



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE
BAŞVURAN HASTALARDA SEMPTOM BAŞLANGIÇ
ZAMANININ TROMBÜS YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Hatice TAŞKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE
BAŞVURAN HASTALARDA SEMPTOM BAŞLANGIÇ
ZAMANININ TROMBÜS YÜKÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Hatice TAŞKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe SAATCI YAŞAR
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan Kutsi KABUL'e, tecrübeleri ile bana rehberlik eden klinik eğitim ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Uygur Çağdaş YÜKSEL'e, asistanlık ve tez yazımı sürecinde benden bilgisini, hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ayşe SAATCI YAŞAR'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Cem BARÇIN'a, Prof. Dr. Murat ÇELİK'e, Doç.Dr. Barış BUĞAN'a Doç. Dr. Yalçın GÖKOĞLAN'a, Doç. Dr. Erkan YILDIRIM'a, Doç. Dr. Arslan ÖCAL'a, Doç. Dr. Hatice TOLUNAY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamda yardımcı olan Uzm. Dr. Serdar FIRTINA'ya, Uzm. Dr. Suat GÖRMEL'e, Uzm.Dr. Salim YAŞAR'a, Uzm. Dr. Serkan ASİL'e Uzm. Dr. Veysel Özgür BARIŞ'a, Uzm. Dr. Ardi RREKA'ya, Uzm. Dr. Sıddık ERDOĞAN'a, Uzm. Dr. Samir ADIGOZALZADE'ye,

Asistanlık sürecini güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Dr. Ömer Faruk KESKİN, Dr. Özkan ERAVCI, Dr. Ender MURAT, Dr. Sanan ALLAHVERDİYEV, Dr. Ozan KÖKSAL, Dr. Farid BAGHIROV, Dr. Mehmet Sadık KARPAT, Dr. Pelin MEŞE COŞKUN, Dr. Selen EŞKİ, Dr. Cihad KAYA, Dr. Ahmet Faruk YAĞCI ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını esirgemeyen, çalışma ortamımızı güzelleştiren kardiyoloji kliniği personeline,

Varlıklarını daima yanımda hissettiğim arkadaşlarıma, sonsuz destek ve sevgileriyle aldığım tüm kararlarda yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ	2
Miyokard İnfarktüsün Klinik Sınıflaması.....	2
ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü.....	4
KORONER ARTER AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	15
TIMI Akım Derecelendirme	15
TIMI Kare Sayısı	16
KORONER TROMBÜS YÜKÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ	16
TIMI Trombüs Yüğü Derecelendirilmesi.....	16
SİRKADYEN RİTİM	17
GEREÇ YÖNTEM	20
ARAŞTIRMANIN AMACI VE ÖNEMİ	20
ARAŞTIRMA MODELİ VE HİPOTEZLERİ.....	20
ÇALIŞMA GRUBU.....	23
VERİLERİN TOPLANMASI.....	24
VERİLERİN ANALİZİ	26
BULGULAR.....	28
TANIMLAYICI BULGULAR	28
HİPOTEZ ANALİZLERİ	39
TARTIŞMA	45
ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	49
SONUÇ	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADP	: Adenozin Difosfat
AHA	: Amerikan Kardiyoloji Birliği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ARB	: Anjiotensin II Reseptör
BMS	: Çıplak Metal Stent
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokardiyal Bandı
COX-1	: Siklooksijenaz-1
cTFC	: düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı
cTn	: Kardiyak Troponin
Cx	: Sirkumfleks Arter
DAPT	: Dual Antiplatelet Tedavi
DES	: İlaç Salımlı Stent
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
HT	: Hipertansiyon
IRA	: İnfarkt ilişkili Arter
İTT	: İlk Tıbbi Temas
KABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LBBS	: Sol Dal Bloğu
LTB	: Büyük Trombüs Yüğü
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NSTEMI	: ST-Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü

PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1
PDE	: Fosfodiesteraz İnhibitörü
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
RBBB	: Sağ Dal Bloğu
RCA	: Sağ Koroner Arter
REM	: Rapid Eye Movement
RV	: Sağ Ventrikül
SCAD	: Spontan Koroner Arter Diseksiyonu
SCN	: Suprakiazmatik Çekirdek
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
STB	: Küçük Trombüs Yüğü
STEMİ	: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
TFC	: TIMI Kare Sayısı
TIMI	: Thrombosis in Myocardial Infarction
tPA	: Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
UFH	: Unfraksiyone Heparin
ÜRS	: Üst Referans Sınırı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo adı	Sayfa
Tablo 1. Killip Sınıflaması.....	7
Tablo 2. Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları	13
Tablo 3. Araştırma Kapsamında Verileri Toplanan Değişkenler	26
Tablo 4. Hasta Öyküsüne Yönelik Bulgular	28
Tablo 5. Hastaların Kan Değerlerine Yönelik Bulgular	29
Tablo 6. Hastaların Kapak Hastalıklarına Yönelik Bulgular	30
Tablo 7. Hastaların MI Özelliklerine Yönelik Bulgular	31
Tablo 8. Hastalara İmplant Edilen Stent Sayı ve Ölçülerine Yönelik Bulgular	32
Tablo 9. Hastaların Trombüs Yüküne Yönelik Bulgular.....	33
Tablo 10. Hastaların IRA Akım Değerlendirilmesine Yönelik Bulgular	35
Tablo 11. Hastane İçi Olaylara Yönelik Bulgular	37
Tablo 12. Hastaların Ağrı Başlangıç Saatlerinin Dağılımı (Sirkadiyen Ritim).....	37
Tablo 13. Hasta Öykülerine Yönelik Özelliklerin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi	40
Tablo 14. Hastaların MI Özelliklerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi	41
Tablo 15. Hastaların Trombüs Yüklerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi	42
Tablo 16. Hastaların Vaka Sonu cTFC ve TIMI Akım Derecelerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 17. Hastane İçi Olayların Sirkadiyen Ritme Göre Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 18. Araştırma Hipotez Sonuçları	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil adı	Sayfa
Şekil 1. Akut MI Sırasında Biyobelirteç Artış Paterni	10
Şekil 2. Araştırma Modeli	21
Şekil 3. Araştırma Grubu Belirleme Akış Şeması.....	24
Şekil 4. Hastaların Trombüs Yüklerine Göre Dağılımları.....	34
Şekil 5. Hastaların Trombüs Yük Sınıflamasına Göre Dağılımları.....	35
Şekil 6. Hastaların Başlangıç ve Vaka Sonu TIMI Akım Değerlendirmesi.....	36
Şekil 7. Hastaların Ağrı Başlangıç Saatlerinin 24 Saatlik Dağılımı.....	38
Şekil 8. Hastaların Ağrı Başlangıç Zamanlarının Sirkadiyen Ritime Göre Dağılımı.....	39
Şekil 9. Hastaların Trombüs Yüklerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi	43

