

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ORTA DERECE SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİ OLAN
DİYABETİK HASTALARDA ANİ KARDİYAK ÖLÜM RİSKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE VENTRİKÜLER
REPOLARİZASYON PARAMETRELERİNİN ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu KODAL

TRABZON-2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ORTA DERECE SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİ OLAN
DİYABETİK HASTALARDA ANİ KARDİYAK ÖLÜM RİSKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE VENTRİKÜLER
REPOLARİZASYON PARAMETRELERİNİN ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu KODAL

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Mürsel ŞAHİN

TRABZON-2022

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecinin eğitici ve keyifli olduğu kadar zor zamanların da desteğini ve yardımlarını hiç esirgemeyen hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya, tezimin her aşamasında benimle sabırla ilgilenen ve sorularımı rahatlıkla sorabildiğim Dr. Öğr. Üyesi Mürsel ŞAHİN'e teşekkür ederim. Eğitim sürecimin her aşamasında rahatlıkla hasta danışabiliğim, her soruma hoşgörüyle ve titizlikle cevap veren hocalarım Prof. Dr. Cihan ÖREM'e ve Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ'ye teşekkür ederim. Bölümümüzün saygıdeğer hocası Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE'ye teşekkür ederim. Mesleki tercihlerim konusunda beni yüreklendiren ve yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan EKREM TURAN çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca beraber keyifle çalıştığımız ve bu yoğun süreçte gülüyüzünü ve şevkatini hiç eksik etmeyen , büyük desteklerini gördüğüm başta Reyhan HEKİMOĞLU olmak üzere kardiyoloji bölümü hemşirelerine, yoğunlukları içinde her sorunumuzla yürekten ilgilenen sekreter arkadaşlarımız Ayşe GENÇALİOĞLU ve Havva İSKEFİYELİ'ye gönülden teşekkür ediyorum. Bu zor sürecin en güzel yanı harika ekip arkadaşlarına sahip olmaktı. Keyifli nöbetlerde ve stresli dönemlerde hep yanımda olan teknisyen Hüsna BOZKURT' a; asistan arkadaşlarım Dr.Ali Nail KAYA, Dr. İpek HÜROĞLU EFE ve Dr. Seda ALTUNTAŞ' a en içten teşekkürlerimi iletiyorum.

Tabi ki en büyük teşekkürüm aileme. Verdiğim her kararda arkamda duran, en zor zamanlarda koşulsuz sevgileriyle beni destekleyen, asistanlığın en yoğun günlerinde yanımda olan ve bıkmadan beni dinleyen, bana herşeyi yapabilme cesaretini veren annem Fatma KODAL'a ve babam Ali KODAL'a; her sıkıntıda çözüm üreten ve tezin yazımında birçok desteği olan canım abim Burak KODAL'a, ailemize katıldığı günden beri samimiyetiyle hep yanımda olan Derya KODAL'a ve ailemizin neşesi canım yeğenim Eylül KODAL'a benimle dünyanın en güzel aile bağı kurduğunuz için sonsuz teşekkür ediyorum.

ÖZET

Orta Derece Sistolik Kalp Yetersizliği Olan Diyabetik Hastalarda Ani Kardiyak Ölüm Riskinin Değerlendirilmesinde Ventriküler Repolarizasyon Parametrelerinin Önemi

Amaç: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)<35 olan iskemik kalp yetersizliği hastalarında ani kardiyak ölümü önlemek amacıyla ICD implantasyonu önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda LVEF %35-49 arasında olan diyabetik iskemik kalp yetersizliği hastalarında diyabeti olmayanlara göre ani kardiyak ölüm oranları yüksek bulunmuştur. Bu grupta LVEF dışında başka bağımsız prediktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmanın amacı, Mİ sonrasında LVEF %35-49 arasında olan iskemik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm riskini öngörmede ventriküler repolarizasyon parametrelerini değerlendirmektir.

Metot: Çalışmaya 2012-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde AKS sonrası LVEF %35-49 arasında olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar alınmıştır. Diyabetik hasta sayısı 285, diyabetik olmayan hasta sayısı 381 olmak üzere çalışmaya toplam 666 hasta dahil edilmiş olup ortalama takip süresi 45 aydır. Hastaların taburculuk öncesi EKG leri incelenmiştir. Tpe intervali ile Tpe/QT oranları ve her iki grup arasındaki mortalite oranları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda diyabetik hasta grubunda Tpe intervali daha uzun ve Tpe/QT oranı daha yüksek saptanmıştır (ortalama Tpe değeri $90,5 \pm 15,6$ msn $p < 0,001$; ortalama Tpe/QT değeri $0,223 \pm 0,033$ $p < 0,001$). Diyabetik hasta grubuyla diyabetik olmayan hasta grubu arasında tüm nedenlere bağlı ölümden anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,586$). Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm oranı diyabetik olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,037$).

Sonuç: Miyokard infarktüsü sonrasında EF%35-49 arasında takip edilen hastalarda diyabet ani kardiyak ölüm için ön görücü olup diyabetik grupta Tpe intervali ve Tpe/QT oranı yüksek spesifite ve sensivite ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, iskemik kalp yetersizliği, Tpe

SUMMARY

The Importance of Ventricular Repolarization Parameters in the Evaluation of the Risk of Sudden Cardiac Death in Diabetic Patients with Moderate Systolic Heart Failure

Purpose: ICD implantation is recommended to prevent sudden cardiac death in ischemic heart failure patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 35%. In the studies carried out, sudden cardiac death rates were found to be higher in diabetic ischemic heart failure patients with LVEF between 35-49% compared to patients without diabetes. In this group, independent predictors other than LVEF are needed. The study aimed to evaluate ventricular repolarization parameters in predicting the risk of sudden cardiac death in diabetic patients followed up with ischemic heart failure with LVEF between 35-49% after MI.

Method: Diabetic and non-diabetic patients with LVEF between 35-49% after ACS were included in the study at Karadeniz Technical University Medical Faculty Hospital between 2012 and 2020. A sum of 666 patients was included in the study, including 285 diabetic patients and 381 non-diabetic patients, and the average follow-up period was 45 months. The ECGs of the patients were examined before discharge. Tpe interval and Tpe/QT ratios and mortality rates between both groups were compared.

Findings: As a result of our study, the Tpe interval were found to be longer and Tpe/QT ratio were found to be higher in the diabetic patient group (mean Tpe value 90.5 ± 15.6 ms $p < 0.001$; mean Tpe/QT value 0.223 ± 0.033 $p < 0.001$). There was no significant difference in all-cause mortality between the diabetic patient group and the non-diabetic patient group ($p = 0.586$). The rate of sudden cardiac death in diabetic patients was significantly higher than in the non-diabetic group ($p = 0.037$).

Conclusion: Diabetes was a predictor of sudden cardiac death in patients followed up with EF between 35-49% after myocardial infarction, and Tpe interval and Tpe/QT ratio were found to be significantly higher in the diabetic group with higher specificity and sensitivity.

Key Words: Diabetes mellitus, ischemic heart failure, Tpe

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Komplikasyonları	3
2.2. Koroner Arter Hastalığı.....	4
2.2.1. Ateroskleroz.....	4
2.2.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi	5
2.2.3. Plak Oluşumu.....	5
2.2.4. Akut Koroner Sendrom.....	8
2.2.5. Akut koroner Sendrom Epidemiyolojisi.....	9
2.2.6. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması	9
2.3. Miyokard İnfarktüsü.....	11
2.3.1. Miyokard İnfarktüs Tanımı.....	11
2.3.2. Miyokard İnfarktüsünün Klinik Sınıflaması.....	11
2.3.3. ST yükselmeli Miyokard İnfarktüsü	13
2.3.4. Klinik Bulgular	16
2.3.5. Fizik Muayene	16
2.3.6. Biyokimyasal Belirteçler	17
2.3.6.1. Kardiyak Troponinler	18
2.3.7. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünün Tedavisi	19
2.4. Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri	23

2.4.1. Aksiyon Potansiyeli	23
2.4.2. Elektrokardiyogramda (EKG) Ventriküler Repolarizasyon	
Parametreleri ve Klinik Önemleri.....	24
2.4.2.1. QT İntervali	24
2.4.2.2. Düzeltilmiş QT İntervali	26
2.4.2.3. QT Dispersiyonu	27
2.4.2.4. JT İntervali	27
2.4.2.5. Tp-Te (T peak-Tend) İntervali	28
2.4.2.6. Tpe/QT hesaplama	31
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Hasta Grubu.....	33
3.2. EKG Değerlendirilmesi.....	34
3.3. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	50
6. KISITLILIK	57
7. SONUÇLAR	58
8. KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ADP	: Adenozin difosfat
ADA	: American Diabetes Association
AKS	: Akut koroner senfrom
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
CK	: Kreatin kinaz
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyon
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
ICD	: İntrakardiyak defibrilatör
IL 1	: İnterlökin 1
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kTpn	: Kardiyak troponin
LDL	: düşük dansiteli lipoprotein
MCP	: Monosit kemotaktik protein
MCSF	: Makrofaj koloni stimülan faktör
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
NYHA	: Newyork Heart Association
NSTEMI	: Non ST elevasyonlu MI
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAH	: Periferik arter Hastalığı
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PKG	: Perkütan koroner girişim
SoDB	: Sol dal bloğu

SaDB : Sağ dal bloğu
STEMI : ST elevasyonlu MI
SVH : Serebrovasküler hastalık
TNF α : Tümör nekroz faktör- α
TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
Tpe : Tpeak Tend
Tpn : Troponin
USAP : Unstabil anjina pektoris
VCAM : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
QTc : Düzeltilmiş QT
QTcd : Düzeltilmiş QT dispersiyon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	3
Tablo 2. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve sağ kalan hastaların bazal karakteristiklerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 3. Ani kardiyak ölüm ile sağ kalan hastaların bazal karakteristikleri	37
Tablo 4. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliğinde tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölümden tek değişkenli Cox regresyon analizi	38
Tablo 5. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölümden çok değişkenli Cox regresyon analizi.....	39
Tablo 6. Tüm hasta grubunda Tpe değeri üzerine etki eden faktörlerin lineer regresyon analizi	40
Tablo 7. Hipertansiyon olan ve olmayan grupta QTc, Tpe, Tpe/QTc değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 8. Diyabetik hasta grubuyla diyabetik olmayan hasta grubunun bazal karakteristikleri ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 9. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik hastalarda tek değişkenli cox regresyon analizi	44
Tablo 10. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik hastalarda çok değişkenli cox regresyon analizi	45
Tablo 11. KBH 1 olan ve olmayan diyabetik hasta grubu arasında QTc, Tpe,Tpe/QTc değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 12. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik hastalarda Tpe değeri üzerine etkisi olan değişkenleri lineer regresyon analizi	46
Tablo 13. Diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümden ortalama Tpe, QTc, Tpe/QTc değerleri	46
Tablo 14. Ani kardiyak ölümden ortalama Tpe, QTc ,Tpe/QTc değerleri.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Köpük hücre oluşumu	8
Şekil 2.	Endotel Disfonksiyonu.....	9
Şekil 3.	AKS Tanısal Algoritması.....	10
Şekil 4.	Miyokart infarktüsü klinik sınıflaması.....	13
Şekil 5.	Troponin MI sonrasında serum düzeyi	18
Şekil 6.	Miyokardiyal hasarın yorumlanmasının modeli	19
Şekil 7.	STYMI Tanı ve tedavi şeması.....	21
Şekil 8.	Miyosit hücrelerinin aksiyon potansiyeli evreleri.....	23
Şekil 9.	Tanjant metodu ile T dalgasının sonunu tespit etmek ve anormal TU morfolojileri	25
Şekil 10.	Düzeltilmiş QT hesaplanması	26
Şekil 11.	JT intervali	28
Şekil 12.	Mikroelektrotratlarla aynı anda kayıt altına alınan epikardiyum, M hücreler,endokardiyum ve purkinje liflerinin repolarizasyon zamanı	29
Şekil 13.	Transmembran aksiyon potansiyelinde M hücreleri ,epikardiyum ve endokardiyum hücrelerinin repolarizasyon zamanlarının yüzeyel EKG deki karşılığı.....	30
Şekil 14.	Tanjant metodu ile Tpe ölçümü	31
Şekil 15.	Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda diyabetik olan ve olmayan grupta ani kardiyak ölümün karşılaştırılması.....	42
Şekil 16.	Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüme diyabetik olan ve olmayan hasta grubunun karşılaştırılması	43
Şekil 17.	Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüme Tpe değerinin eşik değeri	47
Şekil 18.	Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda ani kardiyak ölüme Tpe eşik değeri	48
Şekil 19.	Tpe değeri 97,5 msn üzerinde ve altında olan hastaların Kaplan Meier analizi	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 DM bütün toplumlarda yaygın bir hastalık olup dünya çapında yaygınlığı artmaya devam etmektedir. 2045 yılına kadar dünya genelinde yaklaşık 600 milyondan fazla kişide tip 2 DM gelişeceği tahmin edilmektedir (1). Kardiyak ve vasküler hastalıklar için tip 2 DM güçlü bir risk faktörüdür (2). Bazı çalışmalarda diyabetin ani kardiyak ölüm için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (3-5). Nefropati, otonomik nöropati, elektrolit imbalansı ve hipoglisemi gibi nedenlerin diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm riskini arttırdığı düşünülmektedir (4).

Miyokard infarktüsü (MI) sonrasında ani kardiyak ölüm insidansı DM li hastalarda daha yüksek bulunmuştur (6). 2010 yılında geniş hasta grubuyla yapılan bir çalışmada MI sonrasında ani kardiyak ölüm oranları, diyabetik olmayan LVEF<%35 olan hasta grubuyla diyabetik olan LVEF%35-49 arasında olan hasta grubu arasında benzer bulunmuştur (7). Bu çalışmalar doğrultusunda 2019 ESC kılavuzunda diyabetik hastalarda ICD endikasyonu için LVEF nin yeterli olmayacağı belirtilmiştir (8). LVEF ölçümünün yanı sıra DM li hastalarda ani kardiyak ölüm risk sınıflaması için bağımsız prediktörlerin belirlenmesi gerekmektedir.

Ani kardiyak ölüm sıklıkla reentran ventriküler taşiaritmilere bağlanmaktadır. Reentrinin gereksinimlerinden biri de miyokardiyal repolarizasyonun dispersiyonu olduğundan ventriküler repolarizasyon dispersiyonunun uzaması hastalarda ventriküler taşiaritmi ve kardiyak arreste neden olmaktadır (9). Ventriküler repolarizasyon dispersiyonunun ve dolayısıyla MI sonrasında artmış aritmi riskinin belirteci olarak QT, QTc, QT dispersiyonu gibi sık kullanılan elektrokardiyografik ölçümler mevcuttur (10). Son çalışmalarda Tpik-T ucu (Tpe), Tpik-T ucu/QT oranı gibi yeni parametreler kullanılmaya başlanmış ve Tpe ile mortalite ilişkisi gösterilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskinde T pik T ucunun ve Tpe / QT oranının prognostik ve prediktif değerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin etkinliğindeki patolojiler nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (12). DM progresif bir hastalıktır ve hastalığın sonucu olan kan şekeri yüksekliği kontrol altında tutulamazsa zamanla kronik spesifik komplikasyonlara yol açar. Körlüğe neden olabilen retinopati, son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen nefropati, ayak ülserleri ve amputasyona neden olan periferik ve otonomik nöropati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Ayrıca diyabetes mellitus, aterosklerozu hızlandırarak KAH, SVH ve PAH gibi makrovasküler sorunların oluşmasına ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (13).

DM tanı kriterleri, ADA (Amerikan Diyabet Derneği) tarafından ayrıntılı olarak belirlenmiştir. Buna göre DM'nin en basit tanısı; açlık glukozunun, venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl (7 mmol/L) ve üzerinde olması ile konur. Yine tanıda; polidipsi, polifaji, poliüri, zayıflama gibi diyabetik semptomların varlığında, günün herhangi bir saatinde, açlık veya tokluk durumuna bakılmadan çalışılan venöz plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ve üzerinde olması, 75 gr glukoz ile yapılan standart OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ve üzerinde olması veya HbA1c değerinin %6.5 (48 mmol/mol) ve üzerinde olması, yöntemlerinden herhangi biri kullanılabilir (14) (Tablo 1).

Tablo 1. DM tanı kriterleri

HbA1c $\geq$ 6,5 (48 mmol/mol) (standardize metotla ölçülmüş olmalı)
veya
APG $\geq$ 126mg/dl (7 mmol/ L) ($\geq$ 8 saat açlıkta)
veya
Rastgele PG $\geq$ 200 mg/dl (11,1 mmol/ L) (Diyabet semptomları varlığında)
veya
OGTT 2.st PG $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/ L) (75 g glukoz)
DM : diyabetes mellitus, APG : açlık plazma glukozu, PG : Plazma glukozu, OGTT : oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozilenmiş hemoglobinA1c)

2.1.2. Epidemiyoloji

Yaşam tarzındaki değişimler ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan bütün toplumlarda tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Yakın gelecekte de diyabet prevalansının artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. 2009 yılının sonunda tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (15). TURDEP-II'ye göre Türk yetişkin toplumunda diyabet sıklığı %13.7'ye ulaşmıştır (16).

Bu sonuca göre; Türkiye'de DM sıklığı, 1998'de yapılan TURDEP-I çalışması ile kıyaslandığında, %90 oranında artmış olup buna göre 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 8,7 milyonun üzerinde diyabetli hasta olduğu tahmin edilmektedir. Diyabet sıklığında kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (17). DM sıklığında izlenen bu artışın en önemli nedenleri; nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır (18).

2.1.3. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Tip 2 DM'nin yaygınlığı arttıkça, DM'ye ve komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortalite de artmaktadır. DM'nin KAH, KBY, retinopati gibi çok ciddi birçok komplikasyona yol açtığı bilinmektedir. Ülkelerin çoğunda diyabet ölümüne neden olan hastalıklar sınıflamasında 5.sırada yer almaktadır (19). Yetişkin diyabetlilerde, diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir (20). Diyabetin komplikasyonları aşağıda belirtildiği şekildedir ;

A. Akut Komplikasyonlar

1. Diyabetik Ketoasidoz
2. Hiperosmolar Nonketotik Koma
3. Laktik Asidoz
4. Hipoglisemi

B. Kronik Komplikasyonlar

1. Makrovasküler hastalık
 - Koroner arter hastalığı
 - Kalp yetersizliği
 - Periferik arter hastalığı
 - Serebrovasküler hastalık
2. Mikrovasküler hastalık
 - Retinopati
 - Nefropati
 - Nöropati (Periferik distal nöropati, fokal nöropati ,otonomik nöropati)

2.2. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir.

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre yaklaşık yılda 7,2 milyon kişi koroner arter hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Tüm ölümlerinde %12,2 sine denk gelen bu oran gelir düzeyi yüksek ülkelere %16,3 e kadar çıkmaktadır (21).

Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve risk faktörleri çalışmasına göre ülkemizde 2 milyon kişi koroner arter hastalığına sahiptir ve tüm ölümlerin %42 si KAH nedeniyle oluşmuştur (22).

2.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz büyük ve orta boy muskuler arterlerin duvarında media iç bölümü ile intimada yer alan lipoprotein birikimi ile oluşmuş fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır (23). Koroner arter hastalığının en

önemli ve en yaygın nedenidir (24). En önemli komplikasyonları Mİ ve ani kardiyak ölümdür. Yaşam tarzı, genetik, çevresel faktörler mevcut aterosklerozun gelişim hızını etkilemektedir.

2.2.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Birçok hipotez öne sürülmüş olsa da Ross ve Glomset in 1976 yılında yayınladığı hasara yanıt hipotezi aterosklerozun en çok kabul gören hipotezidir. Bu hipoteze göre; okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasara uğratmakta olup bunun sonucunda düz kas hücrelerinin tamir mekanizması devreye girerek intimaya göçü, proliferasyonu ve ekstraselüler matriks üretimi ile devam eden süreci başlamaktadır (25). Daha sonraki çalışmalar, endotelial disfonksiyonun aterosklerozun ilk evresi olduğunu ve inflamasyonun aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir (26). Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara içme, obezite, ileri yaş, fiziksel inaktivite gibi bilinen risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını tetikler.

Hasar yanıt hipotezine göre aterosklerotik süreçte ilk basamak endotel disfonksiyonudur. Endotel hücreleri, vasküler yatağın iç kısmını kaplar böylece kan elemanları ve damar duvarı arasında bariyer görevi görür. Endotel hücreleri vasküler sistemde kanın akışkanlığını sağlayan ve idame ettiren non-trombojenik / anti-koagulan özellikte düzgün bir yüzey sağlarlar (27). Okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlayan endotel disfonksiyonu proinflamatuvar, vazokonstriktör, prokoagulan ve inflamatuvar maddelerin üretilmesine neden olur.

