

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TROMBOLİTİK İLE TEDAVİ EDİLEN
ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
KALP TİPİ SERBEST YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN İLE
REPERFÜZYONUN İLİŞKİSİ**

Dr. Ezgi KALAYCIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM**

ZONGULDAK

2009

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TROMBOLİTİK İLE TEDAVİ EDİLEN
ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
KALP TİPİ SERBEST YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN İLE
REPERFÜZYONUN İLİŞKİSİ**

Dr. Ezgi KALAYCIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM**

ZONGULDAK

2009

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Trombolitik İle Tedavi Edilen ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Kalp Tipi Serbest Yağ Asidi Bağlayıcı Protein İle Reperfüzyonun İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ezgi KALAYCIOĞLU

Tez Savunma Tarihi: 07/10/2009

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM

Doç. Dr. Mustafa AYDIN
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ahmet VURAL
Üye

Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN
Üye

Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM
Üye

Doç. Dr. Mustafa BÜYÜKATEŞ
Üye

UYGUNDUR
07/10/2009
Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden istifade ettiğim Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mustafa AYDIN'a, Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM ve Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN'a, ayrıca bir süre öncesine kadar beraber çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Metin GÜRSÜRER'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Aydın DURSUN, Uzm. Dr. Rale YAVUZER, Uzm. Dr. O. Alper GÜNGÖRDÜK, Uzm. Dr. Tolga ONUK, Uzm. Dr. Fatih ÇAM, Dr. Hediye MADAK BİLİCİ, Dr. Erkan DEMİRCİ, Dr. Ziyaeddin AKTOP, Dr. M. Raşit SAYIN, Dr. M. Ali ÇETİNER, Dr. Burhan ÇABUK, Dr. Oğuzhan ÇELİK, Dr. Sibel KARAASLAN, Dr. Cem ÇİL, Dr. Emrah KÜÇÜK, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinin tüm hemşire ve personeline;

İstatistiksel analizde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU, Doç. Dr. Handan ANKARALI ve tezime emeği geçen tüm hastane çalışanlarına;

UÜTF'nde eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarım ve uzmanlık dalı tercihimde beni yönlendiren sayın hocam Prof. Dr. O. Akın SERDAR'a;

Bugünlere gelmemde maddi manevi desteğini esirgemeyen sevgili ANNEM, BABAM ve KARDEŞİME teşekkür ederim.

Dr. Ezgi KALAYCIOĞLU

2009, Zonguldak

ÖZET

Kalaycıoğlu E. Trombolitik İle Tedavi Edilen ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Kalp Tipi Serbest Yağ Asidi Bağlayıcı Protein İle Reperfüzyonun İlişkisi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2009.

Akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) infarkt ilişkili arteri (İİA) açmak ve kalp kasını korumak için trombolitik tedavi çok önemlidir. Bununla birlikte, bu tedavinin başarısız olduğu hasta anjiyoplasti gibi diğer girişimlere ihtiyaç duyabilir. Bu karara varmak için, trombolitik tedavi sonrası İİA'in reperfüzyonu hızlı, doğru ve non-invaziv olarak değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada; akut STEMI tanısı ile trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, trombolitik tedavi başlangıcında ve sonrasında 4., 10. ve 16. saatlerde eş zamanlı olarak kanda K-SYABP, troponin ve CK-MB düzeyleri ölçüldü. Ölçümlerin yapıldığı tüm hastalara trombolitik tedavi sonrası 6-12. saatler arasında KAG yapıldı ve TIMI 2-3 akım sağlanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Reperfüzyon tanısı amacıyla kullanılan üç tanı değişkeninin dört farklı zamandaki ölçüm değerlerinde pik yapan kişi sayıları dikkate alınarak pik yaptıkları zamanlar belirlendi. Troponinin 10 ve 16. saatte, CK-MB'nin 10. saatte, K-SYABP'nin ise 4. saatte pik değerlerine ulaştıkları tesbit edildi. K-SYABP'nin troponin ve CK-MB'ye göre daha erken pik değerine ulaştığı tesbit edildi. K-SYABP'nin troponin ve CK-MB'ye kıyasla reperfüzyon için en erken biyokimyasal gösterge olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, reperfüzyon, kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein.

ABSTRACT

Kalaycıoğlu E., The Relationship Of Heart Type Fatty Acid Binding Protein With Reperfusion In The ST Segment Elevated Myocardial Infarction Patients, Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology. Zonguldak, 2009.

Thrombolysis has a significant role as a treatment model in the ST segment elevated myocardial infarction patients through opening infarct related artery and thereby protecting heart muscle. By the way, the following treatment may require other interventions such as angioplasty in the failure of lysis. This decision is up to a fast, fair and non-invasive assessment of successful IAA's reperfusion after thrombolytic treatment.

In this study, following thrombolytic treatment in the ST segment elevated myocardial infarction patients, blood heart type FABP, troponin and CK-MB levels were measured simultaneously at the 0th, 4th, 10th and 16th hours. In these patients 50 were included according to the TIMI II-III flow shown in the coronary angiography which was made 6-12 hours after thrombolysis. To determine the peak level times of the three diagnostic reperfusion variables, we checked the total amount of peak levels for each patient at four different times. It was determined that troponin reach it's peak level at 10th and 16th hour, CK-MB reach it's peak level at the 10th hour; whereas heart type FABP reaches it's peak level at the 4th hour. We found that heart type FABP reached it's peak level earlier than the CK-MB and troponin. Therefore we made the conclusion that blood heart type FABP is the earliest determinant of reperfusion comparing to troponin and CK-MB.

Keywords: Acute ST segment elevated myocardial infarction, reperfusion, heart type free fatty acid binding protein.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Koroner Sendromlar	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. AKS Sınıflandırılması	3
2.1.3 Tanım.....	4
2.1.4. Kardiyovasküler Hastalık (KVH) Risk Faktörleri	5
2.1.5. Fizyopatoloji	6
2.1.6. Tanı.....	9
2.2. STEMI’da Görüntüleme Yöntemleri	21
2.2.1. Ekokardiyografi.....	21
2.2.2. Radyonükleer Görüntüleme	22
2.2.3. Bilgisayarlı Tomografi	22
2.2.4. Koroner Anjiyografi	22
2.3. STEMI’da Reperfüzyon Tedavisi	23
2.3.1. Primer Perkutan İntrakoroner Girişim (PKG)	23
2.3.2. Fibrinolitik Tedavi.....	24
2.4. Reperfüzyon Stratejisi Seçimi	26
2.4.1. Semptom Başlangıcından Sonra Geçen Süre.....	26
2.4.2. STEMI Geçiren Hastanın Riski	26
2.4.3. Kanama Riski	27
2.4.4. PKG Laboratuvarına Transfer İçin Gereken Süre.....	27

2.5. Fibrinolitik Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	27
2.5.1. Damar Açıklığı.....	27
2.5.2. Mortalite.....	28
2.5.3. Sol Ventrikül Fonksiyonu Üzerine Olan Olumlu Etkisi.....	28
2.5.4. İnfarktüs Alanının Sınırlanması	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Kardiyak Belirteçlerin Ölçülmesi	30
3.2. Elektrokardiyografi	32
3.3. Biyokimya.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	38
KAYNAKLAR.....	45
Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu	56
Ek 2: Etik Kurul Onayı	58

KISALTMALAR

AMI	: Akut miyokard infarktüsü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
CK-MB	: Kreatin Kinaz MB izomeri
CABG	: Koroner Arter Bypass Grefti
CX	: Circumflex arter
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
İİA	: İnfarkt İlişkili Arter
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KAG	: Koroner Anjiyografi
K-SYABP	: Kalp Tipi Serbest Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
LBBS	: Sol Dal Bloğu
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NSTEMI	: Non-ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
PKG	: Perkütan İntrakoroner Girişim
RCA	: Sağ Koroner Arter
RA	: Reperfüzyon Aritmisi
STEMI	: ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
USAP	: Anstabil Anjina Pektoris

ŞEKİLLER

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: AKS Sınıflandırılması.....	3

TABLÖLAR

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Miyokard Hasarında Kullanılan Göstergelerin Özellikleri	21
Tablo 2: Hasta grubunun kategorik yapıdaki klinik özellikleri.....	33
Tablo 3: Hasta grubu içinde sürekli yapıdaki klinik özelliklerine ait tanımlayıcı değerler.....	34
Tablo 4: İnfarkt alanına göre dağılım	34
Tablo 5: İnfarkt ilişkili artere göre dağılım.....	35
Tablo 6: Hasta grubunun ST-segment rezolüsyon yüzdesine göre dağılımı.....	35
Tablo 7: Enzim ölçümlerine ait tanımlayıcı değerler	36
Tablo 8: Belirlenen saatlerde pik yapan kişi sayı ve yüzdeleri	36
Tablo 9: ST-segment rezolüsyonu ile reperfüzyon aritmisinin karşılaştırılması	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokarda infarktüsü (AMI), yeni gelişen güncel tedavilere karşın tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklık, mortalite ve morbidite olarak halen en önemli sağlık sorunlarından biri olma özelliğini korumaktadır (1).

AMI fizyopatolojisindeki mekanizma sıklıkla, fissüre olmuş veya yırtılmış aterosklerotik plağın üzerine oturan akut trombüs formasyonu sonucu gelişen koroner oklüzyondur (1).

Semptomlar başladıktan sonra en kısa sürede infarktan sorumlu tıkalı arterde kan akımının restore edilmesi, uzun ve kısa dönem prognoz açısından anahtar role sahiptir (1).

Akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) infarkt ilişkili arter (İİA)'i açmak ve kalp kasını korumak için trombolitik tedavi çok önemlidir. Bununla birlikte, bu tedavinin başarısız olduğu hasta anjiyoplasti gibi diğer girişimlere ihtiyaç duyabilir. Bu karara varmak için, trombolitik tedavi sonrası İİA'in reperfüzyonu hızlı, doğru ve non-invaziv olarak değerlendirilmelidir. Göğüs ağrısının geçmesi, EKG'de ST segment elevasyonunun normalizasyonu, spesifik aritmilerin gözlenmesi reperfüzyon belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin özgüllüğü ve duyarlılığı sınırlıdır. Bununla birlikte kardiyak proteinlerin (CK-MB, troponin, myoglobin) erken pik yapması da reperfüzyon göstergesi olarak kullanılmaktadır (2).

Son zamanlarda, kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein (K-SYABP) adı verilen; kardiyomiyosit stoplazmasında bol miktarda bulunan ve reperfüzyon sonrası hızla salınan yeni bir belirteç; reperfüzyon göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Biz bu çalışmada; akut STEMI tanısı ile trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, trombolitik tedavi başlangıcında ve sonrasında 4., 10. ve 16. saatlerde eş zamanlı olarak kanda K-SYABP, troponin ve CK-MB düzeylerini ölçmeyi ve trombolitik tedavi sonrası 6-12 saatte yapılan KAG'de TIMI 2-3 akım sağlanan hastaları çalışmaya dahil etmeyi planladık. K-SYABP'nin, CK-MB ve troponine göre daha erken pik yapıp yapmadığını ve daha erken bir reperfüzyon göstergesi olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendromlar

2.1.1. Epidemiyoloji

Son yıllarda batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde koroner kalp hastalığı mortalitesinde düşme olmasına karşın bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır. Koroner kalp hastalığı Avrupa ülkelerinde 45 yaşın üzerindeki erkeklerde ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda 1. sıradaki ölüm nedeni olarak yer almaktadır. Ancak doğu ve batı Avrupa ülkeleri arasında çarpıcı bir farklılık da gözlenmektedir. Doğu Avrupa ülkelerinde batının 5 katına varabilen bir sıklıkla karşılaşılmakta olup yine batıda mortalite düşmesine karşılık doğuda yükselme eğilimindedir. Benzer biçimde aynı ülke içinde düşük sosyo-ekonomik düzeydeki gruplarda morbidite ve mortalite daha yüksek olmaktadır. Bunda rol oynayan başlıca etkenler düşük sosyo-ekonomik gruplarda kötü beslenme alışkanlıklarının, sigara kullanımının, şişmanlığın daha fazla oluşu yanısıra iş koşullarının daha ağır, sosyal desteğin daha az oluşu gibi psikososyal etkenlerin varlığıdır (3).

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Koroner kalp hastalığının ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde binde 5.1, kadınlarda ise binde 3.3'tür (4). Bu sayılar ülkemizi Avrupa ülkeleri arasında en yüksek sıralara oturtmaktadır. Yine resmi veriler ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiği zaman görülmektedir ki, ülkemizde tüm ölümlerin %45'i kalp damar hastalıklarından, %36'sı kalp hastalıklarından, %32'si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında, halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (3).

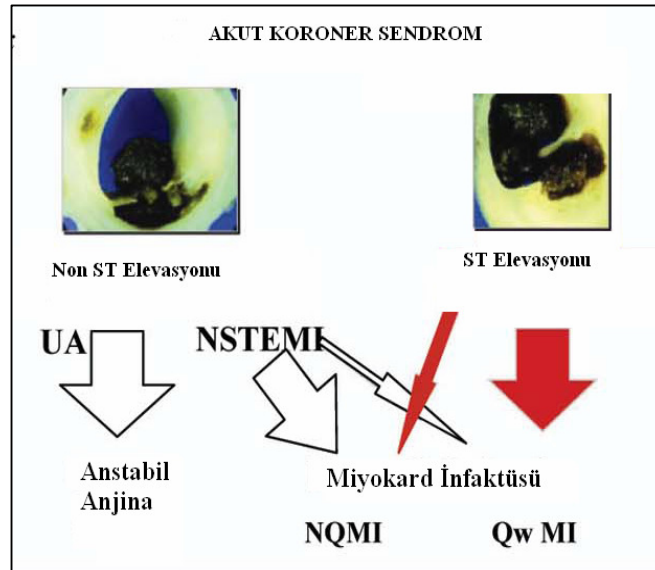
Akut koroner sendromlar (AKS); klinik, iskemi derecesi, koroner anatomi ve prognoz açısından, koroner arter hastalığı spektrumunda heterojen bir grup

oluştururlar. Son yıllarda tedavi alanında sağlanan büyük gelişmelere rağmen bu hastalarda %8 sıklıkta rastlanan hastane içi ölüm ve majör olayların, 6. ayda %30'a kadar yükselmesi konunun önemini daha da arttırmaktadır (1).

Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu da arttırmaktadır. İşte böylesine önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından çok primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gerektiği açıktır (3).

2.1.2. AKS Sınıflandırılması

AKS'lar; unstabil anjina pektoris (USAP), STEMI, non-ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ani iskemik ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içermektedirler (5). Hemen hemen tüm AKS'ların fizyopatolojisindeki ortak mekanizma fissüre olmuş veya yırtılmış aterosklerotik plağın üzerine oturan akut trombüs formasyonu sonucu gelişen koroner oklüzyondur (6). Bunun dışında epikardiyal ve küçük müsküler arterlerde dinamik daralma, progresif mekanik tıkanma, inflamasyon ve/veya infeksiyon ve sekonder nedenler de AKS'ların gelişmesinde rol oynayabilirler (7).



