

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SIYAMI ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



ST ELEVASYONLU(YÜKSELMELİ) MİYOKARD
İNFARKTÜSÜ İLE HASTANEYE BAŞVURAN
HASTALARIN, BAŞVURU NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANI DEĞERİ İLE KONTRAST MADDE İLİŞKİLİ
NEFROPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. VEYSEL OZAN TANIK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MEHMET EREN

İSTANBUL – 2016

TEŞEKKÜR

Türkiye’de Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisinin kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, merhum Prof. Dr. Siyami Ersek Hocamızı saygıyla anıyorum.

Sayın Hastane yöneticimiz Doç. Dr. Mehmet Eren’e,

Başhekim yardımcımız Doç. Dr.Murat Uğur’a

Tez’imin kontrolünde ve düzenlenmesinde ilgi, bilgi ve sabrını esirgemeyen Sayın Doç. Dr.Gökhan Ertaş’a

Tez çalışmalarımda ve ihtisasım boyunca bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yardımcım olan Dr. Yalçın Velibey e

Özellikle tezimin istatistik kısmında hem bilgi hem de zamanını esirgemeyen Dr.Mehmet Bozbay’a

Aynı şekilde beraber çalıştığım kardiyoloji klinik şefleri Doç. Dr. Kemal Yeşilçimen, Doç. Dr. Osman Bolca, Doç. Dr. Kadir Gürkan, Doç.Dr. Neşe Çam’a,

Kardiyoloji eğitmenlerimiz Doç. Dr.Sait Terzi, Doç. Dr.Ahmet Taha Alper, Doç. Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Dr. Hasan Sunay, Dr. Recep Öztürk, Doç.Dr. Barış Güngör, Doç.Dr. Nazmiye Özbilgin, Doç. Dr. Ayşe Emre, Doç. Dr.Şükrü Aksoy, Dr. Turgut Siber, Dr. Selçuk Yazıcı, Dr. Aysun Erdem, Dr.Tolga Sinan Güvenç , Dr. Baran Karataş , Dr. Yiğit Çanga ,Dr .Ahmet İlker Tekkeşin ,Dr.Ceyhan Türkkkan, Doç. Dr.Haldun Algöz, Dr.Ufuk Gürkan , Dr. Işıl Atasoy , Dr.Ufuk Sadık Ceylan, Dr. Altuğ Ösken e

Kalp Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Radyoloji Şef ve Şef Yardımcılarına, başasistan, uzman ve asistanlarına,

Aynı ekipte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr.Tolga Sinan Güvenç, Doç. Dr.Gökhan Ertaş, Doç. Dr.Ahmet Ekmekçi, Doç.Dr.Hatice Betül Erer, Dr. Dilaver Öz e

Tüm başasistan ve uzmanlarımız ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Eşkıdemlerim Dr. Recep Hacı ve Dr. Barış Şimşek’e

Tüm hastane hemşire, personel ve çalışanlarına, acil sekreterlerimize

Bugünlere gelmemi sağlayan Annem, Babam , Kız kardeşim ve her zaman destek olan tüm dostlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Veysel Ozan Tanık

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
GİRİŞ	1
1. AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ PATOLOJİSİ.....	3
2. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ	4
3. MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN EVRENSEL TANIMI.....	4
4. AKUT KORONER SENDROMLAR.....	6
4.1. UNSTABLE ANJİNA PEKTORİS (USAP)	7
4.2. ST YÜKSELMESİZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (NSTEMI)	8
4.3. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (STEMI).....	8
4.3.1. REPERFÜZYON TEDAVİSİ.....	10
4.3.2. BİRİNCİL (PRİMER) PERKÜTAN KORONER	12
5. KONTRAST İLİŞKİLİ NEFROPATİ	19
5.1. Patofizyoloji	20
5.2. Risk Faktörleri.....	20
5.3. Kontrast Maddeler.....	23
5.4. Kontrast Madde Nefropatisinin Engellenmesi	24
6. TEZİN AMACI.....	26
7. MATERYAL VE METOT	27
8. BULGULAR	30
9. TARTIŞMA	37
10. ÖZET	41
11. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR DİZİNİ

KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
NO	: Nitrik Oksit
LDL	: Low Density Lipoprotein
CRP	: C-Reactive Protein
LBBB	: Left Branch Bundle Block
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
KABG	: Koroner-Arter Bypass Greftleme
MI	: Myocard Infarction
PCI	: Percutaneous Coronary Intervention
EKG	: ElektroKardiyoGrafı
USAP	: UnStableAnginaPectoris
STEMI	: ST-Elevation Myocardial Infarction
NSTMI	: NonST-Elevation Myocardial Infarction
İTT	: İlk Tıbbi Temas
ATS	: Acil Tıbbi Sistem
ÇMS	: Çıplak Metal Stent
İSS	: İlaç Salınlımlı Stent
İATT	: İkili AntiTrombositer Tedavi
KM	: Kontrast Madde
KMN	: Kontrast Madde Nefropatisi
YOKM	: Yüksek ozmolaliteli KM
DOKM	: Düşük ozmolaliteli KM
İOKM	: İzo-ozmolal KM
NLR	: Nötrofil lnefosit oranı

GİRİŞ

Koroner Kalp Hastalıkları (KKH) epidemiktir. Dünya çapında ölümlerin %30 kadarı kardiyovasküler hastalıklardan olmaktadır ve bu kardiyovasküler hastalıkların yarısından fazlası ise koroner kalp hastalıklarından (KKH) oluşmaktadır. Geleceğe yönelik tahminler, gelişmekte olan ülkelerdeki yaşam stilinin bu sayıyı arttıracak yönündedir. Dünyada kardiyovasküler kalp hastalıklarından ölenlerin %80'ni gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (1).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir araştırmaya göre miyokard infarktüsü geçirmiş olan 7,2 milyon insan dahil olmak üzere toplam 13,7 milyon KKH olduğu tahmin edilmektedir (2). Otuz yaşından büyük insanlardan oluşan grupta 100.000 kişiden 213'ünde KKH olduğu düşünülmektedir. Hastalık kontrol ve önlem merkezleri, KKH ve komplikasyonlarının yok edilmesi durumunda Amerika'daki ortalama yaşam süresinin 7 yıl artabileceğini bildirmektedir.

Ülkemizde Koroner Kalp Hastalığı ile ilgili yürütülmekte olan en büyük çalışma TEKHARF çalışmasıdır. TEKHARF Çalışmasında 1990 kesit taramasında, insidansı (sıklığı) da 2004 yılına kadar geçen dikey işlemde araştırılmıştır. Ülkemizin tüm coğrafi bölgelerine ait 59 yerleşim biriminde oturan 3600'ü aşkın 20 yaşın üzerindeki erkek ve kadının rasgele yöntemle alınıp izlendiği bu tarama, toplam ve KKH mortalitesi ile yeni koroner olay prevalanslarını değerlendirmek amacıyla; daha sonra 1995, 1998, 2000, 2002 ve 2004 yazlarında tekrarlandı. 1990 yılındaki taramada sağlanan veriler ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası, 590.000 de hipertansif kalp hastası olmak üzere toplam 1.640.000 kalp hastası bulunduğu işaret etmişti. Prevalansı 40'lı yaşlardan itibaren hızla yükselen koroner kalp hastalığı bin kişi içinde 40-49 yaş grubunda 23 kişi, 50-59 yaş grubunda 81 kişi, 60-69 yaş grubunda 142 kişi, 70 yaş ve üzerinde 76 kişi olarak bildirilmektedir. 1990 yılından beri geçen sürede koroner kalp hastası sayısının 2.8 milyona yükseldiği ve artış oranının yıllık % 5-6 dolayında olduğu tahmin edilmektedir. Bu artış % 1,8 kadar nüfus artışı dışında, Türk nüfusunun yaşlanmaya başlaması ve -muhtemelen- KKH'nda yaş standardizasyonlu gerçek artış katkıda bulunmaktadır. Bu husustaki ipuçları aşağıda aktarılan bulgulardan elde edilebilir. 2000 yılında KKH prevalansı 2 milyon 80 bin olarak tahmin edilmişti ve bin kişi içerisinde 30- 39 yaş grubunda 7 kişi, 40-49 yaş grubunda 32 kişi, 50-59 yaş grubunda 113, 60-69 yaş grubunda 150, 70 yaş ve üzerinde 249 olarak bulunmuştu.

Anılan prevalans 30 yaş ve üzerindeki 1000 nüfusta 81 kişiye karşılık gelmekteydi. Bölgelere göre dağılım incelenince, Karadeniz ve Marmara bölgesinde binde 100 ve 94 ile en yüksek, Akdeniz bölgesinde binde 62 ile en düşük olarak tahmin edilmişti. KKH prevalansı 2003/04 takibinde 2 milyon 800 bin olarak tahmin edilmişti ve bin kişi içerisinde 33-39 yaş grubunda 11, 40-49 yaş grubunda 21, 50-59 yaş grubunda 115, 60-69 yaş grubunda 192, 70 yaş ve üzerinde 254 kişi olarak bulunmuştu. Anılan prevalans 33 yaş ve üzerindeki nüfusta binde 100 kişiye karşılık gelmekteydi. Görüleceği üzere, koroner kalp hastalarının ezici çoğunluğunun bulunduğu 50 yaş ve üzerindeki kesimde, geçen 13 yılda % 60 oranında bir artış söz konusudur. Tam yaş standardizasyonunu içermeyen bu değerlendirmenin yarısının gerçeği yansıtmayı varsayımıyla, yetişkinlerimizde biyolojik değişimden kaynaklanan koroner hastalığına yakalanma eğiliminin yılda % 2 artışı temsil ettiği yargısına varılmıştır. Koroner kalp hastalığının insidansı, yani her yıl yeni gelişen hastalık sayısı için de TEKHARF Çalışmasından ipucu elde edilmiştir. 2003/04 tarama sonuçlarına dayanarak yılda bin yetişkinde 11,7 oranına denk gelen 310 bin yeni koroner olay geliştiği öne sürülebilir. Bunlardan 90 bini ani ölüm şeklinde olur. Geri kalan 220 bin kişinin koroner arter hastaları arasına katılmakta olduğu düşünülmektedir. Eski hastalardan yaklaşık 80 bini de kaybedildiğinden, koroner hasta sayısı yılda net 140.000 civarında artmaktadır (3). Akut myokart enfarktüslerinde tanı ve tedavi günümüzde koroner anjiyografi ile yapılmaktadır. Koroner anjiyografi faydalı olmasının yanında pek çok komplikasyon riski ile de hastayı karşı karşıya bırakmaktadır. Koroner anjiyografi sonrası komplikasyonlarla mücadele de bu dönemde morbidite, mortalite ve aynı zamanda hasta başına yapılan harcamalar açısından önem kazanmıştır. Koroner anjiyografi sonrası görülen önemli komplikasyonlardan biri de kontrast madde nefropatisidir. Mehran ve arkadaşları koroner anjiyografi öncesi kontrast madde nefropatisi gelişimini öngermek açısından bir risk skorlaması yapmıştır. Bu skorlama ile yüksek riskli hastalarda renal koruma ve sıkı takip ile kontrast madde nefropatisi gelişme oranının azaltılması hedef alınmıştır. Bu tezimde de akut ST elevasyonlu myokart enfarktüsü ile hastaneye başvuru sırasında hastalardan bakılan hemogram parametrelerinden koroner anjiyografi yapılacak olan hastaların hangisinde daha yüksek oranda nefropati gelişeceğini belirlemeye yönelik yeni bir öngördürücü parametre olarak yüksek nötrofil lenfosit oranı (NLR:nötrofil-lenfosit ratio) ile kontrast madde nefropatisi gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledim.

1. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ PATOLOJİSİ

Akut miyokard infarktüsü gelişiminde fark edilebilen en erken değişim, miyokardın solukluğudur ve bu geri dönüşsüz iskeminin başlangıcından 12 saat veya daha sonra meydana gelir. İnfarktın belirgin tespiti, dehidrojenaz aracılı aktivite varlığında taze kalp dokusunun belirgin kesitinde renkli bir presipitat oluşturan, tetrozolum tuz solüsyonlarının kullanımı ile güçlendirilebilir. Tetrozolum tuzları miyokard infarktında tüketilen doku dehidrojenaz enzimi aktivitesi varlığında hassas olan boyalardır (4).

Geri dönüşsüz iskeminin başlangıcından yaklaşık 24 saat sonra solukluk artar. Ancak perkütan girişim ve trombolitikler ile reperfüze olan infarkt, kırmızı kan hücrelerinin tuzaklanmasından ve nekrotik kapillerin rüptürüne bağlı kanamadan ötürü kırmızı görülecektir. Ancak herhangi bir reperfüzyon olmamışsa infarkt alanı sarı renge değişim ile birlikte 2-3 gün içerisinde daha belirgin hale gelecektir. 5-7 günde merkezi bir yumuşak alan ve deprese bir hiperemik sınır ile birlikte bölgeler çok daha belirgindir. 1-2 haftada sınırlarda erken fibroblastların yanısıra monosit infiltrasyonu ile infarkt iyileşmeye başlar; sınırlarında beyaz bir ton vardır. İyileşme küçük infarktlarda 4-6 haftada tamamlanabilirken, bu süre geniş infarktlarda 2-3 ayı bulabilir. İyileşmiş infarktlar nedbeleşme nedeniyle beyazdır ve ventrikül duvarı incelmış (anevrizmatik) veya incelmemiş olabilir. Genel olarak ventrikül duvarının incelmesi transmural infarktlarda görülür; subendokardiyal infarktlarda ise görülmez.

2. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 1.