2.2.3. Plak Oluşumu

Plazmada artmış LDL kolesterol, endotel hücre yüzeyinde bulunan reseptörler aracılığıyla hücre içerisine alınır ve subintimal tabakalara taşınır. Burada mikrovasküler yapılar yetersiz olduğu için LDL nin eliminasyonu kısıtlıdır. Biriken LDL kolesterolüne doku makrofajlarınca salınan oksijen radikallerinin saldırmasıyla

modifiye lipidler meydana gelir (28). Bu lipidler, aynı zamanda sinyal molekülü görevi görürler, endotel hücrelerini aktive ederek adezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM) ve sitokinlerin (MCP, MCSF) salınımına neden olurlar. Sitokinler, monositlerin intimaya göçünü uyarak inflamasyon döngüsünü başlatır. Endotele tutunduktan sonra intimaya geçen monositler endotel hücrelerinden salınan monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ile burada makrofajlara dönüşürler. Bu basamak patofizyoloji açısından oldukça önemlidir; çünkü M-CSF eksik farelerde yapılan çalışmada hiperkolesterolemik de olsalar veya genetik olarak ateroskleroza eğilimli de olsalar bunlarda ateroskleroz gelişmediği gösterilmiştir (29). Hücre dışı matrikste birikmiş olan LDL kolesterol makrofajların açığa çıkardıkları serbest radikallerin etkisiyle oksidasyona uğrar. Okside LDL makrofajlar tarafından fagosite edilerek klasik “köpük hücresi” haline getirilir ve yağlı çizgilenmeyi başlatırlar (30-31). Sağlam endotelde köpük hücreleri, T hücresi ve ekstrasellüler kolesterolün birlikte birikmesi ile yağlı çizgilenme meydana gelir (32).

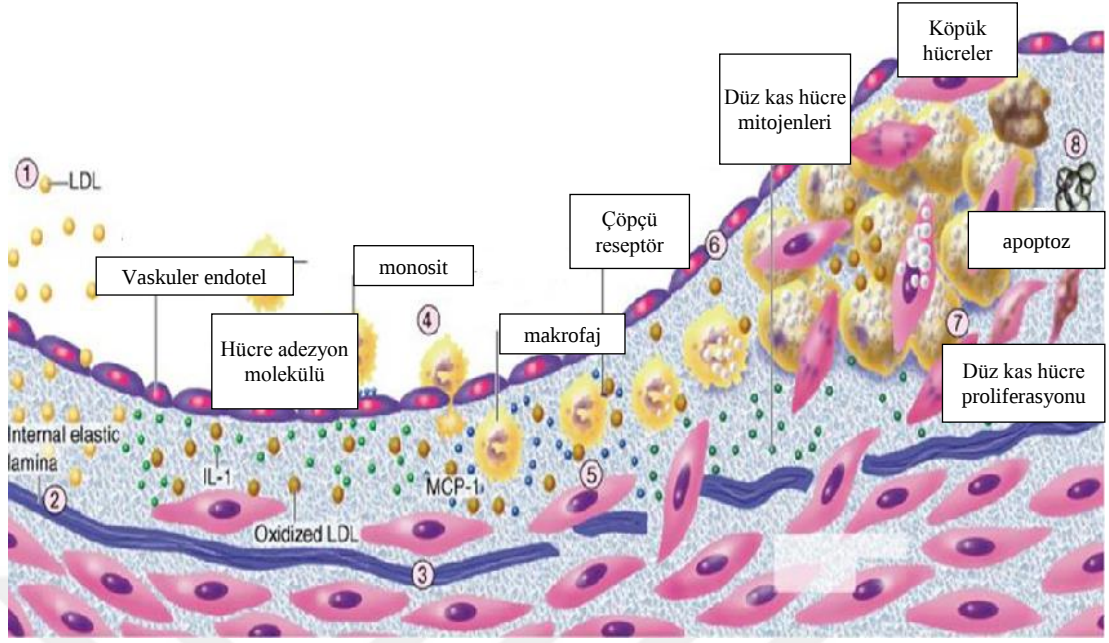
Makrofajlar köpük hücresi haline geldikten sonra aktive olarak; TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler, proteolitik enzimler ve doku faktörü salgılayarak doku yıkımını sağlar ve trombojen etkiler gösterirler. Risk faktörleri devam ettiği sürece bu inflamatuvar süreç devam eder ve sonuç olarak aterom plağı oluşur.

Devam eden bu süreçte kaynağının çoğu apoptozise uğrayan köpük hücrelerinden açığa çıkan kolesterol esterlerinin oluşturduğu lipidler hücre dışında da birikmeye başlar. İntima tabakasının bağ dokusunda biriken bu kolesterol esterleri, apoptozis sonucu açığa çıkan ürünler ve çevrelerini saran makrofaj kümeleri lipid çekirdeğini oluşturur. Ateroskleroz sürecinde yer alan hücreler tarafından üretilen PDGF (platelet kaynaklı büyüme faktörü) ve FGF (fibroblast büyüme faktörü) medya tabakasından düz kas hücre göçüne neden olmakta ve bu hücrelerin çoğalmasını uyarak zamanla düz kas hücre sayısını artırır. Böylelikle aterom plağı ile endotelial yüzey arasında fibröz kılıf oluşur. Fibröz kılıf sürekli yapım ve yıkımın olduğu dinamik bir sürece sahiptir. Düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken diğer yandan IL-1, TNF- α gibi sitokinler tarafından aktive olan makrofajların salgıladığı proteazlarla bağ dokusu yıkımı olmaktadır (33-34).

Aterom plağının olduğu bölgede damar duvarının lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesine ekspansif (pozitif) remodeling denir. Aterom plağının

lumeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesine ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir (35). Pozitif remodeling gösteren plaklarda, daha çok lipid çekirdek ve makrofaj, daha az düz kas hücresi ve fibröz doku izlenmiş olup bu nedenle plak rüptürü ve akut koroner sendromlar daha sık görülür. Ayrıca pozitif remodeling paterni gösteren plaklar negatif remodelinge uğrayan plaklara göre daha yüksek serum MMP-2 ve MMP-9 seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Negatif remodelinge uğrayan plaklarda ise daha çok kararlı anjina pectoris izlenir (36-37).

Kararsız plaklar sahip oldukları büyük lipid çekirdek, ince fibröz kılıf, düz kas hücrelerinin ve kollajen sentezinin az olması, matriks yıkımının artmış olması özellikleri nedeni ile hassastırlar. Stabil plaklara göre akut koroner sendromlara yol açma ihtimali yüksek olan bu plaklara hassas plak denir (38-39). Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturur ancak akut koroner sendromlardan sorumlu plakların %80-90 kadarını oluşturduğu düşünülmektedir.



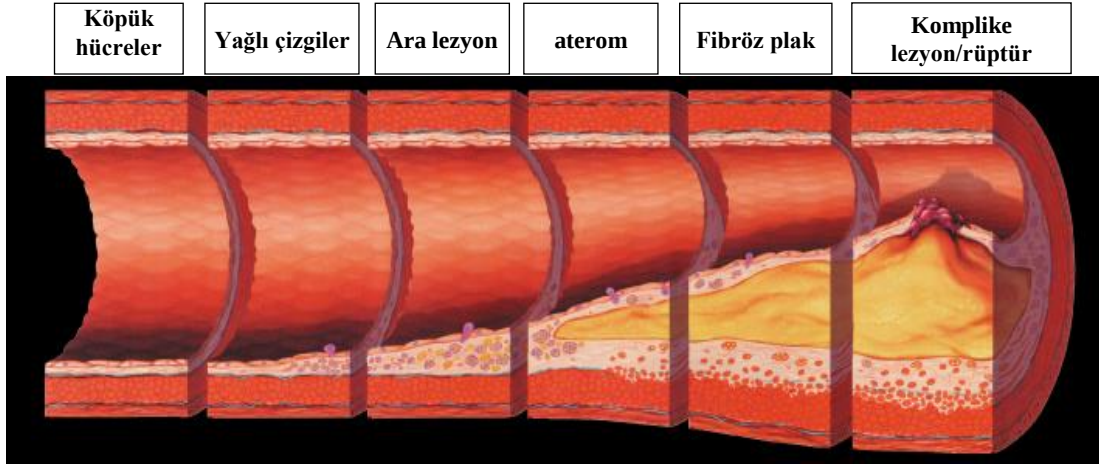
Şekil 1. Köpük hücre oluşumu (37)

2.2.4. Akut Koroner Sendromlar

Herhangi bir koroner arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ve miyokardial hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan arter kan akımındaki ani bozulmaya bağlı gelişen tüm klinik durumlara “akut koroner sendromlar (AKS)” adı verilmektedir (40).

Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden aterom plağının yırtılması ya da aşınmasını takiben gelişen trombüs oluşumudur. Oluşan trombüsün neden olduğu obstrüksiyonun derecesi miyokard iskemisinin genişliğini ve şiddetini belirler (41).

Kollateral perfüzyonun olmadığı durumlarda tam, kısmi ve geçici koroner oklüzyonun varlığı, STYMI ya da NSTYMI ile sonuçlanır. Kardiyak biyobelirteçlerde yükselme olmazsa klinik durumun adı unstabil anjina pectoris (UAP) olur (42).



Şekil 2. Endotel disfonksiyonu (43)

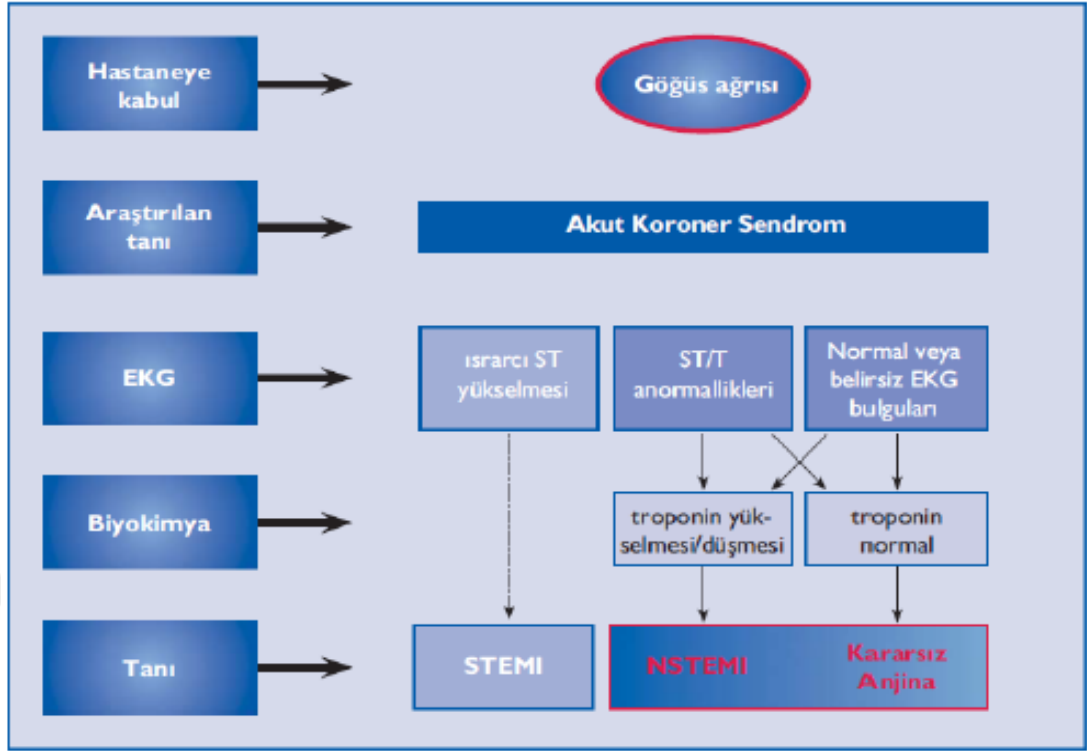
2.2.5. Akut Koroner Sendrom Epidemiyolojisi

Son yıllarda tanı ve tedavide önemli gelişmeler olmasına rağmen STYMI gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Acil servise başvuran göğüs ağrısı olan hastaların %15 ile %25'i AKS tanısı ile interne edilmektedir (44-45). AKS tanısı konan hastalar 1/3 oranında STYMI tanısı almıştır (46). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl bir milyon kişi akut MI geçirmektedir (47). Ülkemizde ise yılda yaklaşık 65.000 kişi KAH'na bağlı ani ölüm nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

2.2.6. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırılması

AKS tanı ve tedavi algoritma kaskadı baskı, yanma, darlık şeklinde tariflenen rahatsız edici göğüs ağrısı veya göğüs ağrısı eş değeri dispne, epigastrik ağrı ve sol kol ağrısı ile başlar. Süreci başlatan göğüs ağrısı olmakla birlikte sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) göre yapılmaktadır (44).

1. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STYMI)
2. ST Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTYMI)
3. Unstabil Anjina Pektoris (UAP)



Şekil 3. AKS tanısal algoritması (48)

1. ST Segment Yükselmesi Olan AKS: Akut göğüs ağrısı ve ısrarcı (>20 dk.) ST- segment yükselmesi olan bu gruba ST-yükselmeli AKS (STYAKS) denmekte ve genellikle akut total koroner oklüzyonu yansıtmaktadır. Tedavinin ana amacı perkutan koroner girişim veya perkutan girişimin mümkün olmadığı durumlarda fibrinolitik tedavi ile hızlıca reperfüzyonu sağlamaktır (44).

2. ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS: Akut göğüs ağrılı, ancak ısrarcı ST-segment yükselmesi olmayan bu hastalar daha çok ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi, negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıltıcı normalleşmiş T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar. Bu hastalarda ilk amaç iskemi ve semptomları hafifletmek, seri EKG ile hastayı takip etmek, miyokart nekrozu belirteç ölçümelerini tekrarlamaktır (44).

3. Unstabil Anjina Pektoris: Akut kardiyomiyosit hasarı yokluğunda minimal eforla veya istirahat halindeki miyokardiyal iskemi olarak tanımlanır. NSTYMI ile karşılaştırıldığında akut kardiyomiyosit hücre hasarı olmadığı için kardiyak biyobelirteçler yükselmez ve daha düşük ölüm riskine sahiptirler (44).

2.3. Miyokart İnfarktüsü

2.3.1. Tanımı

Akut miyokart infarktüsü (Mİ) terimi, akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır (49). Bu durumda aşağıdaki kriterlerden herhangi biri Mİ tanısını karşılar:

- Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değer 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olmasına ek olarak, biyobelirteç değerlerinde [tercihen kardiyak troponin (kTn)] yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

1. İskemi semptomlarının varlığı
2. Yeni gelişen iskemik EKG değişikliği
3. EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
4. Yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması
5. Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombus varlığı

2.3.2. Miyokart İnfarktüsünün Klinik Sınıflaması

1. Spontan miyokart İnfarktüsü (Mİ tip 1): Bir veya daha fazla koroner arterde aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyon veya diseksiyonun lümen içi trombus oluşumuna neden olarak miyokart kan akımında azalmayla ve/veya distal embolizasyon ile miyosit nekrozuna yol açtığı miyokard infarktüsüdür. Hastanın altta yatan ciddi KAH’ı olabilir, ancak bazı olgularda (%5-20) özellikle de kadınlarda KAH tıkaçıcı değildir veya yoktur (50-51).

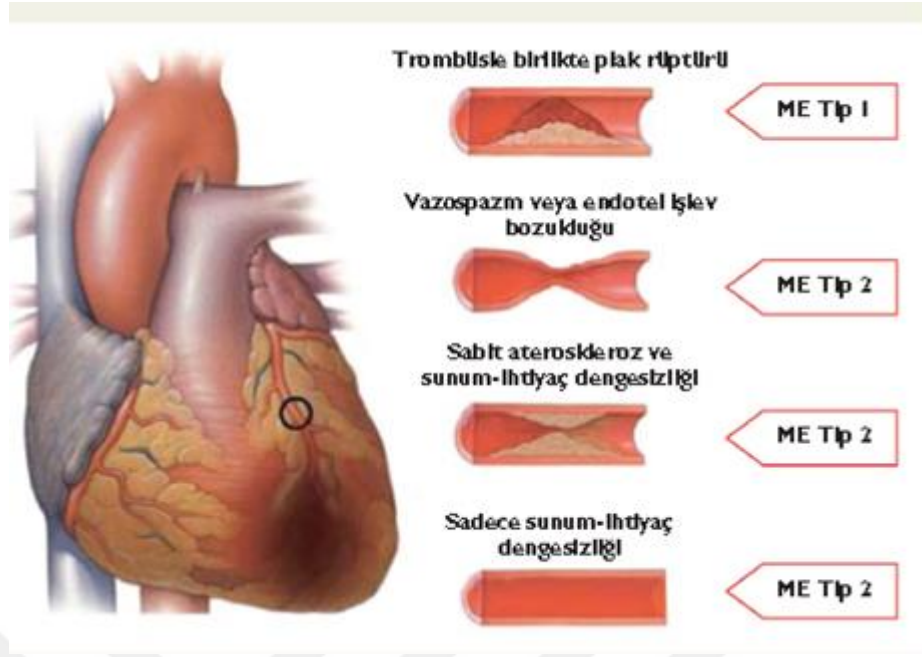
2. İskemik Bir Dengesizliğe Bağlı Miyokart İnfarktüsü (Tip 2 Mİ) ve Miyokardiyal Hasar: KAH dışında bir patolojinin miyokart oksijen sunumu ve/veya ihtiyaç dengesizliğine yol açması ile nekrozlu miyokart hasarı oluşması durumunda “Tip 2 Mİ” terimi kullanılır. Örneğin; Koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşikardi-bradikardi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte olsun veya olmasın

hipertansiyon. Ayrıcı majör cerrahi (kalp dışı) uygulanan hastalarda dolaşımdaki yüksek katekolamin seviyelerinin direk toksik etkilerine bağlı olarak kardiyak biyobelirteç değerlerinde yükselme görülebilir (52-53). Tip 2 Mİ da izlenen troponin değerlerindeki düşüş veya yükseliş paterni miyokardiyal hasarda da izlenir. Ancak tip 2 MI da izlenen iskemi semptomları miyokardiyal hasarda izlenmez (49).

3. Miyokart İnfarktüsüne Bağlı Kardiyak Ölüm (Mİ tip 3):

Biyobelirteçler için örnek alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden önce miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri ,ventriküler fibrilasyon veya yeni SolDB ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüme denir. Hastalar karşımıza miyokart iskemisinin klinik özellikleri veya yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri ile çıkıp Mİ'nin kardiyak biyobelirteç kanıtı bulunmasa da, ölümcül Mİ olarak sınıflandırılmalıdır.

4. Revaskülarizasyon işlemleri ile ilişkili miyokart infarktüsü (Mİ tip 4 ve 5): Stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü, miyokart iskemisi ve kardiyak Tn (kTn) değerlerinde en az bir ölçümün > 99. persantil olup, yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir ve tip 4 MI sınıflamasına girmektedir (54-55). Koroner arter baypas greftleme (KABG) gibi mekanik revaskülarizasyon işlemleri sırasında gerekli cihazlarla kalbe müdahale edilirken herhangi bir evrede miyokart infarktüsü gelişebilir ve Tip 5 Mİ sınıflamasına girmektedir. Bazal kTn değerleri normal (≤ 99 . persantil) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin >10 x 99. persantil kadar yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak yeni patolojik Q dalgaları veya yeni sol dal bloğu ya da yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiyografik olarak belgelenmesi ya da yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğun görüntüleme kanıtının olmasıdır. Bu hasarların engellenmesi hasta için yararlı olacaktır, ancak işlem komplikasyonu olmadan asemptomatik kardiyak biyobelirteç yüksekliği ile ilgili kötüleşen bir prognoz için eşik tam olarak tanımlanmamıştır (56-57).



Şekil 4.: Miyokart infarktüsü klinik sınıflaması (58)

2.3.3. ST-Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü

Ortalama mortalitesi yaklaşık %45 olan STYMİ tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Yaş, killip sınıfı, tedaviye başlama süresi, tedavinin türü, Mİ öyküsü, diyabetes mellitus, böbrek yetersizliği, hasta koroner arter sayısı, ejeksiyon fraksiyonu ve uygulanan tedaviye bağlı olarak hastanın mortalitesi değişmektedir. Hastane içi mortalite ESC ülkelerinde %6 ile %14 arasında değişmektedir (59). Reperfüzyon stratejilerinin, perkütan koroner girişimlerin yeni antitrombotik tedavilerin, koroner yoğun bakımların modernizasyonu ve ikincil korunma tedavilerinin kullanımıyla birlikte STYMİ'ne bağlı ölümlerde belirgin azalma izlenmesine rağmen hala önemli bir mortalite ve morbiditeye sahiptir (60-61).

Koroner plak rüptürü akut miyokard infarktüsünü başlatır. Fibröz kılıf rüptüre olunca subendotelyal matriks ile kan temas eder ve trombositler aktive olur. Sentezlenen trombin ve trombosit tıkaçı trombüsü oluşturur ve damar tamamen veya kısmen tıkanır. Eğer anlamlı kollateral damar yoksa tıkaçıcı trombüs sıklıkla STYMİ ile sonuçlanır.