ÖZET

Taşkan, H. (2022). Akut St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü ile Başvuran Hastalarda Semptom Başlangıç Zamanının Trombüs Yükü Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.

Amaç: Sirkadiyen ritim, ateroskleroz ve tromboza neden olan inflamatuvar süreçleri etkileyerek akut miyokard infarktüsü (MI) patogeneğinde rol alır. MI başlangıcı ve reperfüzyon tedavilerinin etkinliğinde sirkadiyen varyasyonun olması infarkt ilişkili arterin trombüs yükünde de sirkadiyen ritim olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada akut ST elevasyonlu MI (STEMI) ile başvuran hastalarda semptom başlangıç zamanının trombüs yükü üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Ocak 2018 ile Eylül 2021 arasında STEMI ile başvuran 1068 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri hastane kayıtlarından elde edildi. Anjiyografik trombüs yükü, Thrombosis in Myocardial Infarction (TIMI) trombüs derecelendirmesine göre sınıflandırıldı. Hastalar ağrı başlangıç saatine göre 4 gruba ayrıldı. (00:00–05:59, 06:00–11:59, 12:00–17:59, 18:00–23:59).

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 59,13 ($\pm 11,83$) idi ve hasta popülasyonunun %80,4'ü erkekti. Semptom başlangıcı 06:00 ile 11:59 saatleri arasında olan STEMI hastalarının sayısı diğer gruplara oranla daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Ağrı başlangıç saati 00:00-05:59 saatleri arasında olan hasta grubunda trombüs yükü diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Hipertansiyon öyküsü olan hastalar 00:00-05:59 saatleri arasında olan grupta daha yüksek bulundu ($p = 0,020$).

Sonuç: Bu çalışma STEMI vaka sayısında sabah saatlerinde pik ile belirgin bir sirkadiyen varyasyonun mevcut olduğunu, ancak semptom başlangıcı 00:00 ile 05:59 saatleri arasında olan hastalarda trombüs yükünün daha yüksek olduğunu gösterdi

Anahtar sözcükler: Miyokard infarktüsü, sirkadiyen ritim, trombüs yükü

ABSTRACT

Taşkan, H. (2022). Investigation of the Effect of Symptom Onset Time on Thrombus Burden in Patients Presenting With Acute ST-Elevated Myocardial Infarction University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Medicine Department of Cardiology, MD Thesis, Ankara, Turkey

Aim: Circadian rhythm is involved in the pathogenesis of acute myocardial infarction (MI) by affecting inflammatory processes that cause atherosclerosis and thrombosis. The circadian variation in the onset of MI and the effectiveness of reperfusion treatments suggests that there may also be a circadian rhythm in the thrombus burden in the infarct-related artery. This study investigated the effect of symptom onset time on thrombus burden in patients presenting with acute ST-elevation MI (STEMI)

Method: Between January 2018 and June 2021, 1068 patients with STEMI were enrolled retrospectively. The clinical and demographic characteristics of the patients were obtained from the hospital records. Angiographic thrombus burden was classified based on thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) thrombus grades. Patients were divided into 4 groups according to the time of onset of pain (00:00–05:59, 06:00–11:59, 12:00–17:59, and 18:00–23:59)

Results: The mean age was 59.13 (± 11.83) and 80.4% of the patient population was male. The number of STEMI patients with symptom onset between 06:00 and 11:59 was higher than the other groups ($p < 0.001$). Thrombus burden was higher in the patient group whose pain onset time was between 00:00–05:59 hours compared to the other groups ($p < 0.001$). Patients with a history of hypertension were found to be higher in the group between 00:00–05:59 hours. ($p = 0.020$).

Conclusion: This study showed that there is a significant circadian variation in the number of STEMI cases with a peak in the morning, but the thrombus burden is higher in patients with symptom onset between 00:00 and 05:59.

