

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ YÖNETİCİSİ: Prof. Dr. Adalet GÜRLEK

118210

AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜNDE D-DİMERİN
ERKEN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

118210

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özgür Yaşar AKBAL

Ankara - 2002

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Giriş ve Amaç.....1

Genel Bilgiler2

Yöntem17

Sonuçlar20

Tartışma29

Özet.....35

Kaynaklar37

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emekleri bulunan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Derviş Oral ve Tez Yöneticim Prof. Dr. Adalet Gürlek olmak üzere tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma en derin saygılarımla teşekkür ederim.

Dr. Özgür Yaşar AKBAL

GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş batı toplumlarında aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) en sık ölüm nedenidir. Akut miyokart infarktüsü (AMI) KAH'na bağlı ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. Örneğin ABD'de her yıl yaklaşık 1,5 milyon insan AMİ geçirmekte ve bu hastaların yaklaşık 300 000'i ölmektedir. AMİ'e bağlı ölümlerin yarısından fazlası (öldürücü aritmilere bağlı olarak) ilk bir saat içinde olmaktadır. Son yıllarda tetkik ve tedavi yöntemlerindeki (koroner yoğun bakım üniteleri, trombolitik tedavi, PTCA*, beta blokerler, ACE-I**, antiagreganlar vb) büyük gelişmelere bağlı olarak AMİ'e bağlı ölümlerde önemli ölçüde azalmalar olmuştur. AMİ, tetkik ve tedavisindeki bu olumlu gelişmelere rağmen günümüzde halen önemli bir sağlık problemi olarak devam etmektedir.

Bilindiği gibi AMİ'nin en önemli nedeni yırtılmış veya çatlamış olan aterom plağı üzerinde gelişen trombüsün koroner lümeni kısmen veya tam olarak tıkamasıdır. Neticede miyokardiyal oksijen sunu ve istemi arasındaki denge bozularak miyokart nekrozu oluşur. İntrakoroner trombüsün oluşumu sırasında çeşitli trombüs oluşum ve yıkım ürünleri açığa çıkar. AMİ'de plazmada trombüs oluşum ve yıkım ürünlerinin saptanması intrakoroner trombüsün varlığını gösterebilir. Trombüs oluşum ve yıkım ürünlerinin plazmada aşırı yüksek ve uzun süreli yüksek kalması intrakoroner trombüsün aktif ve komplike olduğunu düşündürür. Bazı prospektif çalışmalarda trombüs oluşum ve yıkım ürünlerinin AMİ'de morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ise bu ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Bu nedenden dolayı çalışmamızda fibrin yıkım ürünlerinden biri olan D-dimerin AMİ'de morbidite ve mortalite ile olan ilişkisini, kısa dönem prognostik değerini ve D-dimerin yükselmesine etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

* Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
** Angiotensin Converting Enzym Inhibitors

GENEL BİLGİLER

Akut Miyokart İnfarktüsü (AMİ)

Akut koroner sendrom (AKS) miyokardiyal iskemiye yol açan klinik semptomları tanımlamak amacıyla kullanılan bir terimdir. Bu terim unstabil angina pectoris (UAP) ve akut miyokart infarktüsünü içermektedir (Şekil 1).



Şekil-1: Akut koroner sendromun klinik sınıflaması

EKG'de ST segment yükselmesi ile başvuran hastaların büyük bir kısmında Q dalgalı Mİ gelişirken ST segment yükselmesi olmayan hastalar daha sonra biyokimyasal marker (belirteç)'lerde yükselme olup olmamasına göre Q dalgasız Mİ veya Unstabil (Kararsız) angina pectoris tanılarını alırlar. ST segment yükselmesi olmayan hastaların az bir kısmında ise Q dalgalı Mİ gelişir.

Günümüzde gelişmiş batı toplumlarında en sık ölüm nedeni koroner arter hastalığıdır (KAH). Koroner arter hastalığı olan hastalar en sık akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye başvururlar.

Amerika birleşik devletlerinde her yıl yaklaşık 1 500 000 kişi akut miyokart infarktüsü geçirmektedir ve bu hastaların yaklaşık 300 000'i ölmektedir. Bu ölümlerin en az yarısı ilk bir saat içinde ve hastalar acil servislere ulaşmadan önce olmaktadır (1,2). Yine ABD'de her yıl bir milyondan fazla kişi AMİ tanısı şüphesiyle koroner yoğun bakım ünitelerine

kabul edilmektedir ve bu hastaların yaklaşık %30-50'sinde AMİ tanısı konulmaktadır (3). AMİ'de ani kardiyak ölümlerin büyük kısmı öldürücü aritmiler sonucu (ventriküler fibrilasyon gibi) olmaktadır. AMİ'de erken tedavinin (trombolitik tedavi, primer PTCA vb) mortalitede azalmaya, infarkt alanının azalmasına ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasına neden olduğu gösterilmiştir (4,5). AMİ geçiren hastaların büyük bir kısmının yakınmalar başladıktan sonra erken dönemde hastaneye başvurmadıkları ve hastaların önemli bir kısmının 12. saatten sonra hastaneye başvurdıkları gösterilmiştir (6,7). Trombolitik tedavinin erken dönemde yararlı olabildiği düşünüldüğünde hastaneye başvurmalarındaki bu gecikme AMİ tedavisinde önemli bir sorun olarak görünmektedir. Erken dönemde tedaviye başlamadaki bu gecikmenin başlıca nedenleri;

- 1- Hastaya bağlı nedenler (hastanın sorunun önemini anlamadaki yetersizliği, acil servis bulmada zorluk vb)
- 2- Hastane öncesi değerlendirme, tedavi ve transport zamanındaki gecikmeler
- 3- Tanı konulması ve tedavinin başlaması için gerekli süre

Hastaya bağlı nedenler, tedaviye başlamadaki gecikmenin en sık nedenidir. Bundan dolayı hasta ve ailesinin AMİ konusunda bilinçli olması ve yakınmalar başladıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda hastaneye başvurması AMİ'nün etkili tedavisinde çok önemlidir.

Patojenez

Aterosklerotik koroner arter hastalığı, akut miyokart infarktüsünün en sık nedenidir. Ateroskleroz esas olarak intimanın hastalığıdır ve erken yaşlarda başlar. Ateromatöz materyal zamanla birikerek koroner lümen çapında ilerleyici daralmaya yol açan aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Aterosklerotik plak zaman içinde büyüyerek epikardiyal koroner arterlerde ciddi darlıklara neden olabilir. Fakat zengin kollateral ağların zaman içinde gelişmesinden dolayı çoğu zaman AMİ gelişmez. Ancak aterosklerotik plağın bu doğal gelişim sürecinde özellikle lipidden zengin yumuşak plaklarda (vulnerable plak) yırtılmalar (rüptür), çatlamalar (fissür),

erozyonlar gelişebilir. Böylece intima altından trombosit aktivasyonunu ve trombin oluşumunu başlatan çeşitli maddeler açığa çıkabilir (8-14). Oluşan trombüs koroner kan akımını bozarak miyokardın oksijen istemi ve sunumu arasındaki dengeyi bozar ve iskemiye neden olur. Eğer oksijen istemi ve sunumu arasındaki dengesizlik ciddi ve uzun süreli olursa miyokart nekrozu oluşur. Bu durum kliniğe unstabil angina pectoris, ST segment yükselmesi olan Mİ, ST segment yükselmesi olmayan Mİ (Q dalgalı / Q dalgasız Mİ) şeklinde yansır.

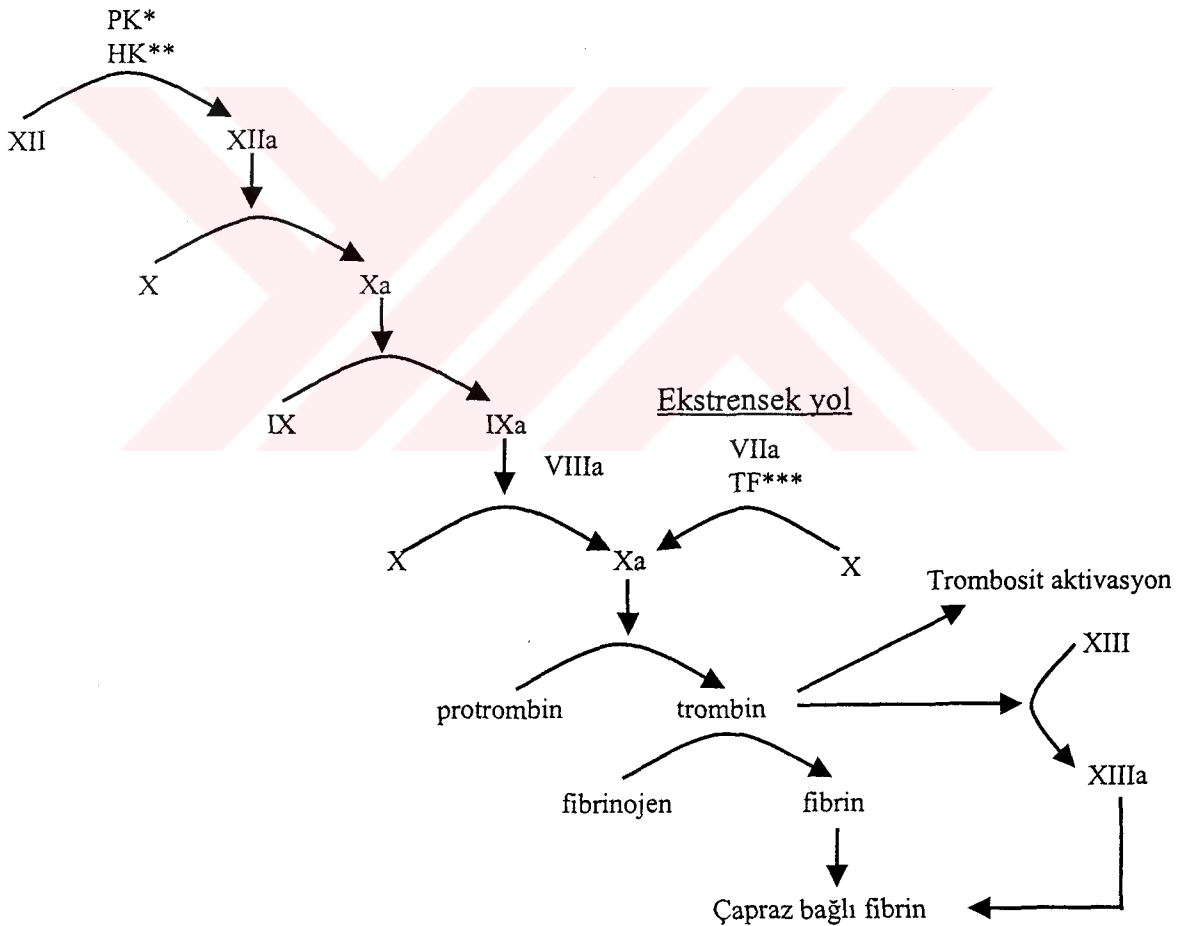
AMİ nedeniyle ölen hastalarda yapılan otopsilerde aterosklerotik plağın fibröz doku, trombüs, kalsiyum, lipid yüklü köpük hücreleri ve ekstrasellüler lipidden oluştuğu görülmüştür. Histolojik çalışmalarda bu lezyonlarda sıklıkla plak yırtılması (rüptürü) veya çatlaması (fissürü) olduğu görülmüştür (9). Koroner trombüs trombositler, fibrin, eritrositler ve lökositlerden oluşmuştur. Trombüsün içeriği farklı düzeylerde değişik olabilir. Beyaz trombüs, trombosit, fibrin veya her ikisinden oluşurken kırmızı trombüs, eritrosit, fibrin, trombosit ve lökositlerden oluşmaktadır.