Akut STYMI'ye bağlı ölümlerin %50'si ilk 1 saat içinde meydana gelmektedir. Bu nedenle STYMI düşünölen tüm hastalarda EKG takibine en kısa sürede başlanmalıdır (62) 12 derivasyonlu EKG, başvuru esnasında hızlıca çekilmeli ve hızlı şekilde de yorumlanmalıdır (63). Erken evrelerde EKG normal olarak bulunabilir. ST elevasyonu kriterleri başlıca şu şekilde belirlenmiştir;

1. En az iki ardışık derivasyonda J noktasında ölçölen ST-segment yükselmesi, eşlik eden sol dal bloğu veya sol ventriköl hipertrofisi olmadan V2-V3 hariç tüm derivasyonlarda ≥ 1 mm; V2 -V3 derivasyonlarında 40 yaşı altı erkeklerde $\geq 2,5$ mm, 40 yaşı üstü erkeklerde ≥ 2 mm veya tüm yaşı kadınlarda $\geq 1,5$ mm olmalıdır (64).
2. İnför miyokart İnfarktüsü hastalarında sağ ventriköl miyokart İnfarktüsünü saptayabilmek amacıyla rutin olarak sağ göğüs derivasyonların (V3 R ve V4 R ≥ 1 mm) çekilmesi önerilir. (64-65).
3. 3.V1 -V3 derivasyonlarında ST-segment çökmesi, özellikle de terminal T dalga pozitifliği mevcutsa posterior miyokart iskemisini akla getirir ve eşlik eden V7 -V9 derivasyonlarındaki $\geq 0,5$ mm ST yükselmesi ile doğrulanabilir (64).

EKG ile tanı koymanın zor olduğu durumlar ;

- Dal bloğu: Sol dal bloğu varlığında (SoDB) varlığında ST yükselmeli MI tanısının konulabilmesi için Sgarbossa bazı algoritmalar oluşturmıştır (66). Ancak bunlar tanısai kesinliği olan algoritmalar değildir (67). En değerli parametre olarak aynı yönlü ST yükselmesinin varlığı gösterilebilir (68). Trombolitik tedavi ile yapılan çalışmalarda SoDB ve miyokart infarktüsü şüphesi varsa reperfüzyon tedavisinin çoğunlukla faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak acil serviste SoDB saptanan çoğu hastada akut koroner obstrüksiyon bulunmamaktadır ve birincil PKG gerektirmemektedir. Eski EKG, SoDB'nin yeni olup olmadığı konusunda yardımcı olabilir. Eğer yeni ya da yeni olduğu düşünölen SoDB ile birlikte devam eden miyokart iskemisi şüphesi varsa tercihen birincil PKG amacıyla acil koroner anjiyografi ya da eğer PKG mümkün değilse, intravenöz trombolitik kullanarak hızlı bir şekilde reperfüzyon tedavisi düşünölmelidir. Başlangıcı belirsiz dal bloğu olan hastalarda ise şikâyetin

başlangıcından 1-2 saat sonrasında troponin değişikliği izlenirse birincil PKG açısından değerlendirilmelidir. Sağ dal bloğu (SaDB) saptanan hastalarda SaDB ST-segment yükselmesinin yorumlanmasını çoğunlukla engellemez ancak prognozu kötüdür. (69) Bu nedenle SaDB varlığında eşlik eden iskemi belirtileri varsa acil koroner anjiyografi düşünülmelidir.

- Kalp pili EKG değişikliği yaptığı için ST segment değişikliklerinin yorumlanmasını zorlaştırabilir ve tanıyı doğrulamak için acil anjiyografi gerekebilir. Bu nedenle girişimsel tedaviyi ertelemeyecek şekilde ; kalp pili bağımlı olmayan hastalarda, intrinsik kalp ritmi sırasında EKG değişikliklerini izlemek amacıyla kalp pilini yeniden programlamak düşünülebilir (70)
- Tanısal EKG'si olmayan hastalar: akut koroner arter obstrüksiyonu olan bazı hastalarda, belirtiler başladıktan sonra erken dönemde başvurdularsa ilk EKG'de ST-segment yükselmesi olmayabilir (Hiperakut T dalgaları haricinde). Bu nedenle EKG takibi önemlidir. Yine akut koroner arter tıkanıklığı ve akut miyokart enfarktüsü olan bazı hastalar, EKG de ST-segment yükselmesi olmadan başvurabilir ve kötü prognoza neden olabilecek şekilde reperfüzyon tedavisi gecikebilir. Bu nedenle, yeterli ST-segment yükselmesi olmasa da tıbbi tedaviye rağmen devam eden akut iskemi şüphesi olan hastalara revaskülarizasyon amacıyla acil koroner anjiyografi planlanmalıdır (71).
- İzole posteriyor miyokart enfarktüsü: Kalbin inferobazal kısmının akut miyokart enfarktüsü sıklıkla sol sirkumfleks alanın beslediği bölgedir ve izole V1 'den V3 'e $\geq 0.5\text{mm}$ ST çökmesi başlıca bulgu olup, STYMİ gibi tedavi edilmelidir. Ek olarak posterior göğüs duvarı derivasyonlarının kullanımı [V7 -V9 $\geq 0.5\text{mm}$ (40 yaş erkeklerde $\geq 1\text{mm}$)] infero-bazal miyokart enfarktüsü ile uyumlu olup ST yükselmesini tespit etmek için önerilmektedir (55).
- Sol ana koroner arter tıkanıklığı aVR derivasyonunda ST yükselmesi ve inferolateral yaygın ST çökmesi: V1 ve/veya aVR'de ST yükselmesi ile birlikte sekiz veya daha fazla yüzey derivasyonunda $>1\text{ mm}$ ST- çökmesi olan, özellikle de hemodinamisi bozuk olan hastalarda, çok damar ya da

sol ana koroner arter tıkanıklığına bağlı iskemiye düşünmek gerekmektedir (72).

2.3.4. Klinik Bulgular

Akut miyokard infarktüsünün en sık görülen semptomu göğüs ağrısıdır. Semptomlar AMİ de genellikle istirahat halinde başlayıp sabah saat 06-12 arasında pik yapmaktadır. Bu durumun nedeni olarak sabah saatlerinde plazma katekolamin ve kortizol seviyesinin yüksek olması ve trombosit agregasyonunun bu saatlerde artmış olması olarak gösterilmiştir.

AMİ semptomların derecesi değişmekle birlikte genellikle şiddetlidir ve uzun sürelidir (en az 30 dk). Ağrı baskı tarzında, ezici ve hastaların boğulma şeklinde tanımladığı karakterdedir. Tipik olarak retrosternal ve prekordial yerleşimli olup omuzlara, kollara, sırtta, epigastriuma yayılabilir. Göğüs ağrısına ek olarak dispne, bulantı, kusma, baş dönmesi, soğuk terleme, ölüm korkusu meydana gelebilir. (36). Çalışmalarda hastaların %30 oranında sessiz Mİ geçirdiği gösterilmiştir (73). Inferior miyokard infarktüsünde gastrointestinal sistemle ilgili semptomlar izlenir.

Diyabetik, genç bayan (25-40) veya yaşlı (75<) hastalarda Mİ atipik semptomlarla karşımıza çıkabilir (74). Özellikle yaşlı ve diyabetik hastalarda ilk semptom ağrı yerine nefes darlığı, belirgin halsizlik ve yorgunluk veya akut kalp yetersizliği semptomları olan hipotansiyon ve senkop olabilir.

2.3.5. Fizik Muayene

Akut Mİ a özel fizik muayene bulgusu yoktur. Hastalar göğüs ağrılarını Levine bulgusu olarak adlandırılan göğüslerini sıkı yumrukla sternuma bastırarak ağrıyı ifade eder. Sol ventrikül yetersizliğine bağlı olarak sempatik sistem aktivitesinde artış izlenir ve soğuk terleme, taşikardi, takipne, anksiyete, hipertansiyon izlenebilir. Hipotansiyon ciddi infarktüs veya nitrate bağlı gelişebilir. Kardiyojenik şok tanımı ise sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması ve uç organ hipoperfüzyon bulgularının olmasıdır. Tek başına hipotansiyon kardiyojenik şok tanımı için yeterli değildir. Örneğin inferior Mİ da Bezold Jarisch

refleksine bağı olarak kan basıncı 90 mmHg nın altına düşebilir. İnferior STYMI'li hastaların çoğunda hipotansiyon veya bradikardi ya da her ikisinin görülmesine neden olan parasempatik aktivitedeki artış iken anterior STYMI'li hastalarda hipertansiyon ve taşikardi veya her ikisinin görülmesi sempatik aktivasyona bağı gerçekleşir. Apikal vurunun yer değıştirmesi, S3 veya S4 varlığı, mitral yetmezliği üfürümü ve sol ventrikül yetersizliğine bağı gelişen akciğerde raller veya yaygın wheezing duyulması fizik muayene bulguları arasındadır (75).

Killip sınıflaması STYMI hastalarında 30 günlük mortalite ile ilişkilidir. Konjestif kalp yetersizliği bulguları olmayan yani sınıf 1 gruptaki hastalarda mortalite %5,1, hafif ve orta ralleri olan ve bununla birlikte S3 olan veya olmayan sınıf 2 grubundaki hastalarda mortalite %13,6, her iki akciğerin yarısından fazlasında ral duyulan akciğer ödemi tablosunda olan sınıf 3 grubundaki hastalarda mortalite %32,2 olup kardiyojenik şok tablosunda olan sınıf 4 grubundaki hastalarda mortalite %57,8 dir (76).

2.3.6. Biyokimyasal Belirteçler

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıktan sonra membran bütünlüğü bozulduğu için hücre içi moleküller kardiyak intersisyuma geçer ardından mikrovasküler yapılara ve lenfatik dolaşıma geçerler. Kardiyak biyobelirteçler olarak isimlendirilirler ve AKS de EKG den sonra en yaygın kullanılan belirteçlerdir. Miyokardiyal hasarı gösteren ideal belirteçte optimal özgüllük için miyokardda yüksek miktarda olması ancak miyokard dışı dokuda ve serumda bulunmaması gerekir. Optimal duyarlılık için ise miyokard hasarını takiben hızlıca kanda saptanabilmesi ve serumdaki miktarı ile miyokardiyal hasarın derecesi arasında doğru orantı olması gerekmektedir. Bunların yanı sıra kolay ve ucuz çalışılabilmesi ve aynı zamanda tanı koyabilecek kadar yeterli serumda kalması gerekmektedir (77).

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

Miyokarddan yapısal proteinlerin salınması normal hücre döngüsü, apoptozis, hücrel duvar geçirgenliğinin artması, miyosit nekrozunu gibi birçok nedene bağlı olabilir (78). Bu nedenle yüksek kardiyak troponin değerleri miyokardiyal hücrelerdeki hasarı yansıtsa da altta yatan patofizyolojik mekanizmalarını göstermezler. Normal kalplerde mekanik gerilmeye ve fizyolojik strese bağlı artış gösterebilirler (79).

2.3.6.1. Kardiyak Troponinler

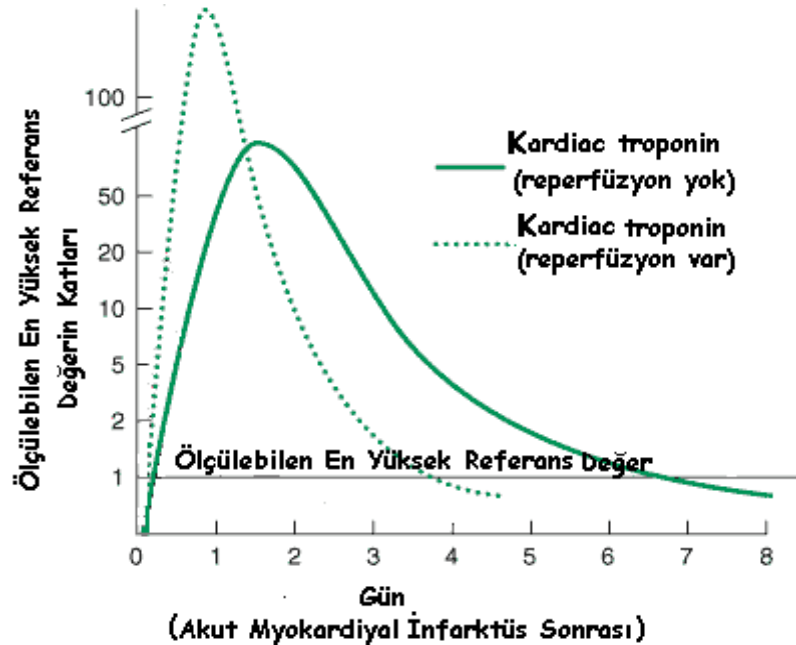
Troponinler %94-97 si miyofibrillerde bulunan aktin-miyozin etkileşimini düzenleyen proteinlerdir (80). 3 alt birimi vardır.

Troponin I (TnI): Aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder.

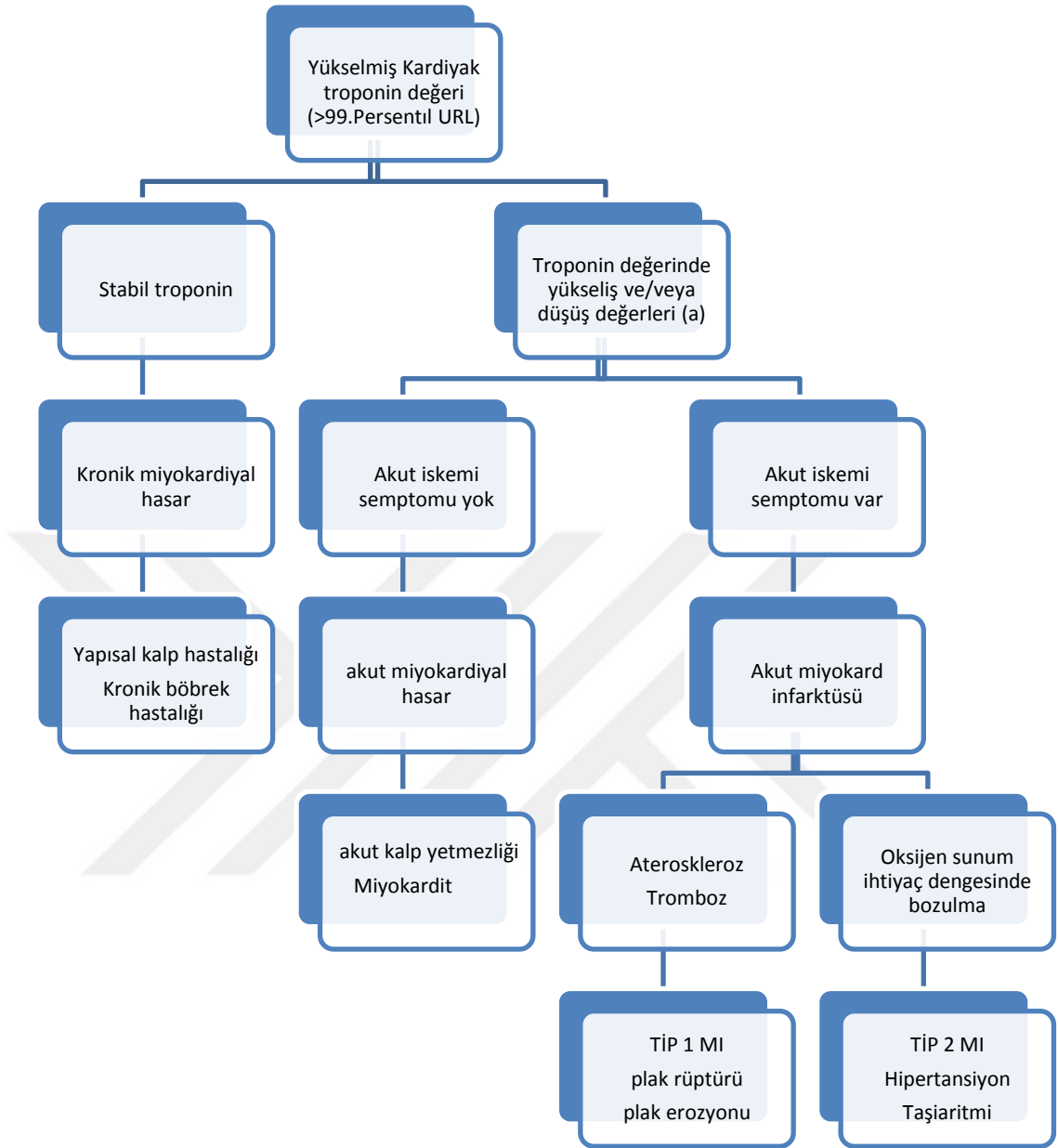
Troponin T (TnT): Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.

Troponin C (TnC): Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

Yapılan çalışmalara göre, troponin seviyesi göğüs ağrısı başladıktan 3–4 saat sonra artış gösterir. Yaklaşık 12–16 saat sonra pik yapar ve AMİ sonrasında 8-12 gün kadar yüksek kalabilir (82-83).



Şekil 5. Troponin MI sonrasında serum düzeyi (81)



Şekil 6. Miyokardiyal hasarın yorumlanması model, a: troponin değerlerinde %20 den daha az değişiklik stabil troponin değeri olarak değerlendirilir (49)

2.3.7. Akut ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tedavisi

Tipik göğüs ağrısı ve ST segment yükselmesi tamamen tıkanmış epikardiyal koroner arteri gösterir ve tedavisi ise hızlı bir şekilde tam sağlanmış reperfüzyondur. Reperfüzyonun sağlanması için trombolitik tedavi veya primer PKG uygulanır. En iyi reperfüzyon yöntemini seçmek için öncelikle semptomların başlangıcından

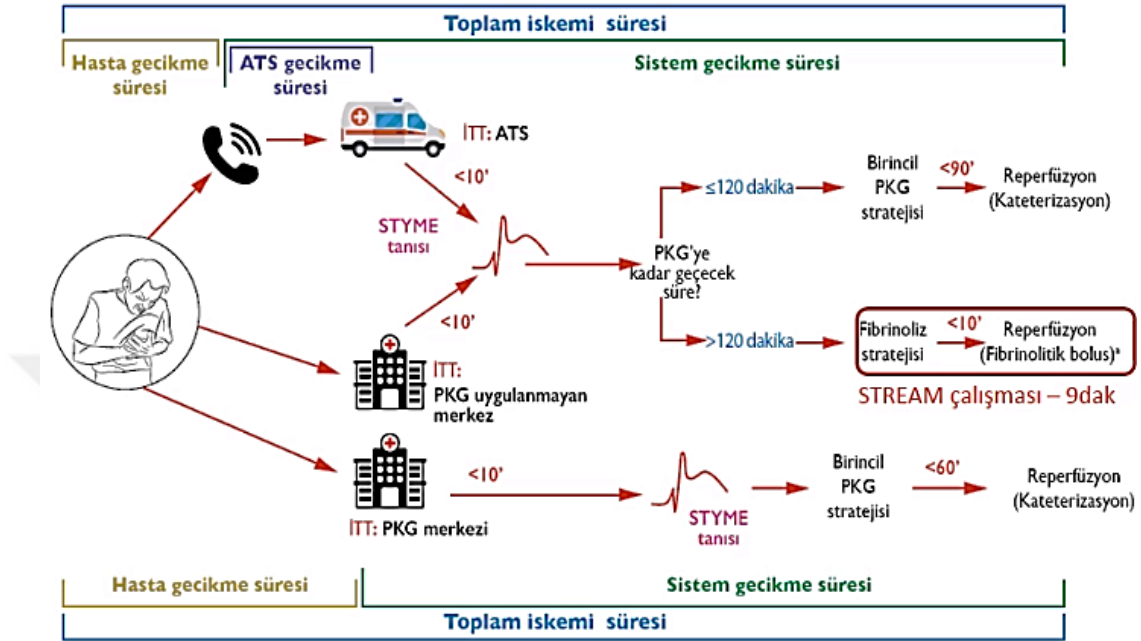
itibaren geçen süre, ölüm riski, trombolitik tedavi riski ve transfer olanakları göz önünde bulundurulmalıdır. STYMI tanısı hastaneye başvurudan önce ilk tıbbi temasta EKG çekilerek 10 dk dan az sürede tanısı konulmalıdır. Yapılan randomize çalışmalar birincil PKG'nin hastane içi fibrinolyze üstün olduğunu ve PKG ile ilişkili gecikme 120 dk dan daha kısa ise PKG nin daha yararlı olacağı bulunmuştur (84-85). 120 dakika içerisinde primer PKG olanağı varsa fibrinolitik tercih edilmemeli ve primer PKG merkezine sevk edilmelidir.

Fibrinoliz Tedavi: Eğer 120 dk içinde primer PKG merkezine ulaşamıyorsa 10 dakika içinde bolus fibrinolitik tedavi ile reperfüzyon sağlanmalıdır (86-87). Fibrinolitik tedavisinden 60-90 dk sonra hastalar reperfüzyon etkinliği açısından değerlendirilmeli ve reperfüzyon kriterleri karşılanıyorsa 2-24 saat içerisinde elektif koroner anjiyografi planlanmalıdır. Eğer fibrinolitik tedavisinden sonra reperfüzyon kriterleri sağlanamazsa en kısa sürede ki tercihen ilk 120 dk içerisinde kurtarıcı PKG yapılmalıdır.