Şekil 1: AKS Sınıflandırılması

AKS'lar EKG'de ST segment yükselmesi bulunup bulunmamasına göre iki ana gruba ayrılırlar. ST segment yükselmesiz AKS'lar ise USAP veya NSTEMI olarak tanımlanırlar. Bütün STEMI'lar Q dalgalı MI ile sonlanmayacağı gibi, bazı NSTEMI'lar da Q dalgalı MI ile sonlanabilirler (8).

2.1.3 Tanım

2007 yılında European Society of Cardiology (ECS) ve American College of Cardiology and the American Heart Association (ACC/AHA) AMI kılavuzunda, AMI tanımı şu şekillerde tanımlanmıştır (9):

1- Miyokardiyal iskemi delilleri ile birlikte kardiyak belirteçlerin (özellikle troponin) tipik yükselmesi ve/veya düşmesi ile birlikte aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması;

a) iskemik semptomların olması

b) yeni gelişen, iskemiye gösteren EKG değişikliklerinin olması (yeni ST-T değişikliği veya yeni gelişen sol dal bloğu(LBBB))

c) EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi

d) görüntüleme yöntemleri ile yeni gelişen canlı miyokard doku kaybının veya bölgesel duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi

2- Kardiyak belirteçlerin kanda belirmesinden veya kan tetkiklerinin yapılmasından önce gelişen ani kardiyak ölüme, miyokardiyal iskemiye destekleyen semptomların eşlik etmesi ve bununla birlikte EKG'de yeni gelişen ST segment elevasyonu/LBBB'nun olması ve/veya koroner anjiyografi/otopside taze trombusün gösterilmesi.

3- Perkutan intrakoroner girişim ilişkili miyokardiyal infarktüs tanısı, kardiyak belirteçlerin işlem öncesine göre üç kat artması ile konulur.

4- Koroner arter bypass grefti (CABG) ilişkili miyokardiyal infarktüs tanısı, kardiyak belirteçlerin işlem öncesine göre beş kat artmasına ek olarak aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi ile konulur:

a) anjiyografik olarak, yeni gelişen greft veya nativ koroner arter oklüzyonunun dökümente edilmesi

b) görüntüleme yöntemleri ile yeni gelişen canlı miyokard doku kaybının gösterilmesi

c) EKG'de yeni gelişen patolojik Q dalgalarının veya LBBB'nun olması

5- Akut miyokard infarktüsünün patolojik bulgularının olması.

2.1.4. Kardiyovasküler Hastalık (KVH) Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının (KKH) önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Risk faktörü tedavisi aterosklerotik prosesin önlenmesi veya tedavisi olarak ele alınmalı ve bu yaklaşım ile bu hastalığın pek çok akut ve kronik manifestasyonlarının tedavisinde önemli bir yere sahip olmalıdır. Risk faktörü intervansiyonlarının yoğunluğu hastanın risk seviyesine karşılık gelmelidir. Değiştirilemez risk faktörlerinin mevcudiyeti değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun olarak tedavisini gerektirebilir. 27. Bethesda Konferansı, risk faktörü intervansiyonunun sağ kalımı olumlu etkilediğine dair kanıtların ışığına dayanarak bir sınıflandırma şeması öne sürmüştür. Bu şema aşağıda belirtilmiştir (10).

Kategori-I (intervansiyonların KVH riskini azalttığı kanıtlanmış olan risk faktörleri)

- LDL kolesterol
- HDL kolesterol
- Aterojenik diyet
- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Trombojenik faktörler

Kategori II (intervansiyonların KVH riskini düşürdüğü düşünülen risk faktörleri)

- Diyabetes Mellitus
- Fiziksel inaktivite
- Trigliseridler, küçük yoğun LDL
- Obezite

Kategori III (artmış KVH riski ile birlikte olan risk faktörleri, modifiye edildiğinde riski düşürebilir)

- Psikososyal faktörler
- Lipoprotein(a)
- Homosistein
- İnflamasyon işaretleri
- Alkol kullanımının yasaklanması
- Oksidatif stres
- Postmenapozal durum (kadın)

Kategori IV (artmış KVH riski ile birlikte olan ancak modifiye edilemeyen risk faktörleri)

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Düşük sosyoekonomik durum
- Ailede erken yaş KVH anamnezi

2.1.5. Fizyopatoloji

AMI uzun süreli iskeminin yarattığı miyokardiyal nekroz ile oluşur. Koroner arterde tam tıkanma gereklidir. Sıklıkla koroner arter hastalığı zemininde gelişmektedir. Bunun yanı sıra, koroner arter hastalığı olmadan uzun süreli ve ciddi koroner arter spazmı da nadiren MI'ne yol açabilir. Kokain kullanımı, ergot alkaloidleriyle tedavi veya ciddi emosyonel stres spazma neden olabilir. Spontan koroner arter diseksiyonları, nitrogliserinin ani kesilmesi, değişik allerjik durumlar, derin

hipoksemi, orak hücre krizi, karbon monoksit zehirlenmesi ve kazanılmış hiperkoagülabilite nadir de olsa MI'ne neden olabilir (11). MI genelde günün erken saatlerinde görülmektedir. Vasküler tonus, katekolaminler, koagülabilite, trombolize dirençteki sirkadiyen değişiklikler ve artan fiziksel aktivitenin etkili olduğu düşünülmektedir (12).

Aterosklerotik lezyonun gelişimi, plak yırtılması ve sonuçta aterosklerozun progresyonu kronik inflamatuvar bir olaydır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara içme, obezite, ileri yaş, fiziksel inaktivite gibi bilinen risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını değişik mekanizmalarla stimüle ederler. Lenfositler ile makrofajlara dönüşen monositler, arteriyel subendotelyuma giren başlıca inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler damar duvarında hasarı başlatan ve artıran sitokin ve büyüme faktörleri için zengin birer kaynak durumundadırlar (13). Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar, MI için substrat olmaktadır. Bunlar; büyük lipid havuzlar içeren, ince fibröz başlıklı, artan makrofaj infiltrasyonu gösteren, düz kas hücrelerinin azaldığı duyarlı plaklardır. Koroner anjiografinin duyarlı plakları saptamadaki yetersizliği nedeniyle intravasküler ultrason, termografi, yüksek hızlı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler geliştirilmiştir (14). İnflamasyonun serum belirteçlerinde (C-reaktif protein, serum amiloid A, interlökin-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein-a) görülen yükselme ile AMI riski arasında pozitif bir korelasyondan söz edilmektedir (13). Koroner arter hastalığının bir de genetik komponenti vardır. İnflamatuvar olayların genetik regülasyonundaki değişiklikler benzer özelliklere sahip bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Sınırlı verilere göre tümör nekrozis faktör, dönüştürücü büyüme faktörü, interlökin-1, CD-14 ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile koroner hastalık riski arasında ilişki bulunmaktadır (15).

İntrakoroner trombüs oluşumu için plak erozyonu veya rüptürü gereklidir (16). Fibröz başlık sıklıkla fibröz başlık-normal damar sınırında yırtılmaktadır. Rüptüre duyarlı plaklarda bulunan makrofajlar fibröz başlığı zayıflatan litik enzimler salgırlar (17). Monositler, kemoktatik protein-1 gibi proteazları ve fibröz başlığı kimyasal olarak parçalayan kollajenaz, stromelezin, elastaz gibi matriks metalloproteinazları oluşturmaları nedeniyle plak rüptürünü tetiklerler. MI sıkı

koroner lezyonlardan ziyade hafif-orta dereceli darlık yaratan plaklar üzerinde gelişmektedir. Bu nedenle distal kollateral gelişimi genellikle iyi değildir (18). Rüptür oluştuğunda açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli matrikse trombositler yapışır ve trombotik olay başlar. Arteriyel hasar sırasında açığa çıkan doku faktörü doğrudan ekstrinsek koagülasyon zincirini aktive eder ve fibrin oluşumunu tetikler (19). Doku tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi trombotik belirteçler ile koroner olaylar arasında bağlantı bulunmaktadır. Damarı tam olarak tıkayan trombüs oluşursa ve ilgili miyokardın zengin kollateralleri yoksa hastada akut STEMI gelişir. Trombüs tıkaçıcı değilse kararsız anjina veya Non-STEMI gelişir.

Arter duvar bütünlüğünün kaybı ve trombosit trombüsü, İİA'de akımı durdurarak miyokard iskemisi ve hasarına neden olur. Nekroz dalgası subendokardtan subepikarda yayılır (20). Nekrozun yaygınlığı kollateral akımın fonksiyonuna, miyokard iskemisinin süresine ve yaygınlığına göre değişir. Miyokard infarktüsünün şiddetli ağrı ile birlikte tekrarlayıcı karakteri kan akımının kesildiğini, hafif göğüs ağrısı ise yetersiz olmakla birlikte parsiyel akımı gösterir. Vazomotor tonus veya spazm ile İİA-akım paternindeki dinamik değişiklik muhtemelen endotel fonksiyonlarının kaybı ve aktifleşen trombositlerden salınan vazoaaktif aminlerle ilişkilidir (21).

Koroner arteri tıkayan trombüs beyaz (trombositten zengin) ve kırmızı (fibrin ve eritrositten zengin) pıhtıların bir karışımıdır. Bazı hastalarda trombositlerin rolü daha fazladır, bazılarında ise arteriyel hasar yerinde fibrinden zengin trombüs ön plandadır. Trombüs nedeniyle İİA'de kan akımının engellenmesi, tıkanan yerin proksimalinde kırmızı trombüsün birikimine yol açar (22). Lümeni tıkayan plak herniasyonları nadir görülür (22, 23).

Non-STEMI'nde mural trombüs trombositten zengin olma eğilimindedir ve koroner akımda sürekli bir kesinti söz konusu değildir. İskeminin yaygınlık ve süresine bağlı olarak miyokard nekrozu olmaz veya miyokard hasarı oluşur. Aterom içeriği ve trombositten zengin trombüsün distal emboli oluşturma potansiyeli de vardır (24).

MI gelişim zamanı ile ilgili önemli değişimler bulunmakla birlikte, plak fissür ve rüptürlerinin sıklıkla günün erken saatlerinde oluşmasında, trombosit aggregasyonunun ve plazminojen aktivatör inhibitör seviyesinde artışa bağlı azalan fibrinolitik aktivitenin rolü vardır (12). Ani katekolamin artışları dışında hasta koroner arter segmentlerinin infeksiyonu ve inflamasyonu gibi durumlar plak rüptürünü tetikleyebilir. Bütün miyokard infarktüsleri plak rüptürüne bağlı olmaz. Miyokardiyal sunu ve istek arasındaki dengesizlik küçük bir hasta grubunda, perioperatif dönemlerde olduğu gibi MI'ne neden olabilir. Bu hastalarda ciddi, yaygın ateroskleroz vardır, ancak arteriyel hasar mı olduğu veya miyokardın oksijen isteğinin mi arttığı belirgin değildir.

2.1.6. Tanı

Akut MI subjektif ve objektif parametrelere sahip bir klinik sendromdur. Hızla ve kesin olarak tanı konulması gerekir.

2.1.6.1. Hikaye

AMI öncesi prodromal semptomlar siktir ve hastaların en az %60'ında mevcuttur. AMI vakalarının en az %8-10'unun ağrısız (her zaman sessiz değil), ve birçok iskemik epizodun sessiz olduğu düşünülürse, kararsız anjina dönemlerinde kalp ağrısını anlayabilen hastaların büyük bir çoğunluğunun akut olaydan saatler, günler ve hatta bazen aylar önce ağrıları algılayabildiği aşıkardır. Özellikle akut infarkt döneminden retrospektif olarak düşünülürse, bu belirtilerin çoğu anjinal veya anjina benzeridir. Olay öncesi semptomlar da anjina ekivalanı olabilir (örn: paroksizmal dispne). Eğer birçok hastanın akut infarktüs öncesi hissettiğini söylediği yorgunluk ve sersemlik hissi dikkate alınır, genel klinik deneyimlerin de belirttiği gibi atağın habersiz geldiğini düşünmek çok nadir olabilecek bir durumdur. AMI'nün klasik belirtilerinden olan göğüste sıkıntı hissi genellikle retrosternal ve prekordiyal yerleşimlidir ve basınç, ağrı, yanma, ağırlık, ezilme, sıkıştırma, şişme ve patlama şeklindedir (25).

Göğüs ağrısının lokalizasyonu iskemi/infarktı diğer göğüs ağrısı sebeplerinden ayırt etmekte çok anlamlı değildir ama, ciddi göğüs ağrısı (hafif bir rahatsızlık hissi ile karşılaştırıldığında) ve başka semptomların (dispne, mide bulantısı, terleme) eşlik etmesi daha çok AMI ile ilişkilidir. Rahatsızlık sıklıkla anterior göğüs duvarından sol kola veya her iki kola ve/veya alt çene ve boyuna yayılabilir. Nadiren ağrı arkada, özellikle de skapulalar arasında hissedilebilir. Retrosternal ağrıda atlanmış bölgeler olabilir-çene, antekubital fossa veya bilek ağrısı- veya iki bölge arasında ağrı duyulmayabilir (25).

İnfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır (30 dakika üzerinde) ve istirahat veya nitrogliserine yanıt vermez. Genelde ağrı sabit kalsa da, azalma ve artma eşlik edebilir. Ağrının ani kesilmesi reperfüzyon ile beraber olabilir. Eşlik eden semptomlar terleme, dispne, bulantı ve kusma olabilir. Korku hissi sıktır. Bazen ilk belirtiler senkop, konfüzyon, ajitasyon, inme veya çarpıntı olabilir (25).

AMI'lerinin yaklaşık %23'ü atlanabilir, çünkü semptomlar olmayabilir veya semptomlar önemsenmeyebilir. Bu önemsenmeyen semptomlar atipik ağrı, dispne, bulantı, kusma veya epigastrik ağrı olabilir. Bir AMI ayrıca, yeni oluşan ve/veya kötüleşen konjestif kalp yetersizliği (KKY), aritmi, korku hali, belirgin güçsüzlük, akut hazımsızlık, perikardit, embolik inme veya periferik emboli olarak kendini gösterebilir. Ağrısız AMI yaşlı hastalarda (>65 yaş) yaşlı olmayanlara oranla daha sıktır ve bu grupta artmış KKY insidansı ilk belirti olabilir (25).