Konvansiyonel Risk faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
-Değiştirilemeyen risk faktörleri Yaş Erkek Cinsiyet Birinci derece akrabalarda erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaş altında iskemik kalp hastalığı bulunması	-İnflamasyon Göstergeleri C-Reaktif protein Adezyon molekülleri İnterlökinler(IL-6) Miyeloperoksidaz
-Değiştirilebilen Risk Faktörleri Sigara ve Tütün kullanımı Hipertansiyon Dislipidemi Diabetes Mellitus	-Hiperkoagülasyon Göstergeleri Plazminojen aktivatör inhibitör Doku plazminojen aktivatörü Fibrinojen -LDL partikül büyüklüğü -Homosistein
-Diğer Risk Faktörleri Obezite Metabolik Sendrom, İnsulin direnci Sedanter hayat tarzı Depresyon	-Lipoprotein(a)

Kaynaklar : (5,6,7,8,9,10,11,12)

3. MİYOKARD ENFARKTÜSÜNÜN EVRENSEL TANIMI

Akut MI teşhisi koymak için kullanılan, yeni kabul edilen evrensel kriterlere göre aşağıdaki kriterlerden biri mutlaka, miyokard nekrozu kanıtı olarak, uygun klinik durumda olmalıdır:

Kabul edilebilir kardiyak biyobelirtecın (tercihen troponin) 99.percentilin üst referans limitinin (URL) en az bir değeri üstünde yükseliş ve/veya düşüşü ve ek olarak miyokard iskemisinin kanıtı olarak aşağıdakilerden biri:

- 1) İskemi semptomları
- 2) Yeni bir iskemiye gösteren EKG değişiklikleri (yeni ST-T dalga değişiklikleri veya yeni LBBB)

- 3) EKG’de yeni patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- 4) Yeni bir canlı miyokard kaybını veya yeni bir anormal bölgesel duvar hareketi gösteren görüntüleme kanıtı

Kardiyak arresti de kapsayan, ani veya beklenmeyen kardiyak ölümlerden önce görülen koroner iskemi semptomları ve bunlara yeni ST-segment yükselmesi veya koroner anjiyografi ya da otopsi ile görülen yeni trombüs ile birlikte yeni LBBB’nin eşlik etmesi; ama ölümün kanın elde edilmesinden veya serum biyobelirteçlerinden beklenen yükselişin olmasından önce gerçekleşmesi.

Normal esas biyobelirteç seviyeleri olan PKG hastaları için kardiyak biyobelirteçlerin 99.percentil URL’si üzerindeki periprosedürel artışı anormal olarak yorumlanır. Biyobelirteçlerde 99.percentil URL’nin üç katından fazla artış PCI ile ilişkili MI olarak adlandırılır.

Normal esas biyobelirteç seviyeli koroner bypass graft hastaları için, 99.percentil URL’nin 5 katından fazla olan artışlar ve ek olarak ya yeni patolojik Q dalgaları ya da yeni LBBB veya anjiyografik olarak belgelenen greft ya da yerel arter oklüzyonu , veya yaşayan miyokardın yeni kaybının görüntülenme kanıtı KABG ilişkili MI olarak adlandırılır.

Tip 1 MI ; plak erozyunu ve/veya yırtılması, yarılması veya diseksiyonu gibi primer koroner olaylardan kaynaklanan iskemiye bağlı spontan MI kaynaklıdır.

Tip 2 MI; koroner arter spazmı, embolizmi, anemi, aritmi, hipertansiyon veya hipotansiyon gibi azalmış arz veya artmış oksijen talebi kaynaklı iskemiye sekonderdir.

Tip 3 MI; kardiyak arresti de kapsayan, genellikle öncesinde yeni ST-segment elevasyonlu veya yeni LBBB veya koroner anjiyografi ya da otopsi ile görülen yeni trombüs eşliğinde iskemik semptomlar görülen ani kardiyak ölüm durumlarında görülür. Ölüm kanın elde edilmesinden veya kandaki kardiyak biyobelirteçlerin belirlenmesinden önce gerçekleşir.

Tip 4a MI; PCI ile bağlantılıdır.

Tip 4b MI; stent trombozları ile alakalıdır.

Tip 5 MI; KABG ile alakalıdır.

4. AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut koroner sendromlar (AKS), yaygın bir sonuç olarak akut miyokardiyal iskemi ile biten birleştirici bir terimdir. Akut iskemi genelde, ama her zaman olmamakla birlikte, aterosklerotik plak yırtılmasıyla, yarığıyla, erozyonuyla veya ek olarak intrakoroner tromboz kombinasyonu ile ortaya çıkar; ayrıca artmış kardiyak ölüm riski ve miyonekrozla ilişkilidir (13). Akut MI (ST-segmet yükselmesi veya non-ST-segment yükselmesi ile sonlanan) ve kararsız anjinayı içerir. AKS'li bir hastayı teşhis etmek önemlidir çünkü tanı triajı ve yönetimi birlikte harekete geçirir. Acil serviste akut koroner sendrom olduğu düşünülen hastaların acilen, sürekli elektrokardiyografi takibi yapılabileceği ve defibrilasyon imkanı olan bölgeye götürülmelidir. 10 dakika içerisinde bir EKG çekilebilmeli ve hatasız yorumlanabilmelidir. AKS'den şüphelenilen hastalara hemen antitrombositer ve antikoagülan tedaviler uygulanmalı ve eğer yeni STEMI saptanırsa acil mekanik veya farmakolojik yollarla revaskülarizasyon düşünülmelidir (14).

AKS'nun hayatı tehdit eden doğasından ötürü, her akut göğüs ağrısı olan hastaya potansiyel AKS hastası olarak bakmak akılcıdır. Çünkü bu hastaların verimli tanısı ve optimal idaresi, çoğunlukla sadece ilk klinik sunumlarından hemen elde edilebilen bilgilerden sağlanır; Gerçek AKS olanların ve uzun vadede kardiyak semptomlarının sebebi KKH olmayanların arasında bir örtüşme vardır. Ayrıca, miyonekroz belirtileri ilk saatlerde normal olacağından (STEMI ve NSTMI) olan hastalarla kararsız anjina (USAP) ayırt etmek mümkün olmayabilir.

Her şeye rağmen, akut koroner iskemisinden şüphelenilen hastaların düzgün ilk triajı en sonunda hastaları AKS; miyokardit, miyoperikardit, stres ile ilişkili kardiyomiyopati, aort diseksiyonu veya pulmoner emboli gibi non-AKS kardiyak durum; gastroözofajyal reflü gibi nonkardiyak sebeplere bağlı göğüs ağrısı; sepsis gibi daha tanımı yapılmamış nonkardiyak durumu teşhis eder (15). AKS hastalarının EKG'lerinde STEMI kanıtına rastlandığında bu hastalar trombolitik veya perkütan koroner girişim ile acil revaskülarizasyon düşünülür; ST-segment elevasyonu olmayan fakat miyonekroz bulguları olan hastalarda ise non-ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI) düşünülür; ve miyonekroz bulgularına rastlanmayan hastalarda ise kararsız anjina (USAP) düşünülür.

4.1.UNSTABLE ANJİNA PEKTORİS(USAP)

Kararsız anjina genellikle koroner arter aterotrombozundan kaynaklanan azalmış miyokard perfüzyonuna sekonderdir. Ancak bu vakalarda, bozulmuş aterosklerotik plağın üzerinde gelişen kapatacıcı olmayan trombüs miyokardiyal infarktüsün hiçbir miyokardiyal nekrozun hiçbir biyokimyasal işaretini vermez. Kararsız anjina ve NSEMI, benzer semptomları ve patolojileri gösteren fakat farklı ciddiyete sahip olan çok yakından alakalı klinik durumlar olarak görülebilirler.

Durumla ilgili objektif bilgi eksikliğinden ötürü, kararsız anjina çok dikkatli alınan anamnez ile teşhis edilebilir ve bu yüzden en subjektif AKS tanısıdır (16).

Kararsız anjinanın 3 önemli özelliği vardır:

- 1) Dinlenme anjinası yada minimum çaba gösterilirken görülen anjina genellikle 20 dakika sürer.
- 2) Yeni başlangıçlı ciddi anjina, genelde son bir ayda meydana geldiği tanımlanmıştır.
- 3) Artan anjina, daha önce teşhis edilen anjinanın daha sık, daha uzun veya daha şiddetli olmaya başlaması olarak tanımlanmıştır (17).

Anjinanın şiddetini Canadian Cardiovascular Society (CCS-Kanada Kardiyovasküler Derneği) 4 sınıfa ayırmıştır (18). Sınıf 1 anjina; en az semptomatik olandır ve sıradan fiziksel aktiviteler esnasında anjina olmaz, anjina ekstra efor sarfedilen durumlarda ortaya çıkar. Sınıf 2 anjina; anjina semptomları iki bloktan fazla yürümek veya birden fazla kat merdiven çıkmak gibi sıradan aktiviteler esnasında olur. Sınıf 3 anjina; tek kat merdiven çıkmak gibi hafif eforlarda bile anjina olur, ama istirahat anjinası yoktur. Sınıf 4 anjina; istirahatte dahi anjina olur.

Braunwald, risk değerlendirmesi yaparak kullanışlı bir kararsız anjina sınıflandırması geliştirmiştir (19). Braunwald, kararsız anjinanın gösterdiği ciddiyet ve klinik durumu ayırt ederek ve EKG değişikliğinin varlığını veya yokluğunu vede medikal tedavinin yoğunluğunu hesaba katarak, MI veya ölüm riskini 1 yıl olarak hesap etmiştir.

Ciddiyet açısından; sınıf 1 kararsız anjina hastalığın yeni başlangıcı veya istirahat ağrısız hızlanmış anjinadır. Sınıf 2, son 48 saat içerisinde görülmez fakat son 1 ay içerisinde istirahat anjinası olarak kendini gösterir. 3 sınıf anjina, istirahatte ve ilk değerlendirmenin 48 saatinde kendini gösterir.

Klinik durumlar açısından, Sınıf A; anemi, hipotansiyon veya uzamış taşikardi gibi talep iskemiye sekonder nonkoroner durumlarda görülen kararsız

anjinayı temsil eder .Sınıf B; ekstrakardiyak durumların yokluğunda görülen kötüleşen primer KKH'lardır. Sınıf C; belgelenmiş MI'nın 2 hafta içerisinde gerçekleşen postinfarktüs kararsız anjinasıdır. Bunun yanında, eğer ağrı sırasında geçici ST-T dalga değişiklikleri göstermişlerse veya maksimal anti-iskemik tedaviye rağmen anjina varsa, hastalar bunu takip eden 12 ay içerisinde daha da kötüleşirler.

Özetle, 48 saat içerisinde hiçbir ağrı geçirmemiş ve EKG'sinde değişiklik olmayan hastalar düşük riskte görülürken; postinfarktüs anjinası olan ve en yüksek medikal tedaviye ihtiyaç duyan hastalar kararsız anjinasından sonraki 1 yıl içinde en yüksek MI veya ölüm riskine sahip hastalar olarak görülürler.

4.2.ST YÜKSELMEŞ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ(NSTMI)

Dünya sağlık örgütü tarafından, yıllar boyunca akut MI'nın tanımı şu 3 kriterden ikisine sahip olmakla yapıldı:

- 1)Tipik iskemik göğüs ağrısı
- 2)Q dalgalarının gelişimi dahil tipik EKG paterni
- 3)Miyokardiyal hasarın serum işaretlerindeki tipik yükseliş ve düşüş.

Eğer hastada ST-segment elevasyonu veya Q dalgası gösterilemiyorsa ve kardiyak enzimler yükselmişse , hastaya NSTMI tanısı konur.Akut iskemik göğüs ağrısı olupta ST-segment elevasyonu veya Q dalgası gösterilemeyen ve kardiyak enzimleri negatif hastalara USAP tanısı konur.

Miyonekroza CK-MB (20) seviyelerinden daha duyarlı ve spesifik olan serum troponin seviyesinin tanımı ile birlikte, Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) ve Amerika Kardiyoloji Kolej (ACC) birleşmesinden oluşan bir komite toplandı ve 2000 yılında akut, gelişen veya yakında olmuş MI için şu tanımı sundu: Ya iskemik semptomlar ile birlikte EKG'de görülen patolojik Q dalgalarının gelişimi ve iskemiye işaret eden ST-segment değişiklikleri ile yada koroner ek olarak serum troponin seviyelerindeki tipik dereceli yükselme ve derceli düşüş veya CK-MB seviyesindeki daha hızlı yükseliş ve düşüş (21).

4.3.ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ(STEMI)

STEMI, tamamen tıkaçıcı trombusun yol açtığı, kapanan arterin alanındaki koroner kan akımının tamamen durmasına yol açan ve EKG'de ST-segment elevasyonu izlenen , AKS'nin en ölümcül formunu temsil eder. Tipik olarak, tıkanan arterin beslemekte olduğu ventriküler duvarda tam veya tama yakın kalınlıktaki

nekrozdan dolayı yeni Q dalgaları meydana gelir. Bu sadece hastaların %70'ine yakın bir kısmında gerçekleştiğinden ve ST-segment yükselmesi olmayan hastaların azınlığından da yeni oluşan Q dalgaları görülebildiğinden, terminoloji Q-dalgalı MI'dan STEMI'e çevrilmiştir (22).

Perikardit, sol ventrikül hipertrofisi, hiperkalemi, Brugada sendromu, erken repolarizasyon gibi durumlarda da ST elevasyonu görülebileceğinden gerçek miyokard iskemisinden ayırd edilmelidir.

STEMI'nin doğru teşhisi iki nedenle inanılmaz önem taşır. İlk olarak, teşhis reperfüzyon tedavisi ya trombolitik ajanlarla ya da mekanik revaskülarizasyonla, büyük ihtimal PCI için çabuk karar verilmesi adına bir yetki verir. STEMI'li hastalarda semptomları takiben ilk 12 saat içerisinde reperfüzyon uygulanması mortaliteyi ciddi derecede düşürmüştür (23). Fakat, hem farmakolojik hem mekanik reperfüzyonun potansiyel ölümcül yan etkileri ve komplikasyonları vardır ve nispeten kesin teşhis koyulmadan uygulanmamalıdır. İstenmeyen tehlikeleri önlemek adına, trombolitik ajanlar ancak biyokimyasal marker verisine ve klinik anamneze ek olarak ya prekordiumdaki en az 2 ardışık derivasyonda en az 2-mm ST-segment yükselmesi olan hastaya ya da 2 ardışık uzuv derivasyonunda en az 1-mm ST segment yükselmesi olan hastaya önerilir (24). Akut MI'lı klinik durumlarda yeni bir sol dal bloğu (LBBB) da trombolitik ajanlarla veya mekanik anlamda agresif revaskülarizasyon tedavisi gereken durum kriterine uyar.

İki veya daha fazla komşu derivasyonlarda 1 mm veya daha fazla ST elevasyonu ve karşı derivasyonlarda resiprokal ST çökmesi gerekir. V2-V3 derivasyonlarda erkekte 2mm , kadında 1.5 mm ST yükselmesi kesin tanı için gerekir.

Tablo 2.

ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktı Killip sınıflaması	
Killip Sınıfı	Hastane Mortalitesi(%)
1.Konjestif Kalp Yetmezliği	6
2.Akciğerde Raller,S3,Tele'de Konjesyon	17
3.Pulmoner Ödem	38
4.Kardiyojenik Şok	81

4.3.1.REPERFÜZYON TEDAVİSİ

Belirtilerin başlamasından sonra 12 saat içerisinde STEMI kliniği ve ısrarcı ST yükselmesi ya da yeni veya yeni olduğu düşünülen LBBB ile başvuran hastalarda, mümkün olan en kısa sürede erken mekanik (PKG) veya farmakolojik reperfüzyon gerçekleştirilmelidir.