Kurtarıcı Perkütan Koroner Girişim: Trombolitik tedavi sonrasında hastaların %35 inde başarısız reperfüzyon izlenmektedir. Bu nedenle koroner arter stenozunun devam ettiği durumlarda uygulana tedaviye kurtarıcı PKG denilmektedir (88). Fibrinolitik tedavi sonrasında iskemi semptomlarının devam etmesi üzerine ve ST yükselmesindeki gerilemenin yetersiz olduğu hastalarda (<%50) kurtarıcı PKG önerilmektedir (89-90).

Birincil Perkütan Koroner Girişim: STYMI da tecrübeli bir ekip tarafından ilk tıbbi temastan sonra 120 dk içinde uygulanması gereken tedavi şeklidir. İnvaziv girişim yapan bir hastanede ise primer PKG gecikme süresi 60 dk veya daha az olmalıdır (91). Transfer edilen hastalarda STYMI tanısı ile tel geçilmesi arasındaki gecikme süresi 90 dk ve daha az olmalıdır. STYMI hastalarında sorumlu lezyona müdahale edilmesine rağmen iskemi belirtileri ve bulguları gerilemediyse diğer lezyonlara da müdahale önerilmektedir (92). Son yapılan çalışmalarda çok damar hastalığı bulunan hastalarda infarkt ilişkili arter dışındaki artere PKG hastaneden taburcu olmadan önce düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (93-94). Operatörün tecrübesine bağlı olarak radyal girişimlerin STYMI hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (95).

STYMI şüphesi olan hastalarda en kısa zamanda tanı konulup hastane ile iletişim kurulmalıdır. 2017 ESC STYMI kılavuzunda reperfüzyon tedavi hedefi ve yapılması gerekenlerle ilgili öneriler şekil-7’de gösterilmiştir (96)



Şekil 7. STYMI Tanı ve tedavi şeması (93)

Koroner Arter Bypass Cerrahisi : AMİ da CABG gereksinimi olan hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte başarısız PKG, PKG ile giderilemeyecek koroner tıkanma, kardiyojenik şok tablosu, ventrikül rüptürü veya ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlar veya akut ciddi mitral yetmezliği gelişmesi durumunda CABG uygulanması gerekebilir. (97).

Medikal Tedavi

1. Aspirin: Kontraendikasyonu olmayan bütün hastalara verilmelidir ve ikincil koruma amacıyla aspirinin ömür boyu kullanımı önerilmektedir (98). Antiplatelet amacıyla önerilen aspirin dozu 75-100 mg arasında olacak şekilde düşük dozdur (99)

2. ADP Reseptör Blokerleri: ADP reseptör blokerleri (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) aspirin ile birlikte ikili antiplatelet tedavisi şeklinde AMİ sonrasında kullanılmaktadır. STYMI hastalarında kontrendikasyonu yoksa öncelikle tikagrelor veya prasugrel'in tercihi eğer kontrendike ise klopidogrel'in kullanımı önerilmektedir. Reperfüzyon tedavisi uygulanmış hastalarda kanama riskine göre 6-

12 aya kadar, reperfüzyon uygulanmamış hastalarda ise en az 1 ay süreyle olmak üzere 12 ay ikili antiplatelet kullanımı önerilmektedir (100-101). Fibrinolitik sonrasında perkütan koroner girişim ile stent takılan hastalarda tercih edilecek P2Y₁₂ inhibitörü klopidoğredir. Potent P2Y₁₂ inhibitörlerinin güvenliği tanımlanmamıştır. Son çalışmalarda ikili antiplatelet kullanımını tolere etmiş ve stent trombozu riski yüksek olan hastalarda 12 aydan daha fazla sürede ikili antiplatelet tedavisinin süresinin uzatılabileceği belirtilmiştir (102).

3. Beta bloker: Oral beta bloker tedavi kontraendikasyon olmadığı sürece kalp yetmezliği olan ve/veya LVEF<40 olan hastalara önerilmektedir. (103-104).

4. Lipit Düşürücü Tedavi : Kontraendikasyon olmadığı sürece yoğun statin tedavisi erken dönemde birkaç hasta grubu (örn. yaşlılar, hepatik veya renal işlev bozukluğu olanlar) dışında önerilmektedir. STYMI hastalarında tedavi hedefi ≤ 1.8 mmol/L (≤ 70 mg/dL) LDL-kolesteroldür (105-106).

5. Nitratlar: Anginal semptomları olan, sistolik kan basıncı >90 mmHg olan kalp yetmezliği hastalarında konjesyonu azaltmak için kullanımı önerilmektedir (42).

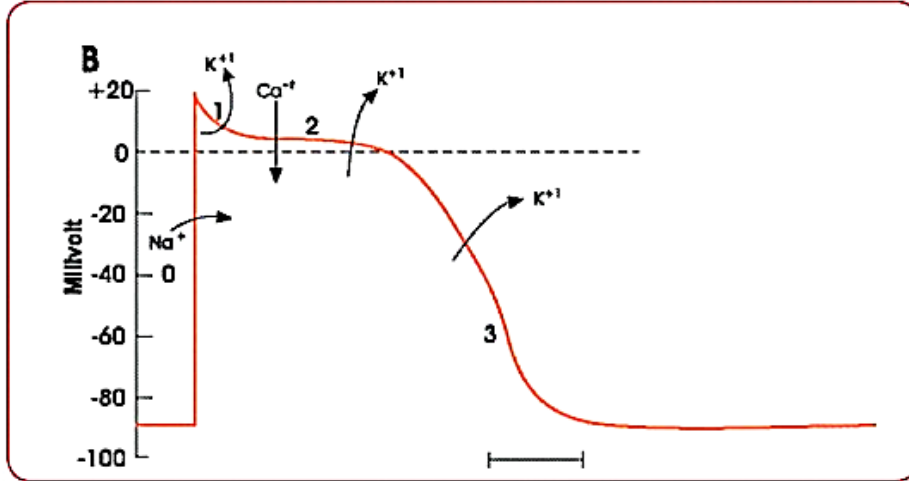
6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri veya tolere edilemezse anjiyotensin reseptör blokerleri STYMI sonrası hemodinamisi stabil azalmış ejeksiyon fraksiyonu (≤ 40) olan veya kalp yetersizliği gelişen hastalarda hastaneye yatışı ve mortaliteyi azalttığı için önerilmektedir (107-108-109). STYMI sonrasında kalp yetersizliği gelişen, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan, diyabetik hastalar veya anterior infarktüs geçiren hastalarda ilk 24 saatte ADE inhibitörlerinin başlanması düşünülmelidir (110). ADE inhibitörlerine karşı intoleransı olan hastalarda ARB ler tercihen valsartan kullanılmalıdır (111).

7. Aldosteron Antagonistleri: STYMI sonrası ejeksiyon fraksiyonu ≤ 40 ve kalp yetersizliği ya da diyabet olan beta bloker ve ADE inhibitörü kullanan hastalarda böbrek yetersizliği veya hiperkalemi yoksa aldosteron antagonistleri kullanılmalıdır (112).

2.4. Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri

2.4.1. Aksiyon Potansiyeli

Miyosit hücrelerinin aksiyon potansiyeli 4 evreye ayrılmaktadır. -95 Mv seviyesinde olan istirahat membran potansiyeli aksiyon potansiyelinin hızlı depolarizasyon fazında hücre içine Na^+ akışı girmesiyle birlikte eşik değerin üzerine çıkar ve bu evreye faz 0 denilmektedir. Erken hızlı repolarizasyon adı verilen faz 1'de ise sodyum iyonuna geçirgenlik azalır ve hücre dışına doğru geçici K^+ akımı görülür. Plato fazı olan faz 2'de ise hücre içine doğru yavaş Ca^{++} ve Na^+ iyonlarının girişi olmaktadır. Repolarizasyona karşılık gelen faz 3'te hücre dışına doğru K^+ akışı olur ve hücre istirahat potansiyeline geri döner. Dinlenme evresi olarak adlandırılan 4. ve son evrede hücre membranı istirahat durumundadır ve net bir akım geçişi izlenmemektedir (şekil 8). EKG'de faz 0'ı QRS kompleksi, faz 1'in bitimini J noktası, faz 2'yi ST segmenti, faz3'ü T dalgası ve faz 4'ü izoelektrik hat olan T-P segmenti temsil eder (113).



- **Faz 0:** Voltaj kapılı Na^+ kanalları ile depolarizasyon
- **Faz 1:** Voltaj kapılı K^+ kanallarının açılması ile repolarizasyon başlangıcı
- **Faz 2:** L tipi voltaj kapılı Ca^{2+} kanalı ile plato faz oluşumu
- **Faz 3:** Ca^{2+} kanallarının kapanması, K^+ çıkışı devamı ile repolarizasyon

Şekil 8. Miyosit hücrelerinin aksiyon potansiyeli evreleri (113)

2.4.2. Elektrokardiyogramda (EKG) Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri ve Klinik Önemleri

2.4.2.1. QT İntervali

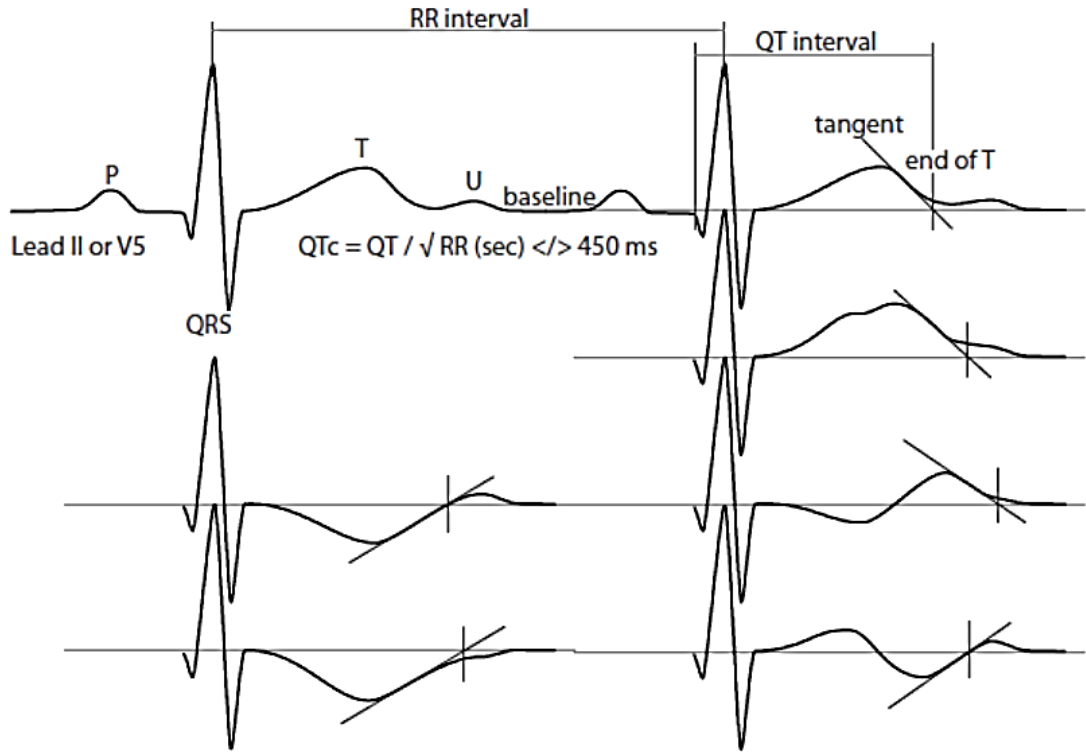
Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süreye QT intervali denir ve ventriküler depolarizasyonun başlangıcından repolarizasyonun sonuna kadar geçen süreyi tanımlar (114-115). QT intervali kalp hızıyla birlikte değişmektedir. Yavaş kalp atımında uzun QT, hızlı kalp atımında kısa QT intervali olacağı için düzeltilmiş QT nin kalp hızına göre hesaplanması gerekmektedir.

QT aralığının uzamasına neden olan birçok ilaç grubu vardır. Örneğin; kinidin, amiodaron, sotalol gibi antiaritmikler, makrolid ve fluorokinolon grubundan antibiyotikler, antifungaller, antiviraller, migren ve kanser ilaçları, antihipertansifler. Ayrıca hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit imbalansları, bradikardi, mitral valv prolapsusu, diüretik kullanımı, intrakranial kanama, hipotermi, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, karbonmonoksit zehirlenmesi, hipokalsemi, DM gibi hastalıklar da QT uzamasına neden olur (116-117).

QT ölçümünün 12 derivasyonlu EKG kaydından yapılması önerilmekte olup en rahat D2, V5-6 derivasyonlarında yapılacağı belirtilmektedir. U dalgasının net ayırt edilemediği durumlarda EKG kayıt gücünün artırılması önerilir. Böylelikle hem T hem de U dalgasının amplitüdünü büyütülür ve iki dalganın ayrımı daha net yapılabilir. Diğer önemli nokta ise EKG nin kayıt hızıdır. EKG kayıt hızı arttıkça U dalgasının tanınması zorlaşır ve daha kısa ölçümlere neden olabilmektedir.

QT aralığının ölçümünde T dalgasının bitim noktasının saptanmasının güç olduğu için ölçüm hataları izlenebilmektedir. T dalgasını izleyen U dalgasının olması veya T dalgasının U veya hızlı kalp atımlarında P dalgası tarafından bastırılması ayrıca T dalga amplitudunun düşük olması gibi nedenler QT ölçümünün doğru yapılmasını zorlaştıran nedenlerdir. Bir diğer etken ise QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının bitişinin EKG derivasyonları arasında farklılık göstermesidir (118). 2005 yılında yapılan bir çalışmada 877 klinisyenden QT intervali hesaplanması istenmiştir. Cevapları dünyaca ünlü 25 QT uzmanının cevapları ile karşılaştırıldığında %25 den daha az kardiyoloji uzmanı doğru hesaplamıştır (119).

Bu durumun en önemli nedeni T dalgası bitiminin doğru hesaplanmamış olmasıdır. Lepeschkin ve arkadaşları T dalgasının sonunun belirlenmesi için tanjant metodu ismi verilen bir metod tanımladılar. Bu methodda T dalgasının en dik ucuna bir teğet çizilir ve bu teğetin taban çizgisi ile kesiştiği yer T dalgasının sonunu tanımlar (120). Özellikle T dalgası çentikli veya çift yönlü olduğunda ve u dalgası kolayca tanınmadığında, T dalgasının sonunu tanımlamak daha karmaşık hale gelecektir. Pratikte kişi TU kompleksindeki en büyük dalgayı hedeflemelidir ve o dalgaının sonunu ölçmelidir (Şekil 9) (121).



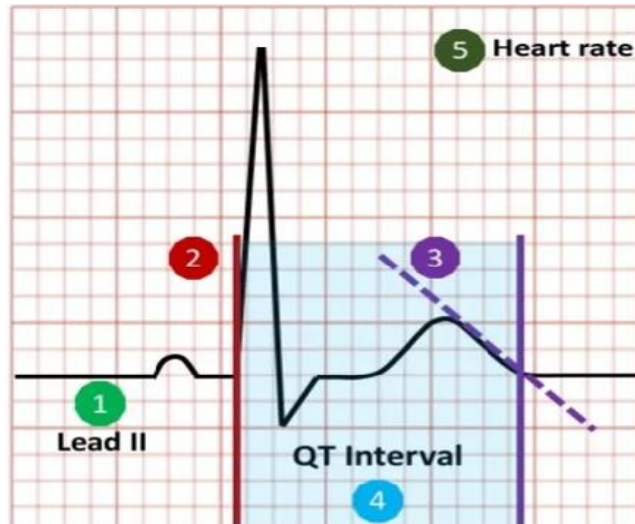
Şekil 9. Tanjant metodu ile T dalgasının sonunu tespit etmek ve anormal TU morfolojileri

QT mesafesi elle ve bilgisayar aracılığı ile otomatik olarak ölçülebilmektedir. Elle yapılan ölçümlerde T dalgasının bitim noktasının net olarak değerlendirilmesinde hata payı olsa da otomatik yapılan ölçümlerin de hatalı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle bilgisayar aracılığıyla otomatik ölçümün üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (122).

2.4.2.2. Düzeltilmiş QT İntervali

Yüksek kalp hızı QT intervalinin kısalmasına neden olurken, düşük kalp hızı QT intervalini uzatır. Bu nedenle kalp hızına göre düzeltilmiş QT hesabı yapılmaktadır. Birçok formül olmasına rağmen en sık olarak Bazett ve Fridericia formülleri kullanılır. Bazett formülüne göre $QT_c = QT / \sqrt{RR}$, Fridericia formülüne göre ise $QT_c = QT / \sqrt[3]{RR}$ şeklinde hesaplanmaktadır.

Sağlıklı kişilerde bazetts formülüne göre QTc ortalama ergenlik öncesi 410 msn, ergenlik sonrası erkeklerde 410 msn, ergenlik sonrasında kadınlarda 420 msn dir. İlaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms'nin altındaki QTc değerleri normal olup, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek kabul edilmektedir. Uzun QT sendromu olan hastalarda ortalama QTc bazetts formülüne göre 465 msn olmakla birlikte genetik olarak uzun QT sendromu saptanan hastaların %12'sinde QTc değerlerinin 420-440 ms arasında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (123-124). AHA kılavuzuna göre kadınlarda 460 msn ve üzeri, erkeklerde 450 msn ve üzeri uzun QT intervali, 390 msn ve altındaki değerler kısa QT intervali olarak belirtilmiştir (125). Haloperidol gibi antipsikotik ilaçlar ve sisaprid QTc uzamasına neden olabilir. Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi elektrolit değişiklikleri de sekonder QTc uzamasına neden olabilirler.



Şekil 10. Düzeltilmiş QT hesaplanması

Düzeltilmiş QT hesaplanması için basamaklar; (126)

1. 12 derivasyonlu EKG de T dalgasının sonunun en net gözüktüğü derivasyon seçilmelidir. Bu genellikle D2 veya V2-V5 dir.
2. QRS başlangıcını tespit etmek. Bu aşağı defleksiyonlu Q dalgası veya yukarı defleksiyonlu R dalgası olabilir.
3. T dalgasının sonunu tanjant metodu ile tespit etmek
4. İki nokta arasındaki süreyi hesaplamak QT intervalini gösterir.
5. 12 derivasyonlu EKG ile kalp hızını hesaplamak
6. QT intervali ve kalp hızını kullanılacak formüle koyarak düzeltilmiş QT yi hesaplamak. Eğer $QRS > 120$ msn den uzunsa $QT_c = QT - [QRS - 120]$ şeklinde QT_c hesaplamak gerekir.

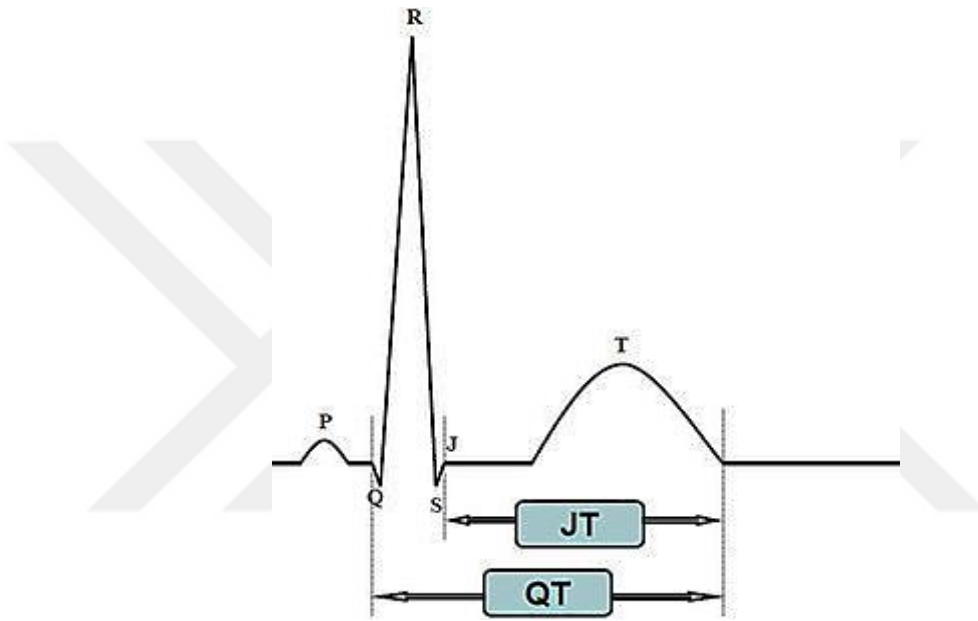
2.4.2.3. QT dispersiyonu

Elektrofizyolojik çalışmalar sonrasında lokal repolarizasyon heterojenitesine sekonder olarak QT uzamasının gerçekleştiği gösterilmiştir (127). 1990 yılında Day ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada leadler arasındaki QT interval farkının repolarizasyonun heterojenitesini gösterdiğini belirtmişlerdir ve buna QT dispersiyonu ismi verilmiştir (128). QT dispersiyonu (QT_d) yani repolarizasyon dispersiyonu 12 derivasyonlu EKG’de en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farkın ölçülmesi ile hesaplanır. Düzeltilmiş QT mesafeleri arasındaki fark ölçülmekeyse düzeltilmiş QT dispersiyonu (QT_{cd}) adı verilir. Ventriküler repolarizasyonundaki artmış heterojenite ise reentry ve dolayısıyla ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskine neden olmaktadır (129-130). Yapılan çalışmalarda takiplerinde aritmi gelişen akut–kronik miyokard infarktüsli hastaların uzamış QT dispersiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (131-132).

