

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF DOÇ.DR MEHMET KENDİR

**NON Q, NON ST ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ VE STABİL OLMAYAN ANJİNA
PEKTORİSLİ (USAP) HASTALARDA MİYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ(MPi) İLE C-REAKTİVE
PROTEİN(CRP) VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Eray ATALAY

TEZ DANIŞMANI

Uz. Dr.Mehmet Burak Aktuğlu

İSTANBUL-2011

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına eriştiğim, her alanda desteklerini esirgemeyen, her yönleriyle örnek aldığım değerli hocalarım, 1.Dahiliye Kliniği Şefi Doç. Dr. Mehmet KENDİR, şef yardımcısı Uz.Dr.Taner ALİOĞLU ve baş asistan ve uzmanlarım Uz.Dr. M.Burak AKTUĞLU, Uz.Dr.Zeynep ERMiŞ KARAALİ ve Uz.Dr. Mustafa VELET' e sonsuz saygılarımı sunarım.

Rotasyonlarım süresince ilgi ve bilgisini esirgemeyen değerli hocalarım 2. Dahiliye Kliniği Şefi Uz.Dr.Hikmet FEYİZOĞLU, 2. Dahiliye Kliniği Şef Yardımcısı Uz.Dr.Namık YİĞİT, 3. Dahiliye Klinik Şefi Doç.Dr.Baki KUMBASAR, 3. Dahiliye Klinik Şef Yardımcısı Uz.Dr.Abdulkadir ERGEN, 4.Dahiliye Klinik Şefi Doç.Dr.Mustafa YENİGÜN, 5.Dahiliye Klinik Şefi Doç..Dr.Fuat ŞAR, Nefroloji Klinik Şefi Doç.Dr.Savaş ÖZTÜRK, İntaniye Klinik Şefi Uz.Dr.Özcan NAZLICAN ve Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi. 3. Klinik Şefi Doç.Dr.Birsen Pınar YILDIZ'a ve baş asistanlarına ve diğer asistan arkadaşlara sonsuz saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım 1.Dahiliye Kliniği ve diğer klinik asistan arkadaşlarımla diğer bütün sağlık çalışanlarına sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar kısmı olan EKO ile ilgili desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yardımcı olan Uz. Dr. Kazım KORKMAZ (Kardiyolog) ağabeyime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam boyunca bana her türlü desteği sağlayan gerektiğinde hafta sonlarını dahi feda eden Uz. Dr. Mehmet Burak AKTUĞLU ağabeyime saygılarımı sunmayı ve teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Bugüne kadar üzerimde sevgi, emek ve desteklerini esirgemeyen başta ailem ve tüm sevdiklerime ayrıca tezim süresince bana en büyük desteği sağlayan karım(Eda ATALAY) ve ağabeyim İbrahim ATALAY'a teşekkürlerimi sunarım.

II

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	IV-V-VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR	41
TARTIŞMA ve SONUÇ	42
KAYNAKÇA	48

KISALTMALAR

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri

ADP: Adenozindifosfat

PGI2: Prostaglandin I2

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

TNF α : Tümör nekroz faktör

IL-1: İnterlokün 1

MCP-1: Makrofaj kemotaktik protein -1

MCSE: Monosit koloni uyarıcı faktör

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü

ICAM-1: İnterleükin adezyon molekülü

IFN γ : İnterferon γ

TGF- β : Transforming büyüme faktörü

HB-GF: Heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü

PG: Prostaglandin

TXA2 :Trombaksan A2

GP: Glikoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

PBP: Platelet basic protein

PF4: Platelet faktör 4

β -TG: β -tromboglobulin

CTAP-III: Bağ dokusu aktive eden protein

NAP-2: Nötrofil aktive eden protein

HMG-CoA: 3-Hidroksi 3-Metil koenzim A

MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1

NF κ B :nükleer faktör κ Beta

ROS :reaktif oksijen türleri

ITP : İdyopatik Trombositopenik Purpurada (ITP)

TDG: trombosit dağılım genişliği

OTH:ortalama trombosit hacmi

CKMB: Kreatin kinaz M bandı

TK : Total kolesterol

HDL: HDL kolesterol

LDL: LDL kolesterol

Mİ: Miyokard infarktüsü

SVDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

SVSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

DZ: Deselerasyon zamanı

MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Mİ: Miyokard infarktüsü

PWD:Pulsed Doppler

HT: Hipertansiyon,

DM: Diabet mellitus

İVGZ: İzovolümik gevşeme zamanı

İVKZ: İzovolümik kasılma zamanlarının

EZ: Ejeksiyon zamanına

CRP: C-reaktif protein

KYABP :Kalp yağ asidi bağlayıcı protein

CK: Kreatin kinaz

ETT: Egzersiz treadmill testi

ACE:Anjiotensin dönüştürücü enzim

E: Erken diyastolik dalga

HT: Hipertansiyon

DM: Diabet Mellitus

A: geç diyastolik da lg,

DZ: Deselerasyon zamanı

PV: pulmoner vene

SAA: serum amiloid-A

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

VLDL: VLDL Kolesterol

PAF: Platalet-activating factör

MPV: Mean platelet volüm

RV: Sağ ventrükil

LV: Sol ventrükil



GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner kalp hastalıkları ülkemizde ve dünyada ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Resmi kayıtlar ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiği zaman görülmektedir ki ülkemizdeki tüm ölümlerin %45'i kalp damar hastalıklarından, %36'sı kalp hastalıklarından, %32'si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır (1). Akut miyokard infarktüsülü hastaların %25'i ölmektedir. Yaşayanlarda ölüm sıklığı ilk 30 günlük süre içinde %21'e kadar ulaşabilmektedir (2).

Akut Mİ her ikisi de ayrı ayrı sağkalım açısından önemli faktör olarak rapor edilmiş değişken derecelerde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır (3). Ancak bu ölçümler görüntü kalitesi, kalp hızı, kardiyak ritim, yaş, ön yük, ard yük ve sol ventrikül geometrisi gibi teknik ve fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Sistolik ve diyastolik miyokardiyal fonksiyonun kombine olarak ölçümü, AMİ'lü hastalarda global sol ventrikül fonksiyonunu belirlemede ve prognoz tayininde daha değerli bilgiler sunmaktadır (4).

Global miyokard performans indeksi (MPI) ilk defa Tei Chuwa ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Miyokardın hem sistolik hem diyastolik fonksiyonunu yansıtır. Kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kolay hesaplanır ve normal sağlıklı kişilerde dar bir aralığa sahiptir. Bu indeks kalp hızı, yaş, ventrikül yapısı ve ard-yükünden etkilenmeyen mitral ve aort akımlarından elde edilen Doppler traselerinden kolayca ölçülmektedir (5). Pulsed Doppler (PWD) ekokardiyografi ile kalbin izovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) ile izovolümik kasılma zamanlarının (İVKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır. Özellikle transtorasik akustik pencere bulunamayan hastalarda belirgin fayda sağlamaktadır.

Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler ya da diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (6). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü, kararsız anjina pektoris (6), iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp

yetmezliğinde (6) ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiş olup diğer açıdan son yıllarda CRP'ninkardiyovasküler açıdan proaterojenik ve prognostik özelliklere sahip olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır. Bizde bu çalışmada kardiyovasküler açıdan prognozu etkileyici bir risk faktörü olarak düşünülen (myokard perforfans indeksi) MPI'nin C-reaktive protein ve mean platelet volum(MPV) ile arasındaki ilişkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Akut Miyokard İnfarktüsü

Tanım

Miyokard infarktüsü (Mİ) uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. Avrupa ve Amerika Kalp Cemiyetlerinin 2000 yılında yayınladıkları kılavuzlara göre akut gelişmekte olan veya yeni olmuş Mİ tanımı aşağıda tablodadır (Tablo 1) (7)

Tablo 1. ESC/ACC akut miyokard infarktüsü tanımı

1- Miyokardiyal nekroz belirteçlerinden CK-MB'nin hızlı, troponinlerin daha yavaş yükselip düşmesi ile birlikte aşağıdakilerin en az birinin bulunması: a- İskemik semptomlar b- Elektrokardiyografide patolojik Q dalgasının gelişmesi c- Miyokardiyal iskemiye uyan elektrokardiyografi bulguları (ST yükselmesi veya çökmesi) d- Koroner artere girişim 2- Akut Mİ'nün patolojik bulguları
--

Epidemiyoloji

Koroner kalp hastalığı gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer alan bir hastalıktır. Ülkemizde de durum farklı değildir. Türkiye'de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Amerika'da her yıl 1.5 milyondan fazla insanın akut miyokard infarktüsü geçirdiği belirlenmiştir (8). Son yıllarda Batı Avrupa ve ABD'de koroner kalp hastalığı mortalitesinde düşme olmasına karşın bu

hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında azalma olmamıştır. Koroner kalp hastalığı Avrupa ülkelerinde 45 yaşın üzerindeki erkeklerde ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda birinci sırada ölüm nedeni olarak yer almaktadır (9).

Türk Kardioloji Derneği tarafından yürütülen TEKHARF çalışmasının verilerine göre Türkiye’de yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Koroner arter hastalığının sıklığı erkeklerde % 5.1 kadınlarda ise % 3.3’tür. Bu sayılar ülkemizi Avrupa ülkeleri arasında ilk sıralara oturtmaktadır. Yine resmi veriler ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiği zaman görülmektedir ki, ülkemizdeki tüm ölümlerin %45’i kalp damar hastalıklarından, %36’sı kalp hastalıklarından, %32’si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (7).

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığında rol oynayan ateroskleroz etiyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte gelişimini etkileyen bir takım önemli risk faktörleri bilinmektedir (10). Bu risk faktörleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon, şişmanlık, trigliserid yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düşüklüğü ön plana çıkmaktadır(11) .

Etyoloji

Miyokard infarktüsü olgularının %90’dan fazlasında etiyolojik neden tıkalıcı trombüstür (12). Diğer nedenler vaskülitler, koroner emboliler, konjenital koroner arter anomalileri, travma, koroner arter anevrizması, koroner arter spazmı, artmış kan viskozitesi ve miyokard oksijen talebindeki aşırı artıştır (13).

Tablo 2. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan risk faktörleri

I. Değiş tirile meyen	II. Değiş tirile bilen	B Minör
1. Yaş	A. Majör	1. Aş ır ı alkol tüketimi
2. Cins	1. Hiperlipidemi	2. Stres
3. Genetik (aile öyküsü)	2. Sigara	3. A tipi kiş ilik
	3. Hipertansiyon	4. Fibrinojen yüksekli ğ i
	4. Diyabetes mellitus	5. Homosistein yüksekli ğ i
	5. Obezite	
	6.Sedanter hayat	

Fizyopatoloji

Koroner iskemi semptomları ço ğ unlukla kan akım ın ın hemodinamik olarak ciddi şekilde engellenmesi ile oluş masına ra ğ men Mİ'lerinin ço ğ unlu ğ u hemodinamik olarak önemli olmayan lezyonlardaki plak bütünlü ğ ünün bozulması sonucu oluş ur (14). Miyokard infarktüsü sıklıkla sabah ın erken saatlerinde görülmektedir (15). Bunun nedenleri vasküler tonüsde de ğ iş ikler, katekolaminler, koagülabilité, trombolize dirençte sirkadiyen de ğ iş ikler ve artan fizik aktivitedir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara iç me, obezite, ileri yaş , fiziksel inaktivite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına giriş ini ve aktivasyonlarını de ğ iş ik mekanizmalarla aktive ederler. Makrofajlara dönüş en monositler ve lenfositler arteriyel subendotelyumuna giren baş lı ca inflamatuvar

hücrelerdir. Bu hücreler damar duvarında hasarı başlatan ve artıran sitokin ve büyüme faktörleri için zengin birer kaynak durumundadırlar. Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar Mİ için substrat olmaktadır. Bu substratlar fibröz kapsülü ince, lipid içeriği plağın %40'ından fazlasını oluşturan, aktif inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu hassas plaklardır (16). İnflamasyonun serum belirteçlerinde (C-reaktif protein, serum amiloid A, interlekin-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein A) görülen yükselme ile akut koroner sendrom riski arasında pozitif bir korelasyondan söz edilmektedir (17). Koroner arter hastalığının bir de genetik komponenti vardır. İnflamatuvar olayların genetik regülasyonundaki değişiklikler benzer özelliklere sahip bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Sınırlı verilere göre tümör nekroz faktör, transforming büyüme faktörü, interlekin-1, CD14 ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile koroner arter hastalığı riski arasında ilişki bulunmaktadır (18).