Devam eden iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı mevcutsa, hastanın ifadesine göre belirtiler >12 saatten önce başlamış olsa da, belirtilerin kesin başlangıcı çoğu kez belirsiz olduğundan ya da ağrı ve EKG değişiklikleri ataklar halinde oluşabileceğinden, reperfüzyon tedavisinin düşünülmesi gerektiğine dair genel görüş birliği mevcuttur (25).

Ancak, belirtileri >12 saatten önce başlayan ve devam eden iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı olmayan hastalarda PKG'nin yararlı olup olmadığına dair görüş birliği yoktur. Bu gibi geç başvuran, asemptomatik hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, belirtilerin başlamasından 12-48 saat sonra başvuran ve ısrarcı belirtileri olmayan küçük bir grupta (n=347) tek başına konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında birincil PKG miyokardı kurtarmış ve 4 yıllık sağ kalımda iyileşme sağlamıştır (26 , 27). Ancak, infarktla ilişkili arterde tıkanıklığın devam ettiği stabil hastalarda yapılan büyük (n=2166) Tıkalı Arter Çalışması'nda [Occluded Artery Trial (OAT)], akut miyokart infarktüsü sonrası 3-28 günler arasında tıkanıklık tespit edildiğinde, enfarktüs ortaya çıktıktan sonra 24 ve 72 saat arasında randomize edilen 331 hastalık alt grup da dahil olmak üzere, tek başına tıbbi tedavi karşısında tıbbi tedavi ile birlikte rutin koroner girişimin klinik yarar sağlamadığı gösterilmiştir. Tıkalı infarkt arterinin geç rekanalizasyonunun yararını test eden çalışmaların meta-analizi OAT çalışması ile uyumlu sonuçlar sağlamaktadır (28,29,30).

Birincil PKG STEMI sırasında, öncesinde fibronolitik tedavi yapılmadan, acil perkütan koroner girişim olarak tanımlanır .STYME hastalarında, hasta PKG yapabilen bir hastaneye başvursun veya başvurmasın, deneyimli bir ekip tarafından ve süratle (yani, kılavuzların zorunlu kıldığı süre içinde) uygulanması koşuluyla, tercih edilen reperfüzyon stratejisidir . Eğer İTT (İlk Tıbbi Temas), bir ATS (Acil Tıbbi Sistem) veya PKG (Perkütan Koroner Girişim) yapamayan bir hastanede ise, ATS ile PKG için kateterizasyon laboratuvarına nakil acil olarak yapılmalıdır.

Deneyimli bir ekip, yalnızca girişimsel kardiyologları değil, aynı zamanda nitelikli destek personeli de içerir. Bu, yalnızca oluşturulmuş girişimsel kardiyoloji programları olan (7/24 uygun) hastanelerin birincil PKG’i rutin tedavi olarak kullanması gerektiği anlamına gelir. Birincil PKG yapılan hastalarda daha düşük mortalite oranları, PKG işlemlerini yüksek hacimde yapan merkezlerde gözlenmektedir. Birincil PKG, koroner arter açıklığının sağlanmasında ve sürdürülmesinde etkilidir ve fibrinolizin kanama risklerinden bazılarını engeller. Yüksek hacimli, deneyimli merkezlerde zamanında birincil PKG ile hastane içi fibrinolizi karşılaştıran randomize çalışmalar tekrarlayıcı şekilde birincil PKG’nin hastane içi fibrinolyze üstün olduğunu göstermiştir (31,32,33,34). Bu çalışmalarda rutin kurtarıcı PKG ya da anjiyografi izlemi yoktu.) Deneyimli bir ekip tarafından, İTT sonrası 120 dk. içinde birincil PKG uygulanamayacaksa, fibrinolitik tedavi, özellikle de hastane öncesi (örn. ambulansa) (35) ve belirtilerin başlamasından sonra ilk 120 dk. içinde verilebiliyorsa, düşünülmelidir Bunu, kurtarıcı PKG ya da rutin anjiyografi için değerlendirme takip etmelidir (36,37).

Randomize çalışmalar ve kayıtlar, birincil PKG için gecikme süresinin uzamasının kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. . “PKG ile ilişkili gecikme” İTT’den balonun şişmesi arasındaki zaman ile İTT’den fibrinolitik tedavinin başlamasına kadar geçen zamanın (yani, “kapı-balon” eksi “kapı-iğne”) kuramsal farkıdır. PKG ile ilişkili ne miktar bir gecikmenin, PKG’nin fibrinolyze göre avantajlarını azalttığı pek çok analizde değerlendirilmiş ve tartışma konusu olmuştur. Hiç bir çalışma bu konuyu ele almak için özel olarak tasarlanmadığından, bu post-hoc analizlerin sonuçlarını yorumlarken dikkatli olmak gerekir. Randomize çalışmalarda, mekanik girişimin yararını azaltabilecek olan PKG ile ilişkili gecikme süresinin 60-110 dk. arasında değişmekte olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmaların başka bir analizinde, PKG ile ilişkili gecikme 120 dk.’a kadar ise, PKG’nin fibrinolitik tedaviye göre yararının daha fazla olduğu hesaplanmıştır. 66 Birleşik Devletler Ulusal Miyokart İnfarktüsü Kaydı [US National Registry of Myocardial Infarction (NRMİ)] 2 4 kayıtlarınadahlil edilen 192.509 hastada, İki reperfüzyon stratejisinin mortalite oranlarının eşitlendiği ortalama PKG ile ilişkili gecikme süresi 114 dk. olarak hesaplanmıştır (38). Bu çalışma, aynı zamanda, gecikmenin belirti süresine, infarkt alanına ve yaşa göre büyük ölçüde değiştiğini göstermiştir: belirtilerin başlamasından <2 sa sonra başvuran anterior Mİ’li <65 yaş bir hasta için süre <1 sa iken, belirtilerin başlamasından >2 sa sonra başvuran anterior duvar dışı

Mİ'li >65 yaş hastada için neredeyse 3 sa'e kadar uzamaktadır. Bu sonuçların, bir kaydın post-hoc analizinden elde edilmesine ve bildirilen gecikmelerin zaman zaman yanlış olmasına rağmen, bu çalışma, PKG süratle yapılamıyorsa optimal reperfüzyon stratejisini belirlemede tek tip bir yaklaşımdan ziyade bireyselleştirilmiş yaklaşımın daha uygun olacağını düşündürmektedir. Yukarıda belirtilen çalışma ve kayıtları dikkate alarak, kalite değerlendirmesi için hedef birincil PKG'nin (tel ilerletilmesi) tüm olgularda İTT sonrası 90 dk. içinde yapılmasıdır. Erken başvuran, risk altındaki miyokart miktarının büyük olduğu hastalarda, gecikme daha kısa olmalıdır (<60 dk.). Doğrudan PKG yapabilen bir hastaneye başvuran hastalarda, hedef birincil PKG'yi İTT sonrası 60 dk. içinde gerçekleştirmek olmalıdır. Özgün çalışmalar yapılmamış olsa da, İTT sonrası en fazla 90 dk. gecikme bu hastalarda mantıklı bir hedeftir. Birincil PKG uygulamasındaki bu hedeflerin kalite göstergesi olduğuna ve bunların reperfüzyon türü olarak acil tromboliz yerine birincil PKG'yi seçmede yararlı olan, en fazla 120 dk.'lık PKG ile ilişkili gecikmeden farklı olduğuna dikkat edilmelidir.

4.3.2.BİRİNCİL(PRİMER) PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM

STEMI hastalarının yaklaşık %50'sinde anlamlı çok damar hastalığı vardır. İlk girişim sırasında yalnızca enfarktla ilişkili artere tedavi uygulanmalıdır. İnfarktla ilişkili olmayan lezyonlara acil girişimi destekleyen güncel kanıt yoktur (39,40).

Akut STEMI sırasında çok damar PKG'nin yerinde olduğu tek istisnalar, kardiyojenik şoktaki hastalarda birden fazla, gerçekten ciddi (çapın $\geq$ % 90) darlıkların bulunması veya yüksek düzeyde kararsız lezyonların (olası trombüs veya lezyon düzensizliğinin anjiyografi bulguları) varlığı ve sorumlu lezyona PKG sonrası devam eden ısrarcı iskemi olmasıdır. Ancak çok damar hastalığı olan kardiyojenik şoktaki hastalarda, kritik olmayan darlıktaki sorumlu olmayan lezyonlara rutin olarak stent takılmamalıdır (41).

Güçlü antitrombotik ve antitrombositer ajanların gerekliliğinden dolayı, AKS (ve özel olarak STEMI) sırasında yapılan PKG'de kanama elektif işlemlerde gerçekleşen kanama ile karşılaştırıldığında daha sıktır. Daha güçlü antitrombotik etkisi olan ilaçların kullanımına sıklıkla kanama riskinde artış, çoğunlukla da arteriyel giriş yeri ilişkili kanamalarda artış, eşlik eder. Radyal yaklaşımın, özellikle AKS'da, akut kanama olaylarının insidansını azalttığı gösterilmiştir; koroner girişim için radyal ve femoral girişim [Radial vs. femoral (RIVAL) access for coronary intervention] (42) çalışmasında, femoral yerine radyal girişimin kullanılması STEMI

hastalarının alt grubunda mortaliteyi azaltmıştır. Benzer bulgular RIFLE STEACS çalışmasında da gözlenmiştir. Ancak RIVAL çalışmasında, radyal girişimin femoral girişime göre faydasının operatörlerin radyal girişimdeki ustalığına bağlı olduğunu düşündürecek şekilde, radyal girişimin yararı ile operator deneyimi arasında bir ilişki saptanmıştır (43).

Birincil PKG’de, çıplak metal stentlerle (ÇMS) karşılaştırıldığında, ilaç salınımlı stentler (İSS) tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu riskini azaltmaktadırlar. ÇMS ile karşılaştırıldığında İSS ile çok geç stent trombozu ve reenfarktüs riski artışı ile ilgili kaygılar bulunmaktadır (44). Ancak, İSS kullanımı uzun dönem takipte ölüm, miyokart infarktüsü ya da stent trombozu riskinde artışla ilişkili bulunmamıştır. Rutin İSS kullanımı ile ilgili bir sorun, hastanın uzatılmış ikili antitrombositer tedaviye (İATT) uyum sağlayıp sağlayamayacağını ya da tolere edip edemeyeceğini güvenli bir şekilde belirlemenin sıklıkla güç oluşudur. Birincil PKG’de yeni nesil İSS’lerin eski nesil İSS veya ÇMS ile karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçlar sağlayıp sağlayamayacağı günümüzde araştırılmaktadır (45).

Tek merkezli randomize bir çalışma olan Akut Miyokart İnfarktüsünde Perkütan Koroner Girişim Sırasında Trombüs Aspirasyonu [Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervent (46,47) TAPAS ve birkaç daha küçük çalışmanın meta-analizinde benzer sonuçlar bulunmuştur (48). Mekanik trombektomi veya emboli koruma cihazlarının benzeler faydalar sağladığı gösterilememiştir. Ancak, çeşitli modeller arasındaki klinik etkinin farkı halen belirsizdir (49). Yakın zamanda açıklanan Anterior miyokart infarktüsü için perkütan koroner girişim yapılacak hastalarda intrakoroner absiksimab infüzyonu ve aspirasyon trombektomi [INtracoronary abciximab inFusion and aSpiration thrombEctomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for Anterior ST segment elevation Myocardial Infarction (INFUSE-AMI)] çalışmasında trombüs aspirasyonu enfarkt alanını etkilememiştir (50). TAPAS çalışmasının sonuçlarını doğrulamak amacıyla birkaç büyük, randomize çalışma başlatılmıştır (51).

Akut Miyokart İnfarktüsünde İnfarkt Alanını Küçültmek için PKG Öncesi Konterpulsasyon [The Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction (CRISP AMI)] çalışması, anterior miyokart infarktüsünde, şok olmadan, rutin intraaortik balon pompası (İABP) kullanımının faydasını gösterememiştir (52) ve kardiyojenik şok olmadan akut miyokart infarktüsü olan

hastalarda İABP'nın rolü ile ilgili mevcut veri ile tutarlı olacak şekilde, kanama artışı göstermiştir (53).

Birincil PKG yapılacak hastalar, anjiyografiden önce mümkün olan en erken zamanda aspirin ve adenozin difosfat (ADP) blokeri kombinasyonundan oluşan İATT ve bir parenteral pıhtıönler almalıdır. Günümüze kadar, STEMI sırasında İATT'yi hastanede başlamak yerine hastaneye başvuru öncesi başlanmasını ya da, anjiyografi sırasında başlamak yerine öncesinde başlamayı değerlendiren çalışma yoktur, ancak bu Avrupa'da yaygın bir uygulamadır ve oral antitrombotik ajanların erken etkinlik düzeyine ulaşmaları için, olabildikçe erken verilmelerinin daha uygun olduğunu düşündüren farmakokinetik özellikleri ile tutarlılık içindedir.

Aspirin, tromboksan A2 (TXA2) bağımlı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonunu sağlamak için, tercihen oral ve çiğneme yoluyla (tercihen 150-300 mg) verilmelidir, ancak yutamayan hastalara intravenöz yolla verilebilir. Optimal i.v. doz için klinik veri kısıtlıdır, ancak farmakolojik veri intravenöz aspirinin orale göre daha düşük doz aralığında prostasiklin inhibisyonunu engelleyebileceğini göstermektedir ve bu yüzden i.v. aspirin için 80-150 mg doz aralığı tercih edilmelidir.