Keywords: Myocardial infarction, circadian rhythm, thrombus burden

GİRİŞ VE AMAÇ

Sirkadiyen ritim, kardiyovasküler sistem fizyolojisini etkileyerek akut miyokard infarktüsü (MI) patogeneğinde önemli rol oynar. Sabahın erken saatlerinde (karanlıktan aydınlığa geçiş döneminde) günün diğer saatlerine oranla daha fazla MI oluştuğı gösterilmiştir(1, 2) Çok sayıda ekzojen ve endojen günlük ritim, sabah saatlerindeki yüksek MI insidansını açıklayabilir. Ekzojen günlük ritimlerden en belirginini uyanma sonrası artmış fiziksel ve mental strestir. Endojen günlük ritimlerde ise sirkadiyen varyasyon olduğu bilinmektedir. Sabahın erken saatlerinde, sempatik aktivite artışı ile birlikte plazma kortizol ve katekolamin seviyeleri yükselir(3, 4). Bu durum, kan basıncı, kalp hızı ve periferik vasküler rezistansı artırarak plak rüptürünü tetikleyebilir. Ek olarak, sabaha doğru platelet aggregasyonun arttığı, fibrinolitik aktivitenin ise azaldığı bilinmektedir. Bu prokoagulan değişiklikler hassas plak disrupsiyonu ile birlikte trombüs oluşumuna yol açabilir. Bu değişiklikler akut miyokard enfarktüsünün sirkadiyen paterninde rol oynar.

Akut STEMI hastalarında primer perkütan koroner girişim etkinliğinde de sirkadiyen varyasyon bildirilmiştir(5)Ağrı başlangıcı gece saatlerinde olan hastalarda mikrovasküler perfüzyonun diğer zaman dilimlerinde başvuran hastalara göre daha düşük olduğu ve miyokard hasarının daha yüksek olduğu raporlanmıştır(6)

MI başlangıcı ve reperfüzyon tedavilerinin etkinliğinde sirkadiyen varyasyonun olması infarkt ilişkili arterin trombüs yükünde de sirkadiyen ritim olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı akut STEMI ile başvuran hastalarda semptom başlangıç zamanının trombüs yükü üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Akut MI, uzun süreli iskemiye bağlı miyokard hücre ölümü sonucu anormal kardiyak biyobelirteç değerleri ile saptanan miyokard hasarı ve iskeminin klinik kanıtının varlığı olarak tanımlanır. Kardiyak troponin (cTn) düzeylerinin üst referans sınırının (ÜRS) 99. persentilinin üzerinde olması ve cTn düzeylerindeki artma ve azalmalar akut miyokard hasarını gösterir(7).

Akut miyokard infarktüsü, elektrokardiyografik (EKG) bulgular, miyokard nekrozunun kardiyak biyobelirteç değerleri yükseltilmesi ve görüntülemeyi içeren klinik özellikler ile tanımlanabilir.

2018 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) tarafından hazırlanan Miyokard İnfarktüsünün Dördüncü Evrensel Tanımı Uzlaşı Belgesi'ne göre cTn üst referans değerinin 99. persentilinin üzerinde en az 1 üzerinde bir değer ve takip eden:

- Miyokardiyal iskemi belirtileri;
- Yeni iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri;
- Patolojik Q dalgalarının gelişimi;
- İskemik etiyolojiyle uyumlu bir paternde yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntüleme kanıtı;
- Anjiyografi veya otopsi ile koroner trombüsün tanımlanması; maddelerinden en az birinin eşlik etmesi akut MI tanısını karşılar (7).

Miyokard İnfarktüsün Klinik Sınıflaması

1) Tip 1 miyokard infarktüsü: Aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyon, erozyon veya diseksiyona bağlı intralüminer trombüs, koroner kan akımını engelleyerek miyokard nekrozuna yol açar. Hastada altta yatan ciddi koroner arter hastalığı (KAH) olabilir, ancak bazı durumlarda (vakaların %5-10'u), özellikle

kadınlarda tıkaçıcı olmayan koroner ateroskleroz olabilir veya anjiyografik KAH kanıtı olmayabilir (8, 9).

2) Tip 2 miyokard infarktüsü: Koroner plak instabilitesi dışındaki olayın neden olduğu miyokardiyal oksijen arz-talebi arasındaki dengesizlik sonucu oluşan miyokard nekrozudur. Hipotansiyon, hipertansiyon, taşiaritmiler, bradikaritmiler, anemi ve hipoksemi oksijen arz –talep dengesizliğine bağlı miyokard hasarı oluşturur(8, 9). Koroner arter spazmı, spontan koroner arter diseksiyonu (SCAD), koroner emboli ve koroner mikrovasküler disfonksiyon da tanım gereği tip 2 MI sınıfında yer alır (10, 11)

3) Tip 3 miyokard infarktüsü: İskemi semptomları sonrası ani kardiyak ölüm gerçekleşen, yeni olduğu tahmin edilen EKG değişikliği veya sol dal bloğu (LBBB) saptanan hastalarda genellikle tetkik alınmadan veya tetkikler sonuçlanmadan önce ölüm gerçekleştiği için, semptomlar nedeniyle bu hastaların ölüm nedenini Tip 3 miyokard infarktüsü olarak değerlendirmek gerekir(7).

4) Tip 4a miyokard infarktüsü: Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası revaskülarizasyon prosedürlerine bağlı miyokard hasarı oluşur. Tip 4a miyokard infarktüsünde işlem öncesi değerleri normal olan hastalarda cTn üst referans değerinin 5 katının üstüne çıkması veya işlem öncesi cTn değerlerinde %20 den fazla artış saptanması olarak tanımlanır (8, 9).

5) Tip 4b miyokard infarktüsü: İskemi zemininde kardiyak biyobelirteçlerde 99. persentili aşan bir yükselme veya düşme olduğu ortamda koroner anjiyografi veya otopside saptanan stent tombozuna bağlı MI olarak tanımlanır (8, 9).