2.1.6.2. Fizik Muayene

Hasta stres içinde ve soluktur. Nabız genellikle düzenlidir, bazen aritmik bulunabilir. Bradikardi ve taşikardinin varlığı MI lokalizasyonunun belirlenmesi, ileti sistemine etki, vagal tonus ve risk altındaki miyokardın yaygınlığı konularında bilgi verebilir. Nabız 120/dk. üzerinde ise sıklıkla yaygın MI göstergesidir, ancak hiperdinamik hastalarda küçük MI alanına rağmen gözlenebilir. Kan basıncı ağrıya cevap olarak yükselebilir. Vagotoni, dehidratasyon, sağ ventrikül MI veya yaklaşan kalp yetersizliği nedeni ile hipotansiyon olabilir (26).

Başlıca muayene bulguları; boyun ven dolgunluğu, apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, S2'de ikilenme, S3 ve S4 varlığı, mitral yetersizlik

üfürümüdür. Akciğerde raller olabilir. Extremitte ve periferik nabızların muayenesi önemlidir. S3 ile birlikte akciğerde yarıya kadar rallerin bulunması yaygın anterior MI'nü düşündürür. Muayenenin normal olması MI'nün küçük olduğunu veya yaygın miyokard hasarının henüz olmadığını gösterir.

2.1.6.3. Elektrokardiyografi

Normal 12 derivasyonlu EKG, koroner arter tıkanıklığını ekarte ettirir. MI'nün hiperakut dönemindeki yüksek T dalgaları akut koroner tıkanmanın ilk belirtisidir, fakat sıklıkla hastaneye başvuran hastalarda görülmemektedir. Hasar akımını gösteren temel özellik ST segment yüksekliğidir ve kontrlateral derivasyonlarda resiprok ST segment çökmesi ile birlikte.

Akut STEMI tanısı; iskemik semptomlarla birlikte, EKG'de birbirini takip eden en az iki derivasyonda, V2-V3 derivasyonlarında erkeklerde en az 2 mm, bayanlarda en az 1,5 mm ve diğer derivasyonlarda en az 1 mm ST segment elevasyonu ile birlikte kontrlateral derivasyonlarda resiprok ST segment depresyonu veya yeni gelişen LBBB'u ile konulur (9).

Inferior MI'lü hastalarda sağ ventrikül (RV) MI'nü değerlendirmek için sağ EKG çekilmelidir; V4R –V5R'da 1mm ST segment elevasyonu ile RVMI tanısı konulur. V1-V3 derivasyonlarında ST segment depresyonu ile birlikte pozitif T dalgalarının olması gerçek posterior MI'nü düşündürmelidir. Bu durumda posterior EKG çekilmeli (V7-V9 derivasyonlarında 1mm ST segment elevasyonu) ve ekokardiyografi ile de tanı desteklenmelidir (9).

Bilinen LBBB'lu hastalarda STEMI tanısı için gerekli EKG kriterleri şunlardır (27):

- QRS dalgası ile eş yönlü 1mm veya üzeri ST segment elevasyonu
- V1-V2 veya V3'de 1mm veya üzeri ST segment depresyonu
- QRS dalgası ile ters yönlü 5mm ve üzeri ST segment elevasyonu

STEMI'de eğer minimal ST segment yüksekliği (1-2 mm) varsa infarkt alanına kollateraller vardır veya damar tamamen tıkanmamıştır veya EKG değişikliklerinde düzelme vardır. ST segment depresyonu ve/veya T değişikliği kararsız anjina veya Non-STEMI'nü gösterir. Bu durum sıklıkla İİA'de tıkanma ile birlikte değildir, fakat miyokard iskemisi yaratacak kadar darlık vardır. Hastanın EKG'si normal ise, fakat

hikayesi koroner bir sorun düşündürüyor ise hastanın 6-24 saat gözlenmesi, ilave EKG kayıtlarının alınması, göğüs ağrısı ve diğer şikayetler yönünden takip edilmesi gerekir. Hastanın ilk başvuru EKG'si STEMI için tanısal değil ancak, klinik olarak STEMI şüphesi varsa 5-10 dakika aralıklarla seri EKG kaydı alınmalıdır. Hastanın göğüs ağrısı ve EKG değişikliği nitrogliserin sonrası hızla düzelerse başlıca tetikleyicinin vazospazm olduğu düşünülür (26).

Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1-V2) ST segment yüksekliği olan hastalarda MI'nü erken repolarizasyondan ayırmak gerekir. Normal varyant olan ve sıklıkla gençlerde görülen erken repolarizasyon, kalp hızı arttığında azalır veya kaybolur.

2.1.6.4. Miyokard Hasarının Serum Göstergeleri

Bilindiği gibi AMI geçiren hastaların yaklaşık 1/3'ünde klasik semptomlar görülmeyebilmektedir. Olguların bir bölümünde ise, EKG ilk başvuru anında tanısal olmayabilmektedir (28). CK-MB'nin minör kardiyak hasarı göstermede çok duyarlı olmadığı bilinmektedir (28). Bu nedenle 2007 yılında ESC ve ACC/AHA AMI kılavuzunda yeni bir AMI tanımı önerilmiştir. Buna göre biyokimyasal işaretlerden CK-MB ve/veya cTn-T veya I yüksekliğine ilaveten uyumlu klinik belirtiler veya uyumlu EKG değişikliklerinden birisinin olması durumunda AMI tanısı konulabilmektedir (9).

Miyosit hasarı oluştuğu zaman, sarkolemmal zarın bütünlüğü bozulmakta ve hücre içindeki makromoleküller önce interstisyuma daha sonra da mikrosirkülasyon ve lenfatikler yolu ile dolaşıma karışmaktadır (28).

Optimal bir özgüllük için; biyokimyasal belirteçlerin miyokarda yüksek oranda bulunması buna karşılık miyokard dışında ve serumda hiç bulunmaması gerekir. Optimal duyarlılık içinse miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir. Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve serumda tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede kalması şarttır (28). Halen kullanılmakta olan kardiyak göstergelerden aşağıda bahsedilmiştir:

2.1.6.4.a. Kütle CK-MB

Kreatin kinaz, herbiri 43000 dalton ağırlığında iki monomerden oluşan bir enzimdir. İki M monomerinin (CK-MM) oluşturduğu enzim kas dokusunda, iki B monomerinin oluşturduğu enzim (CK-BB) beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde, bir M ve bir B monomerlerinin oluşturduğu CK-MB enzimi ise kalp dokusunda daha çok bulunur. MM, MB ve BB izoenzimleri sitoplazmada bulunurlar. Her monomer için ayrı birer gen vardır (29). CK-MM aktivitesinin % 5 kadarı hem iskelet kası, hem de kalp kasında bulunan sarkomerin M çizgisi ile ilgilidir, ayrıca kalp kasındaki Z çizgisi ile de yüksek oranda ilişkilidir.

Miyokarddaki CK'nın %15'i CK-MB formundadır, bu da AMI tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğe sebep olur. Bazı araştırmacılar normal yetişkin iskelet kasında da bir miktar CK-MB bulmuşlardır (30). Ayrıca ince bağırsak, dil, diyafram, uterus ve prostatta da küçük oranlarda CK-MB izoenzimi bulunur (28). CK-MB'nin diğer bir kısıtlılığı da minör miyokard hasarını gösterebilecek kadar duyarlı olmamasıdır (28).

CK-MB'nin 2 izoformu olduğu gösterilmiştir: CK-MB1, serum tipi ve CK-MB2 doku tipidir. CK-MB2>1 ünite veya CK-MB2/CK-MB1 oranı>1.5 ise AMI lehine kabul edilmektedir (28). CK-MB2 ölçümü AMI için duyarlılığı biraz arttırmakta ise de özgüllüğü fazla değiştirmemektedir (28).

İskelet kası hasarını kardiyak hasardan net olarak ayıran ve minör hasarı da daha duyarlı olarak saptayan troponin ölçümlerinin kullanıma girmesi ile AMI tanısında CK-MB ve izoformlarının önemi giderek azalmıştır (28). Buna karşılık özellikle miyokard hasarının derecesini yansıtmakta ve reperfüzyonu saptama konusunda üzerinde en çok çalışılan ve en çok veri bulunan belirteç olma özelliğini halen korumaktadır(8). CK-MB miyokard hasarını takiben 3-12 saat içinde yükselmeye baslar, 24. saatte zirve değerine ulaşır, 48-72 saat içinde de normale döner (8).

Kontüzyon, aşırı egzersiz, konvülsiyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar, pulmoner emboli, elektrik çarpması, kardiyoversiyon, miyokarditler, perikarditler, kalp cerrahisi sonrasında CK-MB yükselebilir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde ve hipotiroidi de de klirens azalacağı için CK-MB düzeyleri yüksek bulunabilir (8).

CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile infarktüs büyüklüğü ve yaygınlığının tahmin edilebileceği gösterilmiştir (31). Ancak reperfüzyon tedavisi sonrası kardiyak belirteçlerde erken ve egzajere pik meydana gelmesi nedeni ile infarkt alanını değerlendirmek için kullanımları sınırlıdır. STEMI'de başarılı reperfüzyon sonrası 72. saatte bakılan troponin-T infarkt alanı hakkında fikir verebilir (8).

İntrakoronar girişimlerden sonra oluşan CK-MB yükselmelerinin önemi ve oranı konusunda çelişkili yayınlar vardır. Komplikasyonsuz girişimlerden sonra CK-MB yükselmesinin çok nadir olduğunu iddia eden çalışmalar olmasına karşın (32), bu oranı çok yüksek bulan çalışmalar da vardır (33). Bugün için CK-MB'de perkutan koroner girişim sonrası bazal değerlere göre 3 kat artış olması yeni bir MI olarak değerlendirilmektedir.

Trombolitik tedavi sonrası veya spontan olarak damarda rekanalizasyon sağlanabilirse CK-MB zirvesi daha erken dönemde oluşur (12-18 saatte) (8). Bunun nedeni kan akımının sağlanmasıyla birlikte miyokarddan salgılanan enzim miktarının hızlanmasıdır. Bu hastalarda genellikle 24. saatten önce CK-MB değeri normale döner (8). Trombolitik tedaviyi izleyen ilk 2 saatte CK-MB'nin akut inferior MI'de 2.2 kat, akut anterior MI'de 2.5 kat artması rekanalizasyon işareti olarak bildirilmektedir (34). İkinci saatte $CK-MB_2/CK-MB_1 > 3.8$ bir başka başarılı reperfüzyon kriteri olarak kabul edilmektedir (35).

CK-MB Kitle Ölçümü: Plasma CK-MB seviyesinin klasik ölçümü, agaroz jel elektroforezinde CK izoenziminin gücüne dayanır. Monoklonal antikoları kullanan yeni gelişmiş fluorometrik immunoassay yöntemi, CK-MB izoformunun direkt ölçümü ve hesaplanmasına olanak sağlar. CK-MB kitlesinin ölçümü, klasik jel agaroz elektroforezinden daha hızlıdır. Acil serviste veya koroner yoğun bakımda yatak başı ölçümü daha kolay yapılabilir.

Birçok çalışmada, gelişen MI seyrinde CK-MB ve CK-MB kitle ölçümlerinin duyarlılık ve özgüllüğü incelenmiştir. Hepsinde de CK-MB kitle ölçümü, klasik CK-MB ölçümünden daha duyarlı sonuçlar vermiştir. Veriler; CK-MB kitle ölçümünün, AMI'nün erken tanısı için iyi bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Göğüs ağrısı semptomunun başlangıcından sonraki ilk 6 saatte CK-MB kitlesi için sık plazma örneklerinin alınması, AMI tanısını daha erken sağlayabilir.

2.1.6.4.b. Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksi; kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteinidir. Kalsiyum-ATP hidrolizini ve kardiyak kontraksiyona sebep olan aktin-miyozin etkileşimini düzenler. Troponin kompleksi içinde 3 subünite vardır; bunlardan troponin-I (Tn-I) aktinmiyozin etkileşimini inhibe eder, troponin-T (Tn-T) tropomiyozine bağlanır ve troponin-C (Tn-C) kalsiyuma bağlanır. Tn-T ve Tn-I iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler, bu nedenle kardiyak Tn-T (cTn-T) ve kardiyak Troponin-I (cTn-I) kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir (28). Buna karşılık cTn-C ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda olduğu için, cTn-C'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Bugünkü modern ölçümlerle cTnT ve cTn-I kalp için eşit özgüllükte kabul edilmektedir (28).

Miyokard hasarı durumunda serumda artan CK-MB düzeyi, normalin 10-20 katı kadar olduğu halde, troponin düzeyindeki artış normalin 20 katından daha fazladır. Bu nedenle miyokard hasarını göstermede kardiyak troponinler çok daha duyarlıdır (28).

Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde 2 havuzda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak buldukları havuzdur ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu havuzda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Birinci havuz, total troponinlerin %3-5 kadarını bulundurur ve miktar olarak az olduğu için erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Erken salınım, CK-MB ile aynı zaman seyriinde olur. Bu havuz CK-MB havuzu ile aynı boyutta olmasına rağmen, daha yüksek düzeyler ve artış hızı gözlenir. Bu da duyarlılığın daha fazla oluşunu açıklamaktadır (36). Buna karşılık kontraktıl aparatusa yapışık durumda bulunan 2. havuz çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponini çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. İkinci havuz nedeniyle kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır. Bunun nedeni klirensin yavaş olması değildir (37). Hasar gören bölgede günler boyunca remodeling oluştuğça sürekli salınım olması nedeniyledir. cTn-T ve I miyokard hasarını izleyen 3-12. saatte yükselmeye baslar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır, cTn-I yaklaşık 10 gün, cTn-T 14 gün kadar yüksek kalır (8). Miyokardiyal

re-infarkt tanısında genellikle CK-MB kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yeni bilgiler troponinin de re-infarkt tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. Klinik olarak re-infarkt şüphelenildiğinde hemen kardiyak enzimler çalışmalıdır. İkinci ölçüm ilk ölçümden 3-6 saat sonra yapılmalıdır. İkinci ölçümde %20'lik bir artış saptandığında re-infarkt tanısı konulabilir (9).

Troponinlerin yüksek kalma süresiyle infarktüsün yaygınlığı, tipi veya tedaviye olan yanıtı arasında bir ilişki gösterilememiştir (37). Ancak; reperfüzyon tedavisi almış STEMI hastalarında 72. saatte çalışılan troponin-T'nin, infarkt alanı hakkında bilgi verebileceği belirtilmiştir (8).

Trombolitik tedavi ile rekanalizasyon sonrası Tn-T ve I'nın zirve değerlerine tıpkı CK-MB gibi daha erken ulaştığı bilinmekte ise de yüksek kalış süresinin rekanalizasyon ile bağlantısı yoktur (37).