Tercih edilen ADP reseptör blokerleri prasugrel [60 mg ağız yoluyla (p.o.) yükleme dozu, 10 mg idame dozu] veya tikagrelordur [180 mg p.o. yükleme dozu, 90 mg idame dozu günde iki kez (b.i.d)]; bu ilaçların etkileri daha hızlı başlar ve daha güçlüdürler ve büyük ölçekli çalışmalarda klopidoğrelle üstünlükleri kanıtlanmıştır (54,55). Trombosit İnhibisyonunun Optimizasyonu ile Terapötik Sonlanımda İyileşmenin Değerlendirilmesi Çalışması - Miyokart İnfarktüsünde Tromboliz 38 [TRial to assess Improvement in Thera-peutic Outcomes by optimizing platelet inhibition - Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON - TIMI 38)] çalışmasında, klopidoğrel almamış STEMI için birincil ya da ikincil PKG yapılacak hastalarda veya koroner anjiyografi yapılmış orta-yüksek riskli ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda prasugrel birincil sonlanım noktalarını (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme) azaltmıştır. Tüm kohortta, KABG ile ilişkili olmayan TIMI major kanama oranında belirgin artış görülmüştür. Birincil veya ikincil PKG yapılan STEMI hasta alt grubunda, KABG ile ilişkili olmayan kanamalarda belirgin artış olmadan tutarlı bir fayda sağlanmıştır (56). Prasugrel geçirilmiş inme/geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Genel olarak, ≥ 75 yaş veya düşük vücut ağırlıklı (<60 kg) hastalarda,

net klinik yararı olmadığından, kullanımı önerilmemektedir. Avrupa etiketinde, bu hastalarda kullanılırsa, benzer yükleme dozu ancak 5 mg'lık azaltılmış idame dozu verilmesi ifade edilmiştir, ancak bu doz ile sonlanım verisi bulunmamaktadır ve bu durum için alternatif ADP reseptörleri mevcuttur (57). Trombosit İnhibisyonu ve Hasta Sonuçları [PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO)] çalışmasında, tikagrelor birleşik birincil sonlanım noktalarını (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme) azaltmıştır ve aynı zamanda, öncesinde klopidoğrel almış veya almamış STEMI (birincil PKG planlanan) veya orta-yüksek riskli AKS (konzervatif veya girişimsel tedavi planlanan) hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi azaltmıştır. PLATO-tanımlı major kanamaların toplam oranında klopidoğrel ve tikagrelor grupları arasında fark bulunmamasına rağmen, PLATO-tanımlı ve TIMI-tanımlı KABG cerrahisi ile ilişkili olmayan major kanamalarda tikagrelor ile artış olmuştur. STEMI alt grubunda, fayda tutarlıdır (58). Tikagrelor, tedavi başlangıcında, yapısal veya işlevsel akciğer bozuklukları ile ilişkili olmayan ve nadiren tedavinin kesilmesine yol açan geçici nefes darlığına neden olabilir (59). PLATO çalışmasında, nefes darlığı yaşayan hastalarda tikagrelorün mortalite üzerindeki yararı tüm çalışma grubu ile uyumludur. Tikagrelor, aynı zamanda, tedavinin ilk haftasında asemptomatik bradikardiye yol açabilir. Daha güçlü ajanların (prasugrel veya tikagrelor) hiç biri geçirilmiş hemorajik inme veya orta-ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu ajanların hiçbiri bulunamıyorsa (veya kontrendike ise), yerine klopidoğrel 600 mg p.o. verilmelidir (60). Klopidoğrel, hiçbir büyük ölçekli çalışmada birincil PKG sırasında plaseboya ile karşılaştırılmamıştır, ancak, Girişimler için Optimal antitrombositler Strateji [Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions (OASIS) 7] çalışmasında, PKG yapılacak hasta alt grubunda 600 mg yükleme dozu /ilk hafta 150 mg idame dozu şeklinde yüksek doz rejimi 300/75 mg rejimine üstün bulunmuş ve yüksek klopidoğrel yükleme dozunun kullanımının daha hızlı ADP reseptör inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir. Bu, bir ön ilaç olan ve aktif hale gelmeden önce yoğun bir şekilde metabolize olması gereken ve bu yüzden birincil PKG'nin acil durumunda etkisinin ortaya çıkarması için mümkün olan en erken zamanda ve yüksek dozlarda verilmesi gereken klopidoğrel'in farmakokinetiği ile uyumludur. Ek olarak, gözlemsel çalışmalarda yüksek doz klopidoğrel ile ön tedavi, laboratuarda başlanan tedaviye üstün bulunmuştur (61). Tüm ADP reseptör blokerleri yüksek kanama riski ya da belirgin anemisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Birincil PKG için pıhtıönler seçenekleri fraksiyonlanmamış heparin (UFH), enoksaparin ve bivalirudindir. Birincil PKG’de fondaparinux kullanımı, OASIS 6 çalışmasında, olası bir zarar ile ilişkili bulunmuştur ve bu nedenle önerilmemektedir (62). Birincil PKG’de UFH’yı değerlendiren plasebo kontrollü çalışma yoktur, ancak bu ajanla büyük miktarda deneyim mevcuttur. Doz, PKG için standart önerilere uymalıdır [yani, glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörü verilmesi planlanmıyorsa başlangıç 70-100 U/kg bolus veya GP IIb/IIIa inhibitörü verilmesi planlanıyorsa 50-60 U/kg]. UFH dozunu ayarlamak ya da takip etmek için aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kullanımını öneren anlamlı veri yoktur, ancak eğer kullanılacaksa bu enfarktla ilişkili arterin rekanalizasyonunu geciktirmemelidir. Birincil PKG’de çeşitli randomize olmayan çalışmalarda enoksaparin (0,5 mg/kg i.v. takiben s.c. tedavi) UFH’e üstün bulunmuştur. Bir randomize açık etiketli çalışma olan İskemik ve Kanama Olaylarını Kısa ve Uzun Dönemde Azaltmak için Birincil Anjiyoplasti ve İntravenöz Enoksaparin veya Fraksiyone Olmayan Heparin ile Tedavi Edilen Akut Miyokart Enfarktüsü [Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up (ATOLL)] çalışmasında, enoksaparin UFH ile karşılaştırılmıştır. Birincil birleşik sonlanım noktası olan 30 günlük ölüm, miyokart enfarktüsü komplikasyonu, işlem başarısızlığı veya major kanama anlamlı azalmamıştır (%17 azalma, $p=0,063$), ancak ölüm, tekrarlayan miyokart enfarktüsü veya AKS, veya acil revaskülarizasyon ve ölüm, veya resüsite edilmiş kardiyak arrest ve ölüm, veya miyokart enfarktüsü komplikasyonları gibi diğer temel birleşik ikincil son noktalarda azalmalar olmuştur. Önemli olarak, UFH’ya göre enoksaparin kullanımının artmış kanama endikasyonu yoktur. Bu değerlendirmelere ve diğer PKG durumlarında enoksaparin ile edinilen önemli ölçüde klinik deneyime dayanarak, UFH yerine enoksaparin tercih edilebilir.

Bir büyük açık etiketli çalışmada, bivalirudin UFH + GP IIb/IIIa inhibitörü kombinasyonuna üstünlüğü gösterilmiştir, fayda kanamadaki belirgin azalma ile sağlanmış ve stent trombozunda başlangıçta görülen artış, tedaviden 30 gün sonra kaybolmuştur. Önemli olarak, çalışma 3. yıla kadar devam eden 30 günlük tüm nedenli ve kardiyovasküler ölümlerde azalma olduğunu bildirmiştir. Akut Miyokart Enfarktüsünde Revaskülarizasyon ve Stentler ile Sonlanımın Uyumu [Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial (HORIZONS-AMI)] çalışmasındaki hastaların büyük kısmı, randomizasyon öncesi UFH ve

yaklaşık %10'u kurtarıcı GP IIb/IIIa inhibitörü almıştır. Bu dikkate değerdir; çünkü, çalışma sonuçları randomizasyon öncesi UFH kullanımı, 600 mg klopidoğrel yükleme dozu kullanımı ve stent trombozu riskinin azalması arasındaki ilişkiden bir miktar etkilenmiştir (63).

İATT'nin rutin kullanımından önce, çoğunda absiksimab kullanılan pek çok çalışma yapılmış ve birincil PKG'de GP IIb/IIIa inhibitörlerinin UFH'ya eklenmesinin klinik yararları olduğu gösterilmiştir. Olayları Durdurmak için Hızlandırılmış Reperfüzyon Hızı ile Kolaylaştırılmış Girişim [The Facilitated INtervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE)] çalışmasında (64) rutin upstream absiksimab kullanımı, kateterizasyon laboratuvarındaki rutin kullanımla karşılaştırıldığında, klinik fayda sağlamamış, ancak kanama riskini artırmıştır. Bu bulgu, birincil PKG yapılacak hastalarda hastane öncesi GP IIb/IIIa inhibitörü başlanmasının kayda değer bir klinik yararı olmadığını ve yalnızca zararlı olduğunu düşündürmektedir. FINESSE çalışmasının bir post-hoc alt analizi, belirtilerin başlamasından sonra 4 sa içinde PKG yapamayan bir hastaneye başvuran ve nakil gerektiren hastalara odaklanmış, bu grupta absiksimab kullanımının bir sağkalım avantajı sağlayabileceği yönünde bulgular elde etmiştir. Daha yakın zamanlı Miyokart İnfarktüsünde Devam eden Tirofiban Değerlendirmesi 2 [ONgoing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation 2 (ON-TIME 2)] çalışmasında (65) hastane öncesi dönemde birincil PKG'ye upstream olarak başlanan ve işlem sonrası 18 saate kadar devam edilen tirofiban kullanımı ile (sistemik değil, yalnızca kateter laboratuvarında geçici kullanımla karşılaştırıldığında) reperfüzyonun temsilci göstergelerinde iyileşme tespit edilmiştir. Aynı zamanda, tekrar eden miyokart enfarktüsü, acil hedef damar revaskülarizasyonunda ölüm ve trombotik kurtarma ikincil birleşik son noktalarında da azalma olmuştur. Son olarak, büyük HORIZONS - AMI çalışmasında (66) GP IIb/IIIa inhibitor +UFH kombinasyonu kullanımının, bivalirudin (hastaların önemli bir kısmı randomizasyon öncesi UFH almıştı) kullanımı ile karşılaştırıldığında net yararı yoktur ve Bavyera Reperfüzyon Alternatifleri Değerlendirmesi-3 [Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3)] çalışması 600 mg klopidoğrel ile tedavi edilen birincil PKG hastalarında absiksimab tedavisi ile enfarkt boyutunda azalma kanıtı bulamamıştır (67). Bu yüzden, güçlü İATT çağında özellikle prasugrel ya da tikagrelor kullanıldığında, birincil PKG'de rutin GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımını destekleyen kesin bir cevap yoktur ve kateter laboratuvarında upstream

tedaviye başlamanın değeri en basit ifade ile belirsizdir. GP IIb/IIIa inhibitörlerini büyük trombüs, yavaş akım veya akımsızlık (no-reflow) ve diğer trombotik komplikasyonların anjiyografik kanıtı varlığında kurtarma tedavisi olarak kullanmak, herhangi bir randomize çalışmada test edilmiş olmamasına rağmen, mantıklıdır. Sonuç olarak, mevcut veriler, pıhtıönler olarak bivalirudin seçilmişse GP IIb/IIa blokerlerinin rutin eklenmesinin yararı olmadığını düşündürmektedir ve tek başına bivalirudin tedavisi (ve koşullara göre GP IIb/IIIa blokeri ile kurtarma tedavisi ile) daha az kanama oranları ve azalmış mortaliteye yol açmaktadır. Eğer pıhtıönler olarak UFH ya da enoksaparin seçilmişse, kurtarma tedavisi yerine rutin GP IIb/IIIa kullanılması hala tartışmalıdır.

İntravenöz yerine intrakoronar (i.k.) GP IIb/IIIa inhibitörü uygulaması pek çok küçük çalışmada test edilmiş ve bazı faydalarla ilişkili bulunmuştur (68). Anterior STEMI için İntrakoronar Absiksimab İnfüzyonu ve Aspirasyon Trombektomi [Intracoronary abciximab iNFusion and aspiration thrombectomy for anterior ST-segment ElevAtion Myocardial Infarction (INFUSE-AMI)] çalışmasında bivalirudin ile PKG yapılacak 452 hasta lokal absiksimab uygulaması ile hiç absiksimab uygulanmaması kollarına randomize edilmiştir. İntrakoronar absiksimab, manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen 30 günlük enfarkt büyüklüğünü azaltmış, ancak duvar hareket bozukluğu skorunu, ST segment rezolüsyonunu, PKG sonrası koroner akım ya da miyokart perfüzyonunu iyileştirmemiştir. Önceki tüm çalışmaların toplamından fazla büyüklükteki, 2065 hastanın dahil edildiği Absiksimab intrakoronar ve intravenöz İlaç Uygulaması [Abciximab Intracoronary vs. intravenously Drug Application 4 (AIDA-4)] randomize çalışmasında, intrakoronar uygulamada ölüm, reenfarktüs ve kalp yetersizliği birleşik son noktasında klinik yarar (aynı zamanda zarar) bulunmamıştır, ancak kalp yetersizliği ikincil son noktasında sınırdan bir azalma saptanmıştır. Bu sebeple, intrakoronar yolu v. yol yerine düşünülebilir, ancak i.v. yol GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımının standart yolu olarak kalmalıdır.

5. KONTRAST MADDE İLİŞKİLİ NEFROPATİ

Koroner arter hastalığı morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Koroner arter hastalığının tanı ve tedavisinde koroner anjiyografi ve gerekli olduğunda perkutan koroner girişim(PKG) yaygın olarak kullanılmaktadır. PKG ile ilgili komplikasyonlar hala önemini sürdürmekte ve hastanın prognozu oldukça değiştirebilmektedir. Oluşan nefropatinin nedeni genellikle kontrastın tetiklediği akut böbrek hasarı (KT-ABH) olmasına rağmen nadirde olsa kateterizasyon sırasında parçalanmış aterosklerotik plaklarından ayrılan 100-200 mikrometrelik çapa sahip kolesterol kristallerinin embolizasyonu ve arteriyollerin oklüzyonu ile gelişen, klinikte çoğunlukla kendini subakut böbrek yetersizliği ile gösteren kolesterol embolizasyon sendromu olabilir. (87) Ayırıcı tanıda böbrek yetersizliğinin gelişim hızı, diğer sistem tutulumlarının olup olmadığı ve gerektiğinde renal biyopsi önem arz eder.