İnsan aterom plağında T lenfositlerinin bir sitokin olan interferon gamma (IFN- λ) ürettikleri gösterilmiştir. IFN- λ 'ın fibröz kapsülde bulunan düz kas hücrelerinin interstisyel kollajen oluşturabilme yeteneğini belirgin derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Ayrıca rüptüre eğilimi olan aterosklerotik plaklarda kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin gibi metalloproteinazların oluşum hızında belirgin bir artış vardır (15,16). Bu proteinazlar aktive olmuş makrofajlar ve mast hücreleri tarafından salgılanırlar. Rüptüre olmuş veya erozyona uğramış aterom plaklarında bu hücrelerin biriktiği gösterilmiştir (12,17,18).

AMİ patogenezi kompleks bir olaydır. Miyokart iskemisinin en önemli mekanizması aterosklerotik plak yırtılması sonucu plak üstünde gelişen trombüs ve buna eşlik eden vazokonstriksiyon nedeniyle miyokardiyal oksijen sunumundaki azalmadır. Plak rüptürünü takiben oluşan trombotik durum çok basamaklıdır. Subendotelyal dokudaki kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve vitronektin gibi çeşitli maddelerin açığa çıkmasıyla başlar. Bu matriks proteinleri, trombosit yüzey reseptörleri tarafından tanınırlar (özellikle

glikoprotein Ib). Trombositler damar yüzeyine tutunurlar (adezyon) ve aktive olurlar. Bu sırada, trombositlerin içinde bulunan alfa granüllerden vazokonstriktör, kemotaktik ve etraftaki trombositleri aktive eden maddeler salgılanır. Bu maddeler; trombaksan A2, serotonin, fibrinojen, plazminojen aktivator inhibitör (PAI-1) ve çeşitli büyüme faktörlerini kapsar. Trombosit aktivasyonu sonucu glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptörleri aktive olur ve trombosit kümelenmesi başlar. Aynı zamanda açığa çıkan doku faktörü ekstrinsek koagülasyon zincirini aktive eder ve bir dizi reaksiyon sonucunda trombin oluşur. Trombin trombositlerin güçlü bir aktivatörüdür ve ayrıca fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtıyı stabilize eder (Şekil 2). Böylece oluşan trombus damar lümeninde tam tıkanmaya veya kısmi tıkanmaya neden olur.

İntrensek yol



*PK: Prekallikrein

**HK: High Molecular Weight Kininogen

***TF: Tissue Factor

Şekil 2: Koagülasyon kaskadı

Tıkanmanın yaygınlığına ve süresine, kollateral damarların varlığına, perfüze olan miyokart alanına göre akut koroner sendrom kliniği oluşur. Ancak bir çok olguda oluşan mural trombüs yeterli koroner perfüzyonu sağlayacak kan akımına izin verir ve klinik bulgu oluşturmaz. Trombüsün organize olması, aterosklerotik lezyonun ilerlemesine neden olur. Koroner plak yırtılması sırasında trombüs oluşum derecesi ve süresi bazı yerel (lokal) ve genel (sistemik) faktörlerden etkilenmektedir (19,20).

Trombojenik risk faktörleri:

1- Lokal faktörler:

- Plak yırtılma derecesi (erozyon, ülser)
- Darlığın derecesi
- Doku substratı (lipidden zengin plak)
- Vazokonstriksiyon (trombositler, trombin)

2- Sistemik faktörler:

- Kolesterol, lipoprotein (a)
- Katekolaminler (sigara, stres, kokain)
- Fibrinojen, bozulmuş fibrinoliz (PAI-1), trombosit aktivasyonu
- Enfeksiyonlar (C. Pneumonia, Sitomegalovirus, H. Piloni)

Plak rüptürü ve üzerine eklenen trombüse ek olarak oksijen sunu ve istemini belirleyen diğer mekanizmaların da patofizyolojik olaya katkısı olur. Maseri ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışmada vazokonstriksiyonun AKS patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Trombositlerden salgılanan tromboksan A2, serotonin gibi maddeler, trombin ve yaygın endotelial disfonksiyon vazokonstriksiyona yol açmaktadır.

Koroner ateroskleroz AMİ'nin en sık nedeni olmasına rağmen birçok patolojik durumda da AMİ görülebilir. AMİ'un aterojenik olmayan nedenleri arasında koroner emboliler (infektif endokardit, prostetik kapaklar, maligniteler vb), oral kontraseptif kullanımı, inflamatuvar hastalıklar (Takayasu arteriti, Nekrotizan arteritis, Poliarteritis nodoza, Kawazaki hastalığı, SLE vb) vazospastik angina, polisitemia vera, orak hücreli anemi, ilaçlar (amfetamin, opiyatlar vb) sayılabilir.

AMİ'de ilk önce diyastolik disfonksiyon gelişir ve diyastolik kompliyans bozulur. Daha sonra sistolik fonksiyon bozulur, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve hacmi artar. Sistolik fonksiyon bozukluğu, sol ventrikülün %25'inden fazlasını etkilerse kalp yetmezliği bulguları gelişir. Bu oran %40'ın üzerine çıktığında ise kardiyojenik şok ve ölüm görülebilir.

AMİ'de nekrotik miyositler birbirlerinin üzerinden kayarak infarkt bölgesinde incelmeye ve uzamaya neden olurlar. Dilatasyonla birlikte duvar gerilimi artar ve artan duvar gerilimi dilatasyonu daha da artırır (infarkt ekspansiyonu). Artan duvar gerilimi miyokardın oksijen gereksinimini arttırarak miyokart iskemisini daha da arttırır. AMİ'da gelişen diyastolik disfonksiyon ve sistolik disfonksiyon sonucu diyastol sonu basınç artışına bağlı olarak pulmoner venöz yatakta konjesyon ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Diğer taraftan ise kardiyak output (debi) düşerek kalp yetmezliği bulguları gelişir.

AMİ'da Semptomlar

AMİ öncesi hastaların bir kısmında hiç bir yakınma gözlenmezken bazı hastalarda angina vardır (efor ve/veya istirahat anginası). AMİ'de göğüs ağrısı değişken olabilmekle birlikte çoğu zaman şiddetli ve uzun sürelidir (30 dakikadan fazla). Genelde baskı tarzında, ezici-sıkıştırıcı bir ağrıdır. Genellikle retrosternal olup, sol kola yayılır, el ve parmaklarda uyuşma yapabilir. Bazı olgularda ağrı, omuz, boyun, çene, interskapular bölgelere yayılım gösterebilir. Bazen epigastrik bölgede ağrı olabilir.

Ağrı şiddetli ve uzun süreli olup dinlenmekle ve dil altı nitrogliserin almakla geçmez. Olguların çoğunda bulantı, kusma ağrıya eşlik eder (Bezold Jarisch refleksi). Halsizlik, soğuk terleme, çarpıntı, ölüm korkusu görülebilir. AMİ'da göğüs ağrısının, akut perikardit, aort diseksiyonu, pulmoner emboli,özofagus hastalıkları, kas ve kemik yapılardan kaynaklanan göğüs ağrılarından ayırıcı tanısının yapılması önemlidir.

Fizik Muayene Bulguları

AMİ'da debi düşüklüğüne bağlı soğuk terleme, cilt solukluğu görülebilir. Takikardi (anksiyete, kalp yetmezliği vb), bradikardi (Bezold Jarisch refleksi), aritmiler görülebilir. Hipotansiyon, hipertansiyon gözlenebilir. Sağ ventrikül Mİ, tamponad gelişen olgularda boyun venöz dolgunluğu gözlenebilir. Sol kalp yetmezliği olan olgularda akciğerlerde ince raller duyulabilir. Kalp muayenesinde, diyastolik disfonksiyona bağlı olarak dördüncü kalp sesi (S4), sistolik disfonksiyona bağlı olarak üçüncü kalp sesi (S3) duyulabilir. Mitral yetmezliğine (papiller kas disfonksiyonu, sol ventrikül dilatasyonu vb) triküspit yetmezliğine, interventriküler septum rüptürüne bağlı sistolik üfürümler duyulabilir. Perikardiyal sürtünme sesi (frotman) duyulabilir.

Laboratuvar Bulguları:

EKG (Elektrokardiyografi)

AKS'lu hastaların değerlendirilmesinde en nesnel bilgiyi EKG sunar. Noninvazif, hızlı, ucuz ve her yerde bulunabildiğinden dolayı önemli bir testtir (22). Günümüzde fibrinolitik tedaviden yarar görecektir hastaları saptayabilen tek araçtır. İskemik değişiklikler olması, özellikle ST segment çökmesi, yüksek riskli hasta grubunu gösterirken, normal bir EKG düşük riski göstermektedir (23).

Ancak EKG'nin de bazı sınırlamaları vardır. Göreceli olarak duyarlılığı düşüktür, AMİ'lı hastaların sadece %40-50'sinde ST segment yükselmesi gözlenmektedir (24). Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların sadece %5'inde spesifik tanı koyabilmektedir (25). Unstabil anginada, özellikle ağrısız dönemde, EKG bulguları negatiftir. Ayrıca normal EKG'nin varlığı AKS'u ekarte ettirmez. AKS'un durağan (statik) değil, devinen (dinamik) bir olay olduğu, bu nedenle seri fizik muayene ve EKG'nin doğru ve kesin tanı için önemli olduğu unutulmamalıdır.

Kardiyak Biyokimyasal Marker'ler

Akut koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesinde, biyokimyasal markerler önemli rol oynamaktadır. Uzun süren iskemi sonucunda miyositler nekroze olduklarında, membran bütünlüğü bozularak, hücre içi makromoleküller kardiyak interstiyuma, oradan kardiyak mikrodolaşıma ve lenfatiklere, ardından periferik dolaşıma geçerler (26). Bu makromoleküllere, kardiyak biyokimyasal markerler denmektedir. Markerler, bugün tanı koymanın yanında, tedavi kararını verirken de etkili olurlar.