2.4.2.4 JT İntervali

Ventriküler ileti defekti (LBBB-RBBB) veya ventriküler pacing gibi durumlar nedeniyle $QRS > 120$ msn olan hastalarda uzamış QT intervalinin nedeni genişlemiş QRS olduğu için bu durumlarda JT intervali yüzeyel EKG de ventriküler

repolarizasyonu QT intervalinden daha doğru temsil eder. Çünkü bu hastalarda uzamaya repolarizasyonda değil, depolarizasyonda bir gecikme neden olmaktadır (133). Düzeltilmiş QT intervalinden QRS süresinin çıkarılması ile elde edilir. Geniş çaplı yapılan bir çalışmada geniş QRS li hastalarda uzun JT aralığı kardiyak olaylar için bağımsız bir prognostik değere sahip iken QTc aralığı bu grupta kardiyak olaylar için prognostik bir değere sahip değildir (134). Sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmada JT aralığının normal değeri <350 msn şeklinde belirtilmiştir (135).



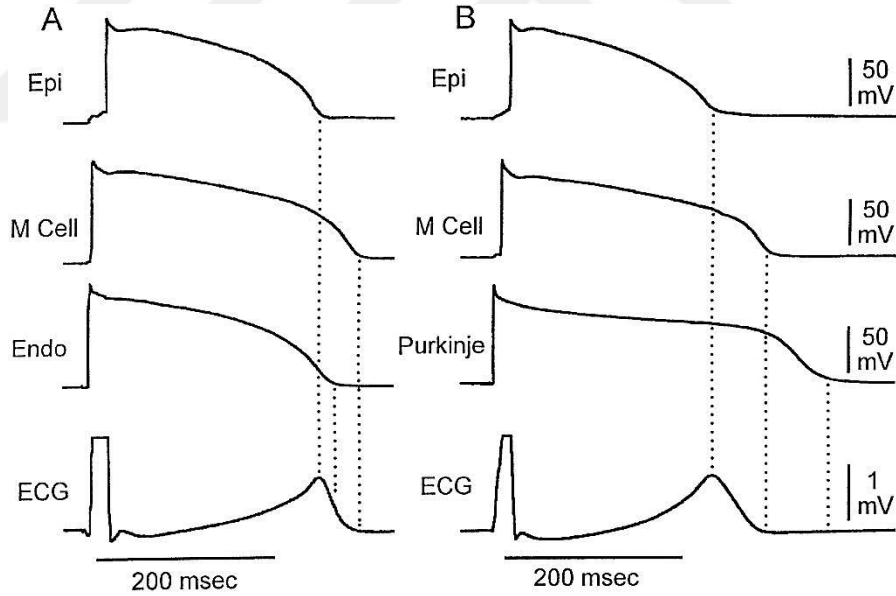
Şekil 11. JT intervali

2.4.2.5. TP-E ve Hesaplanması

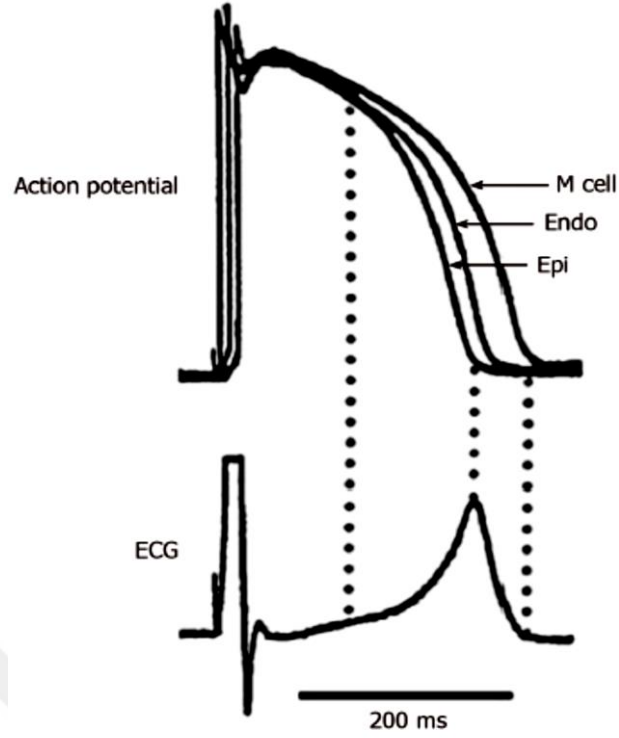
Miyokardda repolarizasyon süreci depolarizasyon sürecinden farklıdır. Ventrikül hücreleri boyunca repolarize edici iyon akımlarının heterojen dağılımına sekonder ventriküler hücrelerin farklı aktivasyon süreleri ve farklı aksiyon potansiyeli süreleri mevcuttur (136). Ventriküler miyokardiyumunda transmural kesitte morfolojik olarak birbirine benzeyen ancak aksiyon potansiyeli süreleri farklı olan 3 tabaka bulunur. En kısa aksiyon potansiyeline sahip epikardiyal hücreler, endokardiyal hücreler ve en uzun aksiyon potansiyeline sahip M hücreleri mevcuttur. (137). Yapılan çalışmalar sonrasında repolarizasyonu ilk olarak epikardiyumun tamamladığı gösterilmiş olup epikardiyumun repolarizasyonu EKG’de T dalgasının

peak'ı (Tpeak) olarak izlenir. M hücreler ise diğer hücrelerden farklı olarak sahip olduğu az potasyum iyon kanalı ve yoğun sodyum iyon kanalları nedeni ile aksiyon potansiyeli en uzun olup repolarizasyonu en son gerçekleşir ve bu EKG de T dalgasının sonu (T end) olarak izlenir (138-139). Miyokard dokusunun farklı bölgelerinin repolarizasyonlarını tamamlamaları arasındaki bu farka transmural repolarizasyon dispersiyonu ismi verilir ve EKG'de Tp-e intervali olarak gözlenir (140). Uzamış Tp-e intervali ve uzamış ventriküler repolarizasyon dispersiyonunun malign aritmi gelişimine ve ani kardiyak ölüme artışa neden olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (139-141).

Repolarizasyon dispersiyonuna bağlı olarak hücrelerin refrakterlik dönemlerinde de farklılık mevcuttur. Bu nedenle elektrolit bozukluğu, hipoksi, asidoz, farmolojik ajanlar veya M ve purkinje hücrelerinden kaynaklanan erken ardçı depolarizasyonlar reentri mekanizmasını tetikleyip RonT fenomenini oluşturup ventriküler fibrilasyona neden olabilirler (142).



Şekil 12. Mikroelektrotrlarla aynı anda kayıt altına alınan epikardiyum, M hücreler, endokardiyum ve purkinje liflerinin repolarizasyon zamanı (139)

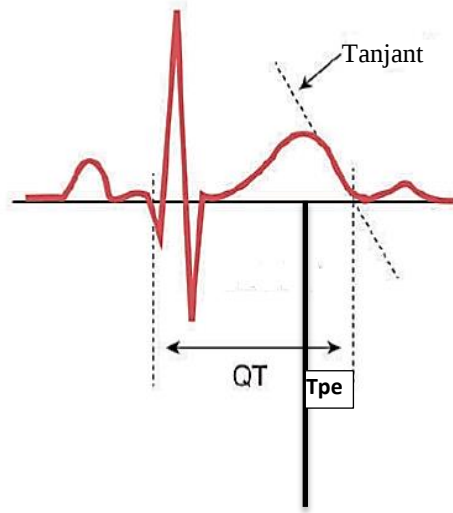


Şekil 13. Transmembran aksiyon potansiyelinde M hücreleri, epikardiyum ve endokardiyum hücrelerinin repolarizasyon zamanlarının yüzeyel EKG deki karşılığı (154)

Tpe Hesaplanması

1. “Tanjant Metodu”: T dalgasının pik noktasından (ya da negatif veya bifazik T dalgası varsa en alt noktadan) T dalgasının tanjantının izoelektrik hatla kesiştiği nokta arası süre ölçülmesi yöntemidir (143).

2. “Tail Metodu”: T dalgasının pik ya da en alt noktasından T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği nokta arası sürenin ölçülmesi yöntemidir (144). Daha önce yayınlanmış çeşitli çalışmalar V2 (145) ,V5 (146), D2 (147) de tanjant metodunu, V1-6 daki ölçümlerin ortalamasını (148), V4-6 daki ölçümlerin ortalamasını (149) ,V1-6 daki maksimum Tpe yi ve tüm leadlerdeki maksimum Tpe yi kullanmıştır.



Şekil 14 : Tanjant metodu ile Tpe ölçümü (149)

Tp-e'in QT 'e Avantajları:

1. QRS kompleksi olmadığı için ventriküler depolarizasyondan etkilenmemektedir.
2. Tp-e intervali otonom sisteme QT intervaline göre çok daha az bağımlıdır.
3. Tp-e hesaplaması QT parametrelerine göre kolay ve daha güvenilirdir (150-151).

2.4.2.6. TP-E/QT

QT intervaline göre Tpe intervalinin orantısız uzaması aritmogenezde önemli bir rol oynar. Tpe/QT oranı toplam depolarizasyon ve repolarizasyon süresine göre repolarizasyon dağılımının bir tahminini sağladığından aritmogenezde daha hassas bir parametredir. Son çalışmalar Tpe/QT oranının QT intervali, QTc, Tpe intervalinden daha doğru bir ventriküler aritmi öngörücüsü olduğunu ileri sürmektedir. Bununla birlikte vücut ağırlığı ile Tp-e ve QT doğru orantılı olarak artmaktadır. Fakat ağırlık artışına rağmen Tp-e/QT sabit kalmaktadır. Yine benzer şekilde kalp hızı ve çevresel faktörler Tp-e ve QT'yi etkilerken oranları bu değişikliklerden etkilenmez (152-153). Tpe/QT oranı kısa, normal, uzun QT koşulları altında hem de konjenital ve edinilmiş kanalopatilerde potansiyel olarak önemli bir aritmogenez indeksi olarak kullanılabilir.

- **Normal Aralıklar:** Tp-e ve Tp-e/QT süreleri ile ilgili büyük çalışmalar bulunmamaktadır. Transmural aksı en iyi şekilde yansıtmaması nedeniyle V6 derivasyonunun incelendiği bir çalışmada Tp-e intervali 40-110 msn (Ort. 76.1 ± 1.7 msn), Tp-e/QT oranı ise 0.15-0.25 (Ort. 0.21 ± 0.003) olarak ölçülmüştür . Yapılan metaanalizler sonucunda aritmik olaylar için Tp-e eşik değeri $>103,3 \pm 17,7$ msn , Tp-e/QT oranı 0,21, 0,22 ve 0,31 olarak değerlendirilmiştir(154).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Grubu

Çalışmamızda 2013-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde AKS ile takip edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar arasından miyokard infarktüsü sonucunda orta dereceli sistolik kalp yetersizliği gelişen yani EF>%35 ve EF <%49 olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların bilgisayar sisteminden taburculuk sonrasındaki kontrol EKG leri tarandı. Bilgisayar sisteminde EKG si olmayan hastaların EKG leri arşivden tarandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı, SVH, geçirilmiş MI öyküsü, CABG öyküsü gibi klinik risk faktörleri ve medikal tedavi öyküleri ile NYHA evrelemeleri kaydedildi. Hastalar tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölüm açısından değerlendirildi. Bilinen kalp hastalığı varlığında gelişen ani ölüm veya kardiyak semptomların başlangıcından sonraki 1 saat içerisindeki ölüm ani kardiyak ölüm olarak değerlendirildi. Diğer nedenlere bağlı ölümler (sepsis, kalp yetersizliği) tüm nedenlere bağlı ölüm sınıfında değerlendirildi. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni alınarak yapıldı.

Dahil Edilme Kriterleri;

- Miyokard infarktüsü (NSTYMI veya STYMI)
- MI sonrasında gelişen sistolik kalp yetersizliği (EF %35-49)

Dışlama Kriterleri;

- Tip 1 DM
- EF<%35 veya EF>%49
- Geçirilmiş MI a bağlı malign aritmi veya kardiyak arrest
- İleri Kapak patolojileri (İleri Aort Darlığı, İleri Mitral Yetmezlik) ve kapak cerrahisi öyküsü olanlar
- Noniskemik Kardiyomiyopati
- Hipertrofik Kardiyomiyopati
- Atrial Fibrilasyon

- Aritmojenik kalp hastalığı (Brugada sendromu, Uzun QT sendromu, kısa QT sendromu, erken repolarizasyon)
- QT uzamasına neden olacak ilaç kullanımı olanlar
- Malignite öyküsü olanlar

3.2. EKG Değerlendirilmesi

Hastalar daha önce belirtildiği üzere kılavuzlar doğrultusunda tip 2 DM, STYMI veya NSTYMI kriterlerine göre çalışmaya dahil edildi. Tip 2 diyabet olmayan hasta kontrol grubu olarak isimlendirildi. EKG kayıtları 12 derivasyonlu yüzey EKG cihazları ile 25 mm/sn hızında ve 10 mm/mV olarak alındı. T dalga amplitüdü $<0.1\text{mv}$ olan veya T ucu net seçilemeyen EKG ler çalışmaya dahil edilmedi. Arşivden EKG ler de tarandığı için ölçümler manuel olarak yapıldı. Q dalgası başlangıcından T dalgası sonuna kadar geçen süre QT mesafesi olarak belirlendi. T dalgasının sonunun net seçildiği derivasyonlar seçildi. Tp-e hesaplanmasında Tanjant Metodu kullanıldı. Bazett's formülü kullanılarak Düzeltilmiş QT intervali (QTc) ve hesap makinesi yardımı ile Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranları hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Bağımsız gruplarda normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar arasında sıklıklar açısından fark bulunup bulunmadığı Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Tpe değeri ile farklı parametreler arası ilişkiler yerine göre Sperman/Pearson korelasyon testleri ve Student t testi kullanılarak incelendi. Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin Tpe değeri üzerindeki bağımsız etkileri incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrı bir long rank analizi

kullanılarak diyabetin ve Tpe değerinin sağ kalım üzerine etkisi hesaplandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalımı ön görmedeki bağımsız etkenler Cox regresyon analizi kullnılarak incelendi. Tpe değerinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölümü ön görmede tanısal karar verdirici özelliği Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensivitesi ve spesifitesi hesaplandı. İstatiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya diyabetik hasta grubundan 285 hasta diyabeti olmayan hasta grubundan 381 hasta olmak üzere toplam 666 miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hasta dahil edilmiştir. Diyabetik hastaların yaş ortalaması $67,4 \pm 10,3$ yıl iken diyabeti olmayan gruptaki hastaların yaş ortalaması $65,94 \pm 12,2$ yıl olarak hesaplandı . Diyabetik hastaların ortalama EF değeri $\%44 \pm 3,1$ iken, diyabeti olmayan hasta grubunda ortalama EF değeri $\%43,7 \pm 3$ olarak bulundu. Yaş, LVEF, cinsiyet, geçirilmiş MI öyküsü, NYHA evrelemesi, KBH ve SVO geçmişi her iki grubun bazal karakteristik özellikleri arasında benzer oranda izlenmiştir. Diyabetik hasta grubunda hipertansiyon anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Bu iki hasta grubunun QTc, Tpe, Tpe/QT oranları karşılaştırıldı. Diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Tpe değeri daha uzun ve Tpe /QT oranı ise daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 666 hasta ortalama 45 ay takip edilmiştir. Hastaların tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölüm oranları ve öngörücüleri incelenmiştir. Ani kardiyak ölümden ortalama Tpe, QTc, Tpe/QT oranları daha yüksek izlenmiştir. Diyabetik hasta grubuyla diyabeti olmayan hasta grubu tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölüm oranları açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasından tüm nedenlere bağlı ölümden istatistiksel olarak fark izlenmemiş olup ani kardiyak ölüm diyabetik hasta grubunda diyabeti olmayan hastalara göre daha fazla izlenmiştir ($p=0,037$).

Ortalama 45 ay takip edilen 666 hastada tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölüm ile sağ kalan hastalar karşılaştırılmıştır. 285 diyabetik hastanın 61 inde tüm nedenlere bağlı ölüm ($\%21,4$), 18 inde ($\%6,3$) ani kardiyak ölüm gerçekleşmiştir. Diyabetik olmayan 381 hastanın 75 inde ($\%19,7$) tüm nedenlere bağlı ölüm, 10 unda ($\%2,6$) ani kardiyak ölüm meydana gelmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölümden kadın cinsiyet, hipertansiyon, 3 damar hastalığı, QTc değeri anlamlı oranda sağ kalan gruba göre yüksek bulunmuştur. Ancak Tpe, Tpe/QT oranı arasında iki grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm nedenlere bağlı ölüm ile sağ kalan hastaların bazal karakteristikleri

	Tüm nedenlere bağlı ölüm (n=136)	Sağ kalanlar (n=530)	p değeri
Yaş	73,07±9,79	64,92±11,27	<0,001
Cinsiyet	(%45,58) (K)	%25,66 (K)	<0,001
Diyabet	%44,85 (61)	%42,26 (224)	0,586
LVEF	%43,5,4±2,92	%43,97±3,13	0,117
Hipertansiyon	%74,2 (101)	%59,05 (313)	0,001
Geçirilmiş MI öyküsü	%32,35 (44)	%26,60 (141)	0,182
Revaskularizasyon	%90,44 (123)	%93,95 (497)	0,207
3 damar hastalığı	%47,36 (63)	%33,07 (174)	0,002
KBH	%25,0 (34)	%15,28 (81)	0,007
SVO	%11,02 (15)	%6,22 (33)	0,081
Kalp hızı	74,3±13,22	70,74±11,10	0,003
Tpe	87,23±13,29	86,28±14,08	0,374
QTc	414,41±33,61	406,79±32,85	0,012
Tpe/QT	0,210±0,294	0,212±0,0304	0,632
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay			

666 hastada ani kardiyak ölüm ve sağ kalan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Ani kardiyak ölüm olan hasta grubunda diyabet varlığı ve Tpe, QTc, Tpe/QT oranları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek izlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Ani kardiyak ölüm ile sağ kalan hastaların bazal karakteristikleri

	Ani kardiyak ölüm (n=28)	Sağ kalanlar (n=530)	P değeri
Yaş	73,36±9,51	66,29±11,45	0,002
Cinsiyet	%28,57 (K)	%29,78 (K)	1,000
Diyabet	%64,28 (18)	%41,84 (267)	0,031
LVEF	%44,25±3,22	%43,97±3,13	0,218
Hipertansiyon	%75,0 (21)	%61,59 (393)	0,218
Geçirilmiş MI öyküsü	%32,14 (9)	%27,58 (176)	0,756
Revaskularizasyon	%85,71 (24)	%93,56 (596)	0,113
3 damar hastalığı	%53,57 (15)	%35,18 (222)	0,075
KBH	%25,0 (7)	%16,9 (108)	0,303
SVO	%14,2 (4)	%6,89 (44)	0,135
Kalp hızı	67,64±14,4	71,64±11,49	0,113
Tpe	104,29±9,78	85,69±13,61	<0,001
QTc	437,86±37,64	407,05±32,33	<0,001
Tpe/QT	0,239±0,0273	0,210±0,0297	<0,001

Miyokard infarktüsü sonrası orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümün ve ani kardiyak ölümün öngörücülerini belirlemek amacıyla Cox regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda diyabet ani kardiyak ölümden istatistiksel olarak anlamlı bir öngörücü olarak izlenmiş olup hazard oranı 4,3 değerindedir (95% CI 1,9-5,2 ; P=0,038). Tek değişkenli analizlerde Tpe ve QTc değeri de anlamlı olarak ani kardiyak ölüm izlenen hasta grubunda daha yüksek izlenmiştir (sırasıyla HR : 1,04 ; p<0,001, HR :1,02 ; p<0,001). Tek değişkenli Cox regresyon analizinin sonucunda tüm nedenlere bağlı ölümden hipertansiyon, KBH ve 3 damar hastalığı anlamlı öngörücü olarak izlenmiştir (sırasıyla HR:2,1 ; p<0,001, HR :1,9 ; p =0,001, HR :2,9 ; p<0,001). Tüm nedenlere bağlı ölümden diyabet, Tpe, QTc değeri istatistiksel olarak anlamlı öngörücüler olarak izlenmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliğinde tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölümden tek değişkenli Cox regresyon analizi