CK-MB'den farklı olarak kardiyak hasar olmadığı takdirde plazmada kardiyak troponinin hiç bulunmaması gerekir. Bugün için c-Tn-T ölçümü için tek bir kit kullanılmaktadır. Ölçüm 45 dakikalık bir sürede yapılabilmektedir. Tn-T'nin saptanabilme sınırı 0,04 mikrogr/L ve üst referans sınırı 0,1 mikrogr/L'dir (38). Günümüzde en az 18 tane farklı cTn-I ölçüm kiti bulunmaktadır. Bunların kendi aralarında standardizasyonu henüz tam olarak yapılmamıştır. Şuanda Tn-I için belirtilen bir MI limiti yoktur. Klinik kullanım için 0,03ng/ml saptanabilme sınırı olarak belirlenmiştir. Ancak Tn-I için yapılan ölçümlerde yanlış pozitiflik oranı %3.1 olarak gösterilmiştir. Bu istenmeyen durumun peş peşe Tn-I düzeyi ölçümleri yapılarak giderilmesi önerilmektedir (39). ACC/AHA risk belirleme ölçütlerine göre cTn-T'nin 0,01-0,1 ng/ml arasında olması prognostik açıdan orta derecede riski, 0.1ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler (8). cTn-I için ise 0.1-1.5 ng/ml orta, 1.5 ng/ml'nin üstü ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir (8).

Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin koroner arter hastalığı dışı miyokard hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gözardı edilmemelidir. Troponinlerin yanlış pozitif olduğu durumlar şu şekilde belirtilmektedir (40).

Koroner arter hastalığı dışındaki nedenler:

- taşiaritmiler
- kardiyak travma
- göğüs travması
- kalp yetmezliği
- sol ventrikül hipertrofisi
- miyokardit
- perikardit

Non-kardiyak hastalıklar:

- sepsis
- yanık
- solunum yetmezliği
- akut nörolojik hastalıklar
- pulmoner emboli
- pulmoner hipertansiyon
- ilaç toksisitesi
- kanser kemoterapisi
- böbrek yetersizliği

Kardiyak troponinler (cTn-T ve cTn-I) miyokard hücre hasarına işaret eden en duyarlı ve özgül laboratuvar belirteçleri olması nedeniyle, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde AMI tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler (41). Yeni AMI tanımlamasında iskemi varlığında serumda CK-MB değerlerindeki yükselme eşlik etsin veya etmesin kardiyak troponin değerlerinin yükselmesi temel tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. AHA/ACC ve ESC'nin ST-yükselmesiz AKS'lar ile ilgili kılavuzlarında troponinlerin hem tanısallık, hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü bulunmaktadır (42,43). Genellikle ilk ölçümü yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda 4, 8 ve 12 saat sonra tekrarlanan ölçümlerde yükselme olmasının da tanısallık ve prognostik olarak önem taşıdığı gösterilmiştir (44). Bu nedenle özellikle başvurduğu sırada ağrının başlamasının üzerinden 6 saat geçmemiş olan hastalarda seri enzim takibi önerilir. FRISC çalışmasında Tn-T(+) olan hastalarda 30 günlük

mortalite %11,8 iken Tn(-) olan hastalarda %3,9 bulunmuştur (45). Troponin yüksekliği her ne kadar minör hasarı veya mikroinfarktüsü göstermekte ise de muhtemelen esas prognostik önemi damarın distaline tekrarlayıcı embolizasyonları, yani aktif trombüsün varlığını işaret etmesi ile ilgilidir (28).

ST yükselmesi ile seyreden MI geçirmekte olan hastaların yaklaşık %10'unda hastaneye varıldığı sırada kardiyak troponinler yüksektir (28). Bunların hem hastane içi hem de 1 yıllık mortalitesi diğerlerine oranla yaklaşık 3 kat fazladır (46). Bu durum bu hastaların hastaneye daha geç varan ve dolayısı ile etkin tedaviden daha az yararlanan grupta olmalarından kaynaklanabilirse de yine de aradaki mortalite farkı sadece geç gelmekle izah edilemeyecek kadar belirgin bulunmuştur (28).

2.1.6.4.c. Kalp Tipi Serbest Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (K-SYABP)

Doku hasarına yanıt olarak miyokarddan hızla salınan düşük molekül ağırlıklı sitozolik proteinlerdir. Kas harabiyetine bağlı olarak, K-SYABP'nin plazmadaki yüksek değeri ilk kez 1988 yılında, izole edilmiş çalışan sıçan kalplerinde gösterilmiştir (47). Bu durum, insanlardaki miyokard hasarının bir göstergesi olarak K-SYABP'nin kullanımını gündeme getirmiştir. Çeşitli çalışmalarda AMI'lü hastaların K-SYABP düzeyleri rapor edilmiştir (48-51). K-SYABP'lerin yarı ömürleri 2-3 saat kadar olup temel biyolojik işlevleri, uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmik translokasyonunu kolaylaştırmaktır. Bu nedenle K-SYABP plazma albumininin bir intrasellüler sureti olarak kabul edilebilir. K-SYABP ve diğer SYABP tiplerinin başka fonksiyonları da mevcuttur. Bunlar arasında; sinyal iletim yollarında, mesela yağ asidi gen ekspresyonunun düzenlenmesine eşlik etmeleri (52, 53) ve miyokard iskemisi sırasında kalpte toplanan uzun zincirli yağ asitlerinin miyositlere karşı istenmeyen (deterjan benzeri) etkilerine karşı miyositlerin korunması sayılabilir (54, 55).

KSYABP'nin kendine özgü bir yapısı vardır, ama bu izoform iskelet kasında ve böbrekte de bulunur. Salınım özellikleri miyoglobine benzediği için kardiyak hasarın erken saptanmasında yararlıdır ve bazı araştırmacılar kalpte daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu için miyoglobinden daha özgül olduğunu öne sürmüşlerdir (54).

Akut miyokard iskemisine bağlı sarkolemmal hasarın bir belirteci olan K-SYABP, AMI'nün 1-3. saatlerinde artış gösterip, 6-8 saat içinde en üst seviyeye ulaşarak 24-36 saat içinde normal seviyelerine döner. Bu plazma kinetiği ve salınım özelliği miyoglobine ne kadar benzemiş olsa da, çeşitli klinik çalışmalarda erken AMI teşhisinde K-SYABP performansının miyoglobine kıyasla daha üstün olduğu savunulmuştur (56). Bu durum, K-SYABP'nin plazmadaki düşük referans konsantrasyon değeriyle ilgilidir.

SYABP, uzun zincirli yağ asitlerine non-kovalent olarak bağlanarak, aktif yağ metabolizması gösteren dokularda bol miktarda tespit edilebilir. Örneğin kalp kasında 9 farklı tip SYABP türü vardır. Bunlar intrasellüler lipit bağlayıcı proteinlerin multijenik ailesinden olup ayrıca sellüler retinoid bağlayıcı proteinleri de içine almaktadır (54, 57). Bu proteinler istridye kabuğuna benzeyen bir yapıya sahiptir. Lipit ligand istridyenin her iki tarafı arasında bir bağ görevi yapar. Bunu da proteinin "beta-barrel" olarak adlandırılan bağlayıcı paketi içerisindeki özel aminoasitlere olan etkileşimle sağlar (57, 58). Kalp dışında; iskelet kası, böbreğin distal tubulus hücrelerinde ve beyinin bazı bölümlerinde bulunmaktadır (54, 59). K-SYABP 132 aminoasit içeren asidik bir proteindir (58, 60).

K-SYABP kalp kasında gram doku basına 0,57 mg olarak bulunmaktadır. Bu değer miyoglobin gibi diğer küçük sitoplazmik proteinlerin içeriği ile karşılaştırılabilir bir öneme sahiptir (miyoglobin 2.7 mg/gr). İskelet kasının K-SYABP içeriği 0.04-0.14 mg/gr iken miyoglobinin miktarı 2.2-6.7 mg/gr (61, 62). Bu belirgin farklılık miyokard hasarının iskelet kası hasarından ayrımında bir ölçü olarak kullanılabilir.

K-SYABP'nin hücre salınımı primer olarak transkripsiyonel seviyede düzenlenir. Genellikle K-SYABP salınımı, çeşitli farmakolojik ve patofizyolojik uyarılar sonucu oluşan lipit metabolik aktivitesindeki değişikliklere yanıt şeklinde ortaya çıkar. Örneğin iskelet ve kalp kasında ağır egzersizle K-SYABP içeriği artar (63). Ayrıca diyabetiklerde (64) artarken, hipertrofik kalplerde önemsenmeyecek kadar azalma görülür (61, 65).

Yapılan çalışmalarda K-SYABP'nin AKS erken tanısında, MI sonrası infarkt alanı genişliğinin saptanmasında, trombolitik tedavi sonrası erken reperfüzyon

göstergesi olarak ve MI sonrası prognoz göstergesi olarak kullanılabilceği savunulmuştur (66-69).

1991 yılında yapılan Multicenter Emergency Triage by Rapid H-FABP (MET-HFABP) çalışmasında, AKS şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda troponin-T ve miyoglobin ile karşılaştırıldığında K-SYABP ile daha erken tanı konulabileceği savunulmuştur (66).

1993 yılında Sohmiya ve ark. tarafından MI sonrası infarkt alanı genişliğinin K-SYABP ile saptanması amacıyla yapılan bir çalışmada; plazmada ölçülen K-SYABP ile saptanan miyokardiyal infarkt alanı ile trifenil tetrazolium klorid (TTC) ile saptanan miyokardiyal infarkt alanı arasında korelasyon olduğu savunulmuştur (67).

1996 yılında, K-SYABP'nin trombolitik tedavi sonrası reperfüzyon göstergesi olarak kullanılması amacı ile yapılan çalışmada, trombolitik tedavi öncesi ve sonrasında 30. dakikada K-SYABP düzeylerine bakılmıştır. 30. dakikada bakılan K-SYABP değerinde bazal değere göre 1.5 kattan fazla bir artış olması durumunda, bunun %100 reperfüzyon göstergesi olduğu savunulmuştur (68).

OPUS-TIMI 16 çalışmasında, AKS'lu hastalarda K-SYABP'nin prognoz göstergesi olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. K-SYABP>8ng/mL olan hasta grubunda mortalite ve major kardiyak olayların K-SYABP<8ng/mL olan hasta grubundan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, K-SYABP'nin diğer klinik risk faktörleri ve kardiyak belirteçlerden bağımsız bir prognoz göstergesi olduğu savunulmuştur (69).

Aşağıdaki tabloda, miyokard hasarında kullanılan göstergelerin özellikleri belirtilmiştir:

Tablo 1: Miyokard Hasarında Kullanılan Göstergelerin Özellikleri

Gösterge	Moleküler ağırlık (Da)	İlk değerlendirme zamanı (saat)	Pik değere ulaşma zamanı (saat)	Normale dönüş zamanı
K-SYABP	14000-15000	1.5	5-10	24 saat
cTnI	23500	3-12	24	5-10 gün
cTnT	33000	3-12	12-48	5-14 gün
CK-MB	86000	3-12	24	48-72 saat
CK-MM(doku)	86000	1-6	12	38 saat
CK-MB (doku)	86000	2-6	18	bilinmiyor

K-SYABP: Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein,

cTnT ve cTnI: Kardiyak Troponin Tve I,

CK-MB ve MM: Kreatin Kinaz enziminin MB ve MM izoformu.

2.2. STEMI’da Görüntüleme Yöntemleri

2.2.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi mükemmel bir görüntüleme yöntemidir. Bu yolla miyokardın kalınlığı, kalınlaşması ve hareketi değerlendirilebilir.

Koroner oklüzyon sonucu oluşan miyokardiyal iskemiye sekonder önce diyastolik disfonksiyon gelişir. Diyastolik disfonksiyonu, sistolik duvar kalınlığında azalma ve endokardın ileri hareketinde azalma takip eder. Koroner oklüzyon devam ederse (tipik olarak 4 saatten fazla) miyokardiyal nekroz ve bölgesel duvar hareket bozukluğu meydana gelir (70).

AMI tanısı, lokalizasyonu ve prognozunda iki boyutlu ekokardiyografi kritik bir öneme sahiptir. Göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri ile birlikte saptanan bölgesel duvar hareket bozukluğu, miyokardiyal iskeminin direkt göstergesidir. Ancak yapılan çalışmalarda, dökümente edilmiş MI hastalarının %80-95’inde bölgesel duvar hareket bozukluğu saptanamamıştır. Yine yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiş ki, standart ekokardiyografi ile bölgesel duvar hareket bozukluğunun saptanabilmesi için 1gr ve daha fazla miyokardın etkilenmesi gerekir. Bu nedenle, küçük bir miyokard alanını etkileyen iskemi ekokardiyografi ile saptanamayabilir (70).

Ekokardiyografik kontrast ajanlar endokardın görüntülenmesini kolaylaştırır; ancak yapılan çalışmalarda miyokardiyal nekrozun tanımlanmasında çok da geçerli olmadıkları gösterilmiştir. Yine de devam eden çalışmalar umut vericidir (9).

2.2.2. Radyonükleer Görüntüleme

Talyum-201, teknesyum-99m, MIBI, tetrofosmin, (F)2-florodeoksiglukoz (FDG) gibi radyonüklid ajanlar canlı miyositlerin görüntülenebilmesini sağlarlar (71). Bu teknik canlı miyokardın görüntülenebilmesinde kullanılan tek direkt metod olmasına rağmen, düşük çözünürlüklü görüntüleme nedeniyle küçük infarkt alanları saptanamayabilir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile miyokardiyal perfüzyon değerlendirilebilir ve böylece infarkt alanları ve tetiklenebilen perfüzyon anomalileri saptanabilir. EKG eşikli miyokard perfüzyon sintigrafisi ile miyokard hareketi, kalınlığı ve global fonksiyonu değerlendirilebilir (72).

2.2.3. Bilgisayarlı Tomografi

Miyokardiyal infarkt, bilgisayarlı tomografide (BT) sol ventrikül (LV) kalınlığında azalma şeklinde görüntülenir. Akut MI ile klinik olarak karışabilen pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi durumlarda kontrastlı BT ile ayırım yapılabilir (73).

2.2.4. Koroner Anjiyografi

STEMI sonrası koroner anjiyografi (KAG) endikasyonları şu şekilde belirtilmiştir (74).

- MI sonrası anjina veya tekrarlayan iskemik atakların olması
- başarısız trombolitik tedavi sonrası
- konjestif kalp yetersizliği gelişmesi
- mekanik komplikasyonlar (ventriküler septal defekt, akut mitral yetersizliği

gb.)'ın gelişmesi

- sebat eden hemodinamik instabilite

STEMI sonrası LV disfonksiyonu güçlü bir prognostik faktördür. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %40'ın altında olması üç damar hastalığını düşündürür

ve bu hastalar revaskülarizasyondan büyük fayda görürler. Bu grupta KAG yapılması yönünde oldukça güçlü düşünce birliği mevcuttur (74).