Koroner arter içinde trombüs oluşumu için plak erozyonu veya rüptür gereklidir. Fibröz başlık sıklıkla normal damar-fibröz başlık sınırında yırtılmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen bu noktadaki stres artışıdır. Rüptüre duyarlı plaklarda bulunan makrofajlar fibröz başlığı zayıflatan litik enzimler salgırlar (19). Miyokard infarktüsü ciddi darlık oluşturan koroner lezyondan ziyade, hafif – orta dereceli darlık oluşturan plaklar üzerinde gelişmektedir, bu nedenle distal kollateral gelişimi genellikle iyi değildir. Rüptür oluştuğunda açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli matrikse trombositler yapışır ve trombotik olay başlar. Arteriyel hasar sırasında açığa çıkan doku faktörü doğrudan ekstremsk koagülasyon zincirini aktive eder ve fibrin oluşumunu tetikler. Doku tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi trombotik belirteçler ile koroner olaylar arasında bağlantı bulunmaktadır. Damarı tam olarak tıkayan trombüs oluşursa ve ilgili miyokardın zengin kollateralleri yoksa hastada akut ST segment yüksekliği olan Mİ gelişir. Trombüs tam tıkaçıcı değilse veya total tıkanmadan sonra spontan reperfüzyonla hemen açılıyorsa, gelişmiş kollateral dolaşım bulunuyorsa kararsız angina veya ST segment yüksekliği görülmeyen Mİ olur (20). Arter duvarındaki bütünlüğün kaybı, arterdeki akımı durdurarak miyokard iskemi ve hasarına neden olur (21). Nekrozun yaygınlığı kollateral akımın fonksiyonuna miyokard iskemisinin süresine ve yaygınlığına göre değişir. Miyokard infarktüsünün şiddetli ağrı ile birlikte tekrarlayıcı karakteri kan akımının kesildiğini, hafif göğüs ağrısı ise yetersiz olmakla beraber parsiyel akımı gösterir. Vazomotor tonus veya spazm ile infarktla ilişkili arterde akım paterninde dinamik değişiklikler muhtemelen endotel fonksiyonlarının kaybı ve aktifleşen trombositlerden salınan vazoaktif aminlerle ilişkilidir (22). Koroner arteri tıkayan trombüs beyaz

(trombositlerden zengin) ve kırmızı (fibrin ve eritrositlerden zengin) pıhtıların bir karışımıdır. Bazı hastalarda trombositlerin rolü daha fazladır, bazılarında ise arteriyel zedelenme yerinde fibrinden zengin trombüs ön plandadır. Trombüs nedeniyle infarktla ilişkili arterde kan akımının engellenmesi, tıkanan yerin proksimalinde kırmızı trombüsün birikimine yol açar. Lümeni tıkayan plak herniasyonları nadir görülür (23).

ST segment yüksekliği olmayan Mİ'de mural trombüs trombositlerden zengin olma eğilimindedir ve koroner sürekli bir kesinti söz konusu değildir. İskeminin yaygınlık ve süresine bağlı olarak miyokard nekrozu olmaz veya miyokard hasarı oluşur. Ateroma içeriği ve trombositlerden zengin trombüsün distal emboli oluşturma potansiyeli de vardır (24). Miyokard infarktüsü gelişim zamanı ile ilgili önemli değişimler bulunmakla birlikte, plak fissür ve rüptürlerinin sıklıkla günün erken saatlerinde oluşmasında trombosit agregasyonu ve plasminojen aktivatör inhibitör seviyesinde artışa bağlı azalan fibrinolitik aktivitenin rolü vardır (25). Ani katekolamin artışları dışında hasta koroner arter segmenlerinin enfeksiyonu gibi durumlar plak rüptürünü destekleyebilir. Bütün miyokard infarktüsleri plak rüptüne bağlı olmaz. Miyokardiyal sunu ve istek arasındaki dengesizlik küçük bir hasta grubunda perioperatif dönemlerde olduğu gibi Mİ'ne neden olabilir.

Miyokard infarktüsü etkilenmiş arterin bölgesini içine alan bölgesel bir oluşumdur. Kan akımının sonlanmasından bir iki dakika sonra kasılmada azalma başlar olay genelde endokarddan başlayıp epikarda doğru yayılır. 20-40 dakika sonra geri dönüşümsüz hücre hasarı oluşur. Miyokarddaki hasar 4-6 saat sonra maksimum olur, ama hasarın en çoğu ilk 2-3 saatte oluşmaktadır (26).

Tanı

Akut miyokard infarktüsünde gelişen reperfüzyon stratejileri nedeniyle tanının erken ve kolay konulması önemlidir. İyi bir klinik anamnez ve EKG ile tanı çoğunlukla kolayca konulabilir (26).

Anamnez

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda infarktüs öncesinde bazı semptomlar oluşmaktadır. Bunlardan en sık rastlanılan göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı, çabuk yorulma, halsizlik, güçsüzlük duygusu, çarpıntı, baş dönmesi diğer öncül semptomlardır.

Akut miyokard infarktüsünün tanıtıcı esas semptomu göğüs ağrısı ya da göğüste huzursuzluktur. Ağrının özellikleri önemlidir: Ezici, baskı duygusu, sıkıştırıcı, yanıcı, hazımsızlık duygusu, göğüste ağırlık hissi biçiminde tanımlanır. Süresi genellikle 30 dakikadan uzundur. Yerleşimi genellikle sternum altındadır. Bazen göğsün sol tarafında bazen de epigastriyumda başlar. Göğsün her iki yanına, her iki kola, ön kola, omuzlara, boyuna, çeneye ve sırtta yayılabilir. Ağrının şiddeti gittikçe artar. İstirahat ve nitratlara yanıt vermez. Bulantı, kusma, soğuk terleme, ölüm korkusu ağrıya eşlik eden diğer semptomlardır (26).

Fizik muayene

Komplikasyonsuz akut miyokard infarktüslerinde fizik muayene sıklıkla normaldir. Sempatik stimülasyona bağlı olarak anksiyete, huzursuzluk, taşikardi, hipertansiyon bulunabilir. Kan basıncı, normal, yüksek veya düşük olabilir. Nabız 120/dk üzerinde ise sıklıkla yaygın Mİ göstergesidir, ancak hiperdinamik hasta hastalarda küçük Mİ alanına rağmen gözlenebilir.

Başlıca muayene bulguları; apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, S2 de ikilenme, S3 veya S4 varlığı, mitral yetersizlik üfürümüdür. Akciğerde raller olabilir.

Muayenenin normal olması Mİ'nin küçük olduğunu veya miyokard hasarının henüz olmadığını gösterir (26).

Elektrokardiyografi

Tanıda en önemli araçlardan biri elektrokardiyografidir. Bundan dolayı Mİ sınıflandırılması EKG bulgularına göre yapılmaktadır (ST yükselmeli Mİ, ST yükselmez Mİ). Eski EKG bulgularının bilinmesi EKG'nin tanısal değerini daha artırır. Elektrokardiyografinin duyarlılığı %60'ı, özgüllüğü %90'ı geçmemektedir. Yaklaşık olarak hastaların %10'unda normal elektrokardiyografi saptanabilmektedir (26).

Miyokard Hasarının Serum Belirteçleri

Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler miyoglobin , CK ve CK-MB, troponinler (I ve T), kalp yağ asidi bağlayıcı protein, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenazdır (Tablo 3) (27). Kardiyak troponinler yüksek sensitiviteyi nedeniyle tercih edilirler. Troponin ölçümü mümkün değilse CK-MB en iyi alternatiftir. Troponinler sadece tanı amaçlı kullanılmaz. Hem akut koroner sendromların hem de kalp yetersizliğinin prognoz tayininde kullanılan önemli belirteçlerdir. İskemik kalp hastalığı dışında yükseldiği durumlar vardır: konjestif kalp yetersizliği, hipotansiyon, böbrek yetersizliği, miyokardit, akciğer embolisi, kardiyoversiyon, kalp cerrahisi sonrası, sepsis, genel durum bozukluğu, defibrilasyon yapılması, akut nörolojik hastalık, amiloidoz (28). CK-MB hızla kanda saptanıp kaybolduğu için semptomlarının başlamasından sonra erkenden başvuranlarda ve hastanede reinfarktüsün saptanmasında kullanılabilir. CK-MB laboratuvar hataları, miyokardit, kardiyak kateterizasyon, şok, kardiyak cerrahi sonrası, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği gibi durumlarda da yüksek saptanabilir. Miyoglobin duyarlı ama özgün olmayan, çok erken dönemde yükselen bir proteindir. Yükselmemesi Mİ tanısını dışlar ama yalancı pozitiflik oranı %50'dir. Kalp yağ asidi bağlayıcı protein (KYABP), kalp dışında iskelet kası ve böbrekte mevcuttur. Salınım özellikleri miyoglobine benzer ama miyoglobinden spesifik olduğu ileri sürülmüştür. Miyoglobin gibi kardiyak hasarın erken saptanmasında kullanılır ve yalancı pozitiflik oranı yüksektir.

Total CK, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz tayinleri artık önerilmemektedir (29).

Tablo 3. Miyokard infarktüsü tanı belirteçleri

Belirteç	İlk değerlendirme zamanı (saat)	Rekanalizasyon olmaksızın pik yükselme için geçen süre (saat)	Normal sınırlara dönme süresi	En sık kullanılan kan örneği alma şeması
KYA BP	1-5	5-10	24 saat	Gelişte ve 4 saat sonra
Miyoglobin	1-4	6	24 saat	Gelişte ve 2 saatte bir
Troponin I	6-12	24	5-10 gün	Gelişte ve 6-9 saat sonra
Troponin T	3-12	12-48	5-14 gün	Gelişte ve 6-9 saat sonra
CK-MB	3-12	24	48-72 saat	Gelişte ve 6-9 saat sonra
CK-MM	1-6	18	38 saat	Gelişte ve 2 saatte bir
LDH	10	24-48	10-14gün	Başlangıçtan 24 saat sonra

Akut Miyokard İnfarktüsü Risk Sınıflaması

Akut Mİ sonrası mortalite belirlenmesinde TIMI ve Ontario risk skorlaması gibi skorlar geliştirilmiştir (30,31). Risk skorlanmasının kullanımı kompleks olmakla birlikte prognostik bilgilerin çoğu ileri yaş, düşük kan basıncı ve yüksek kalp hızı gibi birkaç parametreden sağlanmaktadır (32). Yaş Mİ sonuçlarının güçlü öngördürücüsüdür. GUSTO-1’de çok değişkenli analizde 45 yaş altındaki hastalarda % 1.1’den, 75 yaş üzerindekilerde %20.5’e ulaşmıştır. GUSTO çalışmasında mortaliteyle ilişkili diğer faktörler: düşük sistolik kan basıncı; hızlanmış kalp hızı, yüksek Killip sınıfı ve anterior infarkt olarak gösterilmiştir. Bu beş faktör prognostik bilgilendirmeye %90 yardımcı olmaktadır (33).

TIMI risk sınıflamasında aşağıdaki faktörler kullanılmıştır:

1. 70 yaş üzeri olmak
2. Kadın cinsiyet
3. Diyabetes mellitus
4. Önceden Mİ geçirmiş olmak
5. Anterior infarktüs
6. Atriyal fibrilasyon
7. Sistolik kan basıncı <100 mmHg
8. Kalp hızı >100/dk

TIMI-2 çalışmasında sekiz risk faktörünün hiçbirisi bulunmayan hastalarda (toplam hastaların %26’sı) 6 haftalık mortalite %1.5 olarak bulunmuştur. Bu risk faktörlerinin birini ihtiva eden hastalarda 6 haftada mortalite %5.3 olmuştur ($p<0.001$). Dört risk faktörü bulunan hastalarda mortalite %17.2’ye yükselmiştir (34). In-Time II çalışmasında ise 11.114 hastada TIMI risk skorlaması geliştirilmiştir (Tablo 4). Buna göre 10 bazal değişkenin mortaliteyi öngörme kapasitesi %97 olmuştur (26). Mortalite skoru 0 olanlarda %1 iken, 8 ve üzerinde olanlarda %35.9’a yükselmiştir.