Orta dereceli sistolik kalp yetersizliği (n=666)	Ani kardiyak ölüm n = 28		Tüm nedenlere bağlı ölüm n =136	
TEK DEĞİŞKENLİ	HR (%95 CL)	p	HR (%95 CL)	p
Yaş	1,06 (1,02-1,1)	0,001	1,06 (1,04-1,08)	<0,001
Cinsiyet	0,94 (0,3-2,2)	0,905	0,42 (0,2-0,5)	<0,001
Hipertansiyon	1,9 (0,8-4,6)	0,144	2,1 (1,4-3,2)	<0,001
Geçirilmiş MI	1,04 (0,4-2,5)	0,921	1,2 (0,8-1,7)	0,255
Revaskülarizasyon	0,52 (0,1-1,7)	0,292	0,7 (0,3-1,2)	0,270
3 damar	2,1 (0,9-4,7)	0,051	1,9 (1,3-2,7)	<0,001
KBH	2,1 (0,8-5,05)	0,096	1,9 (1,3-2,8)	0,001
SVO	1,9 (0,5-6,5)	0,272	1,5 (0,9-2,8)	0,110
DM	4,3 (1,9-5,2)	0,038	1,03 (0,7-1,4)	0,828
Kalp atımı	0,9 (0,9-1,01)	0,320	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Tpe	1,04 (1,03-1,05)	<0,001	1,00 (0,9-1,02)	0,128
QTc	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,00 (1,0-1,01)	0,052
Tpe/QT	2,6 (1,3-5)	<0,001	0,8 (0,3-2,2)	0,463
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay				

Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçlarında ise ani kardiyak ölümden yüksek Tpe ve QTc değeri anlamlı öngörücü olarak izlenmiştir (p=0.001). Tüm nedenlere bağlı ölümden ise 3 damar hastalığı ve kadın cinsiyet anlamlı öngörücüler olarak bulunmuştur(sırasıyla HR : 1,7 ; p=0,002, HR:0,58 ; p=0,006). Tüm nedenlere bağlı ölümden diyabet varlığı, Tpe, QTc değerleri anlamlı bir öngörücü olarak izlenmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölümden çok değişkenli Cox regresyon analizi

Orta dereceli sistolik kalp yetersizliği (n=666)	Ani kardiyak ölüm n = 28		Tüm nedenlere bağlı ölüm n =136	
ÇOK DEĞİŞKENLİ	RR (%95 CL)	p	RR (%95 CL)	p
Yaş	1,04 (1,00-1,09)	0,042	1,04 (1,03-1,06)	<0,001
Cinsiyet	0,75 (0,27-2,04)	0,574	0,58 (0,39-0,85)	0,006
Hipertansiyon	1,09 (0,3-3,03)	0,868	1,4 (0,9-2,1)	0,118
Geçirilmiş MI	0,78 (0,3-2,01)	0,608	0,95 (0,6-1,4)	0,809
Revaskülarizasyon	0,78 (0,21-2,8)	0,711	1,09 (0,5-2,1)	0,806
3 damar	1,9 (0,8-4,4)	0,141	1,7 (1,2-2,6)	0,002
KBH	2,08 (0,7-5,5)	0,144	1,5 (0,9-2,3)	0,063
SVO	1,4 (0,3-5,7)	0,632	1,04 (0,5-1,9)	0,888
DM	1,4 (0,5-3,9)	0,512	0,81 (0,5-1,2)	0,312
Kalp atımı	0,9 (0,95-1,03)	0,771	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Tpe	0,69 (0,56-0,86)	0,001	0,9 (0,7-1,00)	0,267
QTc	1,1 (1,05-1,1)	<0,001	1,02 (0,9-1,05)	0,174
Tpe/QT	6,8 (6,5-7,03)	<0,001	0,4 (0,00-0,82)	0,204
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay				

Ani kardiyak ölümden yüksek Tpe değerinin izlenmesi üzerine ventriküler repolarizasyon parametresi olan Tpe değeri üzerine etki eden faktörleri araştırmak için tüm popülasyonda (n=666) lineer regresyon analizi yapıldı. Sonucunda diyabet ve hipertansiyonun Tpe değerini istatistiksel olarak anlamlı oranda etkilediği izlenmiştir (Tablo 6)

Tablo 6. Tüm hasta grubunda Tpe değeri üzerine etki eden faktörlerin lineer regresyon analizi

	B	Std.error	Beta	t	Sig (p)
Hipertansiyon	3,672	1,198	,128	3,066	,002
Geçirilmiş MI	-2,628	1,252	-,084	-2,099	,036
Revaskülarizasyon	,372	2,264	,006	,164	,869
3 damar	-,706	1,167	-,024	-,605	,545
KBH	-1,400	1,435	-,037	-,976	,329
SVO	-,359	2,062	-,007	-,174	,862
DM	6,360	1,137	,225	5,593	,000
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay ,DM: Diyabetes mellitus					

Miyokard infarktüsü sonrasında sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen bütün hastalarda hipertansiyonu olan grupta anlamlı olarak Tpe değeri daha yüksek bulunmuştur. Tpe/QTc oranı da anlamlı olarak hipertansiyon grubunda daha yüksek izlenmiştir. Hipertansiyon olan ve olmayan grup arasında QTc açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hipertansiyon olan ve olmayan grupta QTc ,Tpe,Tpe/QTc değerlerinin karşılaştırılması

	HT olan (414)	HT olmayan (252)	p değeri
QTc	408,7±34	407,6±31,5	0,376
Tpe	88,1±13,9	83,6±13,6	<0,001
Tpe/QTc	0,216±0,030	0,205±0,027	<0,001
HT : hipertansiyon			

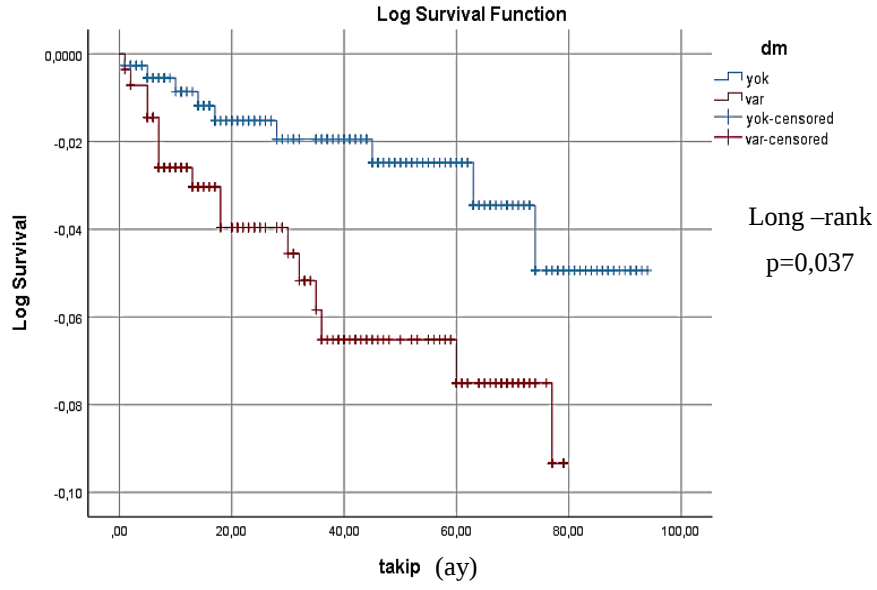
Miyokard infarktüsü sonrasında sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda ani kardiyak ölüm oranlarının diyabetik hastalarda daha fazla izlenmesi üzerine diyabetik hasta grubuyla diyabetik olmayan hastalar bazal karakteristik özellikleri tanımlanarak ventriküler repolarizasyon parametreleri karşılaştırılmıştır. Diyabetik hasta grubunda hastalarında %21,4 ünde tüm nedenlere bağlı ölüm, %6,3 sında ise ani kardiyak ölüm izlenmiştir. Diyabetik olmayan hasta grubunda ise hastaların %19,7 sinde tüm nedenlere bağlı ölüm, %2,6 inde ani kardiyak ölüm gerçekleşmiştir. Diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölüm oranı diyabetik

olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla izlenmiştir. Diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan hasta grubuna göre QTc de anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Tpe değeri daha uzun ve Tpe /QTc oranı ise daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Diyabetik hasta grubuyla diyabetik olmayan hasta grubunun bazal karakteristikleri ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılması

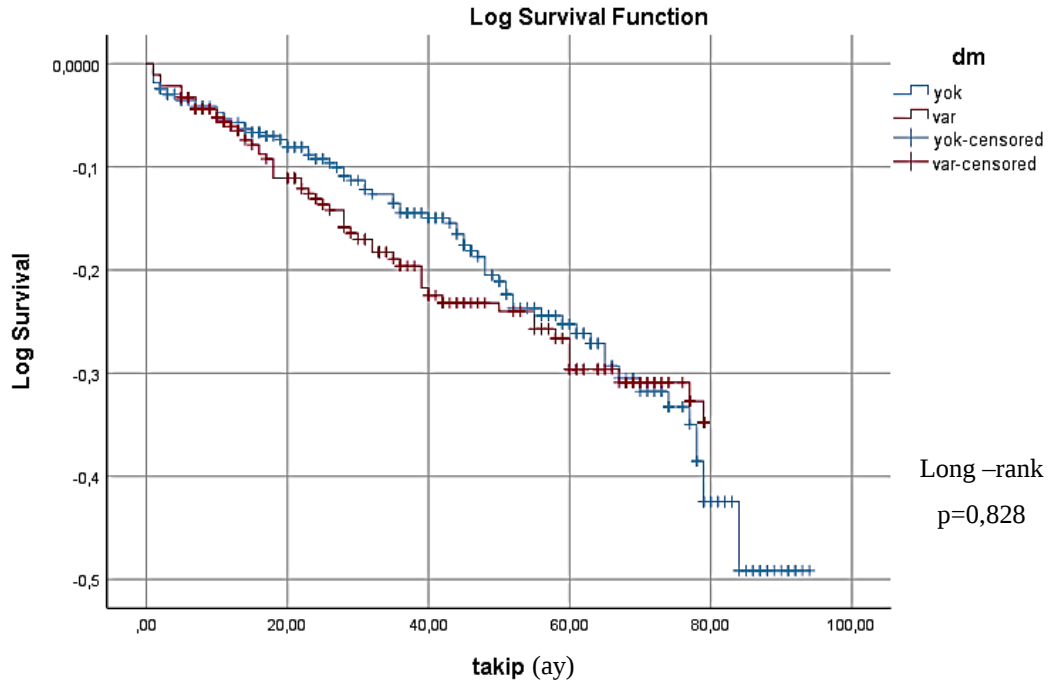
	Diyabetik (285)	Diyabetik olmayan (381)	p değeri
Yaş	67,4±10	65,9±12,2	0,138
Cinsiyet (K/E)	%32,6 (K)	%27,6 (K)	0,156
LVEF	44±3,1	43,7±3	0,342
Hipertansiyon	%78,9	%49,6	<0,001
Geçirilmiş MI	%33,7	%23,4	0,003
Revaskülarizasyon	%90,8	%95	0,05
NYHA	2	2	0,18
KBH	%16,8	%17,6	0,802
SVO öyküsü	%6	%8,1	0,357
QTc	406±33,9	409±32,4	0,387
Tpe	90,5±15,6	83,4±11,7	<0,001
Tpe/QTc	0,223±0,033	0,203±0,023	<0,001
Tüm nedenlere bağlı ölüm	%21,4	%19,7	0,828
Ani kardiyak ölüm	%6,3	%2,6	0,037
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay			

Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda yapılan Kaplan-Meier analizi sonrasında diyabetik olan hasta grubunda ani kardiyak ölüm diyabetik olmayan hasta grubunda daha fazla izlenmiştir (long-rank p=0,037). Ani kardiyak ölüm ilk 14 ayda daha fazla izlenmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda diyabetik olan ve olmayan grupta ani kardiyak ölümün karşılaştırılması

Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm için yapılan Kaplan Meier analizinde diyabetik ve diyabetik olmayan hasta grubunda fark izlenmemiş olup ilk 14 ayda benzer oranlar izlenmiştir (Long rank :0,828) (Şekil 16).



Şekil 16. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüme diyabetik olan ve olmayan hasta grubu arasında fark izlenmemiştir.

Miyokard infarktüsü sonrası orta dereceli sistolik kalp yetersizliği olan hasta grubunda diyabetik hastalarda ani kardiyak ölümün fazla izlenmesi üzerine diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm prediktörlerini incelemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır. Ani kardiyak ölüme tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda yüksek Tpe, QTc değerleri ve KBH varlığı anlamlı öngörücü olarak bulunmuştur (sırasıyla HR :1,03; p =0,000, HR :1,01; p=0,021, HR:3,3; p=0,021). Tüm nedenlere bağlı ölümlerde ise kadın cinsiyet, hipertansiyon, 3 damar hastalığı ve KBH varlığı istatistiksel olarak anlamlı öngörücü olarak izlenmiş olup Tpe, QTc değerleri ise anlamlı birer öngörücü olarak izlenmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik hastalarda tek değişkenli cox regresyon analizi

Diyabetik hasta (n=285)	Ani kardiyak ölüm (n=18)		Tüm nedenlere bağlı ölüm (n=61)	
TEK DEĞİŞKENLİ	HR (%95 CL)	p	HR (%95 CL)	p
Yaş	1,08 (1,02-1,1)	0,002	1,07 (1,05-1,1)	<0,001
Cinsiyet	0,6 (0,2-1,7)	0,392	0,35 (0,2-0,59)	<0,001
Hipertansiyon	2,3 (0,5-10,4)	0,258	2,9 (1,2-6,9)	0,012
Geçirilmiş MI	1,29 (0,4-3,5)	0,613	1,3 (0,8-2,3)	0,247
Revaskülarizasyon	0,75 (0,17-3,3)	0,711	1,1 (0,4-2,9)	0,754
3 damar	2,3 (0,8-6,5)	0,096	2,3 (1,3-3,9)	0,002
KBH	3,3 (1,1-9,1)	0,021	3,08 (1,7-5,3)	0,000
SVO	2,5 (0,5-11,2)	0,216	1,7 (0,7-4,5)	0,210
Kalp atımı	0,98 (0,94-1,03)	0,487	1,03 (1,00-1,05)	0,008
Tpe	1,03 (1,01-1,05)	0,000	0,99 (0,98-1,0)	0,927
QTc	1,01 (1,0-1,03)	0,021	1,00 (0,9-1,01)	0,214
Tpe/QT	3,7 (1,8-7,5)	<0,001	0,65(0,00-2,1)	0,50
MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay				

Diyabetik hasta grubunda yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda ani kardiyak ölümden KBH varlığı ve yüksek Tpe, QTc değerleri anlamlı öngörücüler olarak izlenmiştir (sırasıyla HR :5,5; p=0,009, HR :0,68; p=0,008, HR :1,01 ; p =0,005). Diyabetik hasta grubunda çok değişkenli cox regresyon analizi sonucundan tüm nedenlere bağlı ölümden ise kadın cinsiyet, 3 damar hastalığı ve KBH varlığı anlamlı öngörücüler olarak bulunmuştur (sırasıyla HR:0,45, p=0,007, HR :2,5; p=0,002, HR:2,8 ; p=0,001). Tüm nedenlere bağlı ölümden ise Tpe ve QTc değerleri istatistiksel olarak anlamlı öngörücüler olarak bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik hastalarda çok değişkenli cox regresyon analizi

Diyabetik hasta (n=285)	Ani kardiyak ölüm (n =18)		Tüm nedenlere bağlı ölüm (n =61)	
Çok değişkenli	HR (%95 CL)	p	HR (%95 CL)	p
Yaş	1,06 (1,00-1,12)	0,035	1,06 (1,03-1,09)	<0,001
Cinsiyet	0,38 (0,1-1,3)	0,134	0,45 (0,25-0,8)	0,007
Hipertansiyon	10,6 (0,17-6,5)	0,949	1,3 (0,4-3,5)	0,492
Geçirilmiş MI	1,06 (0,3-3,4)	0,922	1,1 (0,6-1,9)	0,712
Revaskülarizasyon	1,09 (0,21-5,4)	0,910	1,9 (0,7-5,2)	0,198
3 damar	2,8 (0,9-8,4)	0,065	2,5 (1,4-4,4)	0,002
KBH	5,5 (1,5-19,9)	0,009	2,8 (1,5-5,2)	0,001
SVO	0,9 (0,3-7,3)	0,995	1,5 (0,5-3,9)	0,397
Kalp atımı	1,00 (0,95-1,05)	0,829	1,03 (1,0-1,06)	0,008
Tpe	0,68 (0,51-0,90)	0,008	0,8 (0,6-1,0)	0,094
QTc	1,01 (1,03-1,02)	0,005	1,05 (1,0-1,1)	0,046
Tpe/QT	3,8 (2,3-6,3)	0,005	1,7 (0,00-6,1)	0,73
MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay				

Diyabetin en önemli ve mortalitede artışa neden olan uzun dönem komplikasyonlarında biri olan kronik böbrek hastalığıdır ve çalışmamızın sonucunda diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm öngörücüleri arasında izlenmiştir. Bu nedenle diyabetik hasta grubu arasında KBH'ı olan ve olmayanlar arasında QTc, Tpe, Tpe/QTc değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. KBH'ı olan ve olmayan diyabetik hasta grubu arasında QTc ,Tpe,Tpe/QTc değerlerinin karşılaştırılması

Diyabetik	KBH olan (48)	KBH olmayan (237)	p değeri
QTc	412,7±34,1	404,8±33,8	0,73
Tpe	88,7±14,34	90,9±15,8	0,423
Tpe/QTc	0,215±0,0318	0,224±0,034	0,067
KBH: kronik böbrek hastalığı			

Diyabetik hastalarda Tpe değeri üzerine etkisi olan değişkenleri belirlemek amacıyla lineer regresyon analizi yapılmıştır. Hipertansiyon, KBH, SVO, geçirilmiş

MI, revaskülarizasyonun Tpe değeri üzerinde değişkenliğe neden olmadığı izlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik hastalarda Tpe değeri üzerine etkisi olan değişkenleri lineer regresyon analizi

	B	Std.error	Beta	t	Sig
Hipertansiyon	1,446	2,431	,038	,595	,552
Geçirilmiş MI	-2,370	2,074	-,072	-1,143	,254
Revaskülarizasyon	-,951	3,379	-,017	-,282	,778
3 damar	-1,140	1,930	-,036	-,591	,555
KBH	-1,976	2,592	-,047	-,762	,446
SVO	-2,265	3,999	-,035	-,566	,572
MI : miyokard infarktüsü, KBH : kronik böbrek hastalığı, SVO : serebrovasküler olay					

Diyabetik hasta grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyak ölüm ile sağ kalan hasta grubunda Tpe, QTc, Tpe/QTc oranları karşılaştırılmış ve ortalama değerleri incelenmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölümden sağ kalan hasta grubuyla Tpe, QTc, Tpe/QTc oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak ani kardiyak ölümden diyabetik hasta grubunda sağ kalan hasta grubuna göre Tpe, QTc değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek ve Tpe/QTc oranı daha büyük izlenmiştir (Tablo 13-14).