İdeal bir biyokimyasal marker teorik olarak tanımlanmıştır (27), bu tanım yeni markerların değerlendirilmesinde de önemlidir.

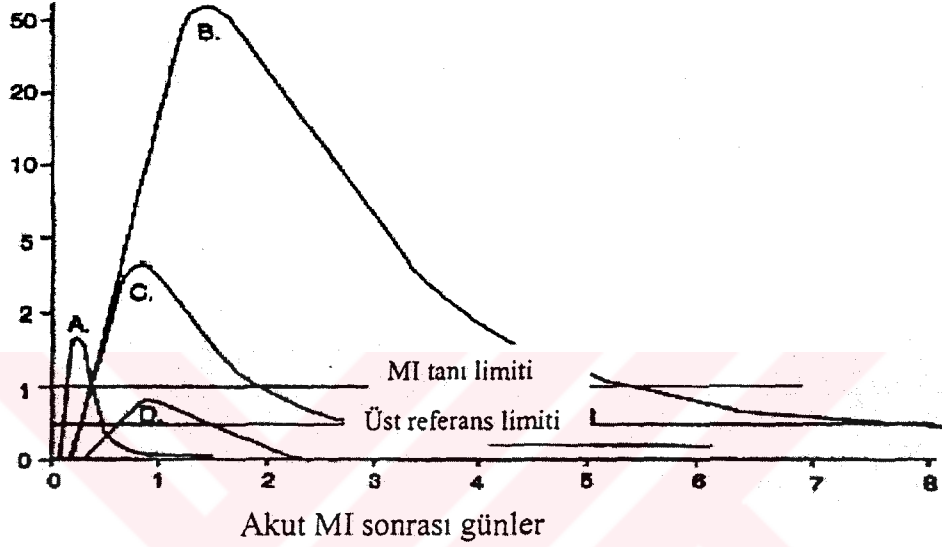
İdeal bir marker:

- 1- Akut miyokart infarktüsli hastaları, hızlı ve doğru olarak saptayabilmeli
- 2- Kardiyak dokuda yüksek konsantrasyonda bulunmalı, başka dokularda bulunmamalı ve normal sağlıklı kişilerde serumda saptanmamalı
- 3- İnfarkt sonrası kana hızla salınabilmeli, hasarın derecesi ile serum konsantrasyonları orantılı olmalı
- 4- Prognoz hakkında bilgi vermeli
- 5- Semptomların başlangıcı ile acil servise başvuru arasındaki zaman aralığını kapsayacak sürede kanda kalmalı, ancak reinfarktüsü gizlememeli
- 6- Ucuz, basit, hızlı ve günün her saatinde çalışılabilir olmalı

Ne yazık ki, bugüne kadar hiçbir marker bu özelliklerin tamamını kapsayamamaktadır. Bugün kullanılan markerlerin tümü, miyosit nekrozu sonrası dolaşıma geçen makromoleküllerdir. Hücre içi yerleşim yeri, lokal kan ve lenfatik akım, molekül ağırlığı, kandan eliminasyon hızı bu moleküllerin dolaşıma geçiş hızını etkileyen faktörlerdir (26, 28). Bu markerler, miyosit hasarını gösterirler, ancak hasarın mekanizması hakkında bilgi vermezler. Bu nedenle ancak iskemiye ait klinik bulgu olduğunda infarktüs tanısı konulabilir,

aksi durumda miyokardit gibi diğer kardiyak hasar yapan nedenler düşünülmelidir.

Bugün kullanılan belli başlı markerlerin akut miyokart infarktüsünde salınım paternleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Semptomlar başladıktan sonra markerlerin kanda görülmesi: A piki: myoglobin, B piki: kardiyak troponinler, C piki: CK-MB, D piki: UAP'de troponinler

Kreatin Kinaz-MB (CK-MB)

Kreatin kinaz (CK), kalp ve iskelet kasında yoğun olarak bulunan, molekül ağırlığı 86 000 D olan dimerik bir enzimdir. Kreatin'in kreatin fosfata fosforilleştirilme reaksiyonunu katalizler. CK üç izoenzimden oluşmaktadır: CK-MM, CK-MB ve CK-BB. CK-MM kasta, CK-BB beyin ve intestinal organlarda, CK-MB ise kalpte en fazla bulunur, ayrıca az miktarlarda ince bağırsak, dil, diyafram, uterus ve prostatta saptanmıştır. Bu enzimler hücre sitoplazmasında yer alırlar. Erişkin kalbinde total CK'ın %85'ini MM izoenzimi, %15'ini MB oluşturur (29).

CK-MB'nin seri ölçümlerde, karakteristik yükselip-düşme paterni Mİ tanısı için tanısaldır (30). Semptomlar başladıktan 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 12-24. saatlerde en yüksek değerine ulaşır ve 2-3. günde normale iner (Tablo 1). CK-MB'nin ayrıca reinfarktüs ve infarkt ektansiyonu tanısında da rolü vardır.

Kolayca her yerde çalışılabilmesi ve yaygın kullanımına rağmen, CK-MB ideal bir marker değildir, çünkü tanıyı koyabilmek için semptomlar başladıktan sonra 8-12 saat geçmesi gerekmektedir. Doku özgüllüğünün az olması da diğer bir sorundur. CK-MB yalancı pozitif çıkabilir, çünkü kalp dışı dokularda da bulunmaktadır. Travma (31), elektrik çarpması (32), dermatomiyozit (33), maraton koşucularında (34) miyokart hasarı olmadığı halde yükselebilir. Kalp dışı dokular (örneğin iskelet kası) %0-3 gibi çok az oranda CK-MB içerdiklerinden (35), Mİ düşünülen olgularda CK-MB artışı total CK'nın >%5'i olmalıdır. Hipotiroidizm azalmış klirensle ilgili olarak hem CK, hem de CK-MB'de artışa yol açar (36). Elektrokardiyoversiyon, total CK'da yükselmeye yol açarken, arka arkaya birkaç defa şok yapılmamış ise genelde plazma CK-MB düzeylerini arttırmaz. CK-MB, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda da yüksek bulunabilir (37), ancak seri ölçümlerde sabit bir yükseklik gösterdiğinden genelde tanısaldır bir soruna yol açmaz.

CK-MB Isoformları

CK-MB ve CK-MM'in kardiyak dokuya spesifik altformları vardır, bunlar MM₃ ve MB₂'dir (38). Bu enzimler kana geçtiklerinde, karboksipeptidazlar MM₃'ü, MM₁'e, MB₂'yi ise MB₁'e çevirir. Kardiyak hasar olmadığında CK-MB₂ ve CK-MB₁, kanda 1:1 oranında bulunur. Akut koroner olay sonrasında seruma ek kreatin kinaz salınmaya başladığında, bu oranın değişmesi, enzim yükselmesinden çok önce olduğundan, erken tanıda kullanılabileceği önerilmiştir (39). İnfarkt sonrası 1. saatte kanda belirmeye başlarlar. CK-MB₂ izoformunun >1.0 U/L olması veya CK-MB₂/CK-MB₁ oranının >1.5 olması kriterleri kullanılarak, 1100 göğüs ağrısı ile başvuran hastalar incelendiğinde, akut Mİ tanısı için, semptomlar başladıktan sonra 6. saatte özgüllük %94 ve

duyarlılık %96 saptanmış (40), aynı sürede klasik CK-MB'nin duyarlılığı ise yalnızca %48 bulunmuştur.

Miyogloblin

İskelet ve kalp kası sitoplazmasında bulunan, 17500 D molekül ağırlığında, oksijen taşıyabilen bir proteindir. Molekül ağırlığı düşük olduğundan, diğer markerlerden daha erken kanda saptanabilir (41). Semptomlar başladıktan 2-3 saat sonra kanda tespit edilmeye başlar, 6-9. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır, 18-24. saatlerde normale iner (42). Yapılan çalışmalarda, göğüs ağrısının 3. saatinde bakıldığında, duyarlılığı %24-81, özgüllüğü ise %79-96 arasında bulunmuştur. 6. saatte bakıldığında, duyarlılık ve özgüllük, sırası ile %55-100'e ve %76-98'e çıkmıştır (27, 41, 43). Semptomlar başladıktan sonra 2-6. saatlerde negatif olması, %75 oranında MI'ı ekarte ettirir (44).

Kullanımını kısıtlayan faktörler:

- 1) Tanısal zaman aralığının kısa olması
- 2) İlk 6 saat içinde çok fazla bilgi vermemesi
- 3) İskelet kası hasarında da yükseldiği için kardiyak doku için özgüllüğünün düşük olması
- 4) Böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek bulunması

Kardiyak Troponinler

Troponinler, iskelet kası ve kardiyak miyositlerde aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. 3 özel proteinden oluşmaktadır: Troponin T (TnT), troponin I (TnI) ve troponin C (TnC). TnT, tropomiyozine bağlanır; TnI, aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini engeller; TnC, kalsiyum bağlayarak kontraksiyonu başlatmada görev alır. Troponinler, hem iskelet hem de kalp kasında bulunsun da, kardiyak dokuda bulunan troponinler farklı genler tarafından kodlandıkları için (45) kardiyak dokudaki formları için özel antikorlar üretilmiştir. Kardiyak troponinler iskelet kasında hiç bulunmaz (46).

Troponinlerin büyük kısmı kontraktil yapıya bağlı olarak bulunurlar. TnT'nin %6'sı, TnI'nın %2-3'ü hücre sitoplasmasında serbest halde bulunur. Normalde kanda bulunmayan troponinler, kontraktil yapıdan protein parçalanması sonrasında kana geçtikleri için geri dönüşümsüz hasar için yüksek özgüllük taşırlar.

Molekül ağırlıkları CK-MB'den oldukça düşük olduğu halde (TnT: 37 bin D, TnI: 21bin D), kompleksler halinde salgılandıklarından CK-MB gibi semptomlar başladıktan 3-4 saat sonra kanda yükselmeye başlarlar. TnI, 7-10 gün, TnT ise 10-14 gün kanda yüksek kalır, böylece geç tanıda da yararlı olmaktadır.

AKS'lu hastalarda troponin düzeyleri ile ölüm riski arasında pozitif bir ilişki vardır ve bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (47,48). Yüksek özgüllüğü ve prognostik bilgi vermesi nedeni ile AKS'lu hastaların değerlendirilmesinde troponinlerin önemli yeri vardır. Ancak, troponinlerin de bazı sınırlamaları vardır. Erken MI tanısında yerleri sınırlıdır, reinfarktüs tanısında yararı yoktur, iskemik olmayan miyokart hasarında da (miyokardit, ciddi kalp yetmezliği, kardiyotoksik kemoterapotik ajan kullanımı gibi) artışlar görülebilir. TnT, polimiyozit gibi miyopatilerde (49) ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek bulunabilir. TnI ise heterofilik antikorları (örneğin romatoid faktör) mevcut olanlarda (50) veya fibrinli örneklerle çalışıldığında (51) yalancı pozitif sonuç verebilir.