Tablo 4. TIMI risk skorlaması

Risk faktörü	Puan
75 yaş	3
65-74 yaş	2
Diyabet	2
Hipertansiyon veya anjina	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	3
Kalp hızı > 100/dk	2

Killip sınıflaması III-IV	2
Vücut ağırlığı <67 kg	1
Anteriyor Mİ veya sol dal bloğu	1
Tedavi zamanı >4 saat	1

Risk Sınıflamasında Kullanılan Testler

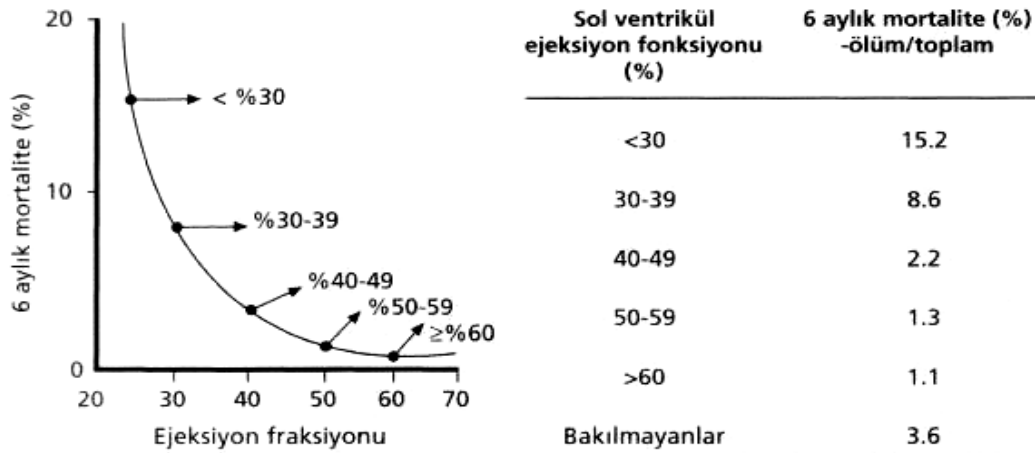
Egzersiz treadmill testi (ETT) submaksimal olarak 3-5. günlerde yapılır ve maksimal kalp hızının %70'ine veya 5-6 METS efor kapasitesine ulaşılması amaçlanır. Semptomla sınırlı ETT rehabilitasyon programı kapsamında 14-21 günlerde yapılmalıdır. Bu testin mükemmel güvenilirlik profili bildirilmiştir. Bir çalışmada 151.949 hastada mortalitesi %0.03 olarak görülmüştür (35). Egzersiz treadmill testinde egzersiz süresinin kısıtlanması ve hipotansiyon kötü prognoz için güçlü öngörendir. ST segment depresyonu ölümü ancak %43 öngörebilmiştir (36).

Nükleer görüntüleme ile birlikte ETT; bazal EKG de anormalliği bulunanlarda iskemiyi lokalize edip perkütan koroner girişim planlamak için kullanılmaktadır.

Pozitif test sonucunda anjiyografi ve revaskülarizasyon endikasyonuna yardımcı olmaktadır. Farmakolojik stres testleri egzersiz yapamayan hastalarda kullanılmalıdır. Dobutamin stres ekokardiyografi ciddi ventriküler aritmileri veya belirgin hipertansiyonu olan hastalara tavsiye edilmemektedir. Ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için gereklidir. Çıkıştaki sol ventrikül sistol sonu volümü yaşam beklentisini sol ventrikül ejeksiyon kullanılmaktadır. Pozitif test sonucunda anjiyografi ve revaskülarizasyon endikasyonuna yardımcı olmaktadır.

Farmakolojik stres testleri egzersiz yapamayan hastalarda kullanılmalıdır. Dobutamin stres ekokardiyografi ciddi ventriküler aritmileri veya belirgin hipertansiyonu olan hastalara tavsiye edilmemektedir.

Ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için gereklidir. Çıkıştaki sol ventrikül sistol sonu volümü yaşam beklentisini sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan daha iyi öngörmektedir (Şekil 1). Dobutamin, adenozin, dipiridamol ile farmakolojik stres ekokardiyografi, yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (37).



Şekil 1: Ekokardiyografi ile erken hastane döneminde bakılan sol ventrikül fonksiyonlarının AMİ sonrası sağkalıma etkisi

Prognoz

Akut miyokard infarktüsü mortalitesi tüm gelişmelere rağmen kabul edilebilir düzeyin üzerindedir. Akut Mİ'li hastaların ¼'ü ölmekte olup, ölümlerin ise ½' si hastaneye ulaşmadan meydana gelmektedir. Akut safhada sağkalan olgularda ölüm sıklığı ilk 30 günlük süre içinde %21'e kadar ulaşabilmektedir (Tablo 5) (38). Akut miyokard infarktüsünden ölümlerin çoğu, medikal tedaviye başlamadan gelişse de hastane içi mortalite 1950-1960 yıllarında %30-35 oranında iken 1980 başlarında %10-15'e gerilemiştir. Günümüzde antitrombotik, fibrinolitik, beta-bloker, ACE inhibitörü tedavisi ve akut dönemde perkütan translüminal koroner anjiyoplasti ve koroner arter by-pass operasyonundaki gelişmeler AMİ'nün hastane mortalitesini %5-7 civarına indirdiği son yıllarda gerçekleştirilen çok merkezli randomize çalışmalardan elde edilen verilerle ortaya konulmuştur (26).

Tablo 5. Akut miyokard infarktüsünde 30 günlük mortalitenin zamana göre dağılımı

Ölüm	Oran
Hastane öncesi	%52
Hastane içi ilk 24 saat	%19
Hastane içi 24-48 saat	%8
2-30 gün	%21

Killip sınıflaması (Tablo 6) trombolitik tedavi öncesi dönemde AMİ hastalarının prognozunu belirlemek için kullanılmıştır. 1960’larda Thomas Killip ve arkadaşları tarafından bulunan ve daha sonra Cornell Üniversitesinde geliştirilen bu yöntem bugün de AMİ’nin erken prognozunu saptamak için uygulanmaktadır (39).

Tablo 6. Killip sınıflaması

Sınıf	Mortalite
1: Kalp yetersizliği yok	~ % 2-6
2: Hafif ve orta derecede kalp yetersizliği (S3, sırtın yarısını aşmayan raller)	~ % 10-20
3: Pulmoner ödem	~ %30-40
4: Kardiyojenik şok	≥% 50-70

Geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarda koroner kalp hastalığı mortalitesinin (total mortalite) ülkeler arasında belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. ‘WHO MONICA’ projesi bu alanda yapılmış en kapsamlı çalışmadır (40). Bu çalışmada ‘yıllık koroner olay oranı’ uluslararası büyük farklılıklar göstermesine rağmen mortalite oranları

benzer bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen 29 ayrı gruptaki 35-65 yaşları arasındaki kişilerde, 1985-1990 yılları arasındaki dönemde tüm koroner olaylardaki 28 günlük mortalitenin, erkeklerde %49 ve kadınlarda %51 olduğu gözlenmiştir.

“WHO MONICA” Çalışması’nın alt grup analizi sonucunda, erkek nüfusta 28 günlük mortalitenin 45-49 yaş grubundan itibaren 60-64 yaş grubuna kadar yaşıyla birlikte anlamlı bir yükselme gösterdiği tesbit edilmiştir. Halbuki kadın nüfusta bu özellik erkeklerle karşı 10 yıl sonra başlamış, 55-59 yaş grubu ile 60-64 yaş grubu arasında anlamlı bir mortalite farkı ortaya çıkmıştır. İki grubun kıyaslanmasında, 40 ile 49 yaşları arasında kadınlarda mortalite erkeklerle kıyasla anlamlı olarak yüksek iken (sırasıyla %49 ve %39) 55 ile 64 yaşları arasında her iki grupta 28 günlük mortalite benzer olarak bulunmuştur (sırasıyla %55 ve %54) (41).

Miyokard infarktüsü sonrası uzun dönem sağkalımın cinsiyetle ilgisini araştıran Maynard ve ark. tüm etkenler eşit tutulduğunda kadın olguların hastane içi ölüm oranının daha yüksek olduğu, bununla birlikte taburcu olduktan sonra sağkalım oranının farklı olmadığını saptamışlardır(42) . ISIS-3 çalışmasında da AMİ şüphesi olan 9600 kadın ve 26480 erkek incelenmiş ve kadın olmakla erken mortalite ve morbidite arasında yalnızca küçük bir bağımsız birlikteliğin bulunduğu bildirilmiştir (43). McIntyre ve ark. ise, 201114 hastayı kapsayan çalışmalarında, AMİ geçiren erkeklerde hastane öncesi dönemde daha fazla ölüm görüldüğünü; ancak, hastane içi dönemde kadınların ölüm oranının daha fazla olduğu, 30 günlük dönemde gruplar yaş açısından uyumlu hale getirildiklerinde cinsiyetin rolünün devam etmekle birlikte azaldığını bildirmişlerdir (44). Aynı çalışmada 30 günlük mortalite yönünden 65 yaş üstünde cinsiyetin bir etkisinin olmadığı gösterilmiş ve yaş ile diğer etmenlerin rolüne dikkat çekilmiştir. İlk Mİ sonrası kadınlarla erkekler arasında sağkalımda gözlenen farkın yaş ve eşlik eden hastalıklardan kaynaklandığını öne süren başka çalışmalar da yayınlanmıştır (45).

Koroner kalp hastalığı mortalitesinde azalmanın yalnızca yeni akut koroner olayların gelişmesinin önlenmesine ve tedavilerdeki gelişmelere bağlı olmayıp, risk faktörlerinin azaltılmasına da bağlı olduğu ortaya konmuştur. Fiziksel aktivitenin artırılması, beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi sonucu uygun diyet eşliğinde hastanın ideal kiloya indirilmesi, sigaranın bırakılması, ortalama serum kolesterol düzeylerinde düşmenin sağlanması, aspirin ile antiagregasyonun elde edilmesi, beta-blokerlerin, ACE inhibitörlerinin kullanılması ve

ailenin refah düzeyinin yüksek olması AMİ'dan sonra prognozu olumlu yönde etkileyerek sağkalımı artırmaktadır (26).

Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Kardiyak Döngü Fizyolojisi

Her bir kalp atımı bir biri ardı sıra gelen üç fazdan ibaret bir döngü sonucu oluşur (46,47). Kalp döngüsünü oluşturan bu fazlar: 1- Kontraksiyon fazı 2- Relaksasyon fazı 3- Doluş fazı şeklinde sıralanabilir. 1. faz sistole 2. ve 3. fazlar ise diyastole aittir. (Tablo 7).

Tablo 7: Kalp döngüsünün fazları

KONTRAKSİYON (kasılma)
1- İzometrik kasılma
2- Maximal ejeksiyon
RELAKSASYON (gevşeme)
3- Sistolik relaksasyon
4- İzometrik relaksasyon
DOLUŞ
5- Hızlı doluş
6- Yavaş doluş
7- Atriyal sistol

Sistolik Faz

Kalpte toplanan kanın perifere atılması ile ilgili kısımdır. İki aşaması mevcuttur:

1- Ejeksiyon öncesi fazı: İzometrik kasılma zamanı (İVKZ) olup atriyoventriküler kapakların kapanması veya birinci kalp sesinin başlaması ile birlikte başlar. Aort ve pulmoner

kapakların açılmasına kadar olan bölümü kapsar. Aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süre içinde volüm değişmez basınçta artma olur.

2- Ejeksiyon fazı: Semilunar kapakların açılması ile başlar. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyonu, pikten sonraki kısım ise geç ejeksiyon bölümünü gösterir. Erken bölümde ani basınç artışıyla kanın aorta atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar. Geç bölümde basıncın azalmasıyla birlikte volüm azalması da vardır. Bu safha aynı zamanda ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı safhadır. Semilunar kapakların kapanması ile sonlanır (48).

Diyastolik Faz

Bu dönem gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) kısımlarının etkilediği kanın ventriküllere doluş fazıdır.

Gevşeme

Kasılabilir elementlerin çözülmesi, miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluğa dönmesi Na-K ve Ca pompalarının çalışmasını gerektiren enerjiye bağımlı aktif bir olaydır. İlk gevşeme sistolün ortasında başlaması nedeniyle sistolik gevşeme adını alır. Diyastolik doluşun 1/3'lük süresince devam eder. İzovolümik gevşeme zamanı (IVGZ), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman ve mitral kapağın açılması ile başlayan hızlı doluş zamanı ile devam eder (48).