LVEF %40 üzerinde olan, klinik ve hemodinamik olarak stabil olan hastalarda non-invaziv testlerde orta-yüksek risk kriterleri mevcutsa KAG yapılması önerilmektedir (74).

Asemptomatik, non-invaziv testlerde düşük risk taşıyan, komplike olmayan MI hastalarında genellikle uzun dönem prognoz iyidir. Ancak birçok araştırmacı MI sonrası tüm hastalara KAG yapılmasını önermektedir (74).

2.3. STEMI’da Reperfüzyon Tedavisi

Bazen infarktın sorumlu arterde hızlı, spontan reperfüzyon gerçekleşse de hastaların büyük kısmında oklüzyon sebat ederek etkilenen miyokardiyal alanı nekroza dönüştürür. İnfarktın sorumlu arterde kan akımının komple restorasyonu farmakolojik olarak (fibrinolizis), primer PKG ile, veya cerrahi yolla sağlanabilir. Cerrahideki olumlu gelişmelere rağmen, reperfüzyon adayları olan STEMI hastalarında akut dönemde cerrahi yolla reperfüzyon, zaman kaybettirmesi açısından uygun değildir. Bu yüzden bu hastalarda fibrinolizis veya primer PKG uygulanmalıdır (75).

Semptomlar başladıktan sonra en kısa sürede infarktın sorumlu tıkalı arterde kan akımının restore edilmesi, uzun ve kısa dönem prognozu açısından anahtar role sahiptir. İlk 60-90 dakikada uygulanan reperfüzyonun mortalite üzerine büyük etkisi vardır (76).

2.3.1. Primer Perkutan İntrakoronar Girişim (PKG)

Primer PKG, önceden veya beraberinde uygulanan fibrinolitik tedavi olmaksızın anjioplasti ve/veya stent uygulaması olarak tarif edilmektedir. İlk tıbbi görüşmeden sonraki 90 dakika içerisinde uygulanabildiği durumlarda tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (8). Sadece girişimsel kardiyologları değil, aynı zamanda destekleyici eğitilmiş yardımcı personelleri içeren deneyimli bir ekip tarafından uygulanması gerekir. 7 gün 24 saat işlem yapılabilen bir merkezde, yılda toplam en az 75 elektif PKG, en az 11 primer PKG yapan bir invaziv kardiyolog ve yılda toplam en az 400

elektif PKG, en az 36 primer PKG yapan bir ekip hazır olmalıdır. ACC/AHA 2005 PKG kılavuzunda bu öneri klas-I endikasyon olarak önerilmiştir (77).

Primer PKG reperfüzyonun sağlanması için çok etkilidir. TIMI-III akım sağlama oranı %70-90 olarak bildirilmiştir (78).

Primer PKG ve fibrinolitik tedaviyi karşılaştıran 22 randomize çalışmada primer PKG ile mortalite daha düşük (%5'e karşın %7, p:0.0002), daha az non-fatal re-enfarktüs (%3'e karşın %7, p:0.0003) ve daha az hemorajik stroke (%0.005'e karşın %1, p:0.0001) saptanmıştır (79).

2.3.2. Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavi, infarktın sorumlu arterde hızlı ve tam akım sağlandığında maksimum etkilidir. Yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki, semptomlar başladıktan sonraki ilk 12 saatte uygulanan fibrinolitik tedavinin mortalite üzerine olumlu etkisi vardır. İlk 3 saatte uygulanan trombolitik tedavi ile maksimum fayda sağlanır (80).

Fibrinolitik tedavi endikasyonları şu şekilde belirtilmiştir (8):

Klas-I:

- STEMI hastalarında, semptomlar başladıktan sonra ilk 12 saatte, birbirini takip eden en az iki derivasyonda 0,1mv ST segment elevasyonu olması ve trombolitik tedavi için kontrendikasyon bulunmaması.

- STEMI hastalarında, semptomlar başladıktan sonra ilk 12 saatte, EKG'de yeni gelişen LBBB'nun olması ve trombolitik tedavi için kontrendikasyon bulunmaması.

Klas-IIa:

- STEMI hastalarında, semptomlar başladıktan sonra ilk 12-24. saatte iskemik semptomların devam etmesi, birbirini takip eden en az iki derivasyonda 0,1mv ST segment elevasyonu olması ve trombolitik tedavi için kontrendikasyon bulunmaması.

2.3.2.1. Trombolitik Ajanlar

Bugün için yaygın olarak kullanılan trombolitik ajanlar streptokinaz, doku plazminejen aktivatörü (t-PA), reteplaz ve tenekteplazdır.

Streptokinaz: Streptokoktan elde edilen bir bakteri proteinidir. Hem kandaki serbest plazminojeni hem de pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine çevirerek fibrinolitik sistemi aktive eder. Pıhtıdaki plazmin fibrini eritirken sirküle eden plazmin de fibrinojeni yıkarak sistemik fibrinogenolize neden olur. Streptokinaz ucuz bir ilaçtır. Ancak bu bakteri proteinine karşı dolaşımında antikor geliştiğinden alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA): Trombüsteki fibrine bağlanarak lokal olarak plazminojeni plazmine çevirerek pıhtıya spesifik fibrinoliz aktivasyonu oluşturur. Dolayısı ile sistemik litik etki göstermez. Fibrinoliz ile birlikte koagülasyon sistemi aktive olduğundan sistemik etki göstermeyen t-PA ile birlikte mutlaka heparin kullanılmalıdır.

Tenekteplaz ve Reteplaz: Plazma yarı ömürleri kısa, 15-30 dakika olması nedeniyle iv bolus olarak verilen trombolitik ajanlardır. Hızlı t-PA uygulamasına göre ilave bir mortalite avantajı oluşturmazlar ancak iv bolus şeklinde uygulanmaları bir avantajdır.

2.3.2.2. Trombolitik Tedavi İçin Kontrendikasyonlar

Mutlak Kontrendikasyonlar:

- 1- Geçirilmiş intrakranial hemoraji
- 2- Bilinen yapısal serebrovasküler lezyon (örn: arteriovenöz (AV) malformasyon)
- 3- Bilinen intrakranial malignite (primer-metastaz)
- 4- Son 3 ay içinde iskemik stroke (son 3 saat içinde akut iskemik stroke hariç)
- 5- Aort diseksiyonu
- 6- Aktif kanama veya kanama diyatezi (menstruasyon dışında)
- 7- Son 3 ay içinde kafa travması

Rölatif Kontrendikasyonlar:

- 1- Kontrolsüz, ciddi hipertansiyon hikayesi
- 2- Kan basıncının 180/110 mmHg üzerinde olması
- 3- Son 3 aydan daha önceki iskemik stroke
- 4- Travmatik veya 10 dakika üzerinde CPR

- 5- 2-4 hafta içinde iç kanama
- 6- STK için 5 günden sonraki uygulama veya bilinen allerjik reaksiyon
- 7- Gebelik
- 8- Aktif peptik ülser
- 9- INR yüksek olması (8).

2.4. Reperfüzyon Stratejisi Seçimi

Reperfüzyon stratejisi seçilirken dikkat edilmesi gereken bazı konular şunlardır:

2.4.1. Semptom Başlangıcından Sonra Geçen Süre

Semptom başladıktan sonra fibrinolitik tedavi verilmesine kadar geçen süre MI alanı ve hasta prognozu açısından oldukça önemlidir. Zaman ilerledikçe fibrinolitik ajanın trombüsü eritmesi zorlaşır. İlk 2 saatte uygulanan trombolitik tedavi mortaliteyi dramatik şekilde azaltır. Tedavideki gecikmeleri önlemek için ilk medikal kontakttan enjeksiyonun başlamasına kadarki geçen süre 30 dakika ile sınırlandırılmıştır (81).

Primer PKG ile reperfüzyonda semptom başlama süresi, infarktan sorumlu arterin açılmasında önem taşımaz. Ancak ilk medikal kontakt ile balonun şişirilmesi arasındaki süre arttıkça mortalite de artar. Bu yüzden bu süre 90 dakika ile sınırlandırılmıştır (82).

PRAGUE-2 çalışmasında, semptomlar başladıktan sonraki ilk 3 saatte uygulanan streptokinaz ile primer PKG arasında mortalitede fark olmadığı gösterilmiştir (83).

CAPTIM çalışmasında ilk 2 saatte uygulanan hastane öncesi t-PA ile primer PKG'e göre daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (84).

2.4.2. STEMI Geçiren Hastanın Riski

Fibrinolitik tedavi ile mortalitenin yüksek olabileceğinin tahmin edildiği durumlarda (örn: kardiyojenik şok, KİLLİP sınıf III ve üzeri) primer PKG tercih edilmelidir (85).

2.4.3. Kanama Riski

Kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda primer PKG tercih edilmelidir. Primer PKG uygulanamayan merkezlerde kanama riski ve farmakolojik reperfüzyon yararı arasında değerlendirilme yapılmalıdır (86).

2.4.4. PKG Laboratuvarına Transfer İçin Gereken Süre

Primer PKG için uygun ekipmanın olmadığı, ilk medikal kontakt-balon süresinin 90 dakikanın üzerinde olduğu, (ilk medikal kontakt-balon zamanı)-(ilk medikal kontakt-enjeksiyon zamanı)'nın 60 dakikanın üzerinde olduğu durumlarda fibrinolitik tedavi tercih edilmelidir (87).

2.5. Fibrinolitik Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Akut MI'de İİA'i açmak ve kalp kasını korumak için trombolitik tedavi çok önemlidir. Bununla birlikte, bu tedavi başarısız olduğunda hasta anjiyoplasti gibi diğer müdahalelere ihtiyaç duyar. Bu karara varmak için, trombolitik tedavi sonrası İİA'in reperfüzyonu hızlı, doğru ve non-invaziv olarak değerlendirilmelidir. Göğüs ağrısının geçmesi, EKG'de ST segment elevasyonunun %50 azalması, spesifik aritmilerin gözlenmesi reperfüzyon belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır (3, 88). Bununla birlikte kardiyak proteinlerin (CK-MB, troponin, myoglobin) erken pik yapması da reperfüzyon göstergesi olarak kullanılmaktadır (89, 90).

Son zamanlarda, K-SYABP'ler reperfüzyon göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (91).

2.5.1. Damar Açıklığı

90. dakikadaki damar açıklığı trombolitik tedavi çalışmalarının yürütenlerin rastgele belirledikleri bir hedef nokta olup standardizasyonu sağlaması açısından her

çalışmada kullanılmaktadır. Yine aynı amaçla kontrast maddenin infarktüsle ilgili arterde görünümünü tanımlamak için de TIMI sınıflaması kullanılmaktadır.

TIMI-0: İnfarktüsle ilgili arterin total oklüzyonu

TIMI-I: Kontrast maddenin tıkanıklığın distaline belli belirsiz geçmesini

TIMI-II: Kontrast maddenin bütün distal yatağı doldurmasına rağmen perfüzyonun normal artere göre geç olmasını

TIMI-III: Bütün distal yatağın normal doluşu ve perfüzyonunu ifade eder (92).

Başlangıçta yapılan bütün çalışmalarda TIMI-II ve TIMI-III akım olması durumunda damar açık kabul edilmiş ve yukarıda verilen açıklık oranları bu kritere dayanarak hesaplanmıştır. Ancak yıllar süren çalışmalardan elde edilen deneyimler sonucunda 90. dakika yerine 60. dakika açıklığının değerlendirilmesi ve damar açıklığı için de mutlaka TIMI-III açıklığın sağlanması gerekliliği ortaya çıkmıştır (93).

2.5.2. Mortalite

Trombolitik tedavi ile yapılan bütün çalışmaların son noktası sağ kalım üzerine olan olumlu etkileri ve tedavi edilen hastalarda azaltılan ölüm oranlarıdır. Trombolitik tedavi bunu çeşitli yollarla (erken reperfüzyon ve kurtarılan miyokard dokusu, geç reperfüzyon ve malign aritmilerin önlenmesi, “remodelling” denilen ventrikülün yeniden şekillenmesinin önlenmesi gibi) sağlayabilir.

2.5.3. Sol Ventrikül Fonksiyonu Üzerine Olan Olumlu Etkisi

Trombolitik tedavinin infarktüs alanını sınırladığı ve sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmayı azalttığı kabul edilmektedir. Ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile mortalite azalması arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Sol ventrikül sistol sonu hacmi sağ kalım belirlemede daha önemli bir parametredir. Hacmi daha düşük olan hastaların mortalitesi daha düşüktür. GUSTO-1 çalışmasında da sol ventrikülün bölgesel duvar hareketleri ayrıntılı olarak çalışılmış ve t-PA ile TIMI-III açıklık sağlanması durumunda bölgesel duvar hareketleri ve sistol sonu hacim indekslerinde küçük ancak olumlu değişiklikler olduğu gösterilmiştir (93, 94).

2.5.4. İnfarktüs Alanının Sınırlanması

Trombolitik tedavinin infarktüs büyüklüğüne olan etkisini araştırmak için CK, CK-MB ve hidrosibütirik dehidrojenaz gibi serolojik belirteçlere bakılmış ve plasebo kontrollü çalışmalar yapılmışsa da sonuçları çelişkilidir. Enzimlerin erken zirveye ulaştığı saptanmakta ancak bu enzim eğrisinin altındaki gerçek infarkt büyüklüğünü kestirmek kolay olmamaktadır. Talyum ya da sestaMIBI ile yapılan sintigrafik çalışmalarda erken trombolitik tedavinin infarkt büyüklüğünü azalttığı gösterilmiştir (95, 96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniği koroner yoğun bakım ünitesine, Mayıs 2008 ile Şubat 2009 tarihleri arasında akut STEMI tanısı ile yatırılan ve göğüs ağrısının başlangıcından sonra ilk 12 saatte trombolitik tedavi uygulanan (t-PA), sonrasında yapılan KAG'de TIMI 2-3 akım elde edilen 50 hasta alındı. Trombolitik tedavi başlangıcında ve sonrasında 4., 10. ve 16. saatlerde eş zamanlı olarak plazmada kütle CK-MB, troponin ve K-SYABP çalışıldı.

Bütün hastalara trombolitik tedavi ile eş zamanlı olarak iv heparin infüzyonu, beta bloker, ACE inhibitörü, statin, asetil salisilik asit (ASA), klopidogrel ve proton pompa inhibitörü verildi. Trombolitik tedavi bitene kadar 15 dakika aralıklarla 12 derivasyonlu EKG 25mm/sn hızla çekildi.

Hastalar; koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan yaş, HT, DM, sigara, aile öyküsü, hiperlipidemi açısından sorgulandılar.

Hastalar, klinikte kullanılan reperfüzyon göstergeleri olan trombolitik tedavi sonrası göğüs ağrısının geçmesi, reperfüzyon aritmilerinin görülmesi ve ST-segment elevasyonun 90. dakikada bazal EKG'ye göre %50 azalması açısından değerlendirildiler (8).