Tablo 1: Kardiyak markerların özellikleri

Marker	Mol. Ağırlığı (D)	İlk yükselme (sa)	En yüksek düzey	Yüksek kalma süresi	Kaç kat yükseldiği
Miyogloblin	17,500	1-4	6-9 sa	18-24 sa	5-20
TnI	21,000	4-8	10-24 sa	7-10 g	20-50
TnT	37,000	4-8	10-24 sa	10-14 g	30-200
CK-MB	86,000	3-8	12-24 sa	48-72 sa	5-20
MB izoformları	86,000	2-6	8-18 sa	12-24 sa	3-5
LDH	135,000	8-18	24-48 sa	10 g	3-5

D, dalton; g, gün; sa, saat; TnI ve T, troponin T ve I; LDH, laktat dehidrogenaz

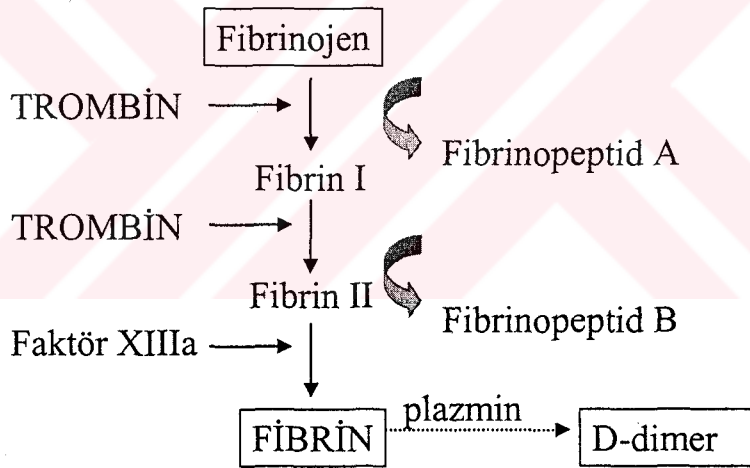
Yeni Markerler

Buraya kadar anlatılan markerlerin hepsi miyokart nekrozu sonucu açığa çıkan proteinlerdir. Nekroz gelişmeden önce aktive olan veya salınan maddeler, akut koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabilirler. Plak rüptürü sonrası aktive olan monosit ve makrofajlardan salınan sitokinler sonucu CRP, serum amiloid-A gibi akut faz reaktanlarında artış olmaktadır (52). AKS patogenezinde önemli rolü olan trombosit aktivasyonunu, bir adezyon molekülü olan p-selektin gösterir ve AKS'un erken döneminde kan düzeylerinde artış olmaktadır (53). Plak rüptürünü ve trombosit aktivasyonunu gösteren bu markerların tanı ve prognoz belirlenmesinde potansiyel yararları vardır. Plak üstüne gelişen trombüs AKS'da temel mekanizmadır. Bu nedenle tromboz markerleri, yeni trombotik bir olayın habercisi olabilirler.

Tromboz Markerleri

Trombotik olay, plazmada inaktif olarak bulunan pıhtılaşma faktörlerinin aktif forma dönüşmesi, ardından trombin oluşumunu takip eden fibrin ve pıhtı oluşumunu içeren bir dizi reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Koagülasyon sisteminin in vivo aktivitesini tespit etmek amacı ile bazı markerler geliştirilmiştir. Koroner tromboz saptanmasında fibrin oluşum ve yıkım ürünleri en umut verici markerlerdir (Şekil 4). Fibrin oluşum markerleri arasında en sık kullanılanlar protrombin fragman 1.2 (F1+2), fibrinopeptid A (FPA) ve trombin-antitrombin kompleksidir (TAT). Protrombin, Faktör Xa/Va kompleksi tarafından trombin ve protrombin fragman 1.2'ye parçalanır, böylelikle F1+2, protrombin aktivasyonu ve trombin oluşumu için duyarlı bir marker olmaktadır. Fibrinopeptid A, fibrinojenin trombin etkisi ile fibrine dönüşmesi sırasında ortaya çıkan bir maddedir, bu yolla trombin aktivitesini gösterir. Antitrombin-III, trombinin katalitik bölgesine bağlanarak inaktive eder. TAT ölçümü trombinin aktivitesini ölçmeye yarar. Saydığımız fibrin oluşum markerlerinin klinik kullanımda yerleri sınırlıdır, çünkü yarı ömürleri kısadır (ortalama 5 dakika) ve kan alım sırasındaki hatalar sonuçların farklı çıkmasına neden olmaktadır.

Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ), fibrinojen, fibrin monomerleri ve çapraz bağlı fibrinin plazmin ile parçalanması sonucu oluşan heterojen bir grup polipeptidlerdir. Plazmadaki FYÜ konsantrasyonu, devam eden tromboz için duyarlı bir markerdir. Son yıllarda FYÜ'leri alt tipleri spesifik monoklonal ELİSA yöntemi ile saptanabilmektedir. En iyi bilinen ve kullanılan çapraz bağlı fibrin yıkım ürünü D-dimer'dir. Kanda D-dimerin yükselmesi, koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Günümüzde, yaygın damar içi pıhtılaşması ve pulmoner tromboemboli tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Pulmoner emboli tanısında duyarlılığı %90 iken, negatif prediktif değeri %99'dur (54). Kullanımını sınırlayan neden, özgüllüğünün düşük olmasıdır. D-dimer düzeyleri postoperatif dönemlerde, sepsis, kanser gibi hastalıklarda, ayrıca DIC (Disseminated intravascular coagulation), serebrovasküler olay (SVO), travma gibi fibrin oluşum ve yıkımının eşlik ettiği birçok hastalıkta yükselebilir.



Şekil 4: Fibrinojen'in trombin yolu ile proteolizi ve D-dimerin oluşumu

Prospektif çalışmalardan elde edilen bilgilere göre artmış D-dimer ve fibrinojen düzeyleri, kardiyovasküler olayların güçlü ve bağımsız prediktörleridir (55). Toplam 4018 hastayı kapsayan, ortalama izlem süresinin 8 yıl olduğu, 18 prospektif çalışmanın meta-analizinde artmış fibrinojen düzeyinin, koroner arter hastalığı için rölatif riski 1.8 (1.6-2.7) bulunmuştur (56). Fibrinojen ile arteriyel trombotik olay ilişkisinin neden-sonuç şeklinde

olduğu düşünölmektedir. Fibrinojen plazmadaki esas koagölasyon proteinidir. Kan viskozitesinin önemli bir parçasıdır. Ayrıca trombosit agregasyonunda kofaktör olarak rol oynamaktadır.

Artmış D-dimer düzeyleri ile koroner arter hastalığı ilişkisi, 1535 hastayı içeren 7 prospektif çalışmanın meta-analizinde gösterilmiştir. Çalışmada koroner arter hastalığı için rölatif risk 1.79 bulunmuştur (57).

Bilindiğı gibi, akut koroner sendrom patogeneğinde intrakoroner trombüs oluşumu en önemli patogenetik mekanizmadır. Bu hastalarda trombüs, anjiyografik olarak, anjiyoskopik olarak veya histolojik inceleme ile saptanabilir. Anjiyografik olarak trombüs görülmesi, UAP'li hastalarda ölüm ve miyokart infarktüsü açısından güçlü bir prognostik kriter olarak bulunmuştur (58). Tromboz ve fibrinoliz markerlerinin, akut koroner sendromlu hastalarda risk belirlemedeki önemi bilinmemektedir. Semptomlar başladıktan hemen sonra tromboz markerlarında belirgin artış olması, akut koroner sendromlu hastalarda koroner trombozun ilerlediğini, reinfarktüs, ölüm gibi komplikasyonların gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterebilir.

Bu çalışmanın amacı, devam eden tromboz ve fibrinolizin göstergesi olan D-dimerin AML'deki önemini belirlemektir.

YÖNTEM

Hasta Grubu

Bu prospektif çalışma, Aralık 2001-Eylül 2002 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Koroner yoğun bakım ünitesine ve acil servis koroner yoğun bakım ünitesine, akut miyokart infarktüsü tanısı ile yatırılan 80 hastayı kapsamaktadır. Hastalar 36-86 yaşları arasında olup 57'si erkek, 23'ü kadın hastadan oluşmaktadır. Yakınmaları başladıktan sonra ilk 6 saatte hastaneye başvuran ve antikoagülan veya trombolitik tedavi henüz başlanmamış olan hastalar çalışmaya alındı. Pulmoner emboli tanısı veya şüphesi, atrial fibrilasyonu (AF), derin ven trombozu, malignitesi veya hematolojik hastalığı, romatoid artriti, akut serebrovasküler olayı (SVO) olan ve oral kontraseptif kullanan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Tanı

Akut miyokart infarktüsü tanısı aşağıdakilerden en az birisi ile beraber miyokardiyal nekroz markerlerinde (troponin, CK-MB) tipik yükselip-düşme olması halinde konulmuştur.

- a- İskemik yakınmalar
- b- EKG'de patolojik Q dalgası oluşması
- c- İskemiye düşündüren EKG değişikliklerinin olması (ST segment yükselmesi veya çökmesi)
- d- Koroner artere girişim (koroner anjiyoplasti)
- e- AMI'nın patolojik bulguları

EKG (Elektrokardiyografi)

Hastalara, başvuru sırasında 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildikten sonra ilk altı saat, saatte bir ve ayrıca hastanın yakınması olduğu durumlarda EKG çekildi. Daha sonra ilk 24 saatte 6 saatte bir EKG çekildi. İkinci günden sonra günlük EKG'leri çekildi. Yeni gelişen Q dalgası, ST segment yükselmesi veya çökmesi ($>0,1$ mV), yeni gelişen sol dal bloğu, T dalga negatifliği iskemi için pozitif kabul edildi. T dalga negatifliği için kriter,

birbirini izleyen en az iki derivasyonda $>0,2$ mV derinliğinde T dalga negatifliğinin olması, ST segment yükselmesi için birbirini izleyen en az iki derivasyonda en az $0,1$ mV ST segment yükselmesi olması, ST segment çökmesi için birbirini izleyen en az iki derivasyonda $0,1$ mV ST segment çökmesi, Patolojik Q dalgası için birbirini izleyen en az iki derivasyonda R dalgasının en az dörte biri kadar derinlikte ve $0,04$ mm'den geniş Q dalgasının olması pozitif kabul edildi. Daha önceden iskemik kalp hastalığı olanlarda yeni çekilen EKG'ler hastaların varsa eski EKG'leri ile karşılaştırılarak yorumlandı.