Kontrast ilişkili nefropati hastanede yatan hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliğinde en sık üçüncü nedendir. (88) PKG sonrası gelişen akut böbrek hasarı insidansı normal bazal serum kreatinin düzeyinde olan hastalarda %2-3,3 civarında iken bazal serum kreatinin değeri >2mg/dl olan hastalarda %20-30 civarındadır. PKG takiben diyaliz gerektiren akut böbrek yetersizliği insidansı ise <%1 olmasına rağmen kontrast ilişkili nefropati gelişmesi hastane içi ve uzun dönem takipte artmış mortalite ile ilişkilidir.(91-98)

Kontrast madde nefropatisi morbiditeyi ve mortaliteyi arttırmaktadır. Retrospektif büyük bir çalışmada hastane mortalitesi KMN gelişenlerde %34 iken KMN gelişmeyenlerde ise %7 olarak bulunmuştur. Ölüm oranlarının 5 yıllık yaşam boyunca KMN gelişmeyenlere göre yüksek kaldığı bir başka çalışmada gösterilmiştir (90). Ayrıca KMN'nin hastanede yatış süresini ve komplikasyonları (sepsis, kanama v.s.) arttırdığı bilinmektedir. (91)

Kontrast madde ilişkili nefropati alternatif bir neden olmaksızın kontrast uygulaması sonrası 48 saat içinde bazal serum kreatinin değerinin %25'inden fazla yükselmesi veya mutlak kreatinin değerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla artış olması şeklinde tanımlanmaktadır. (85-86)

Günümüzde KMN tanısı serum kreatinin düzeyine göre yapılmakla beraber bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Kontrast maruziyeti sonrası kreatinin artışı hemen olmamaktadır. Ayrıca serum kreatinin artışı sadece glomerular filtrasyon (GFR) hızı azalmasına bağlı olmayabilir, çünkü kreatinin kas sistemi tarafından da

oluşturulmaktadır. Bu nedenle kontrastın tetiklediği nefropatiyi erken tanımak için yeni belirteçler araştırılmıştır. Bunlardan en umut verici olanlar neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Kidney injury molecule-1 (KIM-1), clusterin, cystatin c ve interleukin-18 dir. (89),(109). Bunların KMN erken tanısındaki yeri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

5.1. Patofizyoloji

Kontrasta bağlı gelişen hücre toksisitesinin muhtemel nedeni iyottur. Kontrast madde içindeki iyot miktarı ve osmolarite paralel olarak artmaktadır. Osmolaritesi yüksek olan kontrastın KMN oluşturma riski daha yüksektir. (110). KM'nin yaptığı böbrekteki hemodinamik değişiklikler ve direkt tübüler toksisite KMN patogenezindeki primer faktörlerdir. (85)

KMN gelişiminde muhtemel mekanizmalar şunlardır:

1. En önemlisi contrast maddenin tetiklediği renal vazokonstriksiyon sonucu vazoaaktif (adenozin ve endotelin) ve vazodilatatör (nitrik oksit ve prostaglandinler) maddeler arasındaki dengenin bozulmasıyla gelişen iskemi ile renal medüller hipoksi.
2. Artmış serbet oksijen radikallerinin oluşturduğu hasar,renal tübüler obstrüksiyon ve mikroemboli.
3. Ayrıca contrast madde direct tübüler endotel üzerinde toksik etkileri (özellikle renal proksimal tubullerde oluşan vakuolizasyon ve şişme) gösterilmiştir.

5.2. Risk Faktörleri

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, pek çok risk faktörü incelenmiş, ancak bir bölümü KMN ile ilişkili bulunmuştur(85,92,93,94). Önceden mevcut olan renal fonksiyon bozukluğu ve diyabet varlığı en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. (85,93,94). Bu iki faktörün sinerjik etkileri nedeniyle diyabetik nefropatili hastalar, en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Ayrıca, RK madde miktarının önemi de birçok çalışmada gösterilmiştir(85,92,94). Konjestif kalp yetersizliği, dehidratasyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, ileri yaş gibi diğer risk faktörlerinin KMN gelişiminde dolaylı rol oynadıkları bilinmektedir (Tablo 3).

Cinsiyetin KMN gelişimindeki rolü ise tartışmalıdır, çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir(85,92,94).

TABLO 3. KONTRAST MADDE İLİŞKİLİ NEFROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ.

1.Kronik böbrek yetmezliği,serum kreatinin değerinin >1,5mg/dl olması
2.Diyabetes Mellitus
3.Fazla miktarda kontrast madde kullanımı
4.Kontrast madde osmolaritesi ve iyot içeriği
5.Konjestif kalp yetmezliği
6. İntravasküler volüm kaybı (dehidratasyon)
7.Nefrotoksik ilaç kullanımı (ACEi,loop diüretikleri,NSAİD...)
8.Kısa zaman aralığında (48 saat) ardışık radyokontrast madde kullanımı
9.Akut myokard enfarktüsü (özellikle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda)
10. İleri yaş ve cinsiyet (tartışmalı)

2004 yılında yetkililer RIFLE (akut böbrek yetmezliği riski, böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği) adı verilen renal hasar sınıflamasını oluşturmuştur. RIFLE multipl hastalıklarla beraber gelişen akut böbrek yetmezliğinde sınıflama konusunda ortak bir dil oluşturmuştur.(111) RIFLE kriterleri esas olarak hasta ve yüksek risklilere odaklanmış ve renal fonksiyon kaybının derecesini sınıflamıştır. KMN sınıflandırmasında standart RIFLE sınıflamasından farklı olarak hastaların hemodinamik değerleri göz önüne alınmaksızın serum kreatinin değerlerindeki artış ön plana çıkarılmıştır. Çalışmalar RIFLE kriterleriyle KMN kriterlerini birleştirmeyi ve ona göre hareket etmeyi önermektedir. (112)(Tablo 4)

TABLO 4.RENAL HASARI GÖSTEREN SINIFLAMALAR

	RIFLE KRİTERLERİ	KMN KRİTERLERİ
Serum kreatinin düzeyi	Risk:1,5 kat artış Hasar:2 kat artış Yetmezlik:3 kat artış veya >4mg/dl	>0,5 mg/dL artış veya bazal düzeye göre >%25 artış olması.
Glomerular filtrasyon hızı	Risk: >%25 azalma Hasar: >%50 azalma Yetmezlik:>%75 azalma	Risk : <60 ml/dk
İdrar çıkışı	Risk: 6 saat <0,5mL/kg Hasar: 12 saat <0,5mL/kg Yetmezlik:12saat <0,5mL/kg Veya 12 saat anüri	Tanımlanmamıştır
Tanı periyodu	48 saat içinde	48-72 saat
Persistan akut böbrek yetmezliği	Renal fonksiyonların tamamen kaybı >4 hafta	2-5 gün
Yetmezlik	Son dönem böbrek yetmezliği >3 ay	Tanımlanmamıştır

Hastaların PKG sonrası kontrast madde ilişkili nefropati gelişimi açısından daha iyi değerlendirilmeleri için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanları Bartholomew ve Mehran tarafından tanımlanmış olanlardır.(Tablo 5)

TABLO 5.MEHRAN ve arkadaşlarının tanımladığı risk skorlaması

RİSK FAKTÖRLERİ	PUAN
Hipotansiyon	5
Intra-aortik balon pompası	5
Konjestif kalp yetmezliği	5
Yaş>75	4
Anemi	3
DM	3
Kontrast miktarı	1/100 cc (her 100 cc artışa 1 puan)
Serum kreatinin değeri>1,5	4
GFR (mL/min/1.73m2)	
60-40	2
40-20	4
<20	6
Risk Skoru	KMN RİSKİ Diyaliz Riski
<5	%7.5 %0.004
6-10	%14 %0.12
11-16	%26.1 %1.09
>16	%57.3 %12.6

5.3.Kontrast Maddeler

Günümüzde intravasküler olarak kullanılan KM'ler, sıkıca bağlanmış 3 iyot atomu içeren benzoik asid molekülleridir. Ozmolalitelerine (spesifik völümde çözünmüş molekül sayısı) göre 3 sınıfa ayrılırlar:

1-Yüksek ozmolaliteli KM (YOKM): ~2.000 mOsm/kg, ör: Diatrizote

2- Düşük ozmolaliteli KM (DOKM): ~600-800 mOsm/kg, ör: iohexol, iopamidol, ioxaglate vs.

3- İzo-ozmolal KM (İOKM): ~290 mOsm/kg, ör: iodixanol

Kontrast madde nefropatisinin etyolojisine yönelik çalışmalarda kontrast maddenin türü ve miktarının KMN gelişimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu anlamda, düşük ozmolaliteli non-iyonik kontrast maddelerin daha düşük osmotik yüke ve vazomotor değişikliklere neden olarak daha az nefrotoksik oldukları düşünülmektedir. Ciddi azotemisi olan insüline bağımlı diabetik hastalarda 30 ml'den daha az kontrast madde kullanıldığında KMN'nin insidansı %26 saptanırken, bu volümden fazla kontrast madde kullanıldığında KMN'nin insidansının %79 olduğu gösterilmiştir (92)

5.4.Kontrast Madde Nefropatisinin Engellenmesi

Kontrast madde nefropatisinin önlenmesine yönelik olarak çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Özellikle yüksek riskli hastalarda serum kreatinin düzeylerinin KM öncesi ve sonrası izlenmesi öncelikle gereken uygulamadır. Dikkat edilmesi gereken hususlardan birisi KM seçimi ve volümüdür. GFR>60 ml/dk/1.73m² üzerinde olan hastalarda DOKM ile İOKM kullanımı arasında KMN riski açısından bir fark bulunmamaktadır. Yüksek riskli hastalarda (GFR<60 ml/dk/1.73m²) İOKM VE DOKM lerin karşılaştırıldığı RECOVER (95) çalışmasında İOKM ile KMN oranı düşük bulunurken CARE(96) çalışmasında iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) ve DM'lu hastaların değerlendirildiği NEPHRIC çalışmasında iodixanolün (İOKM) iohexole (DOKM) göre daha az KMN'ye neden olduğu gösterilmiştir (97) . Yine 16 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde KBY ve DM'lu hastalarda en düşük nefrotoksisite riskine sahip ajan olarak iodixanol belirtilmektedir(98). American College of Cardiology/American Heart Association KBY'li akut koroner sendromlu hastalarda İOKM kullanımını tavsiye (klas 1, kanıt düzeyi A) etmektedir (99). Yüksek riskli hastalarda (GFR<60ml/dk/1.73m²) yapılan çalışmalarda işlem öncesi ekstraselüler volümün artırılması pratikte en sık kullanılan uygulamadır. Ancak hangi sıvının ne kadar süre ile ve ne dozda verileceği hususu belirsizdir. Genel olarak normal salin ve bikarbonat solüsyonlarının %0.45 NaCl'ye üstün olduğu düşünülmektedir (100) . REMEDIAL çalışmasında bikarbonat solüsyonu+NAC

uygulamasının salin+NAC'ye üstün olduğu gösterilmişse de (101) bir diğer büyük çalış- mada (MEENA) (102) bu üstünlük gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada KM uygulaması sonrası 6 saat boyunca 150 cc/saat idrar çıkarımının KMN'yi azalttığı gösterilmiştir. Bu bilgiye dayanarak işlem sonrası 6 saat boyunca 150 cc idrar çıkarımını sağlamak amacıyla işlemden 3-12 saat öncesinden başlayıp işlem sonrası 6-12 saat boyunca (kalp yetmezliği yoksa) 1-1.5 ml/kg/dk dozunda normal salin uygulanması önerilmektedir (103)

Solomon ve ark. koroner anjiyografi yapılan azotemik hastalara işlem öncesi ve sonrası 12 saat süreyle sadece izotonik infüzyonu veya izotonikle birlikte mannitol veya izotonikle birlikte furosemid uygulamışlar; KMN insidansını sadece izotonik verilen grupta %11, mannitole birlikte izotonik uygulanan grupta %28, izotonikle birlikte furosemid uygulanan grupta %40 bulmuşlardır (104) . İşlemden 24 saat önce nefrotoksik ajanların (NSAİ, aminoglikozid v.s.) kesilmesi önemlidir. Metformin nefrotoksik olmadığı halde KMN gelişen hastalarda laktik asidoz nedeni ile mortalite ve morbiditeyi etkilediği için kesilmesi gerekmektedir (103).

N-Asetil sistein; potent bir vazodilatör ajandır ve serbest oksijen radikallerini temizleyerek hücrelerin iskemik strese karşı direncini artırır. Asetilsisteinin koroner ve/veya periferik anjiyografi yapılan hastalardaki etkinliğine ait sonuçlar da çelişkilidir.(105)

Statin kullanan koroner arter hastalığı olan hastalarda KM uygulaması sonrası daha az KMN geliştiği gösterildiğinden statin kullanımı önerilmektedir (106) . Yararlı etkilerinin endotel fonksiyonlardaki düzelme ve antiinflamatuvar etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Konrast madde hemodiyaliz ile elimine olmaktadır. Profilaktik hemodiyalizin KMN'yi azalttığı kontrollü bir çalışmada gösterilmişse de henüz bu konuda yeterli klinik veri olmadığından, önerilmemektedir (107). Çok yüksek riskli hastalarda (GFR 15-20 ml/dk/1.73m²) hemofiltrasyonun mortaliteyi ve diyaliz ihtiyacını azalttığı bildirilmektedir(108) .

6. TEZİN AMACI

Kontrast ile ilişkili nefropati perkutan koroner girişim uygulanan ST yükselmeli myokart enfarktüsü (STEMI) hastalarında görülen iyi bilinen ve çok önemli bir komplikasyondur. (69-71)

Perkutan koroner girişim sonrası kontrast ilişkili nefropati gelişimi artmış maliyet,tekrarlayan revaskülarizasyon,son dönem böbrek yetmezliği gelişimi,uzamış hastane yatışı ve artmış mortalite ile ilişkilidir.(72-73)

Perkutan koroner girişim sonrası kontrast ilişkili nefropati gelişimindeki muhtemel mekanizmalar kontrast nedeniyle direkt olarak tubuler epitelyal hücre hasarı oluşması,inflamasyon,böbrek içi vazokonstrüksiyon,oksidatif stres gelişimi,medüller hipoksi,endotelyal disfonksiyon,renal kan akımının azalması ve reaktif oksijen molekülleri nedeniyle oluşan hasar olabilir. (73-79)

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) birçok çalışmada antiinflamatuvar gösterge olarak koroner arter hastalıklarında majör kardiyovasküler olayların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.(121-122) Yüksek nötrofil lenfosit oranı ST yükselmeli myokart enfarktüsü (STEMI) hastalarda uzun dönem sağkalım ve no-reflow gelişimini predikte eden önemli ve bağımsız bir göstergedir. (123)

Tüm bu veriler ışığında perkutan koroner girişim uygulanan ST yükselmeli myokart enfarktüsü hastalarında kontrast ilişkili nefropati gelişimini inflamatuvar bir süreç olarak kabul edecek olursak ; bu tezimizde ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ile hastaneye başvuran hastaların, başvuru anındaki nötrofil lenfosit oranı değeri ile hastane içinde kontrast ile ilişkili nefropati gelişimi arasında ilişki var mı? sorusuna yanıt aradık.

Akut miyokard infarktüsünden ise ST elevasyonlu grubu seçtik.ST Elevasyonlu(Yükselmeli) Miyokard İnfarktüsü demek için;3.Evrensel Miyokard İnfarktüsü kılavuzuna göre olan tanımları kabul ettik.

7. MATERYAL VE METOT

Bu tezin dataları için Dr. Siyami Ersek Hastanesi'ne 2008-2016 yılları arasında ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü ile başvurup primer peruktan koroner girişim yapılan 2400 hasta retrospektif olarak tarandı. STEMI 1.>30 dakika süren tipik göğüs ağrısı 2.birbirine komşu iki derivasyonda j noktasına göre >0,1mV ST segment elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğu 3.myokart hasarını gösteren biomarkırların seviyelerinin yükselmesi olarak tanımlandı.