6) Tip 5 miyokard infarktüsü: Koroner arter bypass greftleme (KABG) ile ilişkili miyokard infarktüsü olarak tanımlanır. KABG sonrası 48 saat içinde işlem öncesi troponin değerleri normal olan hastalarda troponinin üst referans değerinin 10 katının üstüne çıkması ya da bazal değerleri sabit, yükselmekte veya düşmekte iken %20'nin üzerindeki artışa;

- Yeni gelişen patolojik Q dalgası
- Yeni oluşmuş miyokard kaybının ya da duvar hareket bozukluğunun görüntüleme yöntemi ile gösterilmesi
- Anjiyografik olarak gösterilmiş yeni greft tıkanması ya da nativ koroner arter tıkanması bulgularından birinin eşlik etmesi KABG ile ilişkili miyokard infarktüsünü gösterir (7, 8)

Akut MI, reperfüzyon tedavisi aciliyetini belirlemek üzere STEMI ve ST-Segment Elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) olarak sınıflandırılır. Takip eden 2 derivasyonda yeni ST segment elevasyonu veya iskemik repolarizasyon paternli yeni dal bloğu gelişen göğüs ağrısı veya diğer iskemik semptomları olan hastalarda STEMI, ST segment elevasyonu olmayan hastalar genellikle NSTEMI olarak adlandırılır. Bu kategorilere ek olarak MI, farklı tedavi stratejileri ile birlikte patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara dayalı olarak sınıflandırılır.

ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

1) Epidemiyoloji: KAH dünya genelinde ölümün tek başına en sık nedenidir. WHO 2019 verilerine göre her yıl yaklaşık 17,9 milyon insan KAH nedeniyle ölmektedir ve KAH tüm küresel ölüm nedenlerinin %32'sini temsil etmektedir. 2019 yılında bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan 17 milyon erken ölümün (70 yaş altı) %38'i KAH nedenli gerçekleşmiştir (9).

Ülkemizde de TEKHARF çalışmasının verilerine göre KAH nedenli ölümler tüm ölümlerin % 43'ünü oluşturmaktadır, ani kalp krizi ve akut koroner sendromda bir yıllık mortalite olarak %32'ye karşılık gelmektedir (10). KAH'a yol açan majör risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, aile öyküsü ve hiperlipidemidir (11) Akut koroner sendrom (AKS), erkeklerde 60 yaş altındaki kadınlara göre üç ila dört kat daha sık görülür, ancak 75 yaşından sonra hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturur (12). Kardiyovasküler hastalıkların çoğu, tütün kullanımı, sağlıklı beslenme ve obezite, fiziksel hareketsizlik ve alkolün zararlı kullanımı gibi davranışsal risk faktörlerini ele alarak önlenabilir (9).

Yapılan çalışmalarda reperfüzyon tedavisi,erken invaziv girişim stratejileri,medikal tedavideki gelişmelerin akut MI sıklığını ve mortalitesini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir(13, 14). Akut MI nedenli başvurularda STEMI insidansı azalmakta NSTEMI insidansı artmaktadır(15, 16) Bununla birlikte, STEMI ile başvuran hastalarda hastane içi mortalite % 4 ile % 12 arasında değişmektedir(17). STEMI mortalitesi yaş, Killip sınıfı, tedavideki gecikme, tedavi stratejisi , önceki MI öyküsü, diabetes mellitus(DM), böbrek yetmezliği, hasta koroner arter sayısı, ejeksiyon fraksiyonu (EF) faktörlerinden etkilenir(15)

2) Patofizyoloji: STEMI, bir aterosklerotik bir plağın yırtılması veya erozyonundan kaynaklanan epikardiyal koroner arterin trombotik tıkanmasına bağlı transmural iskemi ile sonuçlanan akut miyokard infarktüsüdür(18). Ortaya çıkan infarktüsün boyutu; risk altındaki iskemik alan boyutuna, koroner oklüzyon süresi ve aralıklılığına, rezidüel kollateral kan akışına ve koroner mikrovasküler disfonksiyon boyutuna bağlıdır(19, 20) .

Ateroskleroz, orta ve büyük arterlerin kronik ve multifokal inflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalığıdır (18, 21). Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde gelişmeye başlar ve zamanla ilerler, ancak ilerleme hızı tahmin edilemez ve bireyler arası belirgin farklılıklar gösterir (22). Bununla birlikte, hassas bireylerde bile, obstrüktif veya tromboza eğilimli plak oluşumu genellikle birkaç dekad alır, bu nedenle plak gelişimini engelleme, komplikasyonlarını zamanında tarama , gereğinde müdahale etmek için yeterli zaman mevcuttur(18).

Aterosklerozun ilk aşaması histolojik olarak lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) ve hücre dışı matrisin birikmesiyle intimanın fokal kalınlaşması olarak ortaya çıkar (23) . Lökositler ve yerleşik vasküler duvar hücreleri, lökosit alımını artıran ve düz kas hücresi göçüne ve çoğalmasına neden olan inflamatuvar sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar (22).Hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanan, göç etme ve çoğalma özelliği olan düz kas hücreleri de intimaya yerleşir (24). Lezyon ilerledikçe, inflamatuvar mediatörler , güçlü bir prokoagülan olan doku faktörünün ve fibröz kapsülü zayıflatan matrisi parçalayan proteinazların ekspresyonuna neden olur ,fibröz kapsül yırtılması ile kandaki pıhtılaşma faktörleri trombojenik, doku faktörü

içeren lipid çekirdeğe ulaşır ve tıkayıcı olmayan aterosklerotik plakta tromboza neden olabilir, protrombotik ve fibrinolitik mekanizmalar arasındaki dengesizlik durumunda tıkayıcı trombüs akut koroner sendroma neden olabilir (22).