Biyokimyasal değerlendirme

Hastaların başvurusundaki kan örnekleri hastalar henüz herhangi bir tedavi (antikoagülan, trombolitik vb) almadan önce alındı. Kan örnekleri hastaların uygun olan yüzeyel venlerinden travmatize edilmeden alındı. Alınan kanın ilk 3 ml'i atıldıktan sonra alınan 4.5 ml kan 0.5 ml sodyum sitrat (0.129 mmol/L) içeren plastik tüplere alınarak 5 ml'e tamamlandı. Plastik tüplere alınan bu kanlar hemotoloji laboratuvarında 2000 devir/dakika da 20 dakika santrifüj edildikten sonra D-dimer ve fibrinojen düzeylerine bakıldı. D-dimer ve fibrinojen düzeylerine yalnızca başvuru sırasında bakıldı. Troponin I'ya başvuru sırasında bakıldı, negatif gelmesi durumunda 4-6 saat sonra tekrar bakıldı. CPK ve CK-MB düzeylerine ilk 24 saat içerisinde her 4 saatte bir bakıldı, ikinci gün 12 saatte bir ve daha sonraki günler günde bir kez bakıldı. D-dimer'e ELISA ("enzim linked immun sorbent assay") yöntemi ile bakıldı. Hematoloji laboratuvarımızın normal referans değerleri $50-192$ $\mu\text{gr/L}$ 'di. Fibrinojen'e "claus" yöntemi (59) ile bakıldı, hematoloji laboratuvarımızın normal referans değeri $1.8-3.5$ gr/L 'di. CPK'ya enzimatik oran yöntemiyle bakıldı. CPK'ın üst sınırı 226 U/L'di. CK-MB'ye immün-inhibisyon yöntemi ile bakıldı ve normal referans değeri $2-25$ U/l'di. Kardiyak troponin I'ye kardiyak troponin I kitleri kullanılarak bakıldı ve üst sınırı 0.04 ng/ml'di. Hastalarda ayrıca CRP ve Homosistein ölçümü yapıldı. CRP'in normal referans değeri $1-5$ mg/dl, homosisteinin normal referans değeri $5-15$ mg/dl'di. Homosistein 79 hastada ölçüldü.

EKO (Ekokardiyografi)

Çalışmaya alınan hastaların 79'una ekokardiyografik çalışma yapıldı. Bir hastaya görüntüleri yetersiz olduğu için EKO yapılamadı. EKO, hastalara ilk 24-48 saat içinde yapıldı. Hewlett Packard Sonos 5500 model EKO cihazı kullanılarak hastalara EKO yapıldı. İki boyutlu EKO ile duvar hareket bozuklukları, kalp boşluklarında trombus, anevrizma olup olmadığı değerlendirildi. M-Mode EKO ile kalp boşluk boyutları (LVESD; sol ventrikül sistol sonu çap, LVEDD; sol ventrikül diyastol sonu çap, LA; sol atrium çapı) ölçüldü. Doppler EKO ile pulmoner arter kan basıncı, mitral yetmezliği, triküspit yetmezliği, diyastolik fonksiyonlar değerlendirildi. Görüntüler yetersiz olduğu için ancak 56 hastada LA çapı ölçülebildi.

Koroner Anjiyografi (KAG)

Çalışmaya alınan 80 hastadan 74'üne koroner anjiyografi yapıldı. 6 hastaya ileri yaşta olması, sağlık sigortasının olmaması, hastanın KAG'i kabul etmemesi gibi nedenlerden dolayı KAG yapılmadı. Hastalara KAG laboratuvarında Philips H-3000-Visub OMC-8 model anjiyografi cihazı kullanılarak Judkins tekniği ile KAG yapıldı. Onbir (11) hastaya KAG primer PTCA sırasında yapıldı. Diğer hastalara elektif şartlarda ilk 10 gün içinde KAG yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Gruplar arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması için "ki-kare testi" ve "ANOVA yöntemi" kullanıldı. Rölatif risk ve %95 güven aralığı lojistik regresyon analizi ile hesaplandı. Olasılık açısından $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Koroner yoğun bakımda AMİ tanısıyla izlenen 80 hasta çalışmaya alındı, hastaların yaş ortalaması 61.16($\pm$ 10.63)'di. Hastaların 57 (%71,3)'i erkek, 23 (%28,7)'ü kadındı. Hastaların 45 (%56,3)'i ST segment yükselmesi olan AMİ, 35 (%43,7)'i ST segment yükselmesi olmayan AMİ'den oluşuyordu. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri.

Yaş	61,16 ($\pm$ 10,63)
Erkek (n)	57 (%71,3)
Kadın (n)	23 (%28,7)
Hipertansiyon (n)	43 (%53,8)
DM (n)	26 (%32,5)
Sigara (n)	37 (%46,3)
Hiperlipidemi (n)	35 (%43,8)
Aile Öyküsü (n)	18 (%22,5)
STMİ (n)	45 (%56,3)
NSTMİ (n)	35 (%43,7)
Trombolitik Tedavi (n)	16 (%20)
Primer PTCA (n)	11 (%13,8)
Mortalite (n)	2 (%2,5)
Morbidite (n)	18 (%22,5)
D-dimer yüksekliği (n)	34 (%42,5)

DM, diabetes mellitus

STMİ, ST yükselmesi olan miyokart infarktüsü

NSTMİ, ST yükselmesi olmayan miyokart infarktüsü

PTCA, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

Hastaların 16 (%20)'sına trombolitik tedavi (tPA veya STK) verilirken 11 (%13,8) hasta primer PTCA ile revaskülarize edildi. Toplam 74 hastaya (%92,5) koroner anjiyografi yapıldı. Elli altı (56, %70) hastaya perkütan koroner girişim yapıldı (PTCA ve/veya stent implantasyonu). On (10, %12,5) hasta koroner by-pass için cerrahiye sevk edildi, 8 (%10) hastada medikal tedavi kararı alındı, 6 hastaya çeşitli nedenlerden dolayı KAG yapılmadı (%7,5).

Klinik izlemde iki hasta öldü (bir hasta kardiyojenik şok nedeniyle, diğer hasta ise kalp yetmezliği ve akciğer ödemi nedeniyle öldü). Hastane içi mortalite %2,5 olarak bulundu. Onsekiz (18, %22,5) hastada morbidite gelişti. Bunlar sıklık sırasına göre, konjestif kalp yetmezliği (KKY) (n=10), akut perikardit (n=3), akciğer ödemi (n=2), reinfarktüs (n=1), atrial fibrilasyon (n=1) ve atrioventriküler tam bloktan (n=1) oluşuyordu.

Çalışmaya alınan hastaları, plazma D-dimer düzeyi yüksek (192 µgr/L üzeri, Grup I) ve normal (50-192 µgr/L, Grup II) olmak üzere iki gruba ayırarak AMİ'in komplikasyonlarını karşılaştırdık. Çalışmaya alınan AMİ'li hastaların 34 (%42,5)'ünde D-dimer yüksek, 46 (%57,5)'inde normaldi.

Plazma D-dimer düzeyi normal (Grup II) ve yüksek (Grup I) olan gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3: Yaş ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Hasta (n)	Ortalama yaş	P
Grup I	34 (%42,5)	62,35 (±9,82)	0,3330
Grup II	46 (%57,5)	59,97 (±11,44)	

Tablo 4: Cinsiyet ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Erkek (n)	Kadın (n)	P
Grup I	23 (%67,6)	11 (%32,4)	0,5400
Grup II	34 (%73,9)	12 (%26,1)	

Major kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon (Tablo 5), diabetes mellitus (Tablo 6), sigara (Tablo 7) ve aile öyküsü (Tablo 8) ile gruplar arasında anlamlı fark bulunamazken, hiperlipidemi (Tablo 9) ile D-dimer arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Normolipidemik hastalarda plazma D-dimer düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 5: Hipertansiyon ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	HT var (n)	HT yok (n)	P
Grup I	18 (%52,9)	16 (%47,1)	0,9000
Grup II	25 (%54,3)	21 (%45,7)	

Tablo 6: Diabetes mellitus (DM) ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	DM var (n)	DM yok (n)	p
Grup I	14 (%41,2)	20 (%58,8)	0,1540
Grup II	12 (%26,1)	34 (%73,9)	

Tablo 7: Sigara içiciliği ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Sigara var (n)	Sigara yok (n)	p
Grup I	15 (%44,1)	19 (%55,9)	0,7422
Grup II	22 (%47,8)	24 (%52,2)	

Tablo 8: Aile öyküsü ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Aile öyküsü var (n)	Aile öyküsü yok (n)	p
Grup I	6 (%17,6)	28 (%82,4)	0,3715
Grup II	12 (%26,1)	34 (%73,9)	

Tablo 9: Hiperlipidemi ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Hiperlipidemi var (n)	Hiperlipidemi yok (n)	p
Grup I	8 (%23,5)	26 (%76,5)	0,0172
Grup II	27 (%58,7)	19 (%41,3)	

Elektrokardiyografi (EKG)'de ST segment yükselmesinin olup olmamasına göre gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: EKG’de ST segment yükselmesinin varlığı ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	ST yükselmesi var (n)	ST yükselmesi yok (n)	p
Grup I	19 (%55,9)	15 (%44,1)	0,9545
Grup II	26 (%56,5)	20 (%43,5)	

Hastalar AMİ’un lokalizasyonuna göre akut anterior Mİ, akut inferior Mİ ile akut non-Q Mİ olmak üzere 3 grupta incelendi, ancak plazma D-dimer düzeyi normal olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11: AMİ lokalizasyonu ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Anterior Mİ (n)	İnferior Mİ (n)	Non Q Mİ (n)	p
Grup I	11 (%32,4)	8 (%23,5)	15 (%44,1)	0,9982
Grup II	15 (%32,6)	11(%23,9)	20 (%43,5)	

Laboratuvar bulgularından CK-MB ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunurken (Tablo 12), troponin I (Tablo 13) ve homosistein (Tablo 14) ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Akut faz reaktanlarından fibrinojen (Tablo 15) ve CRP (Tablo 16) (C reaktif protein) ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,018$ ve $p=0,0007$).