Kronik böbrek yetmezliği (kreatinin>1.6), kronik karaciğer yetmezliği ve koroner arter by-pass operasyonu hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza; Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 19.06.2008 tarihli 2008/9-04 toplantısında görüşülerek Etik Kurul onayı verildi. Çalışmaya alınan olgular bilgilendirildikten sonra sözlü ve yazılı onayları alındı.

3.1. Kardiyak Belirteçlerin Ölçülmesi

K-SYABP, kütle CK-MB ve troponin düzeyleri kantitatif olarak ölçüldü. Ölçümler hastalardan alınan venöz kan örneklerinden bakıldı. K-SYABP için kantitatif değerler CardioDetect (üretici firma: Rennesens GmbH Berlin, Almanya) testin bir bilgisayara bağlı okuyucu ile okutulması sonucu elde edildi. Ölçümler KYBÜ'nde yapıldı.

CardioDetect, bir tek adım immunochromatographic ve sandwich yöntem testtir. Bu testin yapılabilmesi için sadece birkaç damla kan (kapiller veya venöz) gereklidir. Başlıca özellikleri; yüksek tanısal güvenilirlik, kullanım kolaylığı ve oda sıcaklığında muhafaza edilmesi (soğuk zincir gerektirmemesi) şeklinde özetlenebilir.

Test kartı üzerinde, mühürle kapatılmış bir test bölgesi (kanın damlatıldığı alan), bu alanın üst kısmında test sonucunun değerlendirildiği beyaz bir pencere ve test penceresinin üzerinde de K-SYABP ve kontrol şeritlerinin olduğu iki adet çizgi bulunur.

Testte, kalpteki K-SYABP proteinine özgü iki farklı monoklonal antikor kullanılmıştır. Bu antikorlardan biri, altın etiketlidir. Örnek olarak alınan kan, altın etiketli anti-SYABP antikorunu matriksinden çıkarır. Bu antikor, örnekte bulunan kalp SYABP proteini ile bir ara bileşik maddesini oluşturur. Bu bileşik, teşhis bölgesinden geçer, K-SYABP olarak adlandırılan bölgede, ara bileşik maddesi ikinci antikorla birleşerek tabakalı bir bileşiği oluşturur. Bu tabakalı bileşik, mor renkte bir çizgi olarak görülür. K-SYABP proteini bulunmayan bir örnekte, bu tür tabakalı bileşikler oluşmaz ve bu nedenle mor renkte çizgi görülmez. "Control" (Kontrol) olarak adlandırılan bölgede görülen mor renkte çizgi, testin uygun şekilde işlev sunduğunu gösterir. Bu durumda, aşırı altın etiketli antikorlar birleşir ve bir mor çizgiyi oluşturur.

Test kartı düz zemin üzerine koyularak, test bölgesinin üzerindeki mühür çıkarılır daha sonra test edilecek kişinin parmak ucuna basınç uygulanarak, lansetle delinir. Test bölgesi tamamen dolana kadar üzerine 3-4 damla (60-100 mikrolit.) kan damlatılır. On beş dakika bekledikten sonra test sonucu penceresinden sonuç okunur. Test sonuç penceresinde 2 şerit oluşmuşsa test pozitif kabul edilir. "CONTROL" çizgisinde sadece 1 şerit oluşmuşsa test negatif kabul edilir. K-SYABP çizgisinde sadece bir şerit oluşmuşsa veya hiç şerit oluşmamışsa bu uygunsuz ölçüm anlamına gelir ve testin tekrar yapılmasını gerektirir. Pozitif sonuç, alınan örnekteki K-SYABP konsantrasyonunun 7 ng/ml eşik değerinin üzerinde olduğunu gösterir. Test özel okuyucu ile bilgisayarda okutulduğunda 20 sn sonra kantitatif değer verir.

Serum kütle CK-MB ve troponin-I ölçümleri ZKÜTF biyokimya laboratuvarında yapıldı. Troponin-I ve kütle CK-MB testleri immunometrik metodla

Beckman Coulter firmasının Access 2 (California, USA) cihazında üretici firmanın kitleri ile çalışıldı.

3.2. Elektrokardiyografi

Hastalara; trombolitik tedavi başlangıcında ve bitene kadar 15 dakika aralıklarla 12 derivasyonlu EKG 25mm/sn hızla çekildi. Bazal EKG’de en fazla ST-segment elevasyonunun görüldüğü derivasyon ile trombolitik tedavinin 90. dakikasında aynı derivasyondaki ST-segment elevasyonu ve ST-segment elevasyonunun azalma yüzdesi değerlendirildi.

3.3. Biyokimya

Serum trigliserid, total kolesterol düzeyleri kolorimetrik metodla, HDL-kolesterol düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodla Roche firmasının ticari kitlerini kullanarak Roche Modular P cihazında ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülüne göre “Total kolesterol–(HDL-kolesterol)-(trigliserid/5)” hesaplandı. TG>400 mg/dl olduğu durumlarda Roche firmasının ticari kitleri ile direkt-LDL kolesterol ölçümü yapıldı.

LDL>100, trigliserid≥150 değerleri hiperlipidemi olarak kabul edildi (97). Açlık kan şekerinin≥126mg/dl, tokluk kan şekerinin≥200 mg/dl oluşu diyabetes mellitus olarak kabul edildi (98).

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±SS, sayı ve % olarak tablo halinde verilmiştir. Reperfüzyon tanısı amacıyla kullanılan üç tanı değişkeninin pik yaptıkları saatler arasındaki farklılık McNemar testi ile araştırılmıştır. ST-segment rezolüsyonu ile reperfüzyon aritmisinin uyumunun değerlendirilmesinde McNemar testi kullanılmıştır. Değerlendirmede SPSS (sür. 11.5) programı kullanılmıştır. Kullanılan istatistiksel yöntemlerde P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta grubunun kategorik yapıdaki klinik özellikleri incelendiğinde büyük kısmının erkek cinsiyette olduğu gözlemlendi. Geçirilmiş MI hikayesine sahip olanlar belirgin oranda azdı (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta grubunun kategorik yapıdaki klinik özellikleri

	Sayı	%
Erkek cinsiyet	44	88
Hipertansiyon	17	34
Diyabetes mellitus	9	18
Sigara	24	48
Aile öyküsü	11	22
Hiperlipidemi	8	16
Eski MI	6	12
N	50	100

Hasta grubunda ortalama yaş 56.3 ± 10.7 olarak tesbit edildi. Hastaların yatışından sonra ilk 24 saatte çalışılan lipid profili incelendiğinde LDL ve trigliserid düzeylerinde belirgin yükseklik yoktu. Hasta grubundaki ortalama kreatinin değeri 0.9, ortalama hemoglobin değeri 14.7, ortalama lökosit değeri ise 11806 olarak tesbit edildi. Bazal EKG'deki ST-segment elevasyonu ile 90. dakikadaki ST-segment elevasyonunun rezolüsyon yüzdesine bakıldı. ST-segment rezolüsyon yüzdesi ortalama olarak %62.2 idi. (ST-segment rezolüsyonu > %50). Hasta grubunu, göğüs ağrısı başlangıcından sonra t-pa başlangıç saatine göre incelendiğinde en erken 30. dakikada, en geç 9. saatte t-pa'ne başlandığı gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta grubu içinde sürekli yapıdaki klinik özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

	Ortalama \pm SS
Yaş	56.3 \pm 10.7
Glukoz-mg/dl	149.3 \pm 53.2
Hemoglobin- mg/dl	14.7 \pm 1.9
Hematokrit	43.6 \pm 5.5
Üre-mg/dl	38.3 \pm 10.8
Kreatinin-mg/dl	0.9 \pm 0.2
Lökosit- mg/dl	11806,0 \pm 3076.5
LDL-mg/dl	107.3 \pm 32.8
HDL-mg/dl	41.2 \pm 9.9
Trigliserid-mg/dl	171.1 \pm 138.4
ST-b	3.2 \pm 1.9
ST-90	1.3 \pm 1.1
ST-RES %	62.2 \pm 25,0
t-pabs	4.5 \pm 2.4

ST-b: Bazal EKG'deki max. ST-segment elevasyonu, ST-90: 90. dakikadaki max. ST-segment elevasyonu, ST-RES %: ST segment rezolüsyon yüzdesi, t-pabs: t-pa başlangıç saati

Hasta grubunun infarkt alanına göre dağılımı EKG ile incelendiğinde, en fazla anterior MI tanısının mevcut olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4: İnfarkt alanına göre dağılım

İnfarkt Alanı	Sayı	%
Anteroseptal	4	8
Anterior	19	38
İnferolateral	2	4
İnferoposterior	7	14
İnferior-sağ	3	6
İnferior	3	6
İnferoposterolateral	4	8
İnferoposterior-sağ	6	12
Lateral	1	2
Posterolateral	1	2
N	50	100

Hasta grubunun İİA göz önüne alınarak dağılımı incelendiğinde, LAD en fazla İİA olarak tesbit edildi. İkinci sıklıkta RCA'nın olduğu tesbit edildi (Tablo 5).

Tablo 5: İnfarkt ilişkili artere göre dağılım

İnfarkt İlişkili Arter	Sayı	%
Cx	8	16
D	1	2
LAD	23	46
RCA	18	36
N	50	100

Cx: Circumflex arter, D: Diagonal arter, LAD: Sol ön inen arter, RCA: Sağ koroner arter

Hasta grubu, klinikte reperfüzyon göstergesi olarak kullanılan ST-segment rezolüsyonu yüzdesine göre incelendiğinde, bazal ve 90. dakikadaki ST-segment elevasyonu karşılaştırıldığında %50 ve üzeri ST-segment rezolüsyonu gözlenenlerin belirgin olarak fazla olduğu gözlemlendi (Tablo:6).

Tablo 6: Hasta grubunun ST-segment rezolüsyon yüzdesine göre dağılımı

ST-segment rezolüsyonu	Sayı	%
<%50 azalma	11	22
%50 ve üzeri azalma	39	78
Total	50	100

Troponin, kütle CK-MB ve K-SYABP'nin 0, 4, 10 ve 16. saat periyotlarındaki ortanca ve ortalama değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Enzim ölçümlerine ait tanımlayıcı değerler

Enzim ölçümleri (saat)	Ortalama±SS	Ortanca Değer	Kuartil arası değişim 25 th - 75 th
TROPONİN(ng/ml)			
0	1.81 ± 5.55	0.14	0.06 - 0.56
4	62.01 ± 161.80	6.40	0.70 - 39.00
10	61.72 ± 98.45	19.50	6.84 - 82.05
16	46.33 ± 57.02	22.35	7.98 - 78.25
CK-MB(U/L)			
0	19.81 ± 32.16	7.10	3.35 - 16.60
4	147.60 ± 160.80	92.00	21.75 - 235.75
10	269.76 ± 283.18	221.00	113.00 - 315.75
16	232.96 ± 238.24	162.00	85.25 - 302.25
K-SYABP(ng/ml)			
0	43.4±37.2	27.0	7.8 - 81.8
4	66.5±34.3	74.0	28.5 - 100.0
10	43.4±33.6	35.0	11.5 - 68.5
16	21.3±17.8	12.5	7.0 - 35.0

K-SYABP:Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein, CK-MB: Kreatin Kinaz MB izomeri

Kardiyak enzimlerin pik yaptıkları saatlere göre dağılımları Tablo 8’de verilmiştir. Kardiyak enzimler pik yapma zamanlarına göre karşılaştırıldıklarında troponin ve CK-MB arasında belirgin fark olmadığı ($p>0.05$), K-SYABP ile troponin ve CK-MB arasında ise belirgin fark olduğu tesbit edilmiştir ($p<0.001$). Troponinin 10 ve 16.saatlerde, CK-MB’nin 10. saatte, K-SYABP’nin ise 4. saatte pik değerine ulaştığı tesbit edilmiştir.

Tablo 8: Belirlenen saatlerde pik yapan kişi sayısı ve yüzdeleri

Saat	TROPONİN		CK-MB		K-SYABP	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0	1	2	1	2	16	32
4	7	14	9	18	29	58
10	21	42	27	54	5	10
16	21	42	13	26	0	0
N	50	100	50	100	50	100

K-SYABP:Kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein, CK-MB: Kreatin Kinaz MB izomeri

Tablo 9’da ST-segment rezolüsyonu ile reperfüzyon aritmisi karşılaştırılmıştır.

Tablo 9: ST-segment rezolüsyonu ile reperfüzyon aritmisinin karşılaştırılması

RA grubu	ST rezolüsyon grubu		Total
	%50 ve üzeri azalma olanlar	<%50 azalma olanlar	
RA görülenler	17	3	20
RA görülmeyenler	22	8	30
Total	39	11	50

RA:Reperfüzyon aritmisi

Reperfüzyon aritmisi grubunda 20/50 kişi reperfüzyon için doğru tahmin verirken, %50 ve üzeri ST-segment rezolüsyonu gösteren 39/50 kişi reperfüzyon için doğru tahmin vermiştir. Reperfüzyon aritmisi ile birlikte %50 ve üzeri ST-segment rezolüsyonu görülenler ise 17/50'dir. Reperfüzyon aritmisi ve %50 ve üzeri ST-segment rezolüsyonu kriterlerinin, doğru reperfüzyon tahmini için aralarında uyum olmadığı tesbit edildi.

5. TARTIŞMA

Akut STEMI tanısı ile trombolitik tedavi uygulanan hastalarda koroner reperfüzyonun klinik olarak değerlendirilmesi, sonucun tedavi stratejisini değiştirmesi açısından büyük önem taşır. Nitekim koroner reperfüzyonun sağlanmadığı düşünülen hastalar kurtarıcı PKG'e ihtiyaç duyarlar. Hastanın göğüs ağrısının geçmesi, 90. dakikadaki ST segment elevasyonunun bazal EKG'ye göre %50 azalması ve reperfüzyon aritmilerinin gözlenmesi reperfüzyon göstergeleri olarak kullanılabilir ancak, bunların özgüllük ve duyarlılıkları sınırlıdır (2, 88).

İnferior MI'lü hastalarda akut koroner reperfüzyon sonrası, genelde hipotansiyonun da eşlik ettiği geçici sinüs bradikardisi görülür. Koroner kan akımının ani artışı ile birlikte görülen hipotansiyon ve sinüs bradikardisi "Bezold Jarich" refleksi aktivasyonu sonucu meydana gelir. Prematür ventriküler kontraksiyonlar, akselere idyoventriküler ritm ve süreksiz ventriküler taşikardi gibi ritm bozuklukları da başarılı koroner reperfüzyon sonrası sıkça görülür. Ancak, bu ritm bozuklukları başarısız koroner reperfüzyon sonrası da görüldüklerinden başarılı koroner reperfüzyon göstergesi olarak özgüllükleri sınırlıdır (99).