Koroner trombozda, trombosit agregasyonu başlangıçta koroner akımı tıkar, fibrin, ise trombositler tarafından oluşturulan trombüs stabilizasyonunu sağlar. Rüptür bölgesinde, erken evrede oluşan trombüs sıklıkla trombositten zengindir, bu nedenle beyaz bir görünüme (beyaz trombüs) yol açar, geç evrede oluşan kırmızı trombüs trombozun yayılma bölgelerine yakın proksimal ve distal uçlarda, fibrin ve kırmızı kan hücrelerinden zengindir (25, 26).

Önceki patolojik ve klinik çalışmalar, plak rüptüründe sıklıkla fibrin açısından zengin kırmızı bir trombüsün bulunduğunu, plak erozyonunda ise baskın trombüs tipinin trombositten zengin beyaz trombüs olduğunu göstermiştir (27).

Vasküler duvarın proinflamatuvar sitokinler tarafından aktivasyonu, endotelde vazokonstriksiyon ve trombotik aktivasyona yol açar, dolaşımdaki lökositler ve trombositler için adeziv reseptör ve doku faktörü ekspresyonuna neden olur. Aktive makrofajlar tarafından üretilen metalloproteazlar, endotelyal erozyona ve fibröz plak yırtılmasına neden olabilir ve yüksek derecede trombojenik olduklarında hızla tıkayıcı kırmızı trombüs oluşturabilen daha güçlü bir uyarıcı sağlayabilirler (28).

Çevresel, fiziksel veya duygusal stresörler sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve kalp hızında, kan basıncında artışa yol açan katekolamin salınımına ve ayrıca bölgede lokal vazokonstriksiyona neden olarak hassas plakların oluşmasına neden olur, böylece plak rüptürünü hızlandırır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ayrıca trombosit aktivasyonuna, hiperkoagülabile ve yoğun koroner mikrovasküler konstrüksiyona yol açarak MI'ı tetikler (29, 30). Hayvan modellerinde iskemi sonrası nekrozun 20. dakikada başladığı ve tamamlanmasının 24 saate kadar sürebildiği gösterilmiştir. Bu süre kollateral oluşumu, koroner oklüzyon, iskemik miyokardın oksijen ihtiyacı veya iskemiye duyarlılığına bağlı olarak değişebilir (31) Koroner damarda tıkanma oluşuktan sonra sorumlu arterin beslediği miyokard alanında tam kat ya da tama yakın miyokard nekrozu gelişir. STEMI'de beslenmesi bozulan

miyokardda depolarizasyon değişikliklerine bağlı olarak elektrokardiyografide ilişkili derivasyonlarda ST elevasyonu görülür

3) Klinik belirti-bulgu: Hastalar tarafından baskı tarzında, yanıcı veya sıkıntı verici olarak tarif edilen ,sıklıkla alt çeneye, kollara, bazen de epigastrik bölge ,omuz ,üst extremit  ve sırta yansıyabilen retrosternal göğüs ağrısı ana belirtidir (32). Göğüs ağrısı genellikle 20 dakikadan uzun süren sıklıkla yaygın, lokalize ve pozisyonel olmayan tarzdadır (33).Yaşlı, kadın, hipertansif , diyabetik ve kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar atipik karakterde göğüs ağrısı , dispne, bulantı, kusma, senkop, halsizlik şikayetleri ile başvurabilir (34, 35). Bu hastalar daha fazla morbidite ve daha yüksek mortalite yaşarlar, bu nedenle atipik semptomlarla başvuran hastalarda dikkatli olunmalıdır(34) Halsizlik, baş dönmesi,soğuk terleme, çarpıntı, ölüm korkusu, hıçkırık, vagal refleks aktivasyonuna bağlı bulantı ve kusma diğer semptomlar arasında yer alır (32).

4) Fizik muayene: Fizik muayene STEMI tanısına katkıda bulunmaz ancak diğer tanıları dışlamak, risk sınıflaması yapmak , kalp yetmezliği tanısını koyabilmek ve MI sonucu gelişebilecek mekanik komplikasyonları takip edebilmek amacıyla fizik muayene yapılması önemlidir (36).

Killip sınıflamasında,sol ventrikül işlev bozukluğunu düşündüren kalp hızı, kan basıncı, pulmoner ödem ve üçüncü kalp sesi değerlendirilir ve akut MI sonrası ilk 30 günlük mortalite öngörülebilir (37)

Tablo 1. Killip Sınıflaması

Killip sınıflaması	�zellik
I	Kalp yetmezliği bulgusu yok
II	Ral, artmış boyun venöz dolgunluk veya S3 kalp sesi varlığı
III	Pulmoner �dem
IV	Kardiyojenik şok

Killip I'den IV'e doğru mortalite artmaktadır.

Fizik muayenede yeni gelişen sistolik üfürüm; papiller kas disfonksiyonuna bağlı mitral kapak yetmezliği, ventriküler septal defekt, triküspit kapak yetmezliği ile ilişkili olabilir. Juguler venöz dolgunluk, hepatojuguler refleks, periferik ödem sağ kalp yetmezliğini gösterir (36).