Göğüs ağrısının ilk başladığı andan itibaren 12-24 saat içerisinde başvuran tüm STEMI hastalarına başvuru anında 300 mg asetilsalisik asit ve 300-600 mg oral klopidoğrel yükleme dozu sonrası primer peruktan koroner girişim için kateter labratuarına alındı ve koroner girişim öncesi standart intravenöz bolus unfraksiyone heparin (70-100U/kg) yapıldı. Gp 2b/3a inhibitörü [Tirofiban (Agrastat®, 12.5 mg/50 mL; DSM Pharmaceuticals, Greenville North Carolina, USA)] antiplatelet tedavisi standart olarak verilmeyip, hastane uygulama protokolü esas alınarak sorumlu hekimin isteği ile uygulanır. Bu çalışma periyodunda kontrast ajan verilen hastalara non-iyonik izo-osmolar ajanlar (iopramide Ultravist, 370 mg iodine/mL; Bayer Schering Pharma, Germany) uygulandı. PCI esnasında tüm hastalara verilen toplam kontrast ajan miktarı kaydedildi. Perkutan koroner girişim öncesi kontrast ilişkili nefropati gelişme riski yüksek olan hastalar standart olarak işlem öncesi başlayıp işlem sonrası 24 saate kadar intravenöz izotonik salin (0.9% NaCl) ile 1ml/kg/saat olacak şekilde hidrate edildi.

N-asetilsistein 2011 yılında Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy (ACT) çalışmasında inefektif olarak saptandığından ötürü, kullanımı 2011 yılından itibaren operatörün kendi seçimine bırakılmıştır.(128) Sodyum bikarbonat (0.84%) infüzyonu ve askorbik asit kullanımı renal koruma protokolü içinde yer almamaktadır.

Konrast ajan veya statin hipersensivitesi olan,son 3 gün içinde kontrast ajan maruziyeti olan,<18 yaş olan,gebe olan veya emziren,kardiyojenik şoktaki hastalar [kardiyak indeks < 2.2 L/min/m² and pulmoner kapiller kama basıncı > 18 mmHg;

ve/veya sistolik kan basıncını $>90\text{mmHg}$ de tutmak için pozitif inotrop veya İABP (intraaortik balon pompasına) ihtiyaç duyan], kardiyopulmoner arrest nedeniyle CPR (kardiyopulmoner resüstasyon) uygulananlar,akut veya kronik enfeksiyonun klinik kanıtları olan,kontROLSÜZ hipertansiyon (kan basıncı $>180/110\text{mmHg}$),otoimmün hastalıkları olan,hematoproliferatif hastalıkları olan,malignetili hastalar,son dönem (evre 5) kronik böbrek yetmezlikli[diyaliz tedavisi alan veya hesaplanmış Glomerular Filtration Rate (eGFR) $< 15\text{ ml/min/1.73 m}^2$], son 7 gün içerisinde nefrotoksik ilaç kullanımı olan,ileri derecede karaciğer hastalığı bulunan,antiinflamatuvar tedavi altında olan,kemoterapötik veya steriod tedavisi alan,aktif enfeksiyon tablsounda olan veya kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar bu tezde taranmış olan hastalar arasından dışlanmışlardır. Peruktan koroner girişimden sonraki 72 saat içinde opere edilen ve yine ilk 72 saate mekanik komplikasyon gelişen hastalar dışlanmıştır. 400 hasta bu kriterlere göre dışlandıktan sonra geriye 2000 hasta kalmıştır. Tüm bu demografik, klinik, ekokardiyografik, anjiyografik ve laboratuvar girdileri, hastanenin kayıtlarından ve daha önceki istatistiksel analizlerden taranmıştır.

Venöz kan örnekleri primer peruktan girişim uygulanan hastalardan hastaneye başvuru sırasında ve işlem sonrası 24,48 ve 72. Saatlerde alınmıştır. Beyaz kan hücreleri,nötrofil,lenfosit,monosit ve platelet değerleri,hemoglobin seviyelerini hesaplamak için Cell-Dyn 37000 Hematology Analyzer (Abbott Diagnostic Division, Wiesbaden, Germany) cihazı kullanıldı. Bu tezimizde NLR (nötrofil lenfosit oranı)değeri; başvuru anında alınan kan örneğindeki nötrofil ve lenfosit değerlerinin oranlanmasıyla saptandı. Kan üre nitrojen(BUN) ve serum kreatinin değerleri gibi biyokimya parametreleri için Architect plus ci 4100, (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) kullanıldı. Tahmini glomerular filtrasyon oranı (Egfr) CKD-EPI ile hesaplandı. Çünkü bu klinik pratikteki tahmini ölçümlerde ve kronik böbrek hastalıklarında MDRD'ye göre daha degerli bir veridir. (129) Hastalar iki gruba ayrıldı: kontrast ilişkili nefropati gelişen grup ve kontrast ilişkili nefropati gelişmeyen grup. Kontrast ilişkili nefropati bazal kreatinin değerinin primer peruktan girişim sonrası 72 saat içerisinde 0.5 mg/dl veya relatif olarak %25 ve daha fazlası artması olarak tanımlanır. Varolan kronik böbrek hastalığı 3 ay ve üzeri süre boyunca eGFR $60\text{ ml/min/1.73 m}^2$ olarak tanımlanır. Hastalar Killip klinik kalsifikasyonuna göre değerlendirildi. Anemi tanımlamasında bazal hemoglobin değeri erkeklerde 13 g/dl kadınlarda 12 g/dl olarak alındı. Diyabet tanımlamasında 2.saat açlık kan şekeri

değerinin >126mg/dl veya oral antidiyabetik ilaç kullanımı alındı. Hipertansiyon tanımlamasında daha önceden tanıli hipertansiyon,anthipertansif ilaç kullanımı veya hastane yatışı sırasında ölçülen tansiyon değerinin iki kez >140/90 mmHg saptanması olarak alındı. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu Amerikan ekokardiyografi topluluğunun önerdiği şekilde tüm hastaneye yatırılan STEMI hastalarında biplanar Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hastanemizde ekokardiyografi tüm STEMI hastalarında hastaneye yatışından itibaren 48 saat içinde yapılmaktadır. Hastalar hastaneden çıkmadan önce transtorasik ekokardiyografi(Vivid 7 system, GE vingemed ultrasound AS, Horten, Norway) ile değerlendirildi. Sistolik disfonksiyon (EF)<%40 olarak tanımlandı.

Tüm analizler SPSS 15.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası tek değişkenli karşılaştırmalarda, sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre, parametrik testlerden bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi kullanıldı. Parametrik olmayan testlerden ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tekli değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon testleriyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

8. BULGULAR

Çalışma 2008-2015 Tarihleri arasında Siyami Ersek Hastanesi'nde %82,1'i (n=1642) erkek, %17,9'u (n=358) kadın 2000 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaşları 25 ile 90 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 57,16±11,55 yıl olduğu görülmektedir.

Tablo6: Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

		Min-Max	Ort±SD
Yaş (yıl)		25-90	57,16±11,55
		n	%
Cinsiyet; n (%)	Erkek	1642	82,1
	Kadın	358	17,9
Diyabet; n (%)	Var	450	22,5
	Yok	1550	77,5
Hipertansiyon; n (%)	Var	604	30,2
	Yok	1396	69,8
Anemi; n (%)	Var	528	26,4
	Yok	1472	73,6
Sigara Kullanımı; n (%)	Var	744	37,2
	Yok	1256	62,8
SVO; n (%)	Var	25	1,3
	Yok	1975	98,8

Olguların %82,1'i (n=1642) erkek, %17,9'u (n=358) kadındır. Yaşları 25 ile 90 yıl arasında değişmekte olup ortalama 57,16±11,55 yıldır.

Olguların %22,5'inde (n=450) diyabet varken, %77,5'inde (n=1550) diyabet yoktur.

Olguların %30,2'sinde (n=604) hipertansiyon varken, %69,8'inde (n=1396) hipertansiyon yoktur.

Olguların %26,4'ünde (n=528) anemi varken, %73,6'sinde (n=1472) anemi yoktur.

Olguların %37,2'si (n=744) sigara kullanırken, %62,8'i (n=1256) sigara kullanmamaktadır.

Olguların %1,3'ünde (n=25) SVO varken, %98,8'inde (n=1975) SVO yoktur.

Tablo 7: Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirmeleri

		KMN (-)	KMN (+)	
		(n=1852)	(n=148)	p
Yaş (yıl)	Ort±SD	56,48±11,20	65,73±12,40	^a 0,001**
	Min-Max			
	(Medyan)	25-90 (56)	28-90 (66)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	318 (17,2)	40 (27,0)	^b 0,003**
	Erkek	1534 (82,8)	108 (73,0)	
DM; n (%)		396 (21,4)	54 (36,5)	^b 0,001**
HT; n (%)		528 (28,5)	76 (51,4)	^b 0,001**
Sigara; n (%)		706 (38,1)	38 (25,7)	^b 0,003**
^a Student T Test		^b Pearson Ki Kare Test		
		*p<0,05		**p<0,01

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). KMN görülen olguların yaş ortalamaları, KMN görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). KMN görülen grupta erkek oranı, kadın olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Gruplara göre Diyabet görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). KMN görülen olgularda Diyabet görülme oranı anlamlı düzeyde yüksektir

Gruplara göre Hipertansiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). KMN görülen olgularda Hipertansiyon görülme oranı, KMN görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Gruplara göre olguların Sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). KMN görülen olgularda sigara kullanım oranı, KMN görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür

Tablo 8: Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirmeleri

	KMN (-)	KMN (+)	p
	(n=1852)	(n=148)	
Anemi; n (%)	471 (25,4)	57 (38,5)	^b 0,001**
E-GFR < 60 n (%)	132 (7,1)	49 (33,1)	^b 0,001**
PCI hikâyesi; n (%)	233 (12,6)	22 (14,9)	^c 0,501
ACBG hikâyesi; n (%)	45 (2,4)	8 (5,4)	^d 0,054
SVO, n (%)	16 (0,9)	9 (6,1)	^d 0,001**
EF < 40 (n=1339); n (%)	197 (15,8)	23 (24,5)	^b 0,042*
	<i>Ort±SD</i>	243,06±82,95 251,68±91,73	^e 0,327
Kontrast madde miktarı, ml	<i>Min-Max</i> (Medyan)	100-700 (200)	100-500 (200)
^b Pearson Ki Kare Test	^c Yates Continuity Correction	^d Fisher's Exact Test	^e Mann
Whitney U Test			
**p<0,01	*p<0,05		

Gruplara göre Anemi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). KMN pozitif olanlarda Anemi görülme oranı, anlamlı düzeyde yüksektir.

Gruplara göre olguların E-GFR 60'dan küçük olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). KMN pozitiflerde E-GFR 60'dan küçük olma oranı anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların SVO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). KMN görülen olgularda SVO değerleri, CIN görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Gruplara göre olguların EF 40'dan küçük olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,042$; $p<0,05$). KMN pozitif olgularda EF 40'dan küçük olma oranı anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların Hastanede EX olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). KMN görülen olgularda, hastanede EX olma oranı anlamlı yüksektir.

Tablo 9: Hemogram ölçümlerinin değerlendirmeleri

		KMN (-)	KMN (+)	<i>p</i>
		(n=1852)	(n=148)	
WBC	<i>Ort±SD</i>	11,96±3,65	12,41±4,61	0,401
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	4,40-32,50 (11,6)	3,80-32,70 (11,9)	
HGB, g/L	<i>Ort±SD</i>	13,63±1,65	12,94±2,11	0,001**
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	6,47-18,90 (13,8)	6,30-18,40 (13,1)	
PLT, x 10³ µL	<i>Ort±SD</i>	238,44±63,89	242,33±76,99	0,986
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	41-565 (230)	86-507 (230,5)	
NEUT	<i>Ort±SD</i>	9,25±3,53	9,86±4,38	0,150
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	1,10-30,70 (8,8)	2-30,20 (9)	
LLYMPH	<i>Ort±SD</i>	1,89±0,95	1,74±0,98	0,021*
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,30-8,20 (1,7)	0,30-7,50 (1,5)	
MONO	<i>Ort±SD</i>	0,64±0,30	0,63±0,34	0,375
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,10-3,80 (0,6)	0,10-2,60 (0,6)	
NLR	<i>Ort±SD</i>	6,18±3,98	7,08±4,43	0,011*
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,41-30,70 (5,3)	1,09-24,50 (6,04)	

^eMann Whitney U Test

**p<0,01

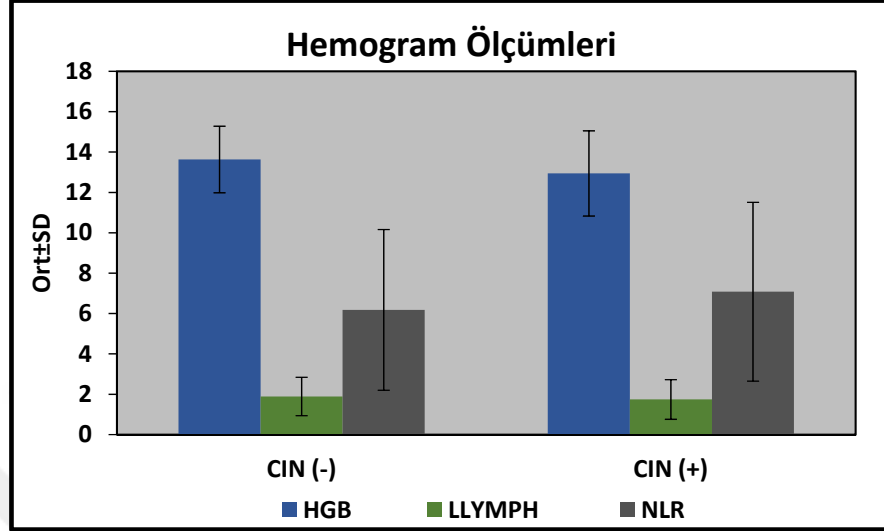
*p<0,05

Gruplara göre olguların WBC, PLT, NEUT ve MONO hemogram ölçüm değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

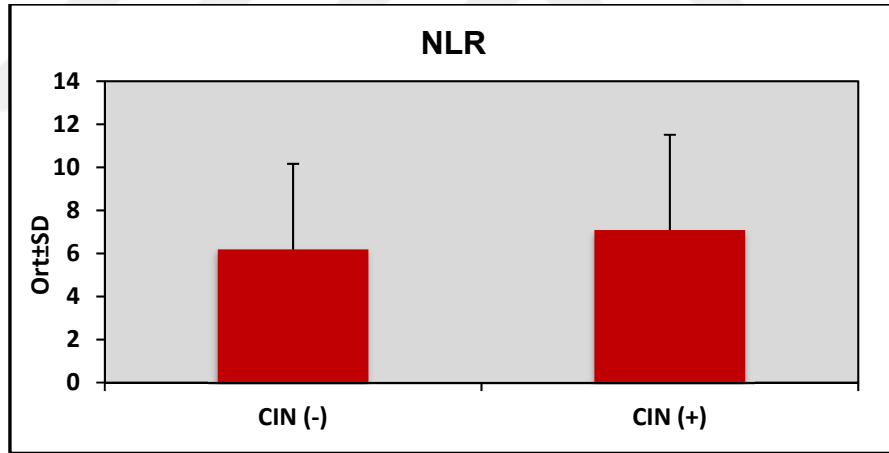
Gruplara göre olguların HGB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). KMN görülen olguların HGB ölçümleri anlamlı düzeyde düşüktür.