Gevşeme ölçütleri

a) $-dP/dt$: Birim zamandaki basınç azalmasını verir. Sol ventrikül basınç trasesi ile birlikte kaydı gerekir. Aort kapağın kapanması halinde ise $-dP/dt$ pik değerindedir. Miyokard iskemisinde olduğu gibi gevşemenin uzaması halinde gevşeme hızındaki azalmadan dolayı negatif değer azalır, semptomimetik uyarılarda gevşeme hızının artmasına bağlı olarak artar. Ancak $-dP/dt$ nin maksimal değeri relaksasyon içerisinde bir noktaya ait olup gevşeme esnasındaki bütün olayları yansıtmaz. Aort ve sol ventrikül sistolik basıncından etkilenmesi en önemli dezavantajdır. Aort ve sol ventrikül sistolik basıncı arttığında $-dP/dt$ gevşeme

etkilerinden bağımsız olarak artar. Bu nedenle bağımsız parametrelerin arayışına geçilmiştir (17).

b) İzovolümetrik gevşeme zamanı: PW Doppler ile tayin edilebilir. Sol ventrikül volümü sabit kalmak kaydı ile aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (16). Sol ventrikül basıncındaki azalma etken faktörlerden en önemlisidir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltırlar.

c) Gevşeme zaman sabiti (Tau sabiti): İlk defa Weiss ve arkadaşları tarafından geliştirilen formüle göre dizayn edilen önemli bir diyastolik performans indeksidir (48). Tau'nun önemi ardyükden etkilenmesine karşın önyükden etkilenmemesinden ileri gelmektedir (49).

Esneyebilirlik

Mitral kapak yoluyla geçen kanın sol ventrikülü doldurması tamamen pasif bir olay olup miyokard esneyebilme özelliğini teşkil eder. Starling kanuna göre kalp fizyolojik hudutlar içinde ne kadar çok gevşer ve esnerse o kadar iyi kasılabilir ve o kadar atım hacmine sahip olur

Sistolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

M-mod Ekokardiyografi

Sol ventrikülün M-mod kayıtları parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edilir. Bu ölçümler için ultrason ışınının interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik olması gerekmektedir. Diyastolik çap sol ventrikülün septum ve posteriyor duvarının endokardı arasındaki en geniş uzaklığı, sistolik çap ise aynı bölgenin ölçülebilen en kısa uzaklığıdır. Basit olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanması diyastol ve sistol

sonu çaplarının karesinin farkının diyastol sonu çapının karesinin oranıdır (50). ölümler sol ventrikül geometrisi nedeniyle ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. Bu pozisyonda değerlendirilen sol ventrikül fonksiyonu yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonudur ve bölgesel duvar hareket bozukluğu varsa, hatalı ölçümlere yol açabilir. Yanlış yorumlar neden olabilecek bir başka faktör ise kalp kasılmalarının eş zamanlı olmadığı sol dal bloğu gibi durumlardır.

İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu muayene ile kalbi değişik düzlemlerde görüntülemek mümkün olduğu için sol ventrikül sistolik fonksiyonun hesaplanmasında daha doğru ve güvenilir sonuçlar alınabilir. M-mod ekokardiyografiye göre belirgin üstünlüğü vardır (51). Klasik yöntemi Simpson geliştirmiştir. Buna göre sol ventrikül bir çok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve bundan sol ventrikül hacimi hesaplanır. Sol ventrikül hacmini hesaplamak için Simpson yöntemi üzerinde değişiklikler yapılarak bir çok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde en iyisi apeks hacmini elipsoit olarak varsayarak yapılmış olan düzenlemedir (modifiye Simpson modeli) (52). Aynı zamanda en yaygın kullanılan modeldir. İki-boyutlu ekokardiyografiyle apikal 4 boşluk görüntüleri alınır, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri endokard sınırları dikkatli bir şekilde çizilerek, sol ventrikül sistol, diyastol sonu volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu otomatik olarak hesaplanır. Bu ölçüm yöntemindeki temel sorun sol ventrikül endokard sınırlarını doğru olarak çizebilmek için gereken yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilmesidir. Dolayısıyla ekojenitesi kötü hastalarda hatalı sonuçlar çıkabilmektedir.

Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Araştırmacılar ve klinisyenler uzun zaman kalp yetersizliği bulgularının izahı için sistolik fonksiyonlar üzerinde yoğunlaştılar. Ancak son 20 yılda diyastolik fonksiyonlar sistolik fonksiyonlardan ayrı olarak ele alınıp incelendiğinde kalp yetersizliğinde ilk ve temel bozukluğun diyastolik fonksiyonlardan kaynaklandığı görüldü. Konjestif kalp yetersizliği

bulgu ve belirtileriyle gelen hastaların önemli bir kısmında esas olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunduğu açıkça bilinmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikülün normaldeki gibi düşük basınçla dolamaması ve bunu kompanse etmek için sol atriyum basıncının artması demektir (53). Aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokard gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler (54).

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında invazif yöntemler ve ekokardiyografi (M-mod, Doppler, doku Doppler inceleme), MR inceleme, radyonüklid ventrikülografi gibi girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaktadır (55). Halen sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan ve en geçerli yöntem transmitral akımın Doppler ekokardiyografi ile incelenmesidir (56,57). Tablo 8’de normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulguları verilmiştir.

Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde E/A oranı >1 , deselerasyon zamanı (DZ) 200 ± 40 ms olarak verilmiştir. Yapılan çalışmalar mitral akım paterninin yaştan etkilendiğini gösterir. Normal değerler 50 yaş üstü ve altı diye ayrılabilir. Yaş ilerledikçe genelde 50 yaş altındaki sağlıklılarda görülen bu değerlerde; E/A oranı > 1 , DZ >150 ms, ortalama (200 ± 40) ms olan değerlerde değişiklik gözlenir, E/A oranı küçülmeye başlar <1 , DZ verilen normal değerlerin üzerine çıkar.

Uzamış Gevşeme Paterni

E/A oranı 1 den küçük, E akım hızında azalma, A akım hızında artma DZ ve İVGZ de uzama ile belirlenir. Gevşeme hızındaki yavaşlama sol atriyum ve ventrikül arasındaki erken diyastolik basınç farkını azalttığından erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme paterni oluşur. E akım hızındaki düşme, A akım hızında yükselme ile tamamlanır. Bu yükselme atriyum katkısının arttığını gösterir. Sol ventrikül iskemisi, hipertrofisi ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kalp kateteri ile yapılan eş zamanlı çalışmalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.

Yalancı Normal Patern

İkinci ile 4. ve 5. patern arasındaki geçişi gösterir. Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilavesiyle doluş basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Normal PW Doppler mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin mutlak normal paternden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Restriktif Patern

Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokard duvar katılığı ön plandadır (58,59). Sol ventrikül doluş basıncındaki artma, yüksek sol atriyum basıncıyla kendini gösterir. Mitral kapağın açılmasıyla birlikte hızlı ve kısa süreli erken diastolik doluş ile 1 m/sn lik yüksek E akım hızı ve <150 ms lik DZ şekli oluşur. Hastalığın ilerlemesine paralellik gösteren DZ'deki kısalma ile sol ventrikül doluş basıncı arasında ters orantı mevcuttur (60,61). Atriyumun katkısı, yükselen sol ventrikül diyastol sonu basınç nedeniyle azalmıştır. E/A oranı > 2 olur.

İleri Restriktif Patern

Yüksek sol atriyum basıncı, ventrikül ile arasında yüksek gradiyent oluşturur. İleri derecede düşük esneyebilirlikle hızlı ve kısa süreli doluş sağlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükselir. Sol ventrikül basıncının sol atriyum basıncını aşması nedeniyle A akım örneği yanıt yok denecek kadar az olduğu gibi diastolik mitral regürjitasyon ve atriyal kontraksiyon sırasında kanın artan ardyük nedeniyle pulmoner vene (PV) dönüşü ile görülen yüksek PV A dalgasının da kaybı söz konusudur. Kaybın nedeni bu ileri safhada atriyum fibrozuna bağlı atriyum sistolik yetersizliğinin varlığı gösterilmiştir (62). Bu patern sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir (63). Fonksiyonel kapasite 4 ile uyumlu olup atriyal sistolik yetersizlik vardır. Ayrıca sağlıklı genç bireylerde görülebilen hızlı gevşeme, hızlı emme ile seyreden ve yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif paterni taklit eden normal örneklere rastlanabilir. Sol ventrikül doluş

basıncını tayin açısından bu iki benzer paternin kesin ayırdedilmesi takip ve tedavi açısından önemlidir.

Tablo 8. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulgular

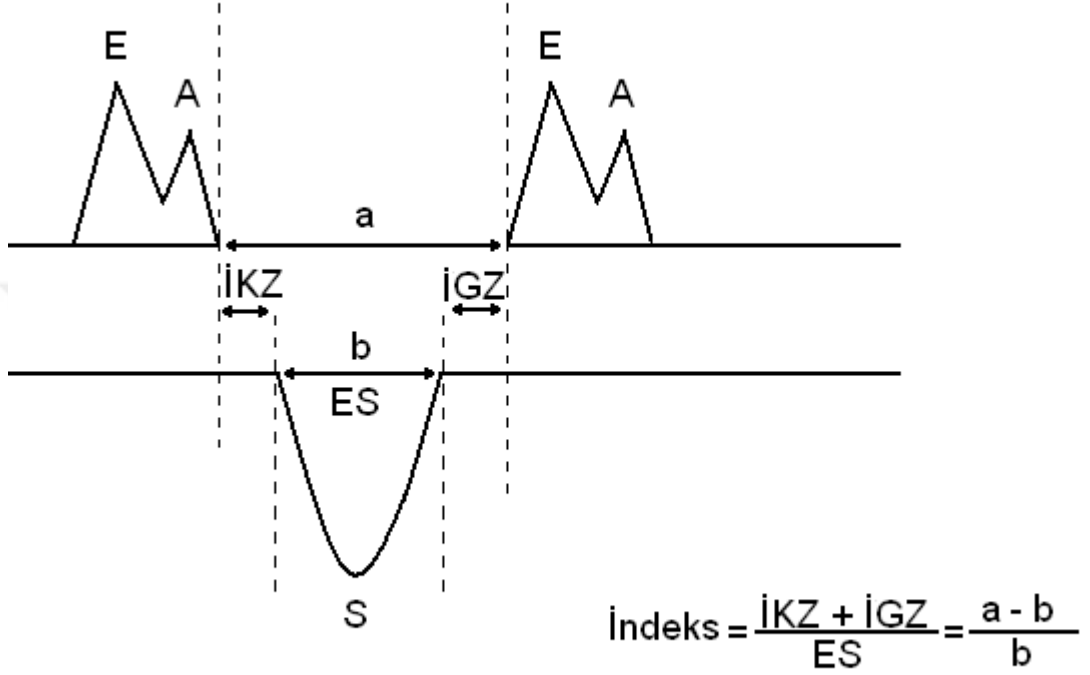
E/A	DZ (ms)	İVGZ (ms)	Ea (cm/s)	
Normal	>1	<220	<100	>8
Uzamış gevşeme paterni	<1	>220	>100	<8
Psödonormal izasyon	>1	<220	<100	<8
Restriksiyon	>2	<140	<60	<8

*E: Erken diyastolik dalga, A: geç diyastolik dalga, DZ: Deselerasyon zamanı,
İVGZ: İzovolümik gevşeme zamanı*

Miyokard Performans İndeksi

Global miyokard performans indeksi (MPI) ilk defa Tei Chuwa ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Miyokardın hem sistolik hem diyastolik fonksiyonunu yansıtır. Kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Kolay hesaplanır ve normal sağlıklı kişilerde dar bir aralığa sahiptir. Bu indeks kalp hızı, ventrikül yapısı ve ard-yükünden etkilenmeyen mitral ve aort akımlarından elde edilen doppler traselerinden kolayca ölçülmektedir (64). Pulsed Doppler (PWD) ekokardiyografi ile kalbin izovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) ile kasılma zamanların (İVKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: Pulsed Doppler ile miyokardiyal performans indeksi. E; Erken diyastolik dalga, A; geç diyastolik dalga, S; sistolik dalga, a; geç diyastolik ve erken diyastolik dalgalar arası süre, b ve ES; sistolik ejeksiyon süresi, İKZ; izovolümetrik kasılma zamanı, İGZ; izovolümetrik gevşeme zamanı

Bu intervaller Doppler ekokardiyografi ile kolayca hesaplanabilir. Özellikle iki boyutlu ekokardiyografide görüntü sağlamakta güçlük çekilen hastalarda kolayca kullanılabilmesi bir avantajdır.