Başarılı koroner reperfüzyon sonrası ST-segment elevasyonunun normalizasyonu, patent İİA için güçlü bir göstergedir. Başarılı primer PKG sonrası ST-segment rezolüsyonunun gözlenmemesi; infarkt alanında mikrovasküler hasarın, dolayısı ile LV disfonksiyonu ve mortalite açısından yüksek riskin göstergesidir. ST-segment rezolüsyonu ile birlikte kardiyak belirteçlerin kombinasyonu, erken dönemde güçlü bir başarılı koroner reperfüzyon göstergesidir (99).

Yapılan çalışmalarda CK-MB, troponin ve miyoglobinin trombolitik tedavi sonrası erken pik yapmasının başarılı reperfüzyon göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (100).

Miyoglobin, kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (17,8kDa). AMI'de duyarlı fakat özgül olmayan bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Miyokarddan hızla salınır ve böbreklerden hızla atılır (101). Hızlı kinetiği nedeniyle miyoglobin akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir (ortalama 1-4 saat). Bu nedenle, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından önemlidir. Serumda bulunma süresi 12-18 saat kadardır.

Miyoglobinin; özgüllüğü olmadığı için pozitif prediktif değerinden ziyade, negatif prediktif değeri açısından önem taşır. 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir (102). Bu, hızlı triyajın gerekli olduğu durumlarda önemli olabilir.

Miyoglobinin; düşük molekül ağırlığı, sitozolik lokalizasyonu ve hızlı ölçüm yapılabilmesi nedeni ile daha erken bir reperfüzyon göstergesi olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda CK-MB ve troponine göre daha erken bir reperfüzyon göstergesi olduğu gösterilmiştir (102).

K-SYABP, miyoglobin gibi küçük bir sitoplazmik moleküldür (15Kda). Miyoglobine benzer bir salınım paterni vardır ancak; miyoglobine göre iskelet kasında daha az, kalp kasında daha çok oranda bulunur (102). Dolayısı ile miyokardiyal nekroza bağlı özgüllük ve duyarlılığı daha yüksektir. Bu özellikleri nedeni ile başarılı ve erken koroner reperfüzyon göstergesi olarak kullanılmasını amaçlayan çalışmalar devam etmektedir.

Biz çalışmamızda; akut STEMI tanısı ile trombolitik tedavi uygulanan ve sonrasında yapılan KAG'de TIMI II-III akım saptanan hastalarda trombolitik tedavi başlangıcında ve sonrasında 4, 10, 16. saatlerde eş zamanlı olarak çalıştığımız kütle CK-MB, troponin ve K-SYABP değerlerini istatistiksel olarak incelediğimizde, troponinin 10 ve 16. saatlerde, CK-MB'nin 10. saatte, K-SYABP'nin ise 4. saatte pik değerlerine ulaştıklarını tesbit ettik. Bu sonuçlara göre K-SYABP'nin reperfüzyon için en erken biyokimyasal gösterge olduğunu tesbit ettik.

Antman ve ark.'nın K-SYABP ve miyoglobin ile başarılı koroner reperfüzyonu göstermeyi amaçladıkları çalışmalarında, akut STEMI tanısı ile trombolitik tedavi uygulanan 58 kişide trombolitik tedavi öncesinde ve sonrasında 60, 90 ve 180. dakikalarda K-SYABP ve miyoglobin çalışılmıştır. Trombolitik tedavi sonrası 90. dakikada bütün hastalara KAG yapılmıştır. Trombolitik tedavi sonrası 60. dakikada ortalama K-SYABP ve miyoglobin değerleri intakt İİA'e sahip olan hasta grubunda, oklüde İİA'e sahip olan hasta grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. K-SYABP'nin 90. dakikada pik yaptığı gösterilmiştir. ROC eğri analizinde 60 ve 90 dak./bazal miyoglobin oranı; aynı sürelerde ölçülen K-SYABP oranından yüksek bulunmuştur (103).

60. dakika/bazal K-SYABP/oranının>8 olmasının, intakt İİA için duyarlılığının %55, özgüllüğünün %78, pozitif prediktif değerinin %85, negatif prediktif değerinin ise %44 olduğu tesbit edilmiştir. 60. dakika./bazal miyoglobine oranının>4 olmasının ise; intakt İİA için duyarlılığının %60, özgüllüğünün %83, pozitif prediktif değerinin %89 ve negatif prediktif değerinin %48 olduğu tesbit edilmiştir. Sonuç olarak, başarılı koroner reperfüzyonun trombolitik tedaviden 60 dakika sonra K-SYABP ve miyoglobine ile değerlendirilebileceği gösterilmiştir (103).

Antman ve ark., 60. dakikadaki K-SYABP oranının miyoglobine göre daha yüksek olmasını, K-SYABP'nin daha küçük bir molekül olması ve kardiyak özgüllüğünün daha yüksek olmasına bağlanmıştır. ROC eğri analizi sonuçlarına göre intakt İİA için duyarlılık ve özgüllüğünün miyoglobine göre daha düşük olması, başarısız reperfüzyon grubundaki K-SYABP değerlerinin büyük farklılıklar göstermesi ve dolayısı ile intakt İİA grubu ile oklüde İİA grubundaki değerlerin çatışmasına bağlanmıştır. Ayrıca, koroner reperfüzyonun dinamik bir süreç olması dolayısı ile trombolitik tedaviden sonra erken dönemde geçici reoklüzyon epizodlarının olası olması ve bu çalışmada 90. dakikada KAG ile reperfüzyon değerlendirildiğinden 90. dakikadan sonraki reperfüzyonun gösterilememiş olması ve K-SYABP'deki yükselmenin yanlış pozitiflik olarak değerlendirilebileceği gerekçeleri çalışmanın kısıtlılığı olarak gösterilmiştir (103).

Biz çalışmamızda, trombolitik tedavi başlangıcından sonra en erken 4. saatte K-SYABP çalıştık. Daha erken dönemde ve daha sık aralıklarda K-SYABP çalışarak daha erken dönemde pik yapıp yapmadığını gösterebilirdik. Yine çalışmamızda, Antman ve ark'dan daha geç dönemde KAG ile reperfüzyonu değerlendirerek erken dönemlerdeki geçici koroner reoklüzyonu ekarte etmiş olduk. Çalışmamıza kontrol grubu (TIMI 0-I akım) dahil etmediğimizden K-SYABP'nin özgüllük ve duyarlılığını değerlendiremedik.

Ishii ve ark; başarılı koroner reperfüzyonu K-SYABP ile göstermeyi amaçladıkları çalışmalarında, akut STEMI tanısı alan 45 hastaya intrakoroner trombolitik veya PKG uygulamışlardır. 60 dakika boyunca her 5 dakikada bir yapılan KAG ile koroner reperfüzyon değerlendirilmiştir. 60. dakika sonunda TIMI 2-3 akım başarılı reperfüzyon olarak değerlendirilmiştir(104). Reperfüzyon tedavisi başlangıcından önce ve sonrasında 15, 30 ve 60. dakikalarda plazmada K-SYABP

ve miyoglobin çalışılmıştır. Reperfüze olan grupta reperfüzyondan önce ve sonrasında 15, 30 ve 60. dakikalarda tekrar K-SYABP ve miyoglobin çalışılmış, reperfüzyon sonrası K-SYABP'nin hızla yükseldiği görülmüştür. K-SYABP oranının (reperfüzyon sonrası /tedavi başlangıcından 60 dakika sonra) >1.8 olması; reperfüzyon sonrası 15. dakikada %93, 30. dakikada %98, 60. dakikada %100 reperfüzyon göstergesi olarak bildirilmiştir. Reperfüzyonun 60. dakikasından sonra K-SYABP oranının >1.8 olmasının reperfüzyon göstergesi olarak kullanılmayacağı, akut MI'nün doğal gelişimi sonucu K-SYABP'nin yükselebileceği belirtilmiştir (104).

Biz çalışmamızda; kardiyak belirteçlerinin pik yaptığı saat ile eş zamanlı KAG yapmadığımızdan, koroner reperfüzyonun kesin zamanını ve kardiyak belirteçlerin pik zamanı ile korelasyonunu gösteremedik.

Ishii ve ark. aynı çalışmada; intermitten koroner oklüzyon, tedavi öncesi spontan reperfüzyon, başarılı reperfüzyon sonrası erken reoklüzyon veya no-reflow fenomeninin intramiyokardiyal proteinlerin salınım profillerinde değişikliğe yol açabileceğini ve bu gibi durumlarda sağlıklı değerlendirme yapılamayabileceğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde, zengin kollateral dolaşımın mevcut olmasının reperfüzyon statüsünü belirlemede zorluğa neden olabileceği belirtilmiştir (104). Çalışmamızda trombolitik tedavi ile eş zamanlı KAG yapmadığımızdan, yukarıda bahsedilen olası durumların ekartasyonu yapılamamıştır.

Glatz ve ark.; akut STEMI tanısı ile trombolitik tedavi uygulanan 115 hastada, akut klinik değerlendirmede veya retrospektif olarak K-SYABP'nin başarılı koroner reperfüzyonu persistan oklüzyondan ayırmada kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Trombolitik tedaviden 1 saat sonra K-SYABP'deki yükselme; 1-3 saat sonraki yükselme ve çeşitli klinik değişkenler değerlendirilmiş, karşılaştırma miyoglobin ve CK-MB ile yapılmıştır. İnfarktın sonra kardiyak belirteçlerdeki yükselme infarkt alanına da bağlı olduğundan infarkt alanı da değerlendirilmiştir. İnfarkt alanı bazal EKG'deki ST-segment elevasyonu toplamı ve MI'dan 72 saat sonra çalışılan alfa-hidroksibutirat dehidrogenaz ile değerlendirilmiştir (105).

Trombolitik tedavi öncesi çalışılan CK-MB, K-SYABP ve miyoglobin değerlerinin, farklı TIMI skor gruplarına göre değişiklik göstermediği saptanmıştır (105). Trombolitik tedaviden 1 saat sonraki K-SYABP, miyoglobin ve CK-MB

değerleri TIMI II-III akım grubunda TIMI 0-I akım grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Ancak TIMI-II ile TIMI-III grupları arasında belirgin fark saptanmamıştır. TIMI II-III akımı TIMI 0-I akımdan ayırmada K-SYABP'deki 1. saatteki yükselme hızına, 1-3 saatteki yükselme, hasta karakteristikleri (tedavideki gecikme, infarkt lokalizasyonu) ve bazal EKG'deki ST-segment elevasyonu toplamı ile değerlendirilen infarkt alanının ek katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak alfa-hidroksibutirat dehidrogenaz ile hesaplanan infarkt alanının, reperfüze grubu reperfüze olmayan gruptan ayırmada K-SYABP'nin 1. saatteki yükselme hızı ile değerlendirmeye ek katkı sağladığı gösterilmiştir (105).

Glatz ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın sonuçları şu şekilde yorumlanmıştır: Nekroz alanı küçükse; kardiyak enzimlerdeki 1. saatteki yükselme hızı düşük olabilir ve geniş infarkt alanına sahip reperfüze olmayan grupla, küçük infarkt alanına sahip reperfüze olan grup değerleri çakışabilir. Bu karışıklığın engellenmesi için kardiyak belirteçlerdeki yükselme hızı, enzimatik yolla hesaplanan (alfa-hidroksibutirat dehidrogenaz) infarkt alanı ile kombine edilebilir. Ancak; alfa-hidroksibutirat dehidrogenaz'ın kümülatif salınımı 72. saatte değerlendirildiğinden akut dönemde klinik faydası yoktur (105). Sonuç olarak Glatz ve ark.; K-SYABP ve miyoglobinin TIMI II-III akımı TIMI 0-I akımdan ayırmada CK-MB'den daha iyi olduğunu, ancak akut dönemde K-SYABP'nin 1. saatteki yükselme hızının yeterli reperfüzyon göstergesi olmadığını saptanmışlardır. K-SYABP ve miyoglobinin başarılı reperfüzyon için pozitif prediktif değerleri %87 ve %88 olarak tesbit edilmiştir. Ancak negatif prediktif değerler genel olarak %70'in altında saptanmıştır (K-SYABP için %44, miyoglobin için %42, CK-MB için %34) (105).

Glatz ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada, bazal EKG'deki ST segment elevasyonu toplamı ile 72. saatteki alfa-hidroksibutirat dehidrogenaz salınımı arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (105). Williams ve ark., da benzer olarak, bazal EKG'deki ST-segment elevasyonu toplamı ile enzimatik yolla hesaplanan infarkt alanı arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Yani; bazal EKG'deki ST-segment elevasyonu toplamının infarkt alanını saptama ve kardiyak belirteç değerleri ile kombine edilerek başarılı reperfüzyonu değerlendirmede yeri olmadığını savunmuşlardır (106).

Biz de çalışmamızda; Glatz ve ark. ve Williams ve ark.'nın EKG'deki ST-segment elevasyonu toplamı ile nekroz alanı arasında bir ilişki olmadığının saptadıkları çalışmalarını gözleterek, EKG'deki ST-segment toplamı ile kardiyak belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmadık.

Özdemir ve ark. akut STEMI tanısı alan 24 hastada, başarılı primer PKG sonrası K-SYABP ve miyogloblin salınım kinetiklerini incelemişlerdir. Primer PKG sonrası TIMI II-III akımın elde edilmesi başarılı reperfüzyon olarak kabul edilmiştir. Reperfüzyon sonrası 0, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda K-SYABP ve miyogloblin değerlerine bakılmıştır. Hastaların %50'sinde işlem sırasında, %33'ünde reperfüzyon sonrası ilk 30 dakika da , %17'sinde 30 dakikadan sonra göğüs ağrısının geçtiği gözlenmiştir. Hastaların %17'sinde reperfüzyon aritmi, %88'inde ST-segment rezolüsyonu gözlenmiştir (107).

Başarılı reperfüzyon sonrası K-SYABP'nin 90. dakika da, miyogloblinin 30. dakikada pik yaptığı gösterilmiştir. K-SYABP ve miyogloblin oranlarında en çok ilk 15 dakikada yükselme olduğu gösterilmiştir (107).

Hastalar düzeltilmiş akım hızlarına göre (CTFC)>21 ve <21 olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Her iki grup arasında K-SYABP ve miyogloblin oranlarında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak, CTFC<21 olan grupta K-SYABP ve miyogloblin değerleri daha yüksek bulunmuştur. Daha geniş hasta grubu ile yapılabilecek bir çalışmada TIMI-II akımın TIMI-III akımdan K-SYABP ile ayırdedilebileceği öngörülmüştür (107).