Tablo 12: CK-MB ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	CK-MB (U/L)	p
Grup I	158,38 ($\pm$ 154,97)	0,0434
Grup II	106,68 ($\pm$ 87,46)	

Tablo 13: Troponin I ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Troponin I (ng/ml)	p
Grup I	7,54 ($\pm$ 11,24)	0,5625
Grup II	7,74 ($\pm$ 18,78)	

Tablo 14: Homosistein ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Homosistein (mg/dl)	Normal (n)	Yüksek (n)	p
Grup I	19,15 ($\pm$ 5,05)	8 (%24,2)	25 (%73,9)	0,2308
Grup II	16,83 ($\pm$ 4,49)	17 (%37,0)	29 (%63,0)	

Tablo 15: Fibrinojen ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Fibrinojen (gr/L)	Normal (n)	Yüksek (n)	p
Grup I	4,89 ($\pm$ 1,58)	4 (%11,8)	30 (%88,2)	0,0187
Grup II	4,22 ($\pm$ 1,28)	16 (%34,8)	30 (%65,2)	

Tablo 16: CRP ile D-dimer arasındaki ilişkisi

D-dimer	CRP (mg/dl)	Normal (n)	Yüksek (n)	P
Grup I	40,66 ($\pm$ 5,63)	0 (%0)	34 (%100)	0,00071
Grup II	14,42 ($\pm$ 4,11)	13 (%28,3)	33 (%71,7)	

AMI'de D-dimerin, EKO bulgularıyla olan ilişkisini incelediğimizde LV trombüsü (Tablo 17) ve LV anevrizması (Tablo 18) ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken LA çapı (Tablo 19) ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta LA çapı anlamlı ($p=0,035$) olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 17: LV trombüsü ile D-dimer arasındaki ilişkisi

D-dimer	trombüs var (n)	trombüs yok (n)	p
Grup I	6 (%17,6)	28 (%82,4)	0,8039
Grup II	7 (%15,6)	38 (%84,4)	

Tablo 18: LV anevrizması ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Anevrizma var (n)	Anevrizma yok (n)	P
Grup I	6 (%17,6)	28 (%82,4)	0,8039
Grup II	7 (%15,6)	38 (%84,14)	

Tablo 19: LA çapı ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	LA çapı (cm)	normal (n)	büyük (n)	P
Grup I	4,22 (±0,55)	0 (%0)	20 (%100)	0,0359
Grup II	3,99 (±0,48)	7 (%19,4)	29 (%80,6)	

KAG'de koroner arter hastalığının yaygınlığı (tutulan damar sayısı) ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 20). KAG'de trombotik görünüm ile gruplar arasında da anlamlı fark bulunmadı ancak D-dimeri yüksek olan grupta trombotik görünümü olan hasta sayısı daha fazlaydı (%37,5'e karşılık %26,2), (Tablo 21).

Tablo 20: Koroner arter hastalığının yaygınlığı ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Tek Damar (n)	İki Damar (n)	Üç Damar (n)	P
Grup I	9 (%28,1)	9 (%28,1)	14 (%43,8)	0,2718
Grup II	17 (%40,5)	14 (%33,3)	11 (%26,2)	

Tablo 21: KAG'de trombotik görünüm ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Trombotik görünüm var (n)	Trombotik görünüm yok (n)	p
Grup I	12 (%37,5)	20 (%62,5)	0,2977
Grup II	11 (%26,2)	31 (%73,8)	

Plazma D-dimer düzeyi yüksek ve normal olan gruplar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 22). Ancak plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta morbidite anlamlı ($p=0,018$) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 23).

Tablo 22: Mortalite ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Mortalite var (n)	Mortalite yok (n)	P
Grup I	1 (%2,9)	33 (%97,1)	0,6724
Grup II	1 (%2,2)	45 (%97,8)	

Tablo 23: Morbidite ile D-dimer arasındaki ilişki

D-dimer	Morbidite var (n)	Morbidite yok (n)	P
Grup I	12 (%35,3)	22 (%64,7)	0,01847
Grup II	6 (%13)	40 (%87)	

Plazma D-dimer düzeyi normal ve yüksek olan gruplar arasında lojistik regresyon analizinde fibrinojen, morbidite ve normolipideminin D-dimerin yükselmesinde belirleyici olduğu saptandı. Fibrinojen için rölatif risk 5,09 (%95 güven aralığı 1,34-19,37), morbidite için rölatif risk 3,76 (%95 güven aralığı 1,07-13,15) ve normolipidemi için rölatif risk 5,96 (%95 güven aralığı 1,99-17,83) olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada plazma D-dimer düzeyinin, AML'de hastane içi prognoz ve komplikasyonlar ile olan ilişkisini ve D-dimerin yükselmesine etki eden faktörleri araştırdık.

AML geçiren 80 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, plazma D-dimer düzeyi normal (Grup II) ve yüksek (Grup I) olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. İki grup birbiriyle karşılaştırılarak AML'de D-dimerin yeri ve prognoz ile olan ilişkisi araştırıldı. Klasik risk faktörlerinden HT, DM, sigara ve aile öyküsü ile plazma D-dimer düzeyi normal ve yüksek olan gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bulduk. Ancak Hiperlipidemisinin D-dimer ile ilişkili olduğunu bulduk. Plazma D-dimer düzeyi normal olan grupta hiperlipidemi anlamlı olarak daha fazla bulundu (normolipidemik hastalarda plazma D-dimer düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu). John Danesh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara, hipertansiyon ve diğer risk faktörleri ile plazma D-dimer düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (57).

Hiperlipidemisinin (özellikle yüksek LDL kolesterol ile birlikte olduğu zaman) genellikle azalmış fibrinolitik aktivite ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (60,61). Yüksek HDL kolesterol ise fibrinolitik aktiviteyi artırır. Hiperlipidemisi olan koroner arter hastaları (özellikle hipertrigliseridemisi olanlar) yüksek PAI-1 aktivitesine sahiptir. Hiperlipidemik koroner arter hastalarının normolipidemik koroner arter hastalarına göre egzersiz sonrası daha fazla azalmış doku tipi plazminojen aktivasyonuna ve daha yüksek PAI-1 seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir (62). Bu bilgiler hiperlipidemik kişilerde artmış plazma PAI-1 düzeyi ile uyumludur. Hamsten ve arkadaşları KAH'ı olan tip II hiperlipidemik hastaların, KAH'ı olan normolipidemik hastalara göre daha az PAI-1 konsantrasyonuna sahip olduğunu buna karşın tip IIb veya tip IV hiperlipidemisi olan hastaların daha yüksek PAI-1 konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir (62). Hipertrigliseridemisinin PAI-1 konsantrasyonunu artırma mekanizması bilinmemektedir. Fakat bu iki değişken arasında bir ilişki olduğu gözlenmektedir. Hiperlipidemisinin artmış PAI-1 aktivitesi ile birlikte olması, çalışmamızda plazma D-dimer düzeyi

normal olan grupta hiperlipideminin anlamlı olarak daha fazla olmasını açıklamaktadır.

Sigara koroner arter hastalığı riskini ve plazma fibrinojenini artırır (63). Bundan dolayı sigara, koroner arter hastalığı ve fibrinojen arasında bir ilişki vardır ancak fibrinojen ve KAH arasındaki ilişki sigara ile açıklanamaz tersine sigara ve KAH arasındaki ilişki kısmen fibrinojen ile açıklanır. Çalışmamızda sigara ile D-dimer arasında anlamlı ilişki bulunamaması bu ilişkiyi desteklememiştir.

Yaş ve cinsiyetin D-dimer ile ilişkili olmadığını bulduk. Ancak yaş ile birlikte plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyinin arttığı bilinmektedir (63). Yaşlılarda AMİ sıklığı daha fazladır ve aterosklerozise eşlik eden endotelial hasar sıklık trombin oluşumu ve reaktif fibrinolizis için yüzey sağladığı için fibrinolizis markerleri özellikle D-dimer subklinik KAH olan hastalarda (özellikle yaşlılarda) klinik olayları belirleyebilir. Yüksek D-dimer, PAI-1 düzeyleri yaşlı (65 yaş ve üstü) popülasyonda AMİ, angina, ani ölüm gibi klinik olayları belirleyebilir (özellikle subklinik KAH'ı olan yaşlılarda). Cushman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaş üzerinde yüksek plazma D-dimer ve PAP (plazmin-antiplazmin kompleksi) düzeyi olan yaşlılarda, AMİ ve koroner ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (64). Ridker ve arkadaşları sağlıklı erkeklerde yaptıkları çalışmada, plazma D-dimer düzeyi yüksek olan erkeklerde AMİ riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (65). Başka bir çalışmada AMİ sonrası plazma D-dimer düzeyinin kadınlarda ekeklere göre daha yüksek olduğu ve 60 yaş üzerinde heriki cinsten bezer oranlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (66). Bu durum ileri yaşlarda aterosklerozun daha sık ve yaygın olmasına bağlanabilir.

AMİ'nin lokalizasyonu ile D-dimer arasında ilişki bulunmadı. AMİ'de fibrin yıkım ürünlerinin infarkt hacmine bağlı olmadığı gösterilmiştir (67).

Kardiyak miyonekroz markerlerinden CK-MB ile D-dimer arasında anlamlı ilişki bulundu. AKS'li hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktive olduğu bilinmektedir ve koagülasyon / fibrinolitik sistem markerlerinin prognozun belirlenmesinde önemi vardır ancak koroner trombüsün saptanmasında özgüllüklerinin düşük olması bu markerlerin önemini

azaltmaktadır. Bundan dolayı kardiyak troponin, CK-MB gibi miyokardiyal hasarın daha özgül ve duyarlı markerleri ile trombüsün biyokimyasal markerlerinin birlikte kullanılması risk altındaki hastaların saptanmasına yardımcı olabilir. Yüksek kardiyak miyonekroz markerleri olan AMİ hastalarında, artmış trombüs markerlerinin bulunması komplikasyon riski taşıyan aktif koroner trombüsün varlığını gösterebilir. Çalışmamızda plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta CK-MB düzeyi, D-dimer düzeyi normal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta komplikasyonların daha yüksek olması bunu desteklemektedir.

Vücut için bir stres olan AMİ'de akut faz reaktanlarında (fibrinojen, CRP, ferritin, lökositöz gibi) yükselme olması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda akut faz reaktanlarından Fibrinojen ve CRP ile D-dimer arasında anlamlı ilişki bulundu. Plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta CRP ve fibrinojen anlamlı olarak daha yüksekti. Fibrinojen kardiyovasküler olayların güçlü bir belirleyicisidir (56, 68, 69). Plazma fibrinojeni kardiyovasküler ölümün belirleyicisidir (70). Ernst ve Resch 7 prospektif çalışmanın meta-analizinde, kardiyovasküler olay riskini plazma fibrinojen düzeyi yüksek olan hastalarda daha yüksek bulmuştur (71). Bir başka prospektif çalışmada yüksek plazma fibrinojen düzeyi, SVO, AF, KKY (konjestif kalp yetmezliği), stent restenozu, by-pass greft restenozu ile ilişkili bulunmuştur (72). Scottish Heart Health Study'de fibrinojenin, hipertansiyon ve hiperlipidemiye göre kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin daha güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (69). Fibrinojen, kan vizkositesini ve kırmızı hücre agregasyonunu artırır, glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri aracılığıyla trombosit agregasyonunu hızlandırır. Fibrinojen ayrıca arteriyel duvara infiltre olarak depolanır ve hücre çoğalmasını uyararak aterojenik etki gösterir. Diğer bir akut faz reaktanı olan CRP'in AMİ'de duyarlılığı yüksek (%87) özgüllüğü düşüktür (%54), plazma D-dimer düzeyinin yüksek olduğu grupta CRP'in anlamlı olarak daha yüksek olması bu grupta AMİ'ün daha şiddetli ve komplikasyonların daha fazla olmasına bağlanabilir.