Moller ve ark. tarafından sağlıklı olgularda yapılan çalışma sonucunda MPI'nin normal değerinin 0.34 ± 0.04 olduğu ve Mİ geçiren olgularda bu değer arttığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada sağlıklı insanlardaki değeri 0.39 ± 0.05 , dilate kardiyomiyopati hastalarındaki değeri 0.59 ± 0.10 bulunmuştur (3). Bu yöntemle ilgili ilk araştırmalar dilate kardiyomiyopati, kardiyak amiloidozis ve primer pulmoner hipertansiyon hasta grupları üzerinde

yapılmıştır(65,66). Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (MPI) özellikle pulmoner hipertansiyonlu hastalarda değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi primer pulmoner hipertansiyonlu bireyleri normal bireylerden ayırtedici en güçlü değişken değerdir (0.93 ± 0.34 'e karşılık 0.28 ± 0.04) (67).

Spencer ve ark. yaş ile MPI ilişkisini araştırmışlardır. Vasküler hastalık öyküsü olmayan, sinüs ritimli, normal kan basıncına sahip, önemli valvüler kalp hastalığı olmayan, duvar hareketleri, sol ventrikül kitlesi ve sistolik fonksiyonları normal olan kişileri değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak MPI, İVGZ ve EZ'da istatistiksel anlamlı değişiklikler saptamışlardır. Lineer ilişki göz önüne alındığında İVGZ ve EZ'da anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. İVGZ de orta derecede lineer korelasyon vardır. Ancak MPI'de yaşla birlikte anlamlı lineer korelasyon vardır. Yaş ile MPI arasındaki anlamlı lineer korelasyon 16-80 yaş arasında İVGZ'da görülen artışa bağlıdır. Bu lineer ilişkilerin hiçbiri güçlü değildir. Çünkü tüm dekadlarda değerler önemli derecede örtüşmektedir. Yaş artışı ile sistolik fonksiyonu normal olan pek çok kişide diyastolik fonksiyonların bozulduğu daha önceden gösterilmiştir. Dolayısıyla diyastolik fonksiyonların bileşeni olan İVGZ ve MPI'de de yaşla değişiklik olacağı bilinmektedir (68).

Konvansiyonel ekokardiyografi ölçümlerine göre yaş, kalp hızı ve önyükten daha az etkilenmekte olan MPI atriyal aritmilerden etkilenebilmektedir. Bu indeksin girişimsel yöntemlerle ölçülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon değeri ile paralel olduğu düşünülmektedir ve ventriküler geometri ile kalp hızı değişkenlerinden bağımsızdır (69).

Sistolik fonksiyon bozukluğu preejeksiyon zamanının uzaması ve ejeksiyon zamanının kısalması ile sonuçlanır. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin anormal olması da miyokardiyal gevşemenin bozulmasına bu da gevşeme periyodunun uzamasına yol açar. Dolayısıyla bu intervallerden hesaplanan miyokard performans indeksinin hem sistolik hem diyastolik fonksiyonları yansıtacağı açıktır.

Miyokard Performans İndeksi ve Akut Miyokard İnfarktüsü

Akut miyokard infarktüsünün (AMI) erken döneminde sol ventrikül (SV) sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunun tespiti, olguların prognozunun tayininde son derece önemlidir. Uzun süreli iskemik olaylarda SV sistolik işlev bozukluğuna sıklıkla diyastolik işlev bozukluğunun eşlik ettiği bilinmektedir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olan iki boyutlu

ve Doppler ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır (70). Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun belirlenmesinde mitral diyastolik akım PW Doppler trasesinden özellikle E deselerasyon süresinin ölçümü kullanılmaktadır. Ancak bu ölçümler görüntü kalitesi, kalp hızı, kardiyak ritim ve kalp yükü gibi teknik ve fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir.

Akut Mİ, her ikiside ayrı ayrı prognostik faktör olarak rapor edilmiş değişken derecelerde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Sistolik ve diyastolik miyokardiyal fonksiyonun kombine olarak ölçümü, AMİ'li hastalarda global sol ventrikül fonksiyonunun ve sonucun daha iyi öngördürücüsüdür (71).

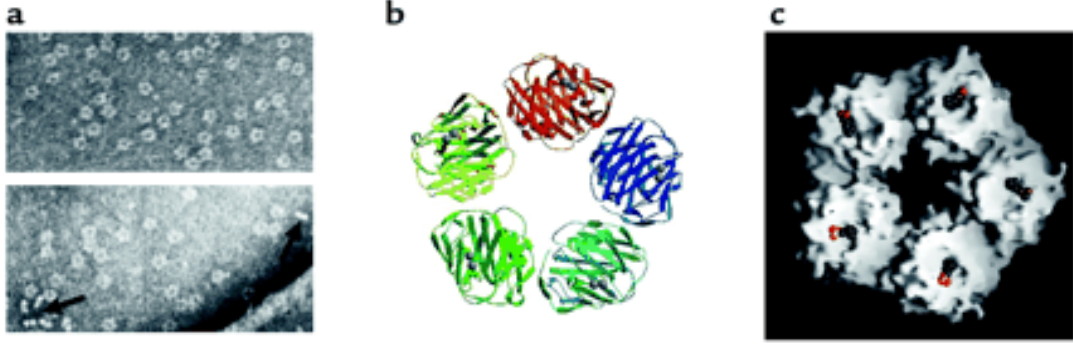
İnfero-posterior Mİ'li hastalarda MPI ile kardiyak indeks ve pulmoner kapiller kama basıncı arasında anlamlı korelasyon bulunmazken anteroseptal Mİ'li hastalarda anlamlı korelasyon saptanmıştır. İnferoposterior miyokard infarktüsüli hastalarda korelasyonun olmaması nedenleri sağ ventriküler fonksiyonların etkilenmesi, atriyoventriküler ileti bozukluklarının olması ve mitral yetersizliği gelişmesi gibi nedenlere bağlanmıştır. MPI>0.6 değeri baz alındığında hemodinamik bozukluğu tanı koydurmada sensitivitesi %86, spesifitesi %82 bulunmuştur (2). Ascione ve ark. AMİ hastalarında MPI değerlerinin hastane içi komplikasyonu belirlemedeki değerini araştırmışlardır. MPI'nin $\geq 0,47$ olması %90 sensitivite ve %68 spesifite ile hastane içi komplikasyon gelişeceğini öngördüğü saptanmıştır (69).

Sağ ventrikül MPI sağ ventrikül Mİ'nün akut fazında artar ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir. Ekokardiyografik sağ ventrikül Mİ bulguları olan hastalarda sağ ventrikül MPI belirgin derecede yüksektir. Ekokardiyografik sağ ventrikül Mİ bulguları olmayan hastalarda da kontrol gruplarına göre yüksektir. Bunun nedeni interventriküler etkileşimdir. Sol ventrikülün artmış MPI değeri kalıcı iken, artmış sağ ventrikül MPI izleyen aylarda normale dönmektedir. Artmış sağ ventrikül MPI özellikle hastane içi kardiyak olayların belirleyicisidir. Sağ ventrikül MPI'nin gelecekteki kardiyak olayları tahmin değeri rölatif olarak düşüktür (3).

C-REAKTİF PROTEİN(CRP)

CRP'ye bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nın C- polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol aldığı inflamasyonu en iyi gosteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin(en önemlisi IL-6) etkisi ile

gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden (protomerden) meydana gelir.



Şekil 3: insan *crp*'nin morfolojik ve moleküler yapısının görünümü

Bu şekilde beş alt üniteden oluşan proteinlere pentraksinler denilir. CRP'nin yanı sıra serum amiloid-A (SAA) proteini de bu gruba dahildir(72). Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2.0 mg/l'ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin %90'da CRP < 3.0 mg/l olarak saptanır (72). CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi > 5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (72). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir kişide, ertesi gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa, CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır diye yorum yapılır. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin ertesi gün belirgin olarak azalması beklenir (72).

CRP ölçümü için; 1965'te radyal immunodiffüzyon, 1978'de elektro immünodiffüzyon, 1981'de hız nefelometrisi, 1989'da turbidometri, 1984'te ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) kullanılmıştır. Ticari olarak temin edilebilen metodlardan nefelometri ve turbidometri klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (72). CRP yaşla birlikte bir miktar

yükselmektedir. Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağı olarak ortaya çıkan yükselmeler haric tutulacak olursa,CRP duzeyleri genel olarak stabildir.Yani sağılıklı bir kişide CRP 2mg/L ise daha sonra yapılan kontrol ölçümlerde de CRP bu düzeylerde saptanır. CRP’de mevsimsel değışiklik, diurnal varyasyon olmaz, acılık veya toklukla düzeyi değışmez. Ayrıca CRP’nin olcumu eritrositlerin şekil ve sayısından, immunglobin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerden sentezlendiğınden, karaciğer yetmezliğı olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (72). Eş yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır .Bu nedenle sağılıklı bireyler arasındaki CRP duzeylerinde görülen farkların genetik yapıile ilişkili olduğı düşünölmektedir (72). Çok sayıda araştırmaya rağımen, CRP’nin in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İn vitro deneylerin sonuclarına dayanarak, CRP’nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğı sonucuna varılabilir.

CRP, kalsiyum bağımlı olarak çeşitli ligandlara bağılanabilir.Bunların en önemlisi, bakterilerin, mantarların ve parazitlerin hücre duvarında bulunan Cpolisakkaritlerin parcası olan fosforilkolindir ki bu aynı zamanda insan hücre duvarındaki fosfolipidlerin de bileşenidir. Ek olarak histonlara ve U1 küçük ribonökleoproteine de bağılanabilir. Bağılanma sonrasında, CRP-ligand kompleksi presipitasyon ve klasik yoldan kompleman aktivasyonu gibi bir dizi reaksiyona sebep olabilir. Birikmiş CRP; LDL ve VLDL’ye bağılanır.CRP monosit ve nötrofillere de bağılanır. Ayrıca süperoksit üretimini, nötrofil kemotaksisini, PAF(Platalet-activating factor) aracılığı ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiğı gösterilmiştir (72).CRP viral infeksiyonlarda genellikle hafif yükselir.Bakteriyel infeksiyonlarda ise CRP genellikle belirgin yüksektir.Erişkinde CRP>100mg/L ise,%80-85 ihtimalle bakteriyel infeksiyonu vardır (73).Bakteriyel infeksiyonlarda verilen antibakteriyal tedavinin etkinliğini izlemeye kullanılmaktadır. Hodgkin dışı lenfoması bulunan hastalardan CRP düzeyi >29mg/L olanlar,CRP duzeyi <10 mg/L olanlara göre daha kötü prognoz göstermektedir (72).

TROMBOSİTLER

Trombositler, küçük, cekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4µm capında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana cıkınca özellikle pulmoner kapillerden gecerken bölünür. Periferik kanda

normal konsantrasyonu 150-400x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarısından fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (6). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve Tx sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanalikuler sistem, dens tübüler sistem ve mikrotübüllerin sirkumferensiyal bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Densgranüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α - granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β -tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (6). Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene 16 afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (6). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelyal vazodilatator faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (6). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (6). Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (6). Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri

granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogeneizde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir

Ortalama Trombosit Hacmi

Elektronik ölçüm cihazlarından önce ortalama trombosit hacmi, ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde, hematokrit tipi mikrosantrifuj tüpünde ölçülen plateletkrit'in trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, ortalama trombosit hacminin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Klinik olarak İdyopatik Trombositopenik Purpurada (ITP) olduğu gibi, trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun genç trombosit popülasyonu ile korele olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük ortalama trombosit hacmi'nin kanama epizodlarına yatkınlıkla korele olduğu gösterilmiştir (6). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryositsayısı ile de ilişkilidir (6). Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (6). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa ortalama trombosit hacmi sadece artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (TDG ya da PDW) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında OTH ve PDG önem taşır (6). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkiğini

duşundurmaktadır (6). Megakaryositlerdekinukleer değışiklikler, artan trombosit sayısının izleyen stimulasyonuna bağı olabılır. Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturdugu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda OTH yüksekliğı, düşük ya da sınırda trombosit sayısı ile birlikteadır. Yetersiz trombopoezi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliğı olan hastalarda ise OTH normalden küçük olmaktadır (6).

Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Yararları

Trombosit stimulasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile ortalama trombosit hacminin ilişkili olduğı bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler, trombositozlar, konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları [hipertiroidide yüksek, hipotiroidide düşük (6)], kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, splenektomi, mikrositik anemiler,serebral infarktüs, kronik venöz yetmezlik, gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda ortalama trombosit hacminin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır (6). Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak ortalama trombosit hacmin ölçümleri, öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (6).

Trombositler ve İskemik Kalp Hastalıkları

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri, koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogeneğinde önem taşır. Akut miyokard infarktüsü ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir. Ateroskleroz yaşla ilerleme göstermekte ve erkeklerde daha hızlı gelişmektedir. Kanama zamanı yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlılarda trombositler ADP ve kollojene daha duyarlıdır. İdrarla atılan TxA2 ve PGI2 metabolitleri yine yaşla artmaktadır. Sağlıklı erkeklerde yine sağlıklı kadınlara göre kanama zamanı daha kısadır. Trombositlerin rolü ve özellikle dolaşımdaki trombositlerin

artmış reaktivitesinin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir.

Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler ya da diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (6). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktusu, kararsız anjina pectoris, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde (6) ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir.

C-REAKTİF PROTEİN ve KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

C-reaktif protein (CRP) insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. İnflamatuar yanıtın akut fazı, herhangi bir uyarıya karşı (enfeksiyon, travma vb) ani bir şekilde başlatılan fizyolojik değişikliklerle karakterizedir. C-reaktif protein nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir (73). İnflamatuar yanıt sırasında düzeyi artan plazma proteinlerine pozitif, düşenlere ise negatif akut faz reaktanı adı verilmektedir. Bu artış veya düşüş, akut faz proteinlerinin hepatositlerce salınıp salınmamasına bağlıdır (73). Çok sayıda akut faz reaktanı tanımlanmıştır. Akut faz proteinleri sitokinler ve diğer ekstraselüler sinyal moleküllerince indüklenirler. İnflamasyonla ilişkili önemli sitokinler IL-6, IL-1 β , TNF α , TGF β ve IL-8'dir. Sitokinler inflammatuar bölgedeki makrofaj ve monositlerce üretilir. Bunların arasında en önemlisi IL-6'dır ve sitokinlerin kombinasyonu aditif etki gösterebilir (73).

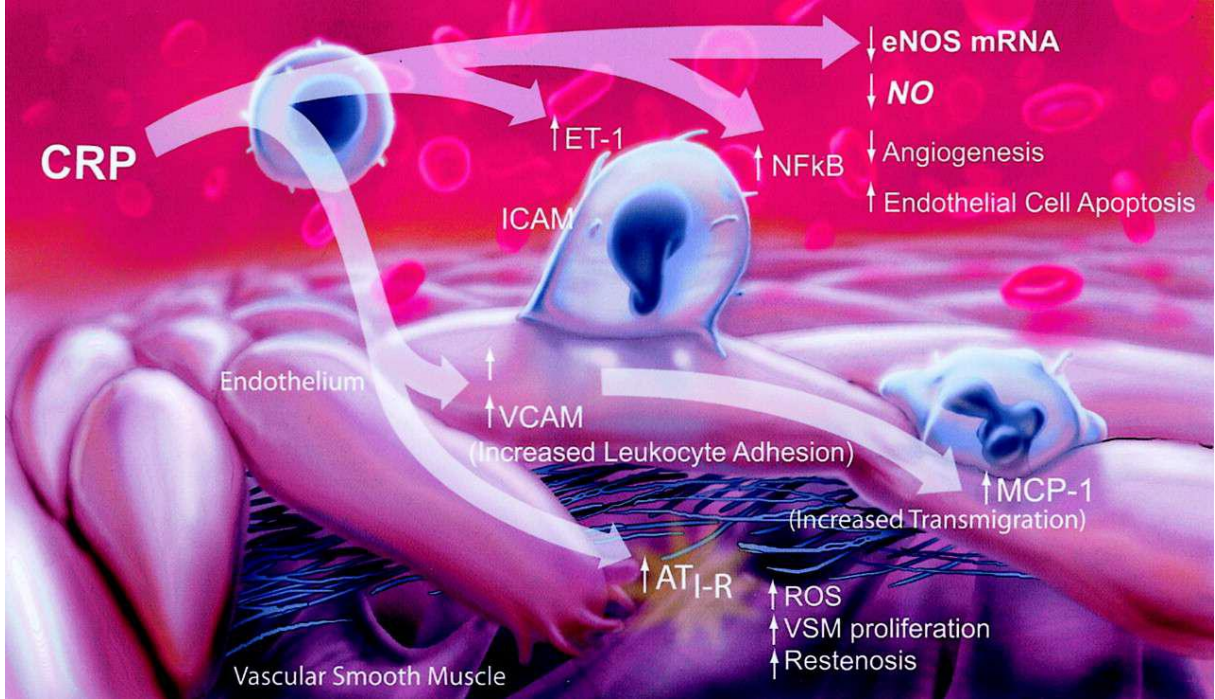
CRP'nin en önemli fonksiyonu fosfokolin bağlayabilme ve bu şekilde hasar görmüş hücreleri tanıyabilmesidir. Kompleman sistemini aktifleyebilir ve ayrıca fagositik hücrelere bağlanabilir. CRP bunlardan başka inflammatuar sitokinleri ve monositlerdeki doku faktörlerini de indükleyebilir (73). İnflamasyonla karakterize çok çeşitli hastalıkta yükselmiş serum düzeyleri, CRP'nin nonspesifik bir inflammatuar belirteç olduğunu göstermektedir. Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflammatuar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir

(73). Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, başlangıçtaki CRP değerlerinin yüksek olduğu grupta aspirin (ASA) kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığının gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda 3- hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü (Statin) olan lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir (73). İkonomidis ve arkadaşları kararlı anjina pektorisli olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlar, ve ASA etkisiyle bu değerlerde düşme saptamışlardır (73).

Şiddetli kararsız anjina pektorisli olanlarda yüksek CRP'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (73). Toshihisa ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, akut miyokard infarktüsünde yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir (73). Retterstol ve arkadaşları ise çalışmalarında CRP'nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir (73). C-reaktif protein kronik kararlı koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (73). Hem kararlı, hem de kararsız angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur (73). C-reaktif protein düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Haverkate F. ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinalı hasta üzerinde yaptıkları cohort çalışmada CRP seviyesi 3.6 mg/dl'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki katı yükseldiğini tespit etmişlerdir. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmekte LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (73). CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneizde rol almaktadır (73).

İkinci görüş dayanağını akut miyokard infarktüsü nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokardda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden almaktadır. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlıklı CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir (73). Kardiyovasküler olayları öngörmede inflamatuvar ve lipid markerların tümü karşılaştırıldığında, C-Reaktif proteinin tüm diğer biyomarkırlara (LDL de dahil) üstün geldiği görülmüştür (73). CRP'nin proaterojenik özelliğinin, bu yüksek öngörme gücüne katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda CRP'nin proaterojenik özelliklere sahip olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır. Örneğin, CRP endotel hücrelerini aktive ederek interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1 salınımını artırır (73). CRP ayrıca, interlekin-6 (IL-6) ve endotelin-1 (ET-1) sekresyonunu indüklerken, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu ve biyoyararlılığını azaltır. Dolayısıyla hem bazal hem de stimüle edilmiş nitrik oksit (NO) salınımı azalır. Ayrıca CRP'nin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)'i stimüle ettiği ve makrofajlar tarafından LDL alınımını artırdığı gösterilmiştir (73). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da CRP'nin endotelyal hücre apoptozisini hızlandırdığı ve anjiyogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Başlangıç aşamasında olan bazı çalışmalarda CRP'nin endotel hücrelerinde nükleer faktör κ Beta (NF κ B)'yı upregüle ettiği, bu şekilde de endotel progenitör hücre sağkalımını ve diferansiyasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Geçenlerde CRP'nin vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin tip-1 reseptör (AT-1-R)'lerini (hem invivo hem de invitro şartlarda) upregüle ettiği, vasküler düz kas proliferasyonu, migrasyonu, ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi ve restenozisi artırdığı gösterilmiştir. **Tüm bu sebeplerden dolayı C-Reaktif protein endotel disfonksiyonunun önemli bir markırı gibi fonksiyon görmektedir (95).** CRP'nin kardiyovasküler hastalıklardaki rolünün tam olarak açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aşağıdaki şekilde C-Reaktif proteinin proaterojenik özellikleri şematize edilmiştir (73):



Sekil 4: CRP, inflamasyon ve endotelial aktivasyon (205). (eNOS mRNA=endotelial nitrik oksit sentaz mRNA; NO=nitrik oksit; ET-1=endotelin-1; NFkB=nükleer faktör κ Beta; ICAM=interelüler adezyon molekülü; VCAM= vasküler hücre adezyon molekülü; AT-1-R=Anjiyotensin tip-1 reseptör; ROS=reaktif oksijen türleri; VSM=vasküler düz kas; MCP-1=monocyte chemoattractant protein-1)

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya kliniğimiz koroner yoğun bakım ünitesine ekim-kasım 2010 tarihleri arasında kabul edilen akut ST elevasyonlu olmayan, NONQ NON ST elevasyonlu Mİ tanısıyla yatırılan 35 olgu alındı. 1 hasta atriyal fibrilasyonlu olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1- Daha öncesinde geçirilmiş miyokard infarktüsü hikayesi bulunmayan(ST elevasyonlu veya ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü) ve ST segment yüksekliği bulunmayan (NONQ NON ST elevasyonlu) miyokard infarktüsü olması,
- 2- Sinüs ritminde olması
- 3- Kalp hızının 50-120 atım/dakika arasında olması
- 4 Diabet mellitus ve hipertansiyon dışında kronik bir hastalık bulunmaması

Akut NON Q NON ST elevasyonlu Mİ tanısı için nekroz belirleyicilerinin normal sınırlarının üstünde olması, 30 dk'dan fazla süren ve intravenöz veya sublingual nitrat uygulamasıyla geçmeyen göğüs ağrısı, EKG'de birbirini izleyen iki derivasyonda Q dalga değişiklikleri veya kalıcı ST yükselmesi olmaması kriterlerinden en azından ikisinin varlığı kullanılmıştır. Tedavi olarak tüm olgulara aspirin 150-300 mg, intravenöz nitrogliserin, intravenöz heparin, beta-bloker, ACE inhibitörü kullanıldı.. Çalışmaya alınan bireyler klasik KAH risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara içiciliği, aile öyküsü varlığı ve lipid profili açısından incelendi. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi.

Ekokardiyografi

Hastaların rutin tedavileri devam ederken erken dönemde (2-5 günler arasında) transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3.5 mHZ probe kullanıldı. Parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller kas arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi.

Ultrason ışınının interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik bir şekilde gelmesine özen gösterildi. Bu şekilde sol ventrikülün diyastol ve sistol sırasındaki çaplarının net olarak görülmesi sağlandı. Diyastol ve sistol sonu iç çapları endokardın en uç noktalarından ölçüldü ve Teicholz yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

Hasta hafif sol yana yatırılarak uygun apikal dört boşluk görüntüleri elde edildi. Sol ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra sol ventrikül sistol ve diyastol sonu endokard sınırları dikkatli bir şekilde el ile çizildi. Ekokardiyografi cihazındaki mevcut program ile modifiye Simpson kuralına göre otomatik olarak sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı (52).

Sol ventrikül çıkış yolu akımı için apikal uzun aks görüntüsü kullanarak aort kapağın altına konulan örnek volümden, mitral kapak diyastolik akım için apikal 4 boşlukta mitral kapak uçlarına konulan örnek volümden PWD ile kayıtlar elde edildi. Tüm olgularda Doppler ekokardiyografi eşliğinde eş zamanlı elektrokardiyogram takibi yapıldı. Her bir siklusta, tipik diyastolik erken doluş (E dalgası), diyastazis periyodu ve atriyal kasılma (A dalgası) dönemleri elde edildi. İzovolümetrik kasılma, gevşeme ve ejeksiyon zamanları saptandı. Bu ölçümlerle elde edilen izovolümik dönemlerin toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile MPI hesaplandı (Şekil-2).