5. Tanı:

a) Elektrokardiyografi (EKG): STEMI tanı ve tedavi planlanmasında EKG yapılması gereken ilk tanısal testtir. Hastanın hastane öncesi paramedik ,hekim veya başka bir tıbbi personel tarafından değerlendirildiği ya da hastanın hastane acil servisine ulaştığı nokta olarak tanımlanan ilk tıbbi temas (İTT) esnasında STEMI şüphesi olan hastalardan mümkün olan en kısa sürede 12 derivasyonlu bir EKG alınmalı ve yorumlanmalıdır (15). Ayrıca hayatı tehdit eden aritmileri tespit etmek ve acil müdahaleye izin vermek için STEMI şüphesi olan tüm hastalarda mümkün olan en kısa sürede EKG monitörizasyonuna başlanması önerilir(38, 39). EKG şüpheliyse veya klinik MI şüphesini destekleyecek kanıt göstermiyorsa, tekrarlanmalı ve mümkünse önceki kayıtlarla karşılaştırılmalıdır (15).

STEMI tanısı; takip eden en az iki derivasyonda J noktasından itibaren V2-V3 dışında her iki cinsiyette tüm derivasyonlarda ≥ 1 mm ST elevasyonu V2-3 derivasyonlarında; 40 yaş ve üzeri erkeklerde ≥ 2 mm ST elevasyonu, 40 yaş altı erkeklerde $\geq 2,5$ mm ST elevasyonu, kadınlarda ise $\geq 1,5$ mm ST elevasyonu ile doğrulanır (7). İnferior MI olan hastalarda, eşlik eden sağ ventrikül (RV) infarktüsünü belirlemek için sağ prekordiyal derivasyonların (V3R ve V4R) kaydedilmesi önerilir (40). Benzer şekilde, V1-V3 derivasyonlarında ST depresyonu özellikle terminal T-dalgası pozitif olduğunda (ST-segment yükselmesi eşdeğeri) miyokard iskemisini düşündürür ve V7-V9 derivasyonlarında kaydedilen 0,5 mm'lik ST elevasyonu posterior MI'yı doğrular (7).

Başvuru öncesi EKG ile karşılaştırma, tedavi süresini geciktirmediği sürece iletim bozukluğunun veya ST-T dalga değişikliklerinin yeni olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir. İskemik semptomlar ve hız ile ilişkili olmadığı varsayılan yeni LBBB veya sağ dal bloğu (RBBB), olumsuz bir prognoz ile

ilişkilidir(41). RBBB varlığında özellikle V1-V3 derivasyonlarındaki STEMI tanısı zorlaşabilir ama RBBB STEMI'yı maskeleyemez (36).

b) STEMI EKG tanısını zorlaştıran durumlar: Preeksitasyon, kardiyomiyopati, Takotsubo sendromu, kardiyak amiloidoz, LBBB, sol ön hemiblok, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, miyokardit, akut kor pulmonale veya hiperkalemi gibi durumlarda da ST deviasyonu gözleendiğinden EKG, akut MI teşhisinde genellikle yetersizdir. (42). ST-T dalga anormallikleri preeksitasyon, perikardit ve kardiyomiyopati gibi farklı patolojik kardiyak durumlarla sıklıkla gözleendiğinden, EKG'de STEMI tanısını karıştıran faktörlerin farkında olunmalıdır (43) İleti bozukluğunun neden olduğu ST-T dalga değışiklikleri ve kalp hızına bağılı ileti bozuklukları varlığında MI tanısı daha zordur (44).LBBB'li hastalarda, herhangi bir derivasyonda QRS kompleksi ile uyumlu ≥ 1 mm ST segment elevasyonu, akut MI göstergesi olabilir. Benzer bulgular, sağ ventrikül pace ritmi olan hastalarda akut miyokardiyal iskemi için faydalı olabilir (41, 44). Kalp pili geçici olarak kapalıyken bir EKG trasesi kaydı, pil bağımlı olmayan hastalarda yararlı olabilir, ancak uyarıya bağılı değışikliklerin (elektiriksel hafıza) dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekir. Biventriküler pacing olan hastalarda akut miyokard iskemisinin EKG tanısı daha zordur (45).

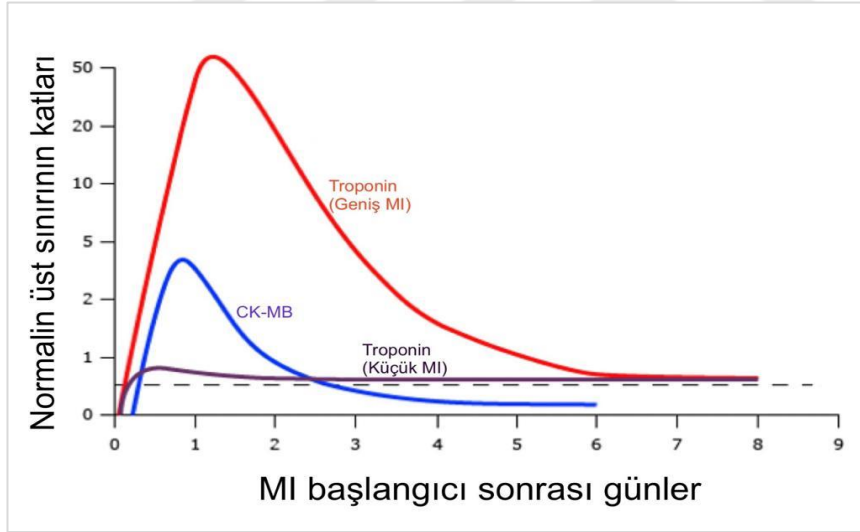
EKG ile STEMI tanısının zor olduğu koşullarda acil reperfüzyon tedavisi açısından ayrıntılı değeriendirme gerekir.