Gruplara göre olguların LLYMPH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,021; p<0,05). KMN görülen olguların LLYMPH ölçümleri anlamlı düzeyde düşüktür.

Gruplara göre olguların NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$). KMN görülen olguların NLR ölçümleri anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 1: Hemogram Sonuçları



NLR için ROC analizi. Şekil 2.

CIN'a göre NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$) (Tablo 9). KMN pozitif olan grubun NLR düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.

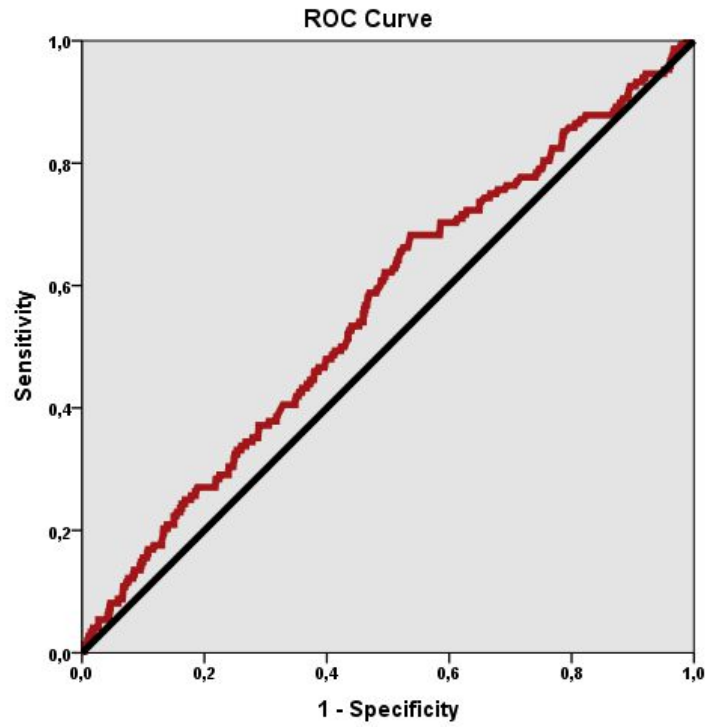
Bu anlamlılıktan yola çıkarak NLR için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. NLR için cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

NLR oranı 5 ve üzerinde olan olgularda KMN pozitif yakalamada duyarlılık %66.22; özgüllük %46.76; pozitif kestirim değeri %9.00 ve negatif kestirim değeri %94.50 olarak saptanmıştır.

Tablo 10: Area Under Curve

Area Under the Curve (NLR)				
Area	Std. Error(a)	P	95% Confidence Interval	
			Upper	Lower
0,563	0,025	0,011	0,514	0,611

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %56,3 standart hatası %2,5 olarak saptanmıştır.



Şekil 3: NLR için elde edilen ROC eğrisi

KMN Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Table 11. KMN üzerine etki eden risk faktörlerinin multivariate değerlendirmesi (Logistic regression analysis)

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Odds Ratio	95 % CI	<i>p</i>	Odds Ratio	95 % CI	<i>p</i>
Age	1,071	1,055-1,088	0,001**	1,024	1,002-1,046	0,034*
Cinsiyet (Kadın)	0,560	0,382-0,82	0,003**	1,608	0,961-2,692	0,071
Bazal kreatinin	8,718	5,502-13,815	0,001**	0,707	0,258-1,940	0,501
HT	2,647	1,888-3,710	0,001**	1,678	1,145-2,460	0,008**
DM	2,112	1,485-3,005	0,001**	1,170	0,780-1,755	0,448
CKD-EPI	0,954	0,947-0,961	0,001**	0,955	0,935-0,975	0,001**
NLR $\geq$ 5	1,855	1,297-2,653	0,001**	1,781	1,215-2,611	0,003**
Anemi	1,837	1,298-2,599	0,001**	0,936	0,629-1,393	0,744

**p*<0,05

***p*<0,01

KMN üzerine etkili risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, bazal kreatinin HT, DM, CKD EPI, NLR ve anemi etkilerini Multivariate Lojistik regresyon analizine tabi tuttuğumuzda, modelin anlamlı bulunduğu ve açıklayıcılık katsayısının %92,6 olduğu görülmektedir. Modelde yaş, CKD EPI, HT ve NLR değişkenlerinin etkileri anlamlı bulunmuştur. Yaş için elde edilen ODDs değeri 1,024 (%95 CI:1,002-0,1046) olarak, CKD EPI için elde edilen ODDs değeri 0,955 (%95 CI:0,935-0,975) olarak saptanırken; NLR $\geq$ 5'den büyük olması durumunda ODDs riski 1,781 (%95 CI:1,215-2,611); HT ODDs değeri 1,678 (%95 CI:1,145-2,460) olarak saptanmıştır. Diğer değişkenlerin multivariate analizde CIN üzerine etkileri anlamlı değildir.

9. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı günümüzde dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.(113) Son yıllarda enflamasyonun ve enflamatuvar durumu

yansıtan biyobelirteçlerin koroner arter hastalığındaki rolü ve istenmeyen olaylarla ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Sadece ateroskleroz ilerleyişinde, koroner arter hastalığının akut ve kronik formlarında değil, aynı zamanda koroner arter ektazisi ve koroner yavaş akım gibi diğer koroner arter hastalığı formlarında da enflamasyonun rolü araştırılmaktadır. Enflamasyon ile ilgili belirteçler çok geniş bir spektrumda ele alınmıştır. Vücudumuzdaki enflamatuvar yanıtın durumunu ve ne düzeyde uyarıldığını araştırma amacıyla beyaz kan hücreleri, akut faz reaktanları, adezyon molekülleri ve sitokinler gibi bazı biyobelirteçler kullanılmıştır. Bu konuda en çok araştırılmış belirteç bir akut faz reaktanı olan C-reaktif proteindir (CRP). Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır.(114) Akut koroner sendromda nötrofil düzeylerindeki artışın, miyokart hasarının yaygınlığı ve kısa dönem prognozu ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmişti. (115) Akut koroner sendromdaki nötrofil artışının yanı sıra akut strese bağlı görülen lenfopeni de immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur. Lenfopeninin stres ile ilişkili kortizol salınımına bağlı olduğu ve akut koroner sendrom sonrası erken bulgulardan biri olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir.(116) Son yıllarda, hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks çalışmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve enflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir.(117) Nötrofil/lenfosit (N/L) oranının koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.(118,119) ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde de N/L oranının uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışa neden olduğu bildirilmiştir.(120)

Hastane içinde akut böbrek yetmezliği gelişmesinin en sık görülen nedenleri arasında üçüncü olan kontrast ilişkili nefropatidir. (82-83).Ve kontrast ilişkili nefropati gelişimi uzun dönem mortalite ve morbidite gelişiminin bağımsız bir öngördürücüsüdür.(84). Kontrast ilişkili nefropati gelişim sıklığı artan koroner anjiyografi ve/veya perkütan koroner girişimler nedeniyle artmaktadır. Perkütan

koroner girişim sonrası hastane içi kontrast ilişkili nefropati gelişimi uzun dönem mortalite ve morbiditeyi arttıran bir belirleyicidir.

KMN gelişiminde iki temel mekanizma renal vazokonstriksiyonun neden olduğu medüller iskemi ve kontrast ajanın direkt sitotoksik etkisidir. Kontrast ajan verilmesini takiben anjiyotensin, endotelin ve vazopressin gibi vazokonstrüktör ajanların salınımı artarken nitrik oksit salınım azalır ve bu durum renal vazokonstrüksiyonun artmasına ve meduller kan akımının azalmasına neden olur. (124,125,126) Bazı deneysel çalışmalar inflamasyon ile akut renal arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. (127) Renal vasküler endotel ve tubuler epitel iskemi, sepsis veya nefrotoksik ajan maruziyeti sonrası yapısal ve fonksiyonel değişime uğrar. Bir sonraki aşamada makrofajlar, naturel killer hücreler ve nötrofiller hasarlı dokuyu infiltre ederek renal destrüksiyona neden olurlar. Nötrofillerin aşırı aktivasyonu sitokin salınımını, reaktif oksijen metabolitleri, proteaz,elastaz vb. enzimlerin salınımını arttırarak vasküler permabiliteyi arttırır ve endotelial fonksiyonu bozar. (128,129) Aktive nötrofiller vasodilatatör cevabı azaltıp, vazokonstrüksiyona neden olan araşidonik asit metabolitlerinin serum seviyelerinin artmasını sağlar ve bunun sonucu olarak kapiller damarlarda obstrüksiyona neden olan trombosit adhezyon ve agregasyonunu uyarır. Bu da sağlam dokuya olan kan akımının azalmasına neden olarak iskemik hasarı ağırlaştırır. (130)

Birçok farklı faktörün stabil ve unstabil aterosklerotik hastalık gelişiminde ve progresyonunda rol oynadığı bilinmektedir, inflamatuvar süreç tüm bu nedenler arasında en iyi tanımlananlardan biridir. (131,132) Monosit, lenfosit ve nötrofil adı verilen beyaz kan hücreleri vücuttaki inflamatuvar cevaba kritik bir rol üstlenirler. Beyaz kan hücre sayımı ve subtipleri kardiyovasküler hastalıklarda tanımlanan inflamatuvar markırlardır. NLR değeri beyaz kan hücrelerinden ikisinin oranlanması temeline dayanır ve bu değer sadece nötrofil veya sadece lenfositten daha kuvvetli bir inflamasyon belirteçidir. (133) CIN gelişme riski akut renal hasarın başlaması ve artmasında önemli rol üstlendiği gösterilmiş olan artmış inflamatuvar yanıtı gösteren yüksek CRP ve NLR değerleri ile birliktelik gösterir. (127) Bizim tezimize ve diğer birçok çalışmaya konu olan NLR sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren basit,ucuz ve hızlı çalışılabilen bir markırdır. Bu özelliğinden dolayı KMN gelişimini de gösteren anlamlı ve bağımsız bir markır olarak klinik hayatta kullanılabilir.

Daha önce A.KAYA ve arkadaşları tarafından yapılan “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing

Primary Percutaneous Coronary Intervention’’ ve tezimizle aynı konuya değinen ve aynı sonuçların çıktığı bu çalışmadan farklı olarak tezimizde 4 kat daha fazla hasta sayısı bulunmaktadır. Daha fazla hasta sayısı olması sonuçları daha anlamlı kılmaktadır ve desteklemektedir.

Başvuru nötrofil ve lenfosit değerine bakmak finansal olarak ek bir yük getirmemekle birlikte, hastalığın progresinin gürültülü seyredip seyretmeyeceği ve kontrast ilişkili nefropati gelişimini tahmin etmede önemli bilgiler sağlaması bakımından çok değerlidir. Daha ileri ve randomize, multicenter, daha yüksek hasta katılımlı çalışmalar ileride belki de başvuru nötrofil lenfosit oranı değeri kontrast ilişkili nefropati gelişim riski hesaplamasında kullanılmaya başlanabilir.

Akut renal hasarın inflamasyon ile olan ilişkisini ve kardiyak olay gelişiminin NLR değerindeki yükseklik ile olan ilgisini gösteren daha önceki çalışmalar:

Inflammatory cells, such as macrophages, natural killer cells, lymphocytes, and particularly neutrophils, infiltrate damaged tissue leading to further renal destruction. Following experimental studies, clinical investigations also reported the role of inflammation in the initiation and extension of CIN using C-reactive protein levels

Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.

On-admission High Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Predictor of In-hospital Adverse Cardiac Event in ST-elevation Myocardial Infarction.

High NLR level is associated with increased inhospital and long-term cardiovascular mortality in patients with STEMI undergoing primary angioplasty.

Çalışmanın kısıtlılıkları ise; çalışmamız tek merkezde gerçekleştirilmiştir. Retrospektif olarak hazırlanmıştır. Ve çalışmamızda kadın hasta ve erkek hasta oransızlığıdır. NLR değeri tezimizdeki hastalara rutin olarak bakılmadığından ötürü diğer inflamatuvar markırlar (fibrinojen, myeloperoksidaz vb.) ile karşılaştırılamamıştır. Koroner anjiyografi sırasında kullanılan kontrast madde miktarı dikkate alınmamıştır. Ayrıca tezimizde acil koroner girişim uygulandığı için yüksek riskli hastalara perkutan koroner girişim öncesi renal koruma başlanamamış olmasıdır.

Sonuç olarak başvuru NLR (nötrofil lenfosit oranı) değeri primer perkutan girişim uygulanan ST elevasyonlu MI hastalarında kontrast ilişkili nefropatiyi

öngörmede bağımsız olarak anlamlıdır. Ve NLR(nötrofil lenfosit oranı) değeri kimlere agresif yaklaşımla renal koruma yapılacağı ve renal fonksiyonların sıkı takibi gerekeceğini bağımsız olarak gösterebilen bir değer olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın istatistiksel verilerine baktığımızda Mehran sınıflamasında yer alan risk faktörlerinden DM, anemi ve GFR düşüklüğünün NLR ile birlikte KMN gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hatta hemogramdan bakılan tek parametrelili hemoglobinin değerine göre iki parametrelili olan NLR değeri belki de hemoglobinden bile daha kuvvetli bir kontrast madde nefropatisi gelişimi öngördürücüsüdür. Başvuru sırasında her hastanın rutin olarak alınan ve maliyeti düşük bir hemogram örneğine bakarak KMN gelişimini öngörebilmek klinisyen açısından gerçekten umut verici bir gelişme olabilir. Bu yüzden belki de gelecekte NLR değeri de bu KMN sını öngördürücü risk skorlamasına dahil edilebilecek bir parameter olarak umut vaat etmektedir.