Laboratuvar Tetkikleri

Tüm olguların rutin kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri incelendi. CRP düzeyi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında Beckman Coulter cihazında neforometrik yöntemle, mg/dl cinsinden ölçülmüş olup laboratuvar sınır değerleri 0.0 - 0.5 mg/dl'dir. Venöz kan örneklerinden enzimatik kolorimetrik metod ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG) ve total kolesterol (T-Kol) düzeyleri ölçüldü.

Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi ölçümü

Trombosit sayısı (mm³'de) ve ortalama trombosit hacmi (fl) için kan örnekleri akut miyokard infarktüsli hasta grubunda hastaneye yatışlarında, standart tedavi (nonsteroidal

analjezikler veya morfin, intravenöz nitrogliserin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, beta bloker) rejiminden önce, acil poliklinik ortamında antekubital ven yoluyla EDTA'lı tüplere alındı. Kan örnekleri Symex XT 2000 I (Seri No:11233, Roche, Germany) marka hemogram cihazı ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile sayısal veriler ise Student's t testi ile analiz edildi. Tüm değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri çok değişkenli lojistik regresyon yöntemi ile incelendi. Değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri ise korelasyon analizi ile belirlendi. P değerinin <0.05 olması istatistik anlamlı kabul edildi.

Tablo 9. Kantitatif değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std.Sapma	z*	p
YAS	34	38,00	84,00	62,26	12,40	0,509	0,958
MPI	34	0,23	0,75	0,45	0,15	0,444	0,989
CRP	34	0,01	7,30	1,46	1,93	1,430	0,033
BOY	34	145,00	187,00	165,18	10,19	0,989	0,282
MPV	34	6,10	10,20	8,55	1,00	0,573	0,898
EF	34	35,00	60,00	54,62	5,93	1,865	0,002

** Kolmogoro- Simirnov normal dağılıma uygunluk testi*

(MPI: Miyokardial performans indeksi, CRP:C- Reaktif protein, MPV:Mean platelet volüm(ortalama trombosit hacmi) , EF : Ejeksiyon fraksiyonu)

CRP ve EF değişkenlerinin normal dağılıma uymadığı bulundu.

Tablo 10. Cinsiyet , DM ve HT genel yüzdeleri

		n	yüzde
CİNSİYET	1	25	73,5
	2	9	26,5
DM	0	20	58,8
	1	14	41,2
HT	0	13	38,2
	1	21	61,8

(Cinsiyet 2' ler kadın, cinsiyet 1' ler erkek hasta, HT: Hipertansiyon, DM; Diabet mellitus. Diabeti ve hipertansiyonu olanlar 1, olmayanlar 0 olarak belirtildi.)

Tablo 11. MPI ile diğer kantitatif değişkenlerin ikili ilişkileri

	YAS	BOY	MPV	EF	CRP
MPI	$r=-0,140$	$r=-0,002$	$r=0,100$	$r=0,134$	$r_s=0,149$
	$p=0,430$	$p=0,993$	$p=0,574$	$p=0,451$	$p=0,400$

r : pearson ve r_s : sperman korelasyon katsayısı

MPI ile tüm diğer kantitatif değişkenler arasında herhangi anlamlı ikili bir ilişki bulunmadı.

Tablo 12. Cinsiyete göre kıyaslamalar:

	CINSİYET	n	ortalama	Std. sapma	z*	p
YAS	1	25	59,84	11,80	-1,935	0,055
	2	9	69,00	12,12		
MPI	1	25	0,45	0,14	-0,098	0,939
	2	9	0,46	0,17		
CRP	1	25	1,08	1,58	-2,168	0,030
	2	9	2,53	2,46		
BOY	1	25	169,92	6,63	-4,199	<0,001
	2	9	152,00	5,52		
MPV	1	25	8,48	1,07	-0,430	0,667
	2	9	8,73	0,82		
EF	1	25	53,48	6,40	-2,169	0,030
	2	9	57,78	2,64		

**Mann Whitney U testi*

Cinsiyeti 2'lerin CRP değerleri; 1'lerin boyları ve 2'lerin EF değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 13. DM ye göre kıyaslamalar:

	DM	n	ortalama	Std. sapma	z*	p
YAS	0	20	62,55	13,57	-0,053	0,959
	1	14	61,86	11,00		
MPI	0	20	0,44	0,14	-0,018	0,986
	1	14	0,46	0,16		
CRP	0	20	1,40	2,28	-1,436	0,151
	1	14	1,55	1,33		
BOY	0	20	165,65	11,11	-0,141	0,888
	1	14	164,50	9,06		
MPV	0	20	8,33	1,08	-1,473	0,141
	1	14	8,86	0,81		
EF	0	20	54,45	7,35	-0,926	0,355
	1	14	54,86	3,21		

**Mann Whitney U testi*

Dm ye göre herhangi bir anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 14. HT ye göre kıyaslamalar:

	HT	n	ortalama	Std. sapma	z*	p
YAS	0	13	53,69	9,88	-3,194	0,001
	1	21	67,57	10,86		
MPI	0	13	0,49	0,13	-1,294	0,205
	1	21	0,43	0,16		
CRP	0	13	,7685	1,06181	-2,004	0,045
	1	21	1,8943	2,22083		
BOY	0	13	168,62	8,968	-1,425	0,154
	1	21	163,05	10,514		
MPV	0	13	8,154	,8931	-1,847	0,065
	1	21	8,795	1,0112		
EF	0	13	55,3077	2,98286	-0,206	0,837
	1	21	54,1905	7,22924		

**Mann Whitney U testi*

HT olanlar yaş ve crp değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 15. Cinsiyete göre DM ve HT:

Cinsiyet	HT		DM	
	0	1	1	1
1 n	12	13	15	10
yüzde	48,0	52,0	60,0	40,0
2 n	1	8	5	4
yüzde	11,1	88,9	55,6	44,4
Fisher p=0,107			Fisher p=1,0	

Cinsiyete göre dm ve ht açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Ayrıca tüm bu sonuçların dışında sonuç değişkenin MPI olarak ele alındığı ; çalışmada ölçülmüş olan tüm değişkenlerin birlikte veya değişik kombinasyonlarla denendiği çoklu doğrusal regresyon modellerinin hiçbirinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

BULGULAR

Çalışmaya kliniğimiz koroner yoğun bakım ünitesine ekim-kasım 2010 tarihleri arasında kabul edilen nonQ non ST elevasyonlu Mİ tanısıyla yatırılan 35 hasta alındı. 1 hasta atriyal fibrilasyonlu olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Hipertansiyon 21 hastada, diyabetes

mellitus ise 14 hastada mevcuttu. Bayan hastaların CRP değerleri; Erkek hastaların boyları ve bayan hastaların EF değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Ayrıca tüm bu sonuçların dışında sonuç değişkenin MPI olarak ele alındığı ; çalışmada ölçülmüş olan tüm değişkenlerin birlikte veya değişik kombinasyonlarla denendiği çoklu doğrusal regresyon modellerinin hiçbirinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut miyokard infarktüsünün (AMİ) erken döneminde sol ventrikül (SV) sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunun tespiti, olguların prognozunu tayininde son derece önemlidir. Uzun süreli iskemik olaylarda SV sistolik işlev bozukluğuna sıklıkla diyastolik işlev bozukluğunun eşlik ettiği bilinmektedir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır (70). Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun belirlenmesinde mitral diyastolik akım PW Doppler trasesinden özellikle E deselerasyon süresinin ölçümü kullanılmaktadır. Ancak bu ölçümler görüntü kalitesi, kalp hızı, kardiyak ritim ve kalp yükü gibi teknik ve fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir.

Akut Mİ, her ikisinde ayrı ayrı prognostik faktör olarak rapor edilmiş değişken derecelerde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Sistolik ve diyastolik miyokardiyal fonksiyonun kombine olarak ölçümü, AMİ'li hastalarda global sol ventrikül fonksiyonunun ve sonucun daha iyi öngördürücüsüdür (71).

İnfero-posterior Mİ'li hastalarda MPI ile kardiyak indeks ve pulmoner kapiller kama basıncı arasında anlamlı korelasyon bulunmazken anteroseptal Mİ'li hastalarda anlamlı korelasyon saptanmıştır. Inferoposterior miyokard infarktüsli hastalarda korelasyonun olmaması nedenleri sağ ventriküler fonksiyonların etkilenmesi, atriyoventriküler ileti bozukluklarının olması ve mitral yetersizliği gelişmesi gibi nedenlere bağlanmıştır. MPI>0.6 değeri baz alındığında hemodinamik bozukluğu tanı koydurmada sensitivitesi %86, spesifitesi %82 bulunmuştur (2). Ascione ve ark. AMİ hastalarında MPI değerlerinin hastane içi

komplikasyonu belirlemedeki değerini araştırmışlardır. MPI'nin $\geq 0,47$ olması %90 sensitivite ve %68 spesifite ile hastane içi komplikasyon gelişeceğini ngrdrdğ saptamışlardır (69).

Sağ ventrikül MPI sağ ventrikül MI'nn akut fazında artar ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir. Ekokardiyografik sağ ventrikül MI bulguları olan hastalarda sağ ventrikül MPI belirgin derecede yüksektir. Ekokardiyografik sağ ventrikül MI bulguları olmayan hastalarda da kontrol gruplarına göre yüksektir. Bunun nedeni interventriküler etkileşimdir. Sol ventrikülün artmış MPI değeri kalıcı iken, artmış sağ ventrikül MPI izleyen aylarda normale dönmektedir. Artmış sağ ventrikül MPI özellikle hastane içi kardiyak olayların belirleyisidir. Sağ ventrikül MPI'nin gelecekteki kardiyak olayları tahmin değeri rölatif olarak düşüktür (3).

Son yıllarda CRP yksekliliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir (73). Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, başlangıçtaki CRP değerlerinin yüksek olduğu grupta aspirin (ASA) kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığının gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda 3- hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü (Statin) olan lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanması CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir (73). İkonomidis ve arkadaşları kararlı anjina pektorisli olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlar, ve ASA etkisiyle bu değerlerde düşme saptamışlardır.

şiddetli kararsız anjina pektorisli olanlarda yüksek CRP'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (73). Toshihisa ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, akut miyokard infarktüsünde yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir (73). Retterstol ve arkadaşları ise çalışmalarında CRP'nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir (73). C-reaktif protein kronik kararlı koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (73). Hem

kararlı, hem de kararsız angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur (73). C-reaktif protein düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Haverkate F. ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinalı hasta üzerinde yaptıkları cohort çalışmada CRP seviyesi 3.6 mg/dl'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte (73), ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (73). CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneze rol almaktadır (73).

İkinci görüş dayanağını akut miyokard infarktüsü nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokardda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iske mi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden (73) almaktadır. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlıklı CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir (73). Kardiyovasküler olayları öngörmeye inflamatuvar ve lipid markerların tümü karşılaştırıldığında, C-Reaktif proteinin tüm diğer biyomarkırlara (LDL de dahil) üstün geldiği görülmüştür (73). CRP'nin proaterojenik özelliğinin, bu yüksek öngörme gücüne katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda CRP'nin proaterojenik özelliklere sahip olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır. Örneğin, CRP endotel hücrelerini aktive ederek interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1 salınımını artırır (73). CRP ayrıca, interlekin-6 (IL-6) ve endotelin-1 (ET-1) sekresyonunu indüklerken, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu ve biyoyararlılığını azaltır. Dolayısıyla hem bazal hem de stimüle edilmiş nitrik oksit (NO) salınımı azalır (73). Ayrıca CRP'nin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)'i stimüle ettiği ve makrofajlar tarafından LDL alınımını artırdığı gösterilmiştir (73). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da CRP'nin endotelial hücre apoptozisini hızlandırdığı ve anjiyogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir.