Çalışmamızda ve genel olarak bundan önce yapılan çalışmalarda TIMI II-III akım başarılı reperfüzyon göstergesi olarak kabul edildi. Oysa, Anderson ve ark. TIMI-III akımın TIMI-II akıma göre daha iyi bir prognoz göstergesi olduğunu göstermişlerdir (108). Dolayısıyla, başarılı reperfüzyon göstergesi TIMI-III akımın sağlanması olarak değerlendirilebilirdi. Ancak; TIMI-II akımın rezidüel stenoz ve trombozdan çok, yaygın doku hasarı ve artmış mikrovasküler rezistans ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve TIMI-II akımın sağlanması durumunda kurtarıcı PKG'e ihtiyaç duyulmamaktadır (109). Bu nedenle TIMI II-III akımın sağlanması başarılı reperfüzyon göstergesi olarak kabul edilebilir. Nitekim Apple ve ark. yaptığı çalışmada TIMI-II akımın kardiyak belirteçler kullanılarak TIMI-III akımdan ayırt edilemeyeceğini göstermişlerdir (110).

Yapılan çalışmaların sonunda başarılı koroner reperfüzyonun sadece kardiyak belirteçler ile değil; diğere reperfüzyon göstergeleri olan hastanın göğüs ağrısının geçmesi, ST-segment rezolüsyonun ve reperfüzyon aritmilerinin olup olmamasının kardiyak belirteçlerin piki ile kombine şekilde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (111).

K-SYABP'nin reperfüzyon göstergesi olarak kullanılmasında bazı kısıtlılıklar vardır. K-SYABP renal yolla hızla dolaşımdan temizlendiğinden, kronik böbrek yetmezliğine (KBY) sahip hastalarda K-SYABP ile reperfüzyonu değerlendirmek yanlış sonuçlara neden olacaktır.

K-SYABP çizgili kaslarda kalp kasına oranla daha az oranda bulunur (%10-30'u kadar). Ancak yine de iskelet kası hasarı olan hastalarda başarılı reperfüzyonu değerlendirmek için daha sık aralıklar ile K-SYABP çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Collins J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodriguez E, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction. Prospective Registry of Acute Ischemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21:1450-7.
- 2- Kircher BJ, Topol EJ, O'Neill WW, et al. Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1987;59:513-515.
- 3- Kltrsoy H, Primer ve sekonder korunma, 2001:2-3.
- 4-TEKHARF alışması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006, 34:149-153.
- 5- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Coronary artery disease progression and acute coronary syndromes: *N Eng J Med* 1992;326:242-50.
- 6- Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis:evolving concepts. *Circulation* 1990;82:Suppl II:1147-59.
- 7- Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219-22.
- 8- Eliot A, Eric B, Lee G et al. ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction; *Circulation* 2004; 100:558-636.
- 9- Kristian T, Joseph S, Alpert JS, et al: Universal Definition of myocardial infarction – a global consensus document of The Joint ESC/ACC/AHA Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28, 2525-2538.
- 10- Valentin F, Wayne A, Robert O: Hurst' s *The Heart*:2002; 1131-1132.
- 11- De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
- 12- Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:774-778.

- 13- Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-858.
- 14- Fayad ZA, Fuster V, Clinical imaging of the high risk of vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res* 2001;89:847-858.
- 15- Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002;87:107-112.
- 16- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- 17- Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implication for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-778.
- 18- Ambrose JA, Hjemdahl -Monsen CE, Borrico S, Gorlin R, Fuster V, Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:244-247.
- 19- Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-3097.
- 20- Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633-644.
- 21- Topol EJ, Van de Verf FJ. Acute myocardial infarction: Early diagnosis and management. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins, 2002;385-419.
- 22- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
- 23- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250

- 24- Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:114E-120E.
- 25- Valentin F, Wayne A, Robert O: Hurst' s *The Heart*:2002; 1275-1276
- 26- Topol EJ, Van de FJ. Acute myocardial infarction: Early diagnosis and management. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins, 2002;385-419
- 27- Topol G, *Manual of Cardiovascular Medicine*; 2004:12
- 28- Newby LK, Gibler B, Chritzenson RH, Serum markers for diagnosis and risk stratification in Acute Coronary Syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 1999:147-71.
- 29- Perryman MB, Kerner SA, Bohlmeyer TJ, et al. Isolation and sequence analysis of a fulllength c DNA for human M creatine kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;140:981.
- 30- Villareal-Levy G, Ma TS, Kerner SA, et al. Human creatine kinase: Isolation and sequence analysis of cDNA clones for the B subunit, development of subunit specific probes and determination of gene copy number. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;144:1116.
- 31- Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *Int J Cardiol* 1983;2: 479-92.
- 32- Spadaro JJ, Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, et al. Paucity of subtle myocardial injury after angioplasty delineated with CK-MB *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12:230-4.
- 33- Harrington RA, Lincoff AM, et al. CAVEAT Study. *JACC* 1995; 25: 1693-9.
- 34- Garabedian HD, Gold HK, Yasuda, et al. Detection of coronary artery reperfusion with CK-MB determinations during thrombolytic therapy:correlation with acute angiography. *JACC* 1988;11:729-34.
- 35- Apple FS. Creatin kinase isoforms and myoglobin. Early detection of myocardial infarction and reperfusion. *Coroner Artery Disease*1999;10:75-9.

- 36- Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43:2047-51.
- 37- Adams JE III, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994;40:1291-5.
- 38- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr:National Academy of Clinical Biochemistry Standarts for the use of cardiac markers in coronary artery disease *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
- 39- Fleming SM, O' byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM: False positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol* 2000;89:1212-5.
- 40- Jeffery L, Eliot A, Donald E et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unsatisfiable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction; *Circulation* 2007;116:e148-e304
- 41- Jaffe AS, RavkildeJ, Roberts R, et al.: It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20.
- 42- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
- 43- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: A report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
- 44- Storrow AB, Gibler BW. Chest pain centers: Diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000;35:449-61.

- 45- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relationship between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.
- 46- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Eng J Med* 1996;335:1333-41.
- 47- Glatz JFC, Van Bilsen M, Paulussen RJA, et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148-52.
- 48- Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, et al. Serum and urinary human heart fatty acid binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991;24:195-201.
- 49- Kleine AH, Glatz JFC, Van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992;116:155-162.
- 50- Knowlton AA, Burrier RE, Brecher P. Rabbit heart fatty acid-binding protein. Isolation, characterization, and application of a monoclonal antibody. *Circ Res* 1989;165:981-8.
- 51- Tsuji R, Tanaka T, Sohmiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993;41:209-17.
- 52- Van der Lee KAJM, Vork MM, De Vries JE, et al. Long-chain fatty acid-induced changes in gene expression in neonatal cardiac myocytes. *J Lipid Res* 2000;41:41-7.
- 53- Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2323-8.
- 54- Glatz JFC, Van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins. Their function and physiological significance. *Prog. Lipid Res* 1996;35:243-82.
- 55- Glatz JFC, Storch J. Unravelling the significance of cellular fatty acid-binding proteins. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:267-74.

- 56- Panteghini M, Bonora R, Pagani F, et al. Heart fatty acid-binding protein in comparison with myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43:S 157 (abstract).
- 57- Banaszak L, Winter N, Xu Z, et al. Lipid binding proteins: a family of fatty acid and retinoid transport proteins. *Adv Protein Chem* 1994;45:89-151.
- 58- Young AC, Scapin G, Kromminga A, et al. Structural studies on human muscle fatty acid binding protein at 1.4 Å resolution: binding interactions with three C 18 fatty acids. *Structure* 1994;2:523-34.
- 59- Storch J, Thumser EA. The fatty acid transport function of fatty-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:28-44.
- 60- Schreiber A, Specht B, Pelsers MMAL, et al. Recombinant human heart-type fatty acid binding protein as standard in immunochemical assays. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:283-8.
- 61- Kragten JA, Van Nieuwenhoven FA, Van Dieijen-Visser MP, et al. Distribution of myoglobin and fatty acid-binding protein in human cardiac autopsies. *Clin Chem* 1996;42:337-8.
- 62- Yoshimoto K, Tanaka T, Somiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 1995;10:304-9.
- 63- Van Breda E, Keizer HA, Vork MM, et al. Modulation of fatty acid-binding protein content of rat heart and skeletal muscle by endurance training and testosterone treatment. *Eur J Physiol* 1992;421:274-9.
- 64- Glatz JFC, Van Breda, Keizer HA, et al. Rat heart fatty acid-binding protein content is increased in experimental diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:639-46.
- 65- Vork MM, Trigault N, Snoeckx LHEH, Glatz JFC, Van der Vusse GJ. Heterogeneous distribution of fatty acid-binding protein in the hearts of Wistar Kyoto and Spontaneously Hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1992;24:317-21. 1995;10:304-9.

- 66- Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of whole blood rapid panel test for H-FABP in patients with acute chest pain: comparison with troponin-T and myoglobin tests. *Am J. Med.*:2003;115:185-190
- 67- Sohmiya K, Tonako T, Tsuj R, et al. Plasma and urinary H-FABP in coronary occlusion and reperfusion induced myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:1413-1426.
- 68- Abe S, Okino H, Lee S, et al. H-FABP A sensitive and specific marker of coronary reperfusion. *Circulation*: 1991; 84:11-291.
- 69- Michelle O' Donoghue, James A, David A. Prognostic utility of H-FABP in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*: 2000; 114: 550-557.
- 70- Feigenbaum's Echocardiography: 2005; 450-457.
- 71- Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, et al. Assessment of myocardial viability with Tc-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery: correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997;96:2892-2898.
- 72- Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979;43:1159-1166.
- 73- Gosalia A, Haramati DM, Sheth MP, et al. CT detection of acute myocardial infarction. *Am J Roentgenol* 2004;182:1563-1566.
- 74- Brian P. Griffin, Eric J. Topol. *Cardiovascular Medicine*; 2004; 65-66.
- 75- Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361:847-858.
- 76- Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation* 2004;109:1806-1808.
- 77- Sidney C, Smith J, Mortan C et al. ACC/AHA 2005 PCI Guidelines. *Circulation* 2006, 113:156-175.

- 78- Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy; a propensity analysis. *JAMA* 2003; 290:1891-1898.
- 79- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- 80- Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. *Circulation* 2003;107:2533-2537.
- 81- Boersma E, Mass AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-775.
- 82- Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late mortality survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1312-1319.
- 83- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
- 84- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: data from the CAPTIM randomised clinical trial: *Circulation* 2003;108:2851-2856.
- 85- Wu AH, Parsons L, Every NR, et al. For the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1389-1394.
- 86- Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction from the Cooperative Cardiovascular Project *Stroke* 2000;31:1802-1811.

- 87- Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-826.
- 88- Califf RM, O'Neill W, Stack RS, et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988;108:658-662.
- 89- Garabedian HD, Gold HK, Yasuda T, et al. Detection of coronary artery reperfusion with creatine kinase-MB determinations during thrombolytic therapy: correlation with acute angiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:729-734.
- 90- Zabel M, Hohnloser SH, Köster W, et al. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin and troponin-T time activity curves for early assessment of coronary artery intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993;87:1542-1550.
- 91- Glatz JCF, Kleine AH, Van Neiuwenhoven FA, et al. Fatty-acid binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Br Heart J* 1994;71:135-140.
- 92- Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, editor, *Heart Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1997:1207-1262.
- 93- Topol EJ. Thrombolytic intervention. In: Topol EJ, editor, *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1999:78-109.
- 94- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-1622.
- 95- Wall TC, Califf RM, Blkaenship J and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction research group. Results of TAMI-9 trial. *Circulation* 1994;90:114-120.
- 96- Weaver WD, Cerqueria M, Hallstrom AP and the MITI Project group: Early treatment with thrombolytic therapy. *JAMA* 1993;270:1211-1216.

- 97- National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-2497.
- 98- Lans R, Ebenhard S, Malgorzata B. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, European Heart Journal (2007) 28,88-136.
- 99- E. Braunwald, Braunwald' s Heart Disease sf:1242-1243
- 100- Ellis AK, Little T, O' Neill WW, et al. Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. Am J Cardiol 1987; 59: 513-15.
- 101- Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. In:Gersh, Rahimtoola eds. Acute myocardial infarction, 2 nd ed. New York: Chapman, Hall;1996:136-62.
- 102- Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation 1999;99:1671-7.
- 103- Elliott M. Antman, David A, Stephanie A. Coulter. Heart – Type Fatty Acid Binding Protein as a marker of reperfusion after trombolytic therapy, Clinica Chimica Acta 298, 2000, 85-97.
- 104- Junnichi Ishii, Youichi Nagamura, Masanori Nomura; Early detection of successful coronary reperfusion based on serum concentration of human heart-type cytoplasmic fatty acid- binding protein: Clinica Chimica Acta 262, 1997; 13-27
- 105- M J M de Groot, A M M Muijtjens, J F C Glatz et al. Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentartions in plasma; Heart 2001, 85: 278-285.
- 106- Williams JL, Williams RJ, Williams GM et al. Signifiante of initial ST segment elevation and depression for the management of trombolytic therapy in acute myocardial infarction. Circulation 1990; 82:1147-58.

107- L- Özdemir M, Çengel A, Sancak B et al. Heart fatty acid binding protein and myoglobin after reperfusion of acute myocardial infarction; *Acta Cardiol* 2007;62 (5):473-78.

108 - Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC et al. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic and electrographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation* 1993; 87:1829-39

109- Ito H, Okamura A, Isakura K et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1993-9.

110- Apple FS. Biochemical markers of thrombolytic success. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59 (suppl 230) 60-6.

111- Braunwald E, Milenko J, Antmann E et al. Myoglobin, Creatine- Kinase-MB nad Cardiac Troponin-I 60 –Minute ratios predict infarct –related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction. *JACC* Vol. 34, No:3, 1999:739-47.

Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Trombolitik ile tedavi edilen STEMI (ST elevasyonlu miyokard infarktüsü) da kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein ile reperfüzyonun ilişkisi.” dir.

Bu araştırmanın amacı, STEMI tanısı almış, trombolitik tedavisi verilen ve sonrasında koroner anjiyografi yapılan hastalarda kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein piki ile reperfüzyonun ilişkisini saptamaktır. Bu çalışmada size onayınız ile yapılan rutin, çalışma olmasa da yapılacak olan işlemler dışında ek işlem yapılmayacaktır.

Bu çalışmada sizin için risk taşımamaktadır. Bilgileriniz bilimsel bir çalışma için kullanılacaktır

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve çalışma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri,

yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 2: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

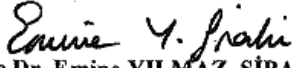
TOPLANTI TARİHİ : 19.06.2008
TOPLANTI NO : 2008/09

KARARLAR :

4- Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığının "Trombolitik İle Tedavi Edilen ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Kalp Tipi Serbest Yağ Asidi Bağlayıcı Protein İle Reperfüzyonun İlişkisi " konulu başvurusunun Etik kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR


Doç.Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ
Hastane Etik Kurulu Başkanı