Klasik major kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak yüksek plazma homosistein düzeyi ile KAH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Prospektif çalışmalarda AMİ için yüksek plazma homosistein düzeyinin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (73,74). Homosisteineminin KAH'daki etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Yüksek plazma homosistein düzeyi serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Böylece endotel fonksiyonlarını bozarak (nitrik oksit sentezi azalır), damar düz kas hücre çoğalmasını uyarak ve okside LDL kolesterol oluşumuna neden olarak ateroskleroz ve trombüs oluşumuna zemin hazırlar (75). Yüksek plazma homosistein düzeyi endotel disfonksiyonuna neden olarak endotel hücrelerinin t-PA ve PAI-1 aracılığı ile olan fibrinolitik aktivitesini bozar. Yüksek plazma homosistein düzeyinin aterosklerozun miktarı ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76-80). KAG ile KAH saptanan hastalarda, KAH'ı olmayanlara göre daha yüksek plazma homosistein düzeyi saptanmıştır. Çalışmamızda plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta plazma homosistein düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek olması, homosisteinin prokoagülan etki gösterdiğini düşündürmektedir. Homosistein düzeyi yüksek olanlarda koroner trombozisin daha şiddetli ve komplike olduğu, bu grup hastalarda komplikasyonların ve prognozun daha kötü olduğu düşünülebilir.

EKO bulgularından LV trombüsü ve LV anevrizması ile D-dimer arasında ilişki bulunamazken LA çapı ile D-dimer arasında ilişki olduğu bulundu. Plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta LA çapının, olmayan gruba göre anlamlı olarak daha büyük olması bu hastalarda LV disfonksiyonu ve buna bağlı olarak LA basıncının yükselmesi ile ilişkili olabilir. Böylece ortaya çıkan hemodinamik bozukluk D-dimerin bu grupta yükselmesine neden olmuş olabilir. Çalışmamızda plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta kalp yetmezliğinin daha fazla olması bu durumu desteklemektedir. LV trombüsü ve anevrizması ile D-dimer yüksekliği arasında bir ilişki olması beklenirdi ancak bunun nedeni hasta sayısının yeterli olmaması ve hastaların yoğun antitrombotik ve antiagregan tedavi almasına bağlı olabilir. Koehler ve arkadaşları AMİ sonrası LVEF %40'ın altında olanlarda plazma D-dimer

düzeyinin daha yüksek olduğunu ve bu durumun ventriküler anevrizması olan hastalarda daha belirgin olduğunu göstermiştir (65). Lip ve arkadaşları LV disfonksiyonu olan hastalarda plazma D-dimer düzeyinin LV'ü normal olan hastalara göre %27 daha yüksek olduğunu göstermiştir (81).

KAG'de, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve trombotik görünüm ile D-dimer arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. PAI-1 konsantrasyonu ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur (82). İntrakoroner trombüs oluşumu AMİ'nin en önemli patojenik mekanizmasıdır (9, 83). Wilensky ve arkadaşları plazma FPA (fibrinopeptid A) düzeylerinin intrakoroner trombüs oluşumu ile uyumlu olduğunu göstermiştir (84). Eisenberg ve arkadaşları, plazma FPA düzeylerinin KAG'de kompleks koroner lezyonlarla anlamlı derecede uyumlu olduğunu göstermiştir (85). Bu kompleks koroner lezyonlar tekrarlayan koroner olayları tetikleyebilir ve prognozu etkileyebilir. Koroner trombozis AMİ'de prognozun önemli bir belirleyicisidir. Koroner trombüs anjiyografik veya anjiyoskopik inceleme ile saptanabilir. Çalışmamızda D-dimeri yüksek olan grupta anjiyografide 12 (%37,5) hastada trombotik görünüm saptandı. Trombotik görünüm oranının düşük olmasının olası nedeni hastalara genellikle geç dönemde ve antitrombotik tedavi aldıktan sonra KAG yapılmış olması olabilir.

Plazma D-dimer düzeyi normal ve yüksek olan AMİ grupları arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulamazken morbidite ile gruplar arasında anlamlı bir fark bulduk. Plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta morbidite anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Eisenberg ve arkadaşları yüksek fibrin yıkım ürünlerinin AMİ komplikasyonları (sol ventrikül yetmezliği, akciğer ödemi, reinfarktüs, ölüm vb) için bir risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir (86).

D-dimerin yarı ömrü yaklaşık olarak 6-8 saattir. AMİ'de yakınmalar başladıktan sonra D-dimerde belirgin artışın olması ve bunun uzun süre devam etmesi (8 saatten fazla) trombotik komplikasyonların bir göstergesi olabilir. Bu artış olasılıkla koroner trombüs ve infarktüse belirgin bir fibrinolitik yanıtın göstergesidir. Lee ve arkadaşları AMİ sonrası yüksek fibrin yıkım ürünlerinin AMİ'de komplikasyon (KKY, ventriküler takikardi, mural trombüs, ölüm vb) gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (67). Fibrin yıkım

ürünlerinin AMİ tanısında duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür ancak trombotik komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde ve bu hastaların daha yoğun antitrombotik tedavi almasında yararlı olabilir.

D-dimeri normal ve yüksek olan gruplar arasında lojistik regresyon analizinde fibrinojen, normolipidemi ve morbiditenin D-dimerin yükselmesinde belirleyici olduğu bulundu. Fibrinojen için rölatif risk 5,09, normolipidemi için rölatif risk 5,96, morbidite için rölatif risk 3,76 bulundu.

Sonuç olarak D-dimer, AMİ'de kardiyak miyonekroz markerlerine (troponin T/I , miyogloblin, CK-MB gibi) göre daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen AMİ'de hemostatik denge, AMİ'ün şiddeti ve komplikasyon riski hakkında bilgi verebilir. Plazma D-dimer düzeyi yüksek olan AMİ hastalarında koroner trombotik olayın aktif olduğu, aterosklerotik plağın instabil olduğu ve bu hastalarda tekrarlayan koroner olayların, komplikasyonların daha sık olduğu akılda tutulmalı ve bu hasta grubunda antitrombotik, antiagregan tedavi daha yoğun bir şekilde verilmelidir. Ayrıca bu hasta grubunda, AMİ sonrası D-dimer ve diğer koagülasyon markerlerinin plazmada uzun süre yüksek seyretmesi, hastalığın subklinik olarak devam ettiğini ve bu grupta tekrar AMİ gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir. Bundan dolayı plazma D-dimer düzeyi yüksek olan AMİ'li hastalar taburcu olduktan sonra bile, D-dimer düzeyi normal olan AMİ'li hastalara göre daha yakından izlenmelidir.

ÖZET

Bu çalışmada plazma D-dimer düzeyinin AMİ'de hastane içi morbidite ve mortalite ile olan ilişkisini ve AMİ'de D-dimerin yükselmesine etki eden faktörleri saptamaya çalıştık.

Çalışmamıza AMİ geçiren 80 hasta alındı. Bu hastalar arasında plazma D-dimer düzeyi normal (46 hasta, %57,5) ve yüksek (34 hasta %42,5) olan hastalar karşılaştırıldı. Hastaların, yaş ortalaması 61,16 ($\pm 10,63$) ve 57 (%71,3)'si erkekti.

Plazma D-dimer düzeyi normal ve yüksek olan hastalar arasında yaş ve cinsiyet farkı bulunmadı. Klasik major kardiyovasküler risk faktörlerinden HT, DM, sigara kullanımı ve aile öyküsü gruplar arasında farklı değildi. Ancak hiperlipidemi, D-dimer düzeyi normal olan grupta anlamlı olarak ($p=0,0172$) daha yüksek bulundu. Bu durumun hiperlipidemik hastalarda fibrinolitik aktivitenin azalmış olmasına bağlı olduğu düşünüldü. EKG'de ST segment yüksekliği ve AMİ'in lokalizasyonu ile plazma D-dimer düzeyi arasında ilişki bulunmadı. Kardiyak miyoknekroz markerlerinden CK-MB, plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta anlamlı ($p=0,0434$) olarak daha yüksek bulundu. Ancak CK-MB her iki grupta da normal değerlerin üzerinde olduğu için CK-MB'in plazma D-dimer düzeyinin yükselmesine etkisinin olup olmadığı anlaşılamadı. Ancak plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta CK-MB düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olması bu grupta AMİ'un daha şiddetli ve infarkt hacminin daha geniş olması ile ilişkili olabilir. Bu grupta morbiditenin anlamlı olarak yüksek olması bu görüşü desteklemektedir.

Benzer şekilde plazma homosistein düzeyi de plazma D-dimer düzeyi yüksek olan grupta daha yüksek bulundu. Ancak her iki grupta plazma homosistein düzeyi hastaların çoğunda normal değerlerinin üzerinde olduğu için plazma D-dimer düzeyinin yükselmesine etkisinin olup olmadığı anlaşılamadı.

Akut faz reaktanlarından CRP ve fibrinojen, D-dimer düzeyi yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,0071$, $p=0,0187$). Fibrinojenin plazma D-dimer düzeyinin yükselmesinde etkili olduğu bulundu.

LV trombüsü ve anevrizması ile plazma D-dimer düzeyi arasında ilişki bulunamazken, LA çapı büyük olanlarda, plazma D-dimer düzeyinin anlamlı olarak ($p=0,035$) daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum D-dimer düzeyi yüksek olanlarda LV disfonksiyonunun daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

KAG'de trombotik görünüm ve KAH'ın yaygınlığı ile D-dimer arasında ilişki bulunmadı. D-dimer düzeyi ile mortalite arasında ilişki gözlenmezken plazma D-dimer düzeyinin morbiditeyle ilişkili ($p=0.018$) olduğu bulundu. D-dimer düzeyi yüksek olan grupta morbidite daha yüksek bulundu.

Lojistik regresyon analizinde fibrinojen, normolipidemi ve morbiditenin plazma D-dimer düzeyinin yükselmesinde belirleyici olduğu bulundu.