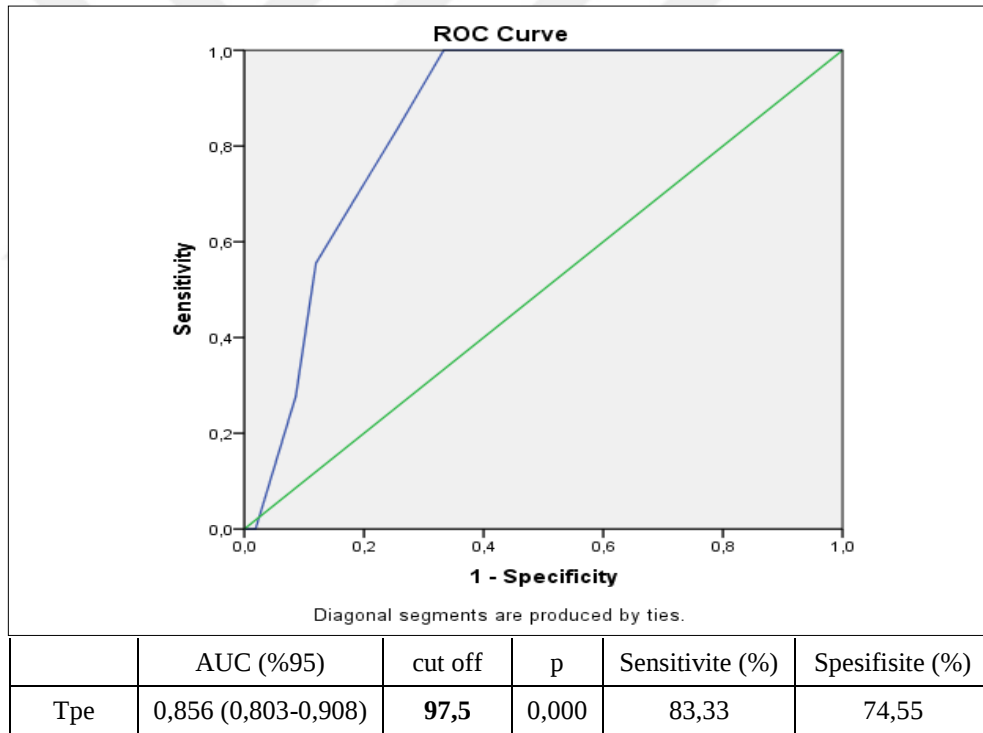
Tablo 13. Diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümden ortalama Tpe, QTc, Tpe/QTc değerleri

Diyabetik hastalarda n=285	Tüm nedenlere bağlı ölüm n=61	Sağ kalanlar n=224	p
Kalp hızı	75,9±0,197	72,71±11,09	0,197
Tpe	90,00±0,764	90,69±15,94	0,764
QTc	411,97±0,236	404,62±32,85	0,236
Tpe/QTc	0,218±0,0319	0,224±0,0345	0,297

Tablo 14. Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölümdede ortalama Tpe, QTc ,Tpe/QTc değerleri

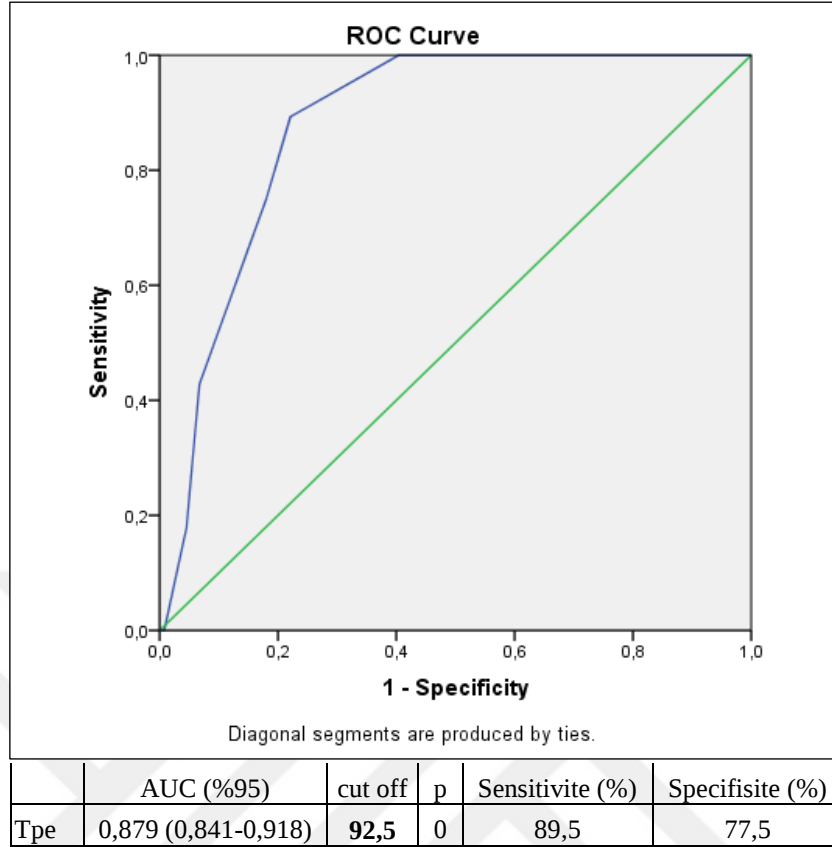
Diyabetik hastalarda n=285	Ani kardiyak ölüm n=18	Sağ kalanlar N=224	p
Kalp hızı	69,94±0,220	72,71±11,09	0,220
Tpe	107,5±0,000	90,69±15,94	<0,001
QTc	427,22±0,19	404,62±32,85	0,019
Tpe/QTc	0,252±0,0230	0,224±0,0345	<0,001

Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölümdede Tpe değerlerinin anlamlı yüksek izlenmesi üzerine ROC analizi yapılarak sensivitesi ve spesifitesi yüksek olan eşik değeri hesaplanmıştır. Eşik değeri sensivitesi %83,3, spesifitesi %74,5 olan 97,5 ms olarak belirlenmiştir (p<0,001) (Şekil 17).



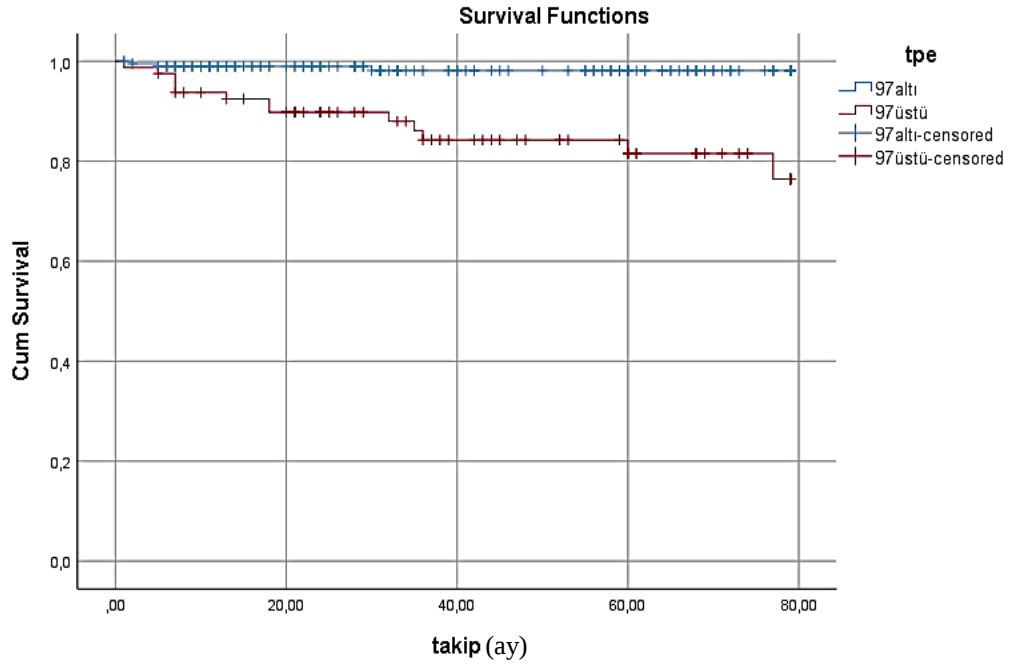
Şekil 17. Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölümdede Tpe değerinin eşik değeri

Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen bütün hastalarda ani kardiyak ölümdede eşik değeri hesaplanması için ROC analizi yapıldığında ise sensivitesi %89,5, spesifitesi %77,5 olan 92,5 ms olarak belirlenmiştir (p<0,001) (Şekil 18).



Şekil 18. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda ani kardiyak ölüme Tpe eşik değeri

Tpe 97,5 msn üzerinin ani kardiyak ölüm için diyabetik hastalarda sensitif bir değer olarak izlenmesi üzerine yapılan Kaplan Meier analizinde Tpe değeri 97,5 msn üzerinde ve altında olan gruplar incelenmiştir. Tpe değeri 97,5 msn üzerinde olan diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölüm ilk 20 ayda daha fazla izlenmiştir. 20 aydan sonra ise Tpe değeri 97,5 msn üzerinde ve altında olan grupta ani kardiyak ölüm oranları benzer izlenmiştir (Şekil 19).



Şekil 19. Tpe değeri 97,5 msn üzerinde ve altında olan hastaların Kaplan Meier analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen hasta grubunda ani kardiyak ölüme Tpe, QTc değeri ve Tpe/QTc oranı daha yüksek izlenmiştir ($p=0,001$). Tüm nedenlere bağlı ölüme ise Tpe, QTc ve Tpe/QTc oranı anlamlı değişken olarak izlenmemiştir. Diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölüm daha yüksek izlenmiştir ($p=0,037$). Diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölümün öngörücüsü olarak yüksek Tpe değeri ($p=0,008$) ve Tpe/QTc oranı izlenmiştir. Diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölüme Tpe değerinin eşik değeri %83,3 sensitivite ile 97,5 msn olarak izlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda diyabetin ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (155-156). Tip 2 diyabetin ateroskleroza bağlı olarak ortaya çıkan koroner arter hastalığının sonucu olarak, miyokardiyal fibrozis sonucu gelişen sol ventrikül sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği ile ilişkili olarak veya miyokarda elektrolit anormalliklerine bağlı olarak repolarizasyon süresinde ve ileti sisteminde uzun QT gibi anormalliklere neden olarak ani kardiyak ölüme neden olabileceği belirtilmiştir (157). 7079 kişinin dahil edildiği Paris prospektif çalışmasında ortalama 23 yıl takip edilen kişilerin ani kardiyak ölüm ve fatal miyokard infarktüsü geçirme oranları ve prediktörleri incelenmiştir. Bu çalışmanın multivariate ve univariate analizinde diyabetin ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur ancak fatal miyokard infarktüsü ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda diyabetik hastalarda ani kardiyak ölümün diyabetle ilişkili otonomik nöropati veya miyokardın ileti sistemini etkileyen artmış mikrovasküler hastalığa bağlı olabileceği düşünülmüştür (158).

J.David ve arkadaşları Hawaide yaşayan japan kökenli erkek diyabetik ve glukoz intoleransı olan hastaların 23 yıllık ani kardiyak ölüm insidansını incelemiştir. Çalışmaya 8006 erkek hasta dahil edilmiştir. Diyabetik veya glukoz intoleransı olan bu hastalar 23 yıl takip edilmiştir. Semptom başladıktan sonra 24 saat içinde ani kardiyak ölüm gelişen hastalar içinde diyabetik hastalarda rölatif risk diyabetik olmayan grupla karşılaştırıldığında 2,7 bulunmuştur. Ani kardiyak ölümün patogenezinde ateroskleroz, trombozis ve nöral faktörlerin kombinasyonu sorumlu tutulmaktadır. Ancak semptomlar başladıktan sonra ilk 1 saat içinde meydana gelen

ani kardiyak ölümler ventriküler aritmilere atfedilmiştir. Bu nedenle diyabetik hastalarda artan ani kardiyak ölüm riski sadece ölümcül miyokard infarktüsü ile ilişkili olmayıp aynı zamanda artmış aritmik ölüm riskiyle de ilişkili olduğu muhtemel görünmektedir (159).

Juhani ve arkadaşları 2010 yılında tip 2 diyabet hastalarının ve diyabetik olmayan hastaların miyokard infarktüsü sonrasında ani kardiyak ölüm insidanslarını karşılaştıran çalışma yayınlamıştır(7). Çalışmaya 629 diyabetik hasta, 2647 diyabetik olmayan hasta dahil edilmiştir. Prospektif yapılan bu çalışmada hastalar miyokard infarktüsü sonrasında ortalama 4 yıl takip edilip ani kardiyak ölüm oranları karşılaştırılmıştır. Diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölüm %5,9 oranında izlenmiş olup diyabetik olmayan grupta %1,7 izlenmiştir ($p<0,001$). Çalışmada LVEF >35 olan diyabetik hasta grubundaki ani kardiyak ölüm insidansı ile LVEF <35 olan diyabetik olmayan hasta grubundaki ani kardiyak ölüm insidansı benzer bulunmuştur (%4,1 vs %4,9 ; $p=0,48$). Bu çalışmanın sonucunda ani kardiyak ölüm riskinde diyabetin rolünü belirlemek ve miyokard infarktüsü sonrasında ICD kılavuzlarının gelecekteki değişikliklerinin değerlendirilmesi amacıyla daha fazla çalışmaya gerek olduğu belirtilmiştir.

Antzelevich ve arkadaşlarının yaptığı elektrofizyolojik çalışmaların sonucunda miyokardda morfolojik olarak diğer hücrelerle benzer ancak elektrofizyolojik özellikleri ile diğer hücrelerden ayrılan M hücreleri mevcuttur. Aksiyon potansiyeli süresi daha uzun olan M hücreleri repolarizasyonun T dalgasının bitiminde tamamlarken aksiyon potansiyeli kısa olan epikardiyal hücreler repolarizasyonunu T peak noktasında tamamlamaktadır. Ventrikül miyokardındaki repolarizasyon farklılıklarına repolarizasyonun transmural dispersiyonunu ismi verilmektedir ve EKG deki karşılığının T pik T uç intervali olduğu ortaya konulmuştur(160). Ayrıca artmış transmural dispersiyonun faz 2 de erken artçı depolarizasyonlara yol açtığı ve reentry ile ilişkili torsades de pointese neden olduğu ortaya konulmuştur (161).

Kimmo ve arkadaşları fin toplumunda genel popülasyonda ani kardiyak ölümden T pik T ucu ve T dalga morfolojileri parametrelerinin prediktif değerini incelemiştir. 5618 hasta ortalama 7 yıl takip edilmiş ve 72 hastada ani kardiyak ölüm meydana gelmiştir(162). Cox analizine göre artmış T dalga morfoloji

dispersiyonunun ani kardiyak ölüme 2 kat artışa neden olduğu izlenmiştir. Ancak artmış Tpe intervalinin ani kardiyak ölüm ile ilişkisi bulunmamıştır.

David ve arkadaşları diyabetik hasta grubuyla sağlıklı grup arasında ventriküler repolarizasyon parametrelerini karşılaştırmıştır. 110 diyabetik hasta ve 110 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir. T pik T uç intervali D2, V2, V5 derivasyonlarından hesap edilmiştir. QT max ve QT mean intervalleri arasında fark izlenmemiştir. QT ve QTc dispersiyonu diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). T pik T uç intervalleri arasında fark izlenmemiş olup T pik T uç dispersiyonu diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (163).

Daha önceki çalışmalarda ani kardiyak ölüm için yüksek risk grubunda olan hipertrofik KMP (164-165), uzun QT (166-167), miyokard infarktüsü geçiren hastalar (168), brugada hasta grubunda (169) Tpe intervalinin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Genel popülasyonla yapılan çalışmalarda Tpe intervalinin ani kardiyak ölüm ile ilişkisi bulunamamıştır.

Bu çalışmalar doğrultusunda miyokard infarktüsü sonrasında diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm riski diyabetik olmayan hasta grubuna göre daha fazla bulunduğu için ICD endikasyonu için tek ölçüt olarak LVEF nin yeterli olmadığı başka bağımsız prediktörlere ihtiyaç duyulduğu anlaşılmıştır. Tpe intervali koroner arter hastalarında, sistolik kalp yetersizliğinde ve diyabetik hastalarda öngörücü değer olarak gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda geçirilmiş miyokard infarktüsü sonucunda LVEF %35-49 arasında olan diyabetik hastalarda Tpe intervalinin ve Tpe/QT oranının prediktif değeri incelenmiştir.

Juhani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (7) miyokard infarktüsü sonrasında diyabetik hastaların ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranları incelenmiştir. 629 diyabetik hastanın incelendiği çalışmada ani kardiyak ölüm 37 hastada izlenmiştir (%5,9). Ani kardiyak ölüm izlenen 15 hastada EF<%35 iken 22 hastada EF>%35 olarak belirtilmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölüm ise 136 hastada izlenmiştir (%21,6). Bizim çalışmamızda miyokard infarktüsü sonrasında EF %35-49 olan diyabetik hastalarda ani kardiyak ölüm %6,3 (18 hasta), tüm nedenlere bağlı ölüm %21,4 (61 hasta) oranında izlenmiştir.

Panikattth ve arkadaşları uzun T pik T uç intervalinin artmış ani kardiyak ölüm ile ilişkisini incelemişlerdir (170). 2002-2009 yılları arasında ani kardiyak ölüm vakaları ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu aynı bölgede yaşayan 18 yaşından büyük koroner arter hastalığına sahip hastalar olarak tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı tanımlaması ise major koroner arterlerde %50 den fazla darlık, önceden geçirilmiş MI, by pass veya PCI öyküsü olması olarak belirtilmiştir. Kontrol grubunun koroner arter hastası seçilmesinin nedeni ani kardiyak ölüm vakalarında yapılan otopsilerde vakaların %80 ninden fazlasında anlamlı koroner arter hastalığının varlığının olmasıydı. 353 ani kardiyak ölüm vakası 342 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. 12 derivasyonlu yüzeyel EKG de QT ve Tpe V5 derivasyonu üzerinden ölçülmüştür. V5 uygun değilse V4 veya V6 üzerinden ölçülmüştür. Tpe tanjant metodu ile ölçülmüş olup QTc bazzet formülü ile ölçülmüştür. Vaka grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında Tpe anlamlı olarak ani kardiyak ölüm vakalarında daha uzun bulunmuştur ($p<0,0001$). Kontrol grubunda >85 msn iken vaka grubunda >95 msn ölçülmüştür. Tpe/QT oranı da anlamlı olarak vaka grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Koroner arter hastalığı ile ilişkili artmış ani kardiyak ölümlerde Tpe intervalinin anlamlı bağımsız bir prediktif değer olduğu anlatılmıştır. Çalışmamızda miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen grupta ani kardiyak ölüme eşik değer sensitivitesi %89 olan 92,5 msn olarak izlenmiş olup Tpe değeri ani kardiyak ölüme öngörücü bir değişken olarak izlenmiştir.

Morin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LVEF<35 altında olan kardiyomiyopatili (iskemik ve noniskemik) hastalar ve primer profilaksi amacıyla ICD takılan 327 hasta ortalama 13 ay takip edilmiş. Çalışmada ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon ve tüm nedenlere bağlı ölüm birincil sonlanım noktası olarak incelenmiştir. Tpe intervalinde her 10 msn artış ventriküler aritmi riskinde %14 artışa neden olmuş ($p:0,04$). Tpe intervalindeki her 10 msn artış tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %19 artışa neden olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Çalışmada Tpe intervalinin eşik değeri ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon için 103,5 msn (sensitivitesi %85, spesifitesi %48), tüm nedenlere bağlı ölüm de 126,7 msn olarak ise bulunmuştur. Multivariate analiz sonuçlarında ise ICD terapisi izlenen hastalarda daha önce VT/VF öyküsü olması ($p:0,01$) ve diyabeti olması

($p<0,001$) anlamlı bir öngörücü olarak izlenmiştir (171). Tüm nedenlere bağlı ölümden ise diyabet multivariate analizlerinde anlamlı öngörücü olarak izlenmemiştir. Çalışmamıza orta dereceli sistolik kalp yetersizliği hastaları dahil edilmiş olup ani kardiyak ölüm için diyabet ve yüksek Tpe değeri öngörücü olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda ani kardiyak ölümden Tpe eşik değeri ise 97,5 ms olarak izlenmiştir.

Rosenthal ve arkadaşları da sistolik kalp yetersizliği olan ve primer koruma amaçlı ICD takılmış hastalarda Tpe intervalinin mortalite ve ventriküler aritmi üzerine olan prediktif değerini incelemişlerdir (172). LVEF<35 (iskemik veya noniskemik) olan ve primer profilaksi amacıyla ICD implante edilmiş 305 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sekonder koruma amaçlı ICD takılanlar dışlanmıştır. Pace ritminde olmayan yüzeyel EKG ler incelenmiştir. Tpe intervali V2-V5 prekordiyal derivasyonların ortalamasıyla alınmış olup QTc bazzet formülüyle hesaplanmıştır. Ortalama 31 aylık takibin sonunda 82 hastada uygun VT/VF şoklaması izlenmiştir. Tpe intervalindeki her 10 ms artış %20 oranında ventrikül aritmide artışa neden olduğu izlenmiş olup Tpe değerindeki her 10 ms artış %12 oranından ölümden artışa neden olmuştur. VT/VF şoklaması en az Tpe<90 ms olan grupta izlenmiştir. VT/VF ve ölüm sonlanım noktalarında Tpe eşik değeri olarak sensitivitesi %74 ve spesifitesi %48 olan 104 ms belirlenmiştir. Çalışmamızda diyabetik hastalarda ani kardiyak ölümden Tpe değerinin eşik değeri sensitivitesi %83,3, spesifitesi %74,5 olan 97,5 ms olarak belirlenmiştir

Yapılan başka bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarıyla sağlıklı grup arasında transmural dispersiyon değerleri karşılaştırılmıştır. 100 tip 2 diyabet hastası ve 100 sağlıklı hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların diğer bazal karakteristik özellikleri benzer oranda bulunmuş. QT interval, QTc, QTd, QTcd diyabetik hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı şekilde Tpe interval, Tp-e dispersiyon, Tpe/QT, Tpe/QTc oranları diyabetik hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (173). Çalışmamızda da diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan hasta grubuna göre daha yüksek Tpe, QTc değerleri ve Tpe/QTc oranı izlenmiştir.