c) Laboratuvar bulguları: Kardiyak troponinler (cTnI ve cTnT), miyokard hasarı belirlenmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olduğundan, AKS kliniğı ile başvuran hastalarda tercih edilen biyobelirteçlerdir(46, 47). Troponin kompleksi, sarkomer kasılma işlevini düzenleyen üç alt birimden (troponin C, I ve T) oluşur ve her biri farklı genler tarafından kodlanıp, farklı aminoasit dizilimlerinde ve Troponin I ve T kardiyak miyositler tarafından sentezlenerek miyokarda yüksek sensitivite gösterdikleri için altın standart olarak kullanılmaktadır(46, 48). Troponin yüksekliğı miyokard hasarını göstermekle birlikte miyokardit, endokardit, aort diseksiyonu, kalp yetmezliğı, pulmoner emboli, böbrek yetmezliğı, özafagus

hastalıkları, akut kolesistit ve kardiyak travma gibi troponin düzeyini yükselten diğer nedenleri de ayırıcı tanıda düşünmek gerekir(49, 50).

Miyokardiyal hasarı gösteren diğer parametreler kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz miyokardiyal bandı (CK-MB), miyoglobinlerin akut MI tanısında kullanımı tavsiye edilmemektedir ancak CK-MB düzeyleri infarkt alanı ile ilişkili bulunmuştur ve prognoz tayininde fikir verebilir(51, 52). Kardiyak troponin konsantrasyonları genellikle akut MI başlangıcından iki ila üç saat sonra yükselmeye başlar, 10 - 14 gün kadar yüksek seviyelerde kalabilir. CK-MB seviyeleri infarktüs sonrası 4-6. saatlerde yükselmeye başlar ve 36- 48 saat sonra başlangıç düzeyine döner(48, 53).(şekil 1)

Kardiyak troponin ile karşılaştırıldığında, CK-MB MI sonrası daha hızlı bir düşüş gösterir ve miyokard hasarı zamanlaması ve erken reinfarktüs saptanması açısından yarar sağlayabilir(54).



Şekil 1. Akut MI Sırasında Biyobelirteç Artış Paterni

d) Ekokardiyografi: Acil ekokardiyografi; kardiyak arrest, kardiyojenik şok, hemodinamik instabilite veya şüpheli mekanik komplikasyonları olan hastalarda ve STEMI tanısı kesin değilse endikedir(15). İnfarktüs sonrası erken mekanik komplikasyonları ve sol ventrikül trombusünü dışlamak, istirahat ventrikül ve kapak fonksiyonlarını değerlendirmek için primer perkütan girişim sonrası rutin ekokardiyografi önerilir(7, 15).

6. Tedavi: STEMI tedavisinde ilk hedef hastada iskemi süresini en aza indirmek ve en kısa sürede PKG ile revaskülarizasyon ile doku beslenmesinin sağlanması ile gelişebilecek şok, mekanik ve aritmik komplikasyonların önlenmesidir(15). İTT sonrası en fazla 10 dakika içerisinde STEMI tanısının konması ve reperfüzyon stratejisine karar verilmesi önerilir (15).

a) Reperfüzyon öncesi tedavi: Oksijen tedavisi rutin olarak önerilmemekle birlikte,arteryel oksijen saturasyonu <%90 olan hipoksik hastalarda kullanımı önerilir(55). Hastalarda ağrının giderilmesi için titre edilmiş dozlarda intavenöz opioidler kullanılabilir(15).Reperfüzyon tedavisi öncesi hazırlık sırasında ST elevasyonunun koroner spazma bağlı olup olmadığını belirlemek için dilaltı nitrogliserin vermek yararlı olabilir ancak son 24 saat içerisinde fosfodiesteraz inhibitörü (PDE) ile beraber kullanımı hayatı tehdit eden hipotansiyona yol açabileceğinden hastalar PDE kullanımı açısından sorgulanmalıdır(56).

b) Antiplatelet tedavi: Akut STEMI tanısı alan hastalara mümkün olan en kısa sürede aspirin ve bir P2Y12 inhibitörü kombinasyonu olan dual antiplatelet tedavi (DAPT) verilmelidir.

Aspirin,siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonu üzerinden tromboksan A2 üretimini engelleyerek , trombosit agregasyonunu inhibe eder(57).Aspirin enterik kaplı olmayan formda STEMI şüphesi olan hastaya 150–300 mg yükleme dozu olarak verilmeli ,sonrasında günlük oral 75-100 mg dozunda idame tedavisi düzenlenmelidir (15).

P2Y12 inhibitörleri, Adenozin difosfat'ın (ADP) P2Y12'ye bağlanmasını engelleyerek, trombosit degranülasyonu ,tromboksan üretimi ve trombosit agregasyonunu engeller (58) Klopidoğrel, tikagrelor ,prasugrel ve kangrelor P2Y12 inhibisyonu yapan antitrombosit ajanlardır.

Yapılan klinik çalışmalarda, tikagrelor veya prasugrel'in daha hızlı etki başlangıcı, daha güçlü P2Y12 inhibisyonu ve majör kanama oranında anlamlı bir fark saptanmaması ile klopidoğrelden üstün olduğu saptanmıştır(59, 60). Bu nedenle

aspirin yanında yükleme tedavisi olarak ilk tercih tikagrelor veya prasugrel olmalı; klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor yoksa ya da kullanımları kontrendike ise kullanılmalıdır (15).