Başlangıç aşamasında olan bazı çalışmalarda CRP'nin endotel hücrelerinde nükleer faktör κ Beta (NF κ B)'yı udregüle ettiği, bu şekilde de endotel progenitör hücre sağkalınımı ve diferansiyasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Geçenlerde CRP'nin vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin tip-1 reseptör (AT-1-R)'lerini (hem invivo hem de invitro şartlarda) upregüle ettiği, vasküler düz kas proliferasyonu, migrasyonu, ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi ve restenozisi artırdığı gösterilmiştir. **Tüm bu sebeplerden dolayı C-Reaktif protein endotel disfonksiyonunun önemli bir markırı gibi fonksiyon görmektedir (73).**

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri, koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogenezinde önem taşır. Akut miyokard infarktusu ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir. Ateroskleroz yaşla ilerleme göstermekte ve erkeklerde daha hızlı gelişmektedir. Kanama zamanı yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlılarda trombositler ADP ve kollojene daha duyarlıdır. İdrarla atılan TxA2 ve PGI2 metabolitleri yine yaşla artmaktadır. Sağlıklı erkeklerde yine sağlıklı kadınlara göre kanama zamanı daha kısadır. Trombositlerin rolü ve özellikle dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir.

Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler ya da diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (6). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktusu, kararsız anjina pectoris, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde (6) ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir.

Yapılan daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda MPV ve diğer değişkenler ilişkili bulunmuş olup ancak bizim çalışmamızda MPİ ile CRP ve MPV arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır..

Diğer bir çalışma Anadolu Kardiyoloji dergisinde yayınlanmış olup Diyabetik hastalarda MPİ'nin prognoz belirlemede yararlı bir parametre olduğu çalışmadır. Tip II diyabeti olup, hipertansiyon, koroner veya kapak hastalığı öyküsü olmayan hastalar ve kontrol örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda MPİ belirgin bir şekilde artmış bulunmuştur (74). Belirgin kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada MPİ ve albüminüri derecesi arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar MPİ'nin diyabetli

hastalarda LV disfonksiyonu tanısı için hassas bir belirleyici olabileceği öne sürmüşlerdir (74). Ancak bizim çalışmamızda diyabet ve MPI arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Yaşla MPI'deki değişikliklerin değerlendirildiği bir çalışmada çocuklarda LV MPI'de 3 yaşa kadar azalma olduğu, ardından değerlerin değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Yaşla MPI'deki değişikliklerin infantlarda LV özelliklerindeki yapısal ve gelişimsel değişiklikleri yansıtabileceği bildirilmiştir (74). Sağlıklı çocuklarda yaşla RV MPI değerlerindeki değişikliklerin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise yaşa bağlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (74). Erişkinlerde yaşlanma ile MPI'de önemli değişiklikler olduğu, MPI kullanılarak miyokard performansının değerlendirilmesinde yaşa göre düzeltilmiş değerlerin kullanılması gerektiği öne sürülmüştür (74). Bizim çalışmamızda yaş ve MPI arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı,

Yapılan Cesitli klinik durumlar ve MPI arasındaki ilişkilerde kardiyak amiloidozlu hastalarda RV MPI değerlendirilmiş ve RV disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (74). Amiloidozlu hastalarda LV MPI normal örnekler göre artmaktadır. Miyokard performans indeksi ve NYHA sinifi bu hasta grubunda hayatta kalimin en önemli belirleyicileri olarak bildirilmiştir (74). Orta ağır düzeydeki obstruktif uyku apnesi olan olgularda RV MPI, ağır düzeydeki olgularda ise hafif derecedeki olgulara göre LV MPI önemli derecede artmaktadır. Hipertansiyonlu hastalarda LV geometrisindeki değişikliklerle MPI artis göstermektedir (74). Ebstein anomalisi gibi karmaşık ventrikuler geometrisi olan hastalarda MPI, ventrikul performansını nicel olarak yansıtır. Ebstein anomalisi olan çocuklarda RV disfonksiyonu arttıkça RV MPI değerlerinin artis gösterdiği bildirilmiştir. Romatolojik hastalıkların, kemoterapötik ajanlara bağlı kardiyotoksitenin değerlendirilmesinde, kalp transplantasyonu sonrası takipte de bu indeks faydalı olabilir.

Bizim çalışmamızda hipertansiyon ve MPI arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç olarakta Hemodinamik indeksler ve MPI arasındaki ilişki Miyokard performans indeksi LV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Normal mitral akım örneklerinden yalancı normal/restriktif akım örneklerinin non-invaziv ayırımında MPI kullanılabilir. Sol kalp kateterizasyonu ve geleneksel Doppler tekniklerinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda MPI'nin 0.65 ve üzerindeki değerlerde yalancı normal/restriktif akım için % 82 duyarlılık ve % 96 özgüllüğe, 0.47 ve üzerindeki değerlerde konjestif kalp yetersizliği (KKY) için % 86 duyarlılık ve %82 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (74).

Bir çalışmada akut anteroseptal MI'li, mitral erken diyastolik akım hızının (E) geç diyastolik akım hızına (A) oranının 1 ve üzerinde olduğu hastalarda yalancı normal/restriktif akım örneklerini, normal akım örneklerinden ayırt etmek için MPI'nin değeri incelenmiştir. Sonuçta pulmoner kapiller kama basınçları ile en iyi uyumu sol LV hacimleri, E deselerasyon zamanı, E ve A, MPI arasında MPI göstermiştir. Bu çalışmada yalancı normal/restriktif mitral akım örnekleri için MPI'nın 0.55 ve üzerindeki değerleri kabul edildiğinde, MPI'nın bu doluş örnekleri için %84 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (74). Kateterizasyon sırasında elde edilen basınç kayıtlarından elde edilen MPI ise darlık derecesi ne olursa olsun koroner arter hastalığının varlığı ile ilişkili bulunmuştur (74).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda MPI ile CRP ve MPV arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Aynı zamanda MPI ile hipertansiyon, diyabet, yaş ejeksiyon fraksiyonu, boy arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun nedeni olarak hastaların akut dönemde takip edilmiş olup kronik dönemde takip edilmemiş olması ön planda ana neden olarak düşünülmektedir. Bundan sonraki çalışmalarda daha yüksek hasta sayısı ve daha uzun süreli takip ile anlamlı sonuçlar elde edilmesi sağlanabilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Arş*, 2001; 29:8-19.
2. Killip T 3d, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
3. Takasaki K, Otsuji Y, Yoshifuku S, et al. Noninvasive estimation of impaired hemodynamics for patients with acute myocardial infarction by Tei index. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:615-21.
4. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, et al. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001; 14:249-255.
5. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, et al. Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left ventricular dilatation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology*,2001;95:105-111.
6. Dr. Neslihan AKBULUT Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Sayısının Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi İstanbul, 2006:16-19.
7. Julian DG, Boissel DP, de Bono DP, et al. Acute Myocardial Infarction: pre-hospital and in-hospital management *Eur Heart J* 1996 ;17: 43 – 63.
8. Cairns J, Theroux P, Armstrong P, et al. Unstable angina--report from a Canadian expert roundtable. *Can J Cardiol*. 1996;12:1279-92.
9. Boersma H, Doornbos G, Bloomberg BPM, et al. Cardiovascular diseases in Europe. European registries of cardiovascular diseases and patient management. Eur Soc of Cardiol, Sophia Antipolis, France, 1999:15-22.
10. Ridker PM, Genest J, Libby P: Risk factors for atherosclerotic disease, In: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1010-1039.
11. Onat A, Uysal Ö, Sansoy V. Ölümleri ve koroner kalp hastalığını öngörmeye toplumumuzda ailenin ekonomik durumunun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2001; 29: 735-740.
12. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
13. De Bono DP, Bhattacharya AK. Segmental analysis of coronary arterial stenoses in patients presenting with angina or first myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1991; 32: 313-22.
14. Serruys PW, Arnold AE, Brower RW, et al. Effect of continued rt-PA administration on the residual stenosis after initially successful recanalization in acute myocardial infarction--a quantitative coronary angiography study of a randomized trial. *Eur Heart J* 1987; 8:1172-81.
15. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation*. 1989;80:853-8.
16. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü: Kanıtlar ve Tedavisi, Akut Miyokard İnfarktüsü Trombokardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 629-785..
17. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003 ;361:847-58.

18. Andreotti F, Porto I, Crea F, et al. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart*. 2002;87:107-12.
19. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):775-8.
20. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation*. 1996 ;94:3090-7.
21. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633.
22. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 995-1009.
23. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*. 1995 ;75:3B-11B.
24. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989;63:114E-120E.
25. Kono T, Morita H, Nishina T, et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1996 ;27:774-8.
26. Antman E, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1114-1231.
27. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
28. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, et al. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol*. 1999;68:S55-61.
29. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-1109.
30. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000 ;102:2031-7.
31. Tu JV, Austin PC, Walld Ret al. Development and validation of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:992-7.
32. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–1021.
33. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.
34. Rogers WJ, Bourge RC, Papapietro SE, et al. Variables predictive of good functional outcome following thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction phase II (TIMI II) pilot study. *Am J Cardiol* 1989;63:503-12.
35. Hamm LF, Crow RS, Stull GA, et al. Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:1193-1197.

36. Chaitman BR, McMahon RP, Terrin M, et al. Impact of treatment strategy on predischARGE exercise test in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II trial. *Am J Cardiol* 1993;71:131-138.
37. E Picano, A Pingitore, R Sicari, et al. Stress echocardiographic results predict risk of reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction: large-scale multicenter study. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group J. *Am. Coll. Cardiol* 1995; 26: 908 - 913.
38. NS Kleiman, HD White, EM Ohman, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1994; 90: 2658 - 2665.
39. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, et al. Contributions of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Lancet* 1999; 353:1547-57.
40. Herman B, Greiser E, Pohlabeln H. A sex difference in short-term survival after initial acute myocardial infarction. The MONICA-Bremen Acute Myocardial Infarction Register, 1985-1990. *Eur Heart J*, 1997; 18: 963-970.
41. Maynard C, Every NR, Martin JS, et al. Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1379-84.
42. Galatius-Jensen S, Launbjerg J, Mortensen LS, et al. Sex related differences in short and long term prognosis after acute myocardial infarction: 10 year follow up of 3073 patients in database of first Danish Verapamil Infarction Trial. *BMJ* 1996; 313: 137-40.
43. McIntyre K, Stewart S, Capewell S, et al. Gender and survival: A population-based study of 201114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 729-35.
44. Eaker ED, Chesbro JH, Sacks FM et al. Cardiovascular disease in women: a special report, statement of the American Heart Association. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009.
45. Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* 1989; 69:1228-315.
46. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69:190-6.
47. Tezel T. Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Temel Prensipler, Kardioloji Derlemeleri, İstanbul, A Ajans, 2000:13-29.
48. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; 58: 751.
49. Scalia GM, Greenberg NL, McCarthy PM, et al. Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (tau) in humans by Doppler echocardiography. *Circulation* 1997;95:151-5.
50. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 1978; 58:1072-83.
51. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 1976; 37:7-11.
52. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 1979; 60:547-55.
53. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:318-25.

54. DeMaria AN, Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1659-1662.
55. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, et al. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000 ; 45:813-25.
56. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:173-180.
57. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-875.
58. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
59. Wijbenga AM, Mosterd A, Jarik D, et al. Potentials and limitations of the valsalva maneuver as a method of differentiating between normal and pseudonormal left ventricular filling patterns. *Am J Cardiol* 1999;84:76-81.
60. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new in sights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40
61. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, et al. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-95.
62. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 757-68.
63. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.
64. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 1995; 26:357-366.
65. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658-64.
66. Bruch C, Schmermund A, Marin D, et al. Myocardial performance index in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:188-95.
67. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
68. Spencer KT, Kirkpatrick JN, Mor-Avi V, et al. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:350-2.
69. Ascione L, De Michele M, Accadia M, et al. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1019-23.
70. Shiller N.B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. *Circulation*, 1991; 84 :1280-1287.
71. Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, et al. Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:723-73

72. Dr. Özlem SÖNMEZ Plevral efüzyonlu hastalarda serum C- reaktif proteinin tanısal değerinin araştırılması(uzmanlık tezi) İstanbul (Heybeliada) 2005: 36-40
73. Dr. Gül BABACAN ABANOĞLU koroner arter hastalığı majör risk faktörleri ve C-reaktif proteinin değerlendirilmesi (İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)İstanbul 2005:40-43
74. Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 143-8