Çalışmamızda iskemik kökenli sistolik sol kalp yetersizliği olan diyabetik hastalarda Tpe intervali değerlendirilmiş olup Ylber ve arkadaşları (174) subklinik

sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda tip 2 diyabetin ve cinsiyetin ventrikülün repolarizasyon özelliklerini yansıtan QT, Tpe intervali üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. 300 tip 2 diyabet hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 150 sinde subklinik diyastolik disfonksiyon mevcut olup 150 sinde normal diyastolik fonksiyonlar mevcuttur. QT ve ortalama QTc intervalleri arasında fark izlenmemiştir. QT dispersiyonunda anlamlı fark yokken QTc dispersiyonu diyabetik grupta anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir ($p<0,001$). Tpe intervalleri arasında anlamlı fark izlenmemiş ancak Tpik T uç interval dispersiyonlarında ise subklinik diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda daha yüksek izlenmiştir ($p<0,02$). Ayrıca diyabetik subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan grupta kadınlar ve erkekler karşılaştırılmış olup kadınlarda QTc max, ortalama QTc dispersiyon, Tpik T uç interval ve T pik T uç dispersiyon anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

Xiangmei ve arkadaşları ST yükselmeli miyokard infarktüsü nedeni ile primer perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda Tpe/QT oranının prognozla ilişkisini incelemiştir. Çalışmaya primer perkutan girişim uygulanan 338 STYMI hastası dahil edildi. Hastaların semptomlar başladığında ilk EKG si incelendi. Elevasyon paternine sahip derivasyonlarda Tpe/QT hesaplaması yapıldı. Major kardiyak olay yaşayanlarda, ölenlerde Tpe/QT oranının anlamlı olarak yüksek izlendi ($p<0,001$). Tpe/QT cut off değeri $>0,29$ olarak izlendi. $>0,29$ sahip hastalarda ölüm ve MACE anlamlı olarak yüksek izlendi ($p<0,001$). Çalışmanın multivariate analizinde diyabet, LVEF, hipertansiyon, kalp atımı, antiaritmik ilaçlar değerlendirildi. Sadece Tpe/QT oranı majör kardiyak olaylar için bağımsız prediktör faktör olarak değerlendirildi (175). Bu çalışmada diyabet prediktif değer olarak değerlendirilmemiş ancak bizim çalışmamızda geçirilmiş miyokard infarktüsü olan diyabetik hastalarda Tpe/QT oranı diyabetik olmayan hasta grubuna göre anlamlı yüksek olup ortalama $0,223\pm0,033$ olarak bulunmuştur.

Ioana ve arkadaşları (176) sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda QT ve T dalga değişkenlerini incelemişlerdir. Çalışmaya 59 tane evre 2 hipertansiyon hastası dahil edilmektedir. Hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olan grup ile hipertansiyonu olup sol ventrikül hipertrofisi olmayan grup karşılaştırılmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi tanısı ekokardiyografik ve EKG bulgularının olmasıyla konulmuştur. Hipertrofisi olan grupta QTc, QTd, Tpe intervali anlamlı olarak daha

yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda hipertansiyonu olan hasta grubuyla hipertansiyonu olmayan grup karşılaştırıldığında ise Tpe intervali ve Tpe/QTc oranı karşılaştırıldığında hipertansif hasta grubunda Tpe intervali ve Tpe/QTc oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla ortalama $88,1\pm13,9$, $0,205\pm0,027$; $p<0,001$).



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Bu verilerin daha güvenilir ve kabul edilebilir olması için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. EKG lerin bir kısmı bilgisayar ortamından değil arşivden incelenmiş olup değişkenliğe neden olabilir. EKG değerlendirilmesi aşamasında Tangent Metodu tercih edildi. Tail Metodu ile ek değerlendirilme yapılması ilişki açısından ek katkı sağlayabilirdi. Tp-e değerleri kalp hızından etkilenebilmekte olup düzeltilmiş Tp-e değerlerinin kullanılması inceleme açısından daha objektif bilgi sağlayabilir. Çalışmamızdaki ortalama LVEF değeri ani kardiyak ölüm için risk grubunda değerlendirilen LVEF değerine göre daha yüksektir. Tüm nedenlere bağlı ölüm verilerine ulaşılmıştır ancak veri tabanına ayrıntılı bilgi girilmediği için ani kardiyak ölümü kesin belirtilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ani kardiyak ölüm verisi net olmayan hastalar tüm nedenlere bağlı ölüm grubuna dahil edilmiştir.

7. SONUÇLAR

Miyokard infarktüsü sonrasında LVEF %35-49 arasında sistolik kalp yetersizliğine sahip hastalarda ani kardiyak ölümden Tpe ve Tpe/QTc değeri anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan hasta grubuna göre Tpe intervali ve Tpe/QTc oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup diyabetik hasta grubunda ani kardiyak ölüm oranları daha fazla izlenmiştir. Miyokard infarktüsü sonrasında orta dereceli sistolik kalp yetersizliği ile takip edilen diyabetik, hipertansiyonu olan kadın hastalarda ani kardiyak ölüm oranlarının yüksek olduğu izlenmiştir. Bu hasta grubunda Tpe değeri yüksek spesifite ve sensivite ile anlamlı öngörücü olarak bulunmuştur. Ani kardiyak ölüm için risk sınıflamasında sadece LVEF ve diğer risk değerlendirme yöntemlerini değil aynı zamanda ventriküler repolarizasyon parametrelerinin değerlendirildiği elektrokardiyografik verileri de içeren bir sınıflama sisteminin gerekliliği muhtemel görünmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
2. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl 2):S14 –S21.
3. Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD, Raghunathan TE, Jouven X, Lemaitre RN. Type 2 diabetes and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:53–59.
4. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawcay RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738_1747.
5. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS, Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2005;26:2142_2147.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377_1385.
7. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010;7:1396_1403.
8. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, *European Heart Journal* (2020) 41, 255-323.
9. Campbell RWF: QT Dispersion. Oto A, ed. *Practice and Progress in Cardiac Pacing and Electrophysiology*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1996: 776.
10. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM: QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias *Br Heart J* 1994; 71:511-4.

11. Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2012;17 (2):85-94.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020; 978-605-4011-40-7
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26 (1): 5-20.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (1): 11-66.
15. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 4th Edition.* Brussels, 2009
16. Satman İ, TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya.
17. Satman İ, Yilmaz MT and TURDEP Group. Population- Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP-I). *Diabetes Care.* 2002; 25 (9): 1551
18. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1047-53.
19. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004.
20. Ekoe JM. Diabetes Mellitus: Aspects of the Worldwide Epidemiology of Diabetes Mellitus and Its Long-term Complications. *Phys Ther.* 2008 Nov;88(11):1254-64.
21. Mendis S, Puska P, Norrving B. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: World Health Organization;* 2011.
22. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 2001;29 (1):8-19.
23. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *The New England journal of medicine.* 1976;295 (7):369.
24. Falk E, Fernández-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *The American journal of cardiology.* 1995;75 (6):5B-11B.

25. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *The New England journal of medicine*. 1976;295 (8):420-5.
26. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, on Atherothrombosis LTN. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54 (23):2129-38.
27. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart*. 2003;89 (9):993-7.
28. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47 (8):C7-C12.
29. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18 (5):842-51.
30. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989;9 (1 Suppl):I19-32.
31. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2003;14 (5):421-30.
32. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111 (25):3481-8.
33. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis*. 1995;114 (1):45-54.
34. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *British heart journal*. 1993;69 (1 Suppl):S30-7.
35. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105 (3):297-303.
36. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352 (16):1685-95.
37. P. Raggi, , Jacques Genest, Jon T. Giles, Katey J. Rayner ,Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions Elsevier 276 (2018) 98-108.
38. Burke A. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-75.

39. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *Journal of interventional cardiology*. 2002;15 (6):439-46.
40. Bean W. Masquerades of myocardial infarction. *The Lancet*. 1977;309 (8020):1044-6.
41. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New England Journal of Medicine*. 2000;342 (16):1163-70.
42. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter study. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 1998;6 (1):63-74.
43. Pepine CJ. *Am J Cardiol*. 1998;82 (suppl 104)
44. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *European Heart Journal* (2020) 42, 1289-1367.
45. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New England Journal of Medicine*. 2000;342 (16):1163-70.
46. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal*. 2002;23 (15):1177-89.
47. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113 (6):e85.
48. Grubu AMETG. Israrc› ST-Segment Yükselmesi Bulunan Hastalarda Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi. *European Heart Journal*. 2008;29:2909-45.
49. Kristian Thygesen* (Denmark), Joseph S. Alpert* (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands), David A. Morrow (USA), Harvey D. White* (New Zealand): the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction *European Heart Journal* (2019) 40, 237–269.

50. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102 (10):1101-6.
51. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GJ, Feit F, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease Clinical Perspective. *Circulation*. 2011;124 (13):1414-25.
52. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65 (7):1299-306.
53. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109 (21):2518-23.
54. Harris B, Nageh T, Marsden J, Thomas M, Sherwood R. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Annals of clinical biochemistry*. 2000;37 (6):764-9.
55. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *CHEST Journal*. 2002;121 (1):103-11.
56. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2010;3 (6):602-10.
57. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR. Significance of Periprocedural Myonecrosis on Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2008;1 (1):10-9.
58. Kristian Thygesen Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Bernard R. Chaitman, Jeroen J. Bax, David A. Morrow, Harvey D. White Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) *European Heart Journal* (2019) 40, 237–269.
59. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European heart journal*. 2006;27 (19):2285-93.

60. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European heart journal*. 2010;31 (8):943-57.
61. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2011;305 (16):1677/84.
62. Schofer J, Büttner J, Geng G, Gutschmidt K, Herden HN, Mathey DG, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1990;66 (20):1429-33.
63. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *The American journal of cardiology*. 2006;97 (4):437-42.
64. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50 (22):2173-95.
65. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: Sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;6 (6):1273-9.
66. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *New England Journal of Medicine*. 1996;334 (8):481-7.
67. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA*. 1999;281 (8):714/9.
68. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, Armstrong PW, et al. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *The American journal of cardiology*. 2011;108 (6):782-8.
69. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *European heart journal*. 2012;33 (1):86-95.

70. Madias JE. The nonspecificity of ST-segment elevation ≥ 5.0 mm in V1-V3 in the diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. *J Electrocardiol* 2004;37 (2):135–139.
71. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2011;32 (23):2999-3054.
72. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA, Budaj A, López-Sendón J, et al. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2007;154 (1):71-8.
73. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt A, Fioretti P, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *European heart journal*. 2002;23 (15):1190-201.
74. Trialists FT. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *The lancet*. 1994;343 (8893):311-22.
75. Kumar A, Cannon CP, editors. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clinic Proceedings*; 2009 Oct; 84(10): 917-38.
76. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995 Mar 15;91 (6):1659-68.
77. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48 (1):1-11.
78. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS; European Society of Cardiology (ESC) Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*; doi: 10.1177/2048872617748553. Published ahead of print 1 December 2017.
79. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM Jr. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction following transient pressure overload: Stress-induced myocardial stunning. *J Am Cardiol Coll* 2018;71:2906–2916.
80. Newby LK, Ohman EM. The Role of the Troponins and Other Markers of Myocardial. *Acute Coronary Syndromes*. 2000:329.

81. Martin G Rains, Charles A Laney, Alison L Bailey ,Charles L Campbell Biomarkers of acute myocardial infarction in the elderly: troponin and beyond, *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 1081–1090.
82. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31 (2):326-30.
83. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Wybenga DR, Fischer GA, Grudzien C, Gibson CM, et al. Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin-I to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A. *American heart journal*. 1997;134 (4):622-30.
84. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003;349 (8):733-42.
85. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European heart journal*. 2006;27 (7):779-88.
86. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien P-Y, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation*. 2003;108 (23):2851-6.
87. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien P-Y, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *European heart journal*. 2009;30 (13):1598-606.
88. Investigators G. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1993;1993 (329):673-82.
89. Ellis SG, Da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90 (5):2280-4.
90. Collet J-P, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48 (7):1326-35.

91. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92(7):824–826.
92. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, et al. Prognostic impact of staged versus “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58 (7):704-11.
93. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010;96 (9):662–667.
94. Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8 (4):e002142.
95. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet*. 2011;377 (9775):1409-20.
96. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177.
97. 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.
98. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32 (23):2922–2932.
99. Antithrombotic Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–1860.

100. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lunqvist C, Crea F, Falk V, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2008; 29:2909-45.
101. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation*. 2007; 115 (6):813-8.
102. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372 (19):1791–1800.
103. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357 (9266):1385–1390.
104. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, PooleWilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26 (3):215–225.
105. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376 (9753):1670–1681.
106. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (5):485–494.
107. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349 (20):1893–1906.

108. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44 (4):810–819.
109. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342 (8875):821–828.
110. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345 (8951):669–685.
111. Dickstein K, Kjekshus J, Optimaal Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360 (9335):752–760.
112. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348 (14):1309–1321.
113. Wilde AA, Veldkamp MW. Ion channels, the QT interval, and arrhythmias. Pacing and clinical electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20 (8 Pt 2):2048-51.
114. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991;84 (4):1516-23.
115. Julian D, Cowan J, McLenachan J. The electrical activity of the heart. The electrocardiogram. *Cardiology ELBS*, London. 1983:28-48.
116. Beyazıt Y, Güven GS, Alper B. Uzun QT sendromu. *Hacettepe Tıp Derg*. 2005;36 (1):43-8.
117. Beyazıt Y, Güven GS, Iskit AB. Uzun QT sendromu, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:43-8.
118. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE Bourke JP et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61:83-7.
119. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2:569-74.

120. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6: 378-88.
121. Pieter G. Postema and Arthur A.M. Wilde The Measurement of the QT Interval *Current Cardiology Reviews*, 2014, 10, 287-294.
122. Coumel P, Blanche PM, Günter B. QT dinamicity as a predictor for arrhythmia development in: Oto A, Berithard G, Myocardial repolarization from gene to bedside. *Newyork* 2001;9:173-86.
123. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88:782-4.
124. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:846-52.
125. Pentti M. Rautaharju, MD, PhD; Borys Surawicz, MD, FAHA, FACC; Leonard S. Gettes, MD, FAHA, FACC *AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram JACC* 2009;982–91.
126. Alan M. Sugrue, M.B, B.Ch., MSc and Michael J. Ackerman, M.D., Ph.D. The Online QTc Calculator from the Mayo Clinic Windland Smith Rice Genetic Heart Rhythm Clinic.
127. Sylevien JC, Horacek BM, Spencer CA, Klassen GA, Montague TJ. QT Interval variability on the body surface. *J. Electrocardiol* 1984;17 :179-188.
128. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990;63:342–344.
129. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74 (6):550-3.
130. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134 (6):1005-13.
131. Papandonakis E, Tsoukas A, Christakos S. QT Dispersion as a Noninvasive Arrhythmogenic Marker in Acute Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999;4 (1):35-38.
132. Van De Loo A, Arendts W, Hanloser S. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113–18.

133. Pentti M, Rautaharju, MD, PhD, Zhu-Ming Zhang, MD, Ron Prineas, MD, PhD, and Gerardo Heiss, PhD Assessment of Prolonged QT and JT Intervals in Ventricular Conduction Defects The American Journal of Cardiology Vol. 93 2004 April 15; 93(8)1017-21.
134. Crow RS, Hannan PJ, Folsom AR. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC study with 13 years of follow-up. Circulation 2003;108:1985–1989.
135. J. Olbertz, R. Lester and M. Combs Establishing Normal Ranges for ECG Intervals in a Normal Healthy Population.
136. Dispersion of ventricular repolarization : temporal and spatial ; World j cardiol 2020 september 26;12 (9):437-449.
137. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. Europace 2010;12:271–4.
138. Antzelevitch C, Viskin S, Shimizu W, Yan G-X, Kowey P, Zhang L, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society. 2007;4 (8):1114.
139. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. Circulation 1998;98:1928–36.
140. Fish JM, Di Diego JM, Nesterenko V, Antzelevitch C. Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization. Circulation. 2004;109 (17):2136-42.
141. Antzelevitch C, Shimizu W, YAN GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, et al. The M cell. Journal of cardiovascular electrophysiology. 1999;10 (8):1124-52.
142. Y. Doç. Dr. Bülent GÖRENEK Torsade de Pointes'in Oluşum Mekanizmaları Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:291-298.
143. Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C. QT Interval MeasurementEvaluation of Automatic QTc Measurement and New Simple Method to Calculate and Interpret Corrected QT Interval. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2006;104 (2):255-60.
144. Salles GF, Cardoso CR, Leocadio SM, Muxfeldt ES. Recent ventricular repolarization markers in resistant hypertension: are they different from the traditional QT interval? American journal of hypertension. 2008;21 (1):47-53.

145. Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, Havulinna AS, Jula A, Tikkanen JT et al. Predictive value of electrocardiographic T-wave morphology parameters and Twave peak to T-wave end interval for sudden cardiac death in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:690–6.
146. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009;42:555–60.
147. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol* 2004;37:191–200.
148. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, Hnatkova K, Franz M, Huber K et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J Electrocardiol* 2011;44:301–8.
149. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention Todd M. Rosenthal¹, Daniel Masvidal¹, Freddy M. Abi Samra¹, Michael L. Bernard¹, Sammy Khatib¹, Glenn M. Polin¹, Paul A. Rogers¹, Joel Q. Xue², and Daniel P. Morin *Europace* (2018) 20, 698–705.
150. Sundqvist K, Sylven C. Cardiac repolarization properties during standardized exercise test as studied by QT, QT peak and terminated T- wave intervals. *Clinical Physiology*. 1989;9 (5):419-25.
151. Chaudry II, Qamar S, Spodick DH. QT interval effects of normal QRS variation. *The American journal of cardiology*. 1994;74 (6):628-9.
152. Guo D, Zhou J, Zhao X, Gupta P, Kowey PR, Martin J, et al. L-type calcium current recovery versus ventricular repolarization: preserved membrane-stabilizing mechanism for different QT intervals across species. *Heart Rhythm*. 2008;5 (2):271-9.
153. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T pe/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of electrocardiology*. 2008;41 (6):567-74.
154. Natalia V Artyeva ,Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial, *World J Cardiol* 2020 September 26; 12 (9): 437-449.
155. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, Chakravarti A, Folsom AR, Siscovick DS, Rosamond WD. Diabetes and the risk of sudden cardiac death the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010 ;47:161_168.

156. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91:2591-2595.
157. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected death in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991;34:182-185.
158. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population. The Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978–83.
159. J. David Curb, Beatriz L. Rodriguez Sudden Death ,Impaired Glucose Tolerance, and Diabetes in Japanese American Men *Circulation* Volume 91, Issue 10, 15 May 1995, Pages 2591-2595.
160. Charles Antzelevitch, Wataru Shimizu , Cellular basis of QT dispersion *Journal of Electrocardiology* vol.30 supplement 1998;30 Suppl:168-75.
161. Yan G-X, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinchak R, Kowey P: Phase 2 early after depolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired Long QT syndrome. *Circulation* 103:2851, 2001.
162. Kimmo Porthan, Matti Viitasalo Predictive Value of Electrocardiographic T-wave morphology Parameters and T-Wave Peak to T –Wave End Interval for Sudden Cardiac Death in the General Population *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* Volume 6, Issue 4, August 2013, Pages 690-696.
163. David Clemente, Telmo Pereira, Susana Ribeiro Ventricular Repolarization in Diabetic Patients: Characterization and Clinical Implications *Arq Bras Cardiol* 2012;99 (5):1015-1022.
164. Savelieva I, Yap YG, Yi G, Guo X, Camm AJ, Malik M. Comparative Reproducibility of QT, QT peak and Tpeak-Tend intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:2376.
165. Saba MM, Arain SA, Lavie CJ, et al. Relation between left ventricular geometry and transmural dispersion of repolarization. *Am J Cardiol* 2005; 96:952.
166. Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, et al. Ambulatory electrocardiographic evidence of transmural dispersion of repolarization in patients with long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation* 2002; 106:2473.
167. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clinical science* 2003; 105, 671-676.

168. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP, Toft E, Wang F, Struijk JJ, Kanter JK. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2009; 42:555–560.
169. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1828.
170. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; (4):441–447.
171. Daniel P. Morin, Marc N. Saad, Omar F. Shams, J. Sam Owen, Joel Q. Xue Relationships between the Tpeak to T end interval ,ventricular tachyarrhythmia, and death in left ventricular systolic dysfunction *Europace* (2012) 14, 1172–1179.
172. Rosenthal TM, Stahls PF, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM et al. Tpeak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2015;12:1789–97.
173. Kuzu F. The effect of type 2 diabetes on electrocardiographic markers of significant cardiac events. *Pak J Med Sci.* 2018 ;34 (3):-626-632.
174. Ylber Jani, Ahmet Kamberi, Sotir Xhunga The influence of type 2 diabetes and gender on ventricular repolarization dispersion in patients with sub-clinic left ventricular diastolic dysfunction *Am J Cardiovasc Dis* 2015;5 (4):155-166.
175. Xiangmei Zhao, MS; Zhouliang Xie, BS Association Between Tpe/QT ratio and prognosis in patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction *Clin. Cardiol.* 35, 9, 559–564 (2012).
176. Mozos I, Serban C. The relation between QT interval and T-wave variables in hypertensive patients. *J Pharm Bioall Sci* 2011;3:339-44.