AMİ'de, plazma D-dimer düzeyinin yüksek olması aktif ve devam eden koroner trombüsün varlığını gösterebilir ve bu hastalarda AMİ daha şiddetli ve komplike seyredebilir. Bundan dolayı bu grup hastalarda antitrombotik ve antiagregan tedavi daha yoğun olarak verilmelidir. Komplikasyon gelişme riski bu grup hastalarda daha yüksek olduğu için hastalar daha yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Committe to develop guidelines for the management of patient with acute myocardial infarction. *Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practive Guidelines. J Am Coll Cardiol*
- 2- Herlitz j, Blohm M, Hartford M, Hjalmarsson A, Holmberg S, Karlson BW. Delay time in suspected acute myocardial infarction and the importance of its modification. *Clin Cardiol* 1989;12:370-74
- 3- National Heart, Lung, and Blood institute. *Morbidity and Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Disease. Bethesda, MD: US Departmant of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health. May 1992*
- 4- Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy; The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270:1211-6
- 5- Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. *Lancet* 1992;340:1297 Letter
- 6- National Heart, Lung, and Blood Institute. 9-1-1: Rapid identification and treatment of acute myocardial infarction. Bethesda, MD: US Departmant of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health; May 1994. NIH Publication 14-3302
- 7- National Heart, Lung, and Blood Institutes. *Patients/Bystander Recognition and Action: Rapid identification and treatment of acute myocardial infarction. National Heart Attact Alert Program (NHAAP). Bethesda, MD: National Institutes of Health 1993 NIH Publication No 93-3303*
- 8- Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Athero Res* 6:1,1966

- 9- *Davies MJ, and Thomas AC. Plaques fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. Br Heart J 53:363,1985*
- 10- *Falk E. Coronary thrombosis: Pathogenesis and clinical manifestations. Am J Cardiol 68:28B,1991*
- 11- *Willerson JT. Conversion from chronic to acute coronary heart disease syndromes: Role of platelets and products. Tex Heart Inst J 22:13, 1995*
- 12- *Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. Br Heart J 69:377,1993*
- 13- *Falk E, Shah PK, and Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In Fuster V, Ross R, and Topol EJ (eds). Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp. 492-510*
- 14- *Falk E, Shah PK, and Fuster V: Coronary plaque disruption. Circulation 92:657,1995*
- 15- *Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. Circulation 91:2844,1995*
- 16- *Galis Z, Sukhova G, Lark M, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 94:2493,1994*
- 17- *Kovanen PT, Kaartinen J, and Pavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation 92:1084, 1995*
- 18- *Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation 92:1083,1995*
- 19- *Fuster V, Lewis A. Conner Memorial lecture: Mechanism leading to myocardial infarction; insights from studies of vascular biology. Circulation 1994;90:2126-46*

- 20- Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factor and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Eng J Med* 1997;336:1276-81
- 21- Maser A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Morzilli M, Ballestra AM, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distante A, Pesola A. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Eng J Med* 1978;299:1271-7
- 22- Timmus AD. Early diagnosis of acute myocardial infarction (Editorial). *BMJ* 1990;301:941-942
- 23- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavalini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713
- 24- Karlson BW, Herlitz J, Wiklund O, et al. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. *Am J Cardiol* 1991;68:171-175
- 25- Lee TH, Rauan RW, Weisberg MC, et al. Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosis myocardial infarction within 24 hours of hospitalization. *Ann Intern Med* 1987;106:181-186
- 26- Ellis Ak. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-9
- 27- Bakker AJ, Koelemay MJW, Gorgel JPMC, et al. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993;342:1220
- 28- Mair J, Dienst F, Puschendorf B. Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab* 1992;29:31-57

- 29- Tsung SH. Creatine kinase activity and isoenzyme pattern in various normal tissues and neoplasma. *Clin Chem* 1983;29:2040-3
- 30- Lott JA, Starng JM. Differential diagnosis of patients with abnormal serum creatine kinase isoenzymes. *Clin Lab Med* 1989;9:627-42
- 31- Shahangian AA, Ash KO, Wahlstrom NO Jr, Warden GD, Saffle JR, Taylor AA, et al. Creatine kinase and lactate dehydrogenase isoenzymes in serum of patients suffering burns, blunt trauma, or myocardial infarction. *Clin Chem* 1984;30:1332-8
- 32- McBride JW, Labrosse KR, McCoy HG, Ahrenholz DH, Solem LD, Goldenberg IF. Is serum creatine kinase MB in electrically injured patients predictive of myocardial injury? *JAMA* 1986;255:764-8
- 33- Keshgegian A, Feiberg NW. Serum creatine kinase MB isoenzyme in chronic muscle disease. *Clin Chem* 1984;30:575-8
- 34- Apple FS, Rogers MA, Sherman WM, Costill DL, Hagerman FC, Ivy JL. Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles in marathon runners. *Clin chem* 1984;30:413-6
- 35- Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22:173-175
- 36- Goldman J, Matz R, Mortimer R, Freeman R. High elevations of creatine phosphokinase in hypothyroidism: an isoenzyme analysis. *JAMA* 1977;238:325-6
- 37- Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984;104:193-202
- 38- Roberts R, Kleinman N. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mindset". *Circulation* 1994;89:872-881

- 39- Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation* 1990;82:759
- 40- Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of rapid assay of subforms of creatine kinase to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1994;331:561-6
- 41- Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987;16:851
- 42- Chesebro MJ. Using serum markers in the early diagnosis of myocardial infarction. *Am Fam Phys* 1997;55:2668
- 43- Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, et al. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. *Ann Emerg med* 1994;24:704
- 44- De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401-7
- 45- Hamm CW. New serum markers for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1994;331:607-608
- 46- Saggin L, Gorza L, Ausoni S, Schiaffion S. Cardiac troponin T in developing, regenerating and denervated rat skeletal muscle. *Development* 1990;110:547-54
- 47- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Eng J Med* 1996;335:1333-41
- 48- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1996;335:1342-9
- 49- Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, Hashimoto H, Hirose S. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. *Lancet* 1992;340:726

- 50- Sakai K, Gebhard MM, Spieckermann PG, Bretschneider HJ. Enzyme release resulting from total ischemia and reperfusion in the isolated, perfused guinea pig heart. *J Mol Cell Cardiol* 1975;7:827-40
- 51- Wu AHB, Valdes R, Apple FS, et al. Cardiac troponin T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994;40:900-7
- 52- Baroldi G, Silver MD, Mariani F, Giuliano G. Correlation of morphological variables in the coronary atherosclerotic plaque with clinical patterns of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Path* 1988;2:159-72
- 53- Gawaz M, Reininger A, Neumann FJ. Platelet function and platelet-leukocyte adhesion in symptomatic coronary heart disease. Effects of intravenous magnesium. *Thromb Res* 1996;83:341-9
- 54- Matsuo T, Kobayashi H, Kario K, Suzuki S. Fibrin D-dimer in thrombogenic disorders. *Semin Thromb and Hemot* 2000;26:101-107
- 55- Lowe CDO, Rumley A. Use of Fibrinogen and Fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thrombosis and Haemostasis* Aug 1999;82(2):667-72
- 56- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of Fibrinogen, C-Reactive protein, Albumin, or Leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-1482
- 57- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appelby P, Rumley A, Lowe GDO. Fibrin D-dimer and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001;103:2323-2327
- 58- Freeman MR, Willimas AE, Chisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 1989;80:17-23
- 59- Gordon DO Lowe, Ann Rumley. Use of fibrinogen and D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thrombosis and Haemostasis* 1999;82(2):667-72

- 60- Anderson P, Arnesen H, Hjerman I. *Hiperlipoproteinemia and fibrinolytic activity in healthy coronary high-risk men. Acta Med Scand* 1981;209:199-202
- 61- Simpson HCR, Mann JI, Meade TW, Chakrabarti R, Stirling Y, Woolf L. *Hypertriglyceridaemia and hipercoagulability. Lancet* 1983;i:786-9
- 62- Hamsten A, Wiman B, De Faine U, Blomback M. *Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in survivors of myocardial infarction. N Eng J Med* 1985;313:1557-63
- 63- Smith FB, Lowe GDO, Fowkes FGR, Rumley A, Rumkey AG, Donan PT, Housley E. *Smoking, haemostatic factors and lipid peroxides in a population case control study of peripheral arterial disease. Atherosclerosis.* 1993;102:155-162
- 64- Cushmon M, Lemaitre RN, Lewis H, Bruce M, Elizabeth M, Sharrett AR, Russel PT. *Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:493-498
- 65- Ridker PM, Hennekens CH, Cerkus A, Stampfer M. *Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation* 1994;90:2236-2240
- 66- Tataru MC, Heinrich J, Junjer R, Schulte H, Eckardstein AV, Assman G, Koehler E. *D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. Eur Heart J* 1999;20:1493-1502
- 67- Lee DV, Ewald GA, McKenzie CR, Eisenberg PR. *The relationship of soluble fibrine and cross-linked fibrine degradation products to the clinical course of myocardial infarction. Atherosclerosis thrombosis and Vascular Biology.* 1997;17:628-633
- 68- Ernst E, Resch KL. *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med* 1993;118:956-963

- 69- Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Podeo H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle aged men and women: The scothish Heart Health Study. *Evr Heart J* 1998;19:55-62
- 70- Meade TW, North WRS, Chakrabati R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, Brozovie M. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-1054
- 71- Resch KL, Ernst E. The complex impact of fibrinogen on atherosclerosis-related disease. In: Koenig W, Homback V, Bond MG, Dramsch DM. *Progression and Regression of Atherosclerosis*. Vienna: Blackwell MZV, 1995;36-40
- 72- Kannel EB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Update of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol* 1992;2:457-466
- 73- Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prostective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998;158:862-867
- 74- Arnese E, Refsum H, Bonao KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1998;24:704-709
- 75- Robinson K, Loscalzo J. Other risk factors for coronary artery disease: Homocystein, Lipoprotein (a), Fibrinogen and Plasminogen Activator Inhibitor. In Topol EJ. Ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers: 1997;232-236
- 76- Mantalescent G, Ankri A, Chadeaux-Vekemens B, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997;60:295-300
- 77- Schnyder G, Pin R, Roffi M, et al. Association of plasma homocysteine with the number of major coronary arteries severely narrawed. *Am J Cardiol* 2001;88:1027-30
- 78- Chao CL, Tsai HH, Lee CM, et al. The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147:379-386

- 79- Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DACM, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins and risk of coronary atherosclerosis. *Arteroscler Tromb Vasc Biol* 1997;17:989-995
- 80- Yoo JH, Park JE, Hong KP, et al. Moderate hyperhomocysteinemia is associated with the presence of coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis in Koreans. *Throm Res* 1999;94:45-52
- 81- Lip GY, Lowe GD, Metcalfe MJ, Rumley A, Durr DG. Is diastolic dysfunction associated with thrombogenesis? A study circulating markers of a prothrombotic state in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1995;50:31-42
- 82- Paramo JA, Colucci M, Collen D, Van de Werf F. Plasminogen activator inhibitor in blood of patients with coronary artery disease. *Br Med J* 1985;291:573-4
- 83- De Wood MA, Spores J, Notske RN. Prevalence of coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902
- 84- Wilensky RL, Bourdillon PV, Vix VA, Zeller JA. Intracoronary artery thrombus formation in unstable angina: a clinical, biochemical and angiographic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:692-9
- 85- Eisenberg AR, Kenzora JL, Sobel BE, Ludbrook PA, Jaffe AS. Relation between ST segment shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:898-903
- 86- Eisenberg PR, Sherman LA, Perez J, Jaffe AS. Relationship between elevated plasma levels of cross-linked fibrin degradation products and the clinical presentation of patients with myocardial infarction. *Thromb Res* 1987;46:109-20