10. ÖZET

AMAÇ

KMN perkutan koroner girişim uygulanan ST yükselmeli myokart enfarktüsü (STEMI) hastalarında görülen iyi bilinen ve çok önemli bir komplikasyondur. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) birçok çalışmada antiinflatuar gösterge olarak koroner arter hastalıklarında majör kardiyovasküler olayların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tüm bu veriler ışığında perkutan koroner girişim uygulanan ST yükselmeli myokart enfarktüsü hastalarında kontrast ilişkili nefropati gelişimini inflamatuvar bir süreç olarak kabul edecek olursak ; bu tezimizde ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ile hastaneye başvuran hastaların, başvuru anındaki

nötrofil lenfosit oranı (NLR) değeri ile hastane içinde kontrast ile ilişkili nefropati (KMN) gelişimi arasında ilişki olup olmadığı sorusuna yanıt aradık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü ile başvurup primer perkutan koroner girişim yapılan 2400 hasta retrospektif olarak tarandı. STEMI 1.>30 dakika süren tipik göğüs ağrısı 2.birbirine komşu iki derivasyonda j noktasına göre >0,1mV ST segment elevasyonu veya yeni gelişen sol dal bloğu 3.miyokart hasarını gösteren biomarkırların seviyelerinin yükselmesi olarak tanımlandı. Kardiyojenik şoktaki hastalar [kardiyak indeks < 2.2 L/min/m² and pulmoner kapiller kama basıncı > 18 mmHg; ve/veya sistolik kan basıncını >90mmHg de tutmak için pozitif inotrop veya İABP (intraaortik balon pompasına) ihtiyaç duyan], kardiyopulmoner arrest nedeniyle CPR (cardiyopulmoner resüstasyon) uygulananlar,akut veya kronik enfeksiyonun klinik kanıtları olan,kontROLSÜZ hipertansiyon (kan basıncı>180/110 mmHg),otoimmün hastalıkları olan,hematoproliferatif hastalıkları olan,malignetili hastalar,son dönem (evre 5) kronik böbrek yetmezlikli[diyaliz tedavisi alan veya hesaplanmış Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 15 ml/min/1.73 m²], son 7 gün içerisinde nefrotoksik ilaç kullanımı olan,ileri derecede karaciğer hastalığı bulunan,antiinflamatuvar tedavi altında olan,kemoterapötik veya steroid tedavisi alan,aktif enfeksiyon tablsounda olan veya kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar bu tezde taranmış olan hastalar arasından dışlanmışlardır. Perkutan koroner girişimden sonraki 72 saat içinde opere edilen ve yine ilk 72 saate mekanik komplikasyon gelişen hastalar dışlanmıştır. 400 hasta bu kriterlere göre dışlandıktan sonra geriye 2000 hasta kalmıştır.

Bu tezimizde NLR (nötrofil lenfosit oranı)değeri; başvuru anında alınan kan örneğindeki nötrofil ve lenfosit değerlerinin oranlanmasıyla saptandı.KMN alternatif bir neden olmaksızın kontrast uygulaması sonrası 48 saat içinde bazal serum kreatinin değerinin %25'inden fazla yükselmesi veya mutlak kreatinin değerinde 0.5 mg/dl'den daha fazla artış olması şeklinde tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmada %82,1'i (n=1642) erkek, %17,9'u (n=358) kadın 2000 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaşları 25 ile 90 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 57,16±11,55 yıl olduğu görülmektedir.

Çalışmada hastalar KMN pozitif ve KMN negatif olarak iki gruba ayrıldı.

KMN'e göre NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$) (Tablo 9). KMN pozitif olan grubun NLR düzeyleri anlamlı olarak yüksektir. NLR oranı 5 ve üzerinde olan olgularda KMN pozitif yakalamada duyarlılık %66.22; özgüllük %46.76; pozitif kestirim değeri %9.00 ve negatif kestirim değeri %94.50 olarak saptanmıştır.

KMN üzerine etkili risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, bazal kreatinin HT, DM, CKD EPI, NLR ve anemi etkilerini Multivarite Lojistik regresyon analizine tabi tuttuğumuzda, modelin anlamlı bulunduğu ve açıklayıcılık katsayısının %92,6 olduğu görülmektedir. Modelde yaş, CKD EPI, HT ve NLR değişkenlerinin etkileri anlamlı bulunmuştur.

SONUÇ

Bu çalışmada NLR akut inflamatuvar bir olay olan STEMI hastalarında koroner anjiyografi sonrası KMN gelişimini gösteren anlamlı ve bağımsız bir markır olarak saptandı.

11. KAYNAKLAR

- 1) Anderson RN. U.S. Decennial life tables for 1989-91. Vol 1. No 4. United states life tables. Eliminating Certain Causes of death. National Center For Life Health Statistics;1999.
- 2) The American Heart Asociacion. 2004 Heart and Stroke Statistical Update.
- 3) http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP_Bolum02.pdf.
- 4) Vargas SO,Sampson BA,Scfoen FJ.Pathologic detection of early myocardial infarction:a critical review of evolution and usefullness of modern techniques. Mod Pathol.1999;12:635-645.

- 5) Blair SN,Kohl HV,Paffenbarger RS,Clark DG,Cooper HG,Gibbons LW. Physical fitness and all cause mortality:a prospective study in healthy men and women.JAMA 1989;262:2395-2401.
- 6) Blair D,Habicht JP,Sims EA,Sylwester D,Abraham S. Evidence for and increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk.Am J Epidemiol 1984;119:526-540.
- 7) Barrett-Connor E,Khaw K.Family history of heart attack as an independent predictor of death due to cardiovascular disease. Circulation 1984;69:1065-1069.
- 8) Wolf PA,Dagostino RB,Kannel WB,Bonita R,Belanger AJ. Cigarette smoking is a risk for stroke:the framingham study.JAMA 1988;259:1025-1029.
- 9) Boers ML,Launer LJ,Lindemans J,et al.Homocysteine,atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in elderly. The rotterdam study.J Intern Med 1997;242:339-347.
- 10) Conroy RM,Mulcahy R,Hickey N,Daly L.Is a family history of coronary heart disease an independent coronary risk factor?Br Heart J 1985;53:378-381.
- 11) Khot UN,Khot MB,Bajzer CT,et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease.JAMA 2003;290:898-904.
- 12) King H,Aubert RE,Herman WH.Global burden of Diabetes ,diabetes care.1998;21:14-31.
- 13) Fuster V,Moreno PR,Fayad ZA,et al. Atherothrombosis and high risk plaque;part-1:evolving concept.J Am Coll Cardiol.2005;46:937-954.
- 14) Braunwald E,Mark DB,Jones RH,et al.Unstable angina:diagnosis and management.AHCPR Publication 94-0602.Rockville MD:Agency for health care policy and research and the national heart,lung,and blood institute.U.S.Public Health Service.1994:1.
- 15) Braunwald E,Antman EM,Beasley et al.ACC/AHA Guidelines for the management of patient with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction:a report of the ACC/AHA Task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiology.2002;40:1366-1374.
- 16) Braunwald E.Unstable angina:an etiologic approach to management .Circulation 1998;98:2219-2222.
- 17) Betriu A,Heras M,Cohen M,et al.Unstable angina: outcome according to clinical presentation.J Am Coll Cardiology.1992;19:1659-1663.

- 18) Campaueu L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522.
- 19) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery diseases and the acute coronary syndromes. *N Engl J of Medicine*. 1992;326:310-318.
- 20) Cannon CP, Weintraub WS, Demopolous LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patient with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein 2b/3a inhibitor tirofiban. *N Engl Jour M*. 2001;344:1879-1887.
- 21) The fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Diseases Investigators. Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary artery diseases. FRISC 2 prospective randomized multicenter study. *Lancet* 1999;354:708-715.
- 22) The Joint European Society of Cardiology/American Cardiology College of Commite. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the The Joint European Society of Cardiology/American Cardiology College of Commite for the redefinition of miyocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-969.
- 23) Califf RM. Ten years of benefit from a one hour intervention. *Circulation* 1998;98:2649-2651.
- 24) Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patient with acute myocardial infarction: executive summary and recommandetions :a report of the ACC/AHA practice guidelines. *Circulation* 1999;100:1016-1030.
- 25) Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987;317:1055-1059.
- 26) Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293: 2865-2872.
- 27) Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial

- infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301:487-488.
- 28) Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-2407.
 - 29) Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154: 1065-1071.
 - 30) Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Lobo-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009;30:183-191.
 - 31) Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reijfers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-1419.
 - 32) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
 - 33) Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. 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.
 - 34) Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.

- 35) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-2692.
- 36) Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty vs. pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-829.
- 37) Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-2521.
- 38) Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.
- 39) Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;32:396-403.
- 40) Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-513.
- 41) Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witenbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704-711.
- 42) Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary

syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-1420.

- 43) Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Di Russo C, Summaria F, Patrizi R, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi GM. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. *J Am Coll Cardiol* 2012; in press.
- 44) Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tiera I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706-2713.
- 45) Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193-2204.
- 46) Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. ThromBus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567.
- 47) Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the ThromBus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-1920.
- 48) Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antoniucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30:2193-2203.

- 49) Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2989-3001.
- 50) Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817-1826.
- 51) Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, Thuesen L, Svensson R, Olivecrona GK, James SK. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J* 2010;160:1042-1048.
- 52) Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, Chew D, Cohen M, French J, Perera D, Ohman EM. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306:1329-1337.
- 53) Sjaauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30:459-468.
- 54) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
- 55) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.

- 56) Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITONTIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
- 57) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf.
- 58) Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-2141.
- 59) Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953.
- 60) Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
- 61) Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989-2997.
- 62) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment

- elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.
- 63) Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, Brodie BR, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, Moeckel M, Stone GW. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;123:1745-1756.
 - 64) Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-2217.
 - 65) Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446-2455.
 - 66) Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230.
 - 67) Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Abciximab in patients with acute ST segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-1940.
 - 68) Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1244-1251.
 - 69) McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419-1428.

- 70) Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, C3zar R, M3ndez I, Banerjee D, et al. The renoprotective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1283-1288.
- 71) Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;122:2451-2455.
- 72) Lazaros G, Tsiachris D, Tousoulis D, Patialiakas A, Dimitriadis K, Roussos D, et al. In-hospital worsening renal function is an independent predictor of one-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2012; 155:97-101.
- 73) Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-1519.
- 74) Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1451-1458.
- 75) Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172 :1461-1471.
- 76) Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idee JM, Rosenberger C. Hypoxia, oxidative stress and the pathophysiology of contrast media- induced nephropathy. In: Miyata T, Eckardt KW, Nangaku M, eds. *Oxidative Stress in Basic Research and Clinical Practice: Studies on Renal Disorders*. New York: Humana Press/Springer Science; 2011:229-256.
- 77) Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:288-296.
- 78) Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Ide'e JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radio contrast induced nephropathy. *Investigative Radiology* 2010;45:188-195.
- 79) Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. *Acta Radiol* 2008;49:646-657.

- 80) Ugur M et al, The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Dec;25(8):806-11.
- 81) Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/ lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non- ST elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):326-334.
- 82) Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, et al. Usefulness of the platelet-to lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;114(3):342e347.
- 83) ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011;124:1250-1259.
- 84) Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013 ;84:622-623.
- 85) Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 22E-26E.
- 86) Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2006; 28: 365-381.
- 87) Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1996;156(6):653-7
- 88) Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930-6.
- 89) Clerico A, Mehran R, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(9):15-05-17.
- 90) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Jama* 1996; 275: 1489- 1494.
- 91) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.

- 92) Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al: Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20
- 93) D'elia JA, Gleason R, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiography; a prospective study. *Am J Med* 1982;72:719-24
- 94) Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al: Impact of gender on the incidence and outcome of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18-22
- 95) Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924-930.
- 96) Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189-3196.
- 97) Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-499.
- 98) McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A metaanalysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692-699.
- 99) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116: e148-304.
- 100) Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in

- 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336.
- 101) Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-1217.
 - 102) Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *Jama* 2008; 300: 1038-1046.
 - 103) Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 59K-77K.
 - 104) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-1420
 - 105) Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW: Acetyl cystein to prevent angiography related renal tissue injury: the APART Trial. *Am J Cardiol* 2002;89:356-8
 - 106) Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005; 118: 843-849.
 - 107) Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1015-1020.
 - 108) Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-1340
 - 109) Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ, Borland TM, Bryant SC, Kashani KB, et al. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil-geletinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012.
 - 110) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans role of renal vasoconstriction. *Kidney Int.* 1992;41(5):1408-15.
 - 111) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; the ADQI work-group. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus

- conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204–R212
- 112) Endre ZH, Pickering JW. Outcome definitions in non-dialysis intervention and prevention trials in acute kidney injury (AKI). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:107–118
 - 113) Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol* 2007;99:718- 25.
 - 114) Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:945-8.
 - 115) Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
 - 116) Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122:335-41.
 - 117) Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
 - 118) Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-7.
 - 119) Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:621-7.
 - 120) Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglues M, Celik T, Gunebakmaz O, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. *Int J Cardiol* 2012 Dec 5.

- 121) On-admission High Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Predictor of In-hospital Adverse Cardiac Event in ST-elevation Myocardial Infarction. Hartopo AB, Puspitawati I, Setianto BY. *Acta Med Indones.* 2015 Jan;47(1):3-10.
- 122) Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention Yang-Chun Han, MD1, Tae-Hyun Yang, MD2, Doo-Il Kim, MD3, Han-Young Jin, MD2, Sang-Ryul Chung, MD2, Jeong-Sook Seo, MD2, Jae-Sik Jang, MD2, Dae-Kyeong Kim, MD2, Dong-Kie Kim, MD3, Ki-Hun Kim, MD3, Sang-Hoon Seol, MD3, and Dong-Soo Kim, MD2
- 123) Relation of admission neutrophil/lymphocyte ratio to angiographic no-reflow phenomenon in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Niu X¹, Zhang Y¹, He S¹, Chen D¹, Yan D¹, Yao Y². *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2014 Jul;35(7):856-60.
- 124) Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1451-1458.
- 125) Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;122(23):2451-2455.
- 126) Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172(11):1461-1471.
- 127) Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:137072.
- 128) Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2008;109(4):e102-e107.
- 129) Kelly KJ, Williams WW, Jr, Colvin RB, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest.* 1996;97(4):1056-1063.
- 130) Malis CD, Leaf A, Varadarajan GS, et al. Effects of dietary omega 3 fatty acids on vascular contractility in preanoxic and postanoxic aortic rings. *Circulation.* 1991;84(3):1393-1401.
- 131) Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(23):2129-2138.

- 132) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695.
- 133) NunezJ,NunezE,BodiV,etal.Usefulnessoftheneutrophiltolymphocyteratioinpredictinglong-termmortalityinSTsegmentelevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):747-752.

