandler AB, Stary HC, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W et al. A definition of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995;92: 1355-1374
4. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 59 :2015-2020
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20
6. Turakhia M, Tseng ZH. Sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapy. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 501–46.
7. Poole J, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75 : 245-252
8. Wallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. *Oxford Text Book of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; 2:2295-300.
9. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481–92.



10. Goodman SG, Langer A, Ross AM, et al : Non Q wave versus Q wave myocardial infarction after thrombolytic therapy : Angiographic and prognostic insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries –I angiographic substudy.GUSTO -1 Angiographic Investigators .Circulation 97 :444,1998

11.Phibbs B,Marcus F,Marriott HJC, et al: Q –wave versus non-Q wave myocardial infarction :A meaningless distinction. J Am Coll Cardiol 33 :576,1999

12.Springer TA.Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration : The multistep paradigm.Cell 1994; 76: 301-314

13.Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R, Apo –E deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree.Arterioscler Thromb 1994;14: 133-140

14.Werb Z, Banda MJ,Jones PA, Degradation of connective tissue matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins, and collagen by proteinases isolated from macrophages. J Exp Med 1980; 152: 1340-1357

15.Napoli C,D’Armiento FP,Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia :Intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions.J Clin Invest 1997;100 :2680-90

16.Napoli C,Witztum JL, de Nigris F, Palumbo G, D’Armiento FP, Palinski W. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia induced fatty streak formation than extra cranial arteries.Circulation 1999;99 :2003-10

17. Shan PK,Mechanisms of plaque vulnerability and rupture J Am Coll Cardiol 2003; 41 :15S-22S

18.Libby P : Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 104:365,2001

19. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, et al : Tissue -factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaque. *Lancet* 349 :769;1997
20. Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis . *JAMA* 282 :2035,1999
21. Kloner RA, Leor J: Natural disaster plus wake-up time : A deadly combination of triggers. *Am Heart J* 137:779,1999
22. Nemerson Y, Tissue factor and hemostasis. *Blood* 1988; 71 : 1-8
23. Kono T, Morita H, Nishina T, et al. Circadian variations of onset acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27 :774-778
24. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide : physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43 : 109-142
25. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Role of coronary Risk Factors in blood thrombogenicity and acute coronary syndromes *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 1001-1009
26. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthase : role, tolls and controls. *Cell* 1994;78 : 915 -918
27. Brand K, Page S, Rogler G, et al. Activated transcription factor nuclear factor kappa B is present in the atherosclerotic lesion *J Clin Invest* 1996; 97 :1715-1722
28. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270 :319-324
29. Liao JK, Inhibition of Gi proteins low-density lipoprotein attenuates bradykinin –stimulated release of endothelial –derived nitric oxide . *J Biol Chem* 1994 ;269 : 19528-19533

30. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG, Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Investig* 1993;91: 2546-2551

31. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Investig* 1990; 86 : 228-234

32. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493

33. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski, AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487

34. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 287-291

35. McLenachan JM, Williams JK, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation* 1991;84 :1273-1278

36. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson LMcB. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23: 833-843

37. Ludmer, P.L., Selwyn, A.P., Shook, T.L., Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Engl. J. Med.* 1986; 315: 1046-1051

38. Joseph G, Murphy. *Mayo Clinic Cardiology Review* second Edition; 907–19; 2001.

39. Zeiher, A.M., Drexler, H., Wollschlager, H., Just, H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation* 1991; 83: 391-40

40. Lerman, A., Holmes D.r., Bell M.R., Garratt K.N. Nishimura R.A., Burnett, J.C. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92: 2426-2431
41. Ernesto L. Beyond Blood Pressure: The Endothelium and Atherosclerosis Progression. *American Journal of Hypertension*. 2002; 15:115–122.
42. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1 st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p.2.13.1-19.
43. Katritsis D, Karvouni E, Webb-peploe MM : Reperfusion in acute myocardial infarction : Current concepts. *Prog Cardiovasc Dis* 45; 481, 2003
44. Schomig A, Ndrepea G, Mehilli J et al. Therapy - dependent influence of time – to- treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 108 : 1084, 2003
45. 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
46. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2909-45.

47. Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314: 812–818.

48. Widimsky P, Budenisky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104

49. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573–1580.

50. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouranche X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006;27:1054–1060.

51. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20

52. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.

53. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–966.

54. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB,

Bode C. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093–1104.

55. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JG, Rensing BJ, Patterson M. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1105–1113.

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

57. Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schühlen H, Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schomig A. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:734–741.

58. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.

59. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.

60. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588

61. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2205–2217.

62. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME), 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–546.

63. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–2768.

64. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–430.

65. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.

66. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakakis K, Marggraf G, Kamler M, Mann K, Erbel R, Jakob H. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or STElevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114(Suppl I):I448–I453.

67. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:115–119.

68. Gibson CM: Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion ? *Circulation* 108:504,2003

69. Davies CH, Ormerod OJ: Failed coronary thrombolysis. *Lancet* 351:1191,1998

70. Armstrong PW, Collen D, Antman E: Fibrinolysis for acute myocardial infarction : The future is here and now. *Circulation* 107:2533,2003

71. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery potency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary arteries) Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–1622.

72. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR JR, et al. Link between angiographic sub study and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1923–1928.

73. TIMI Study group :The Trombolysis in myocardial infarction (TIMI) Trial :Phase I findings, *N Engl J Med* 312:932,1985

74. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts, et al : Trombolysis in myocardial infarction (TIMI) Trial, phase 1 :A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 76 : 142,1987



75. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
76. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699–1705.
- 77.. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223–228.
78. Kelly RV, Cohen MG, Runge MS, Stouffer GA. The no-reflow phenomenon in coronary arteries. *J Thromb Haemost* 2004;2:1903–1907.
79. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072–2078.
80. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310–315.
81. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–1135.
82. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovas Med* 2006;3:499–506.
83. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–739.

84. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239–243.

85. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, Palagi C, Volterrani D, Mariani M. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67–76.

86. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.

87. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.

88. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–1780.

89. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med*. 1986; 314:488–500.

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

91. Cihan G, Yılmaz MB, et al. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabil angina pektorisli hastalardan daha yüksektir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arflivi* 2003; 10: 529.
92. Braunwald E: Unstable angina. A classification. *Circulation*, 1989; 80: 410–14.
93. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, Marco JP, Paulus WJ. *Cardiology*. Elsevier Science, 2001; 13, 1–13.19.
94. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18: 499–502.
95. International Council for Standardization in Hematology. Recommendations of the International Council for Standardization in Hematology for Ethylenediaminetetra-Acetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. International Council for Standardization in Hematology. Expert Panel of Cytometri. *Am J Clin Pathol*, 1993; 100: 371–72.
96. Threatte GA: Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*, 1993; 13: 937–50.
97. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281-7.
98. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8.
99. Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akçit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981-2.
100. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004;36:552-7.

101. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte- platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets* 2001;12:292-7.
102. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, L • eritz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80-4.
103. Alexander Yang, Luciano Pizzulli, Berndt Lüderitz. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thrombosis Research* 2005; 49,1-7.
104. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1052-6.
105. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993; 86: 739-42.
106. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandog̃an G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 2004; 18: 173-6.
107. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 2009; 23: 89-94.
108. Tschoepe D, Roesen P, Esser J et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17: 433-8.
109. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1079-84.
110. Coban E, Yilmaz A, Sari R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007; 18: 212-6.
111. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial

infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.

112. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:177-90.

113. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:11-8

114. Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med* 2003;3:147-62.

115. Tavit Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume and its relation with coronary arter disease, *Tromb Res* 2007; 120: 245-250.

116. Haver V M, Gear AR. Functional fractionation of platelets. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 187-204.

117. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 361-367.

118. Martin J, Bark PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991; 338:1409–1411

119. Huczek Z, Kochman J, Krzysztof J, Grzegorz J. Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46:284–290.

120. Avramakis G, Papadimitraki E, Papakonstandinou D, Liakou K, Zidianakis M, Dermitzakis A, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Platelets and white blood cell subpopulations among patients with myocardial infarction and unstable angina. *Platelets* 2007; 18: 16–23.

121. Boos CJ, Balakrishnan B, Lip GY. The effects of coronary artery disease severity on time-dependent changes in platelet activation indices in stored whole blood. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 135–40.
122. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 287: 449–51.
123. D\_Erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Vecci E, Mazzuoli G. Sequential evaluation of platelet count and mean platelet volume during myocardial infarction. *Medicina (Firenze)* 1988; 8: 58–60.
124. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost* 1988; 59: 259–63.
125. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 63–9.
126. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006; 59: 146–9.
127. Kilicli-Camur N, Demirtunc R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005; 11: CR387–92.
128. KishkYT, TrowbridgeEA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci (Lond)* 1985; 68: 419–25.
129. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 287: 456–9.
130. Senaran H, Ileri M, Altinbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazli S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24: 405–8.
131. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature

of the prethrombotic state in coronary heart disease? *ThrombHaemost* 1987; 58: 714–17.

132. Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost* 1984; 52: 167–71.

133. Yilmaz MB, Cihan G, Guray Y, Guray U, Kisacik HL, Sasmaz H, Korkmaz S. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 49–54.

134. van der Lelie J, Brakenhoff JA. Mean platelet volume in myocardial infarction. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1471.