Prasugrel, önceden inme/geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda kontrendikedir ve >75 yaş veya düşük vücut ağırlığı (<60 kg) olan hastalarda net klinik yarar olmadığı için kullanımı önerilmez(61). Tikagrelor, tedavi başlangıcında geçici dispneye neden olabilir(62). Daha önce hemorajik inme geçirmiş , oral antikoagölan kullanan veya orta-şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda ne prasugrel ne de tikagrelor kullanılmamalıdır(15)

Kangrelor intravenöz olarak kullanılan ,etki süresi daha hızlı başlangıçlı ve daha kısa olan antiplatelet ajandır(63). Özellikle PKG öncesi P2Y12 inhibitörü verilememiş ve oral emilimin kısıtlı olduğu hastalara verilebilir(64)

c) Antikoagölan tedavi: Primer PKG sırasında tüm hastalarda antiplatelet tedavi ile unfraksiyone heparin (UFH), enoksaparin veya bivalirudin ile antikoagölasyon önerilir(15).İlk tercih UFH olmakla birlikte enoksaparin de tercih edilebilir(15). Heparine bağlı trombositopenisi olan hastalarda primer PKG’de antikoagölan olarak bivalirudin, tercih edilmelidir (65). İşlem sonrası antikoagölasyon endikasyonu yoksa rutin antikoagölan tedavinin devamı önerilmemektedir(15).

d) Reperfüzyon tedavisi: Yapılan klinik çalışmalar primer PKG’nin mortalite, inme ve reenfarktüste azalma açısından fibrinolitik tedaviden üstün olduğunu göstermiştir(66-68).Semptom başlangıcı sonrası 12 saat içerisinde STEMI kliniği ve devam eden ST elevasyonu ile başvuran tüm hastalarda primer PKG, ilk tercih edilmesi gereken reperfüzyon yöntemi olmalıdır(15)

Semptom başlangıcından sonra >48 saat geçmiş hastalar için semptomlarının devam etmemesi durumunda rutin primer PKG önerilmemekte, bu hastalar, tıkalı arter bölgesinde semptom veya iskeminin objektif kanıt varlığında revaskülarizasyon düşünülmesi gereken tüm kronik total oklüzyonlu hastalar gibi yönetilmelidir (69).

Fibrinolitik tedavi ,PKG'nin uygulanamadığı durumlarda önemli bir reperfüzyon stratejisidir ve STEMI tanısı sonrası primer PKG yapılan bir merkeze sevk süresi >120 dakika olan hastalarda kontrendike bir durum yoksa 10 dakika içinde başlanmalıdır(70) Fibrinolitik tedaviden en fazla yarar gören grup, yaşlı hastalar dahil , semptomları 2 saatten önce başlayan hastalardır (71). Fibrinolitik tedavi semptomları 12 saatten önce başlayan hastalarda uygulanabilir. Tedavi sonrası 60-90 dk içerisinde hasta değerlendirilmeli eğer ST elevasyonunda <%50 düzelme varsa en kısa sürede PKG yapılabilen bir merkeze ulaştırılmalıdır(15). Başarılı fibrinoliz tedavisinden sonra da 2-24 saat içerisinde hastaya koroner anjiyografi planlanmalıdır(15)

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda ;hasta zamana bağlı olmadan PKG yapılan bir merkeze sevk edilmelidir(15) Tablo 2’de fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 2. Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Herhangi bir zamanda bilinmeyen nedenli inme, intrakranyal kanama, son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme	Son 6 ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak
Merkezi sinir sistem hasarı, neoplazmı veya arteriyovenöz malformasyon	Oral antikoagülan tedavi
Son 1 ay içinde geçirilmiş majör cerrahi, travma, kafa yaralanması	Gebelik veya postpartum 1 hafta içinde olma
Son 1 ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama	Dirençli hipertansiyon (sistolik kb>180 mmHg veya diastolik kb>100 mmHg)
Aort diseksiyonu	İlerlemiş karaciğer hastalığı, aktif peptik ülser, infektif endokardit
Son 24 saat içinde bası uygulanamayan ponksiyonlar	Uzamış ve travmatik resüsitasyon

e) Primer perkütan koroner girişim: Yapılan çalışmalarda daha düşük işlem yeri kanaması, azalmış vasküler komplikasyonlar ve azalmış transfüzyon ihtiyacı sağlaması nedeniyle deneyimli bir operatör tarafından gerçekleştiriliyorsa, femoral girişim yerine radyal girişim önerilir (72, 73).Primer PKG ‘de ilaç salınımlı stentler (DES), çıplak metal stentler (BMS) ile karşılaştırıldığında tekrarlanan hedef damar revaskülarizasyonu riskini azaltır(74).Yapılan randomize klinik çalışmalarda manuel trombüs aspirasyonunun PKG’ye karşı üstünlüğünün olmadığı raporlanmıştır(75, 76) .Bu nedenle rutin trombüs aspirasyonu önerilmemekle birlikte damar kılavuz tel veya

balon ile açıldıktan sonra büyük trombus yükü kalması durumunda ,trombüs aspirasyonu düşünülebilir(77)

STEMI ile başvuran hastalarda çoklu damar hastalığı yaygın olarak (%50 ye yakın) görülmektedir(78). STEMI tedavisinde infarkt ilişkili arterin (IRA) her zaman tedavi edilmesi tavsiye edilirken, ilave ciddi koroner darlıkların hemen (önleyici) revaskülarizasyonunu destekleyen kanıtlar çelişkilidir(79). IRA'dan uzak damarlarda yaygın KAH olan hastalarda daha düşük ST segment iyileşme oranları ve primer PKG sonrası olumsuz prognoz bildirilmiştir(79, 80). Çoklu damar hastalığı olan STEMI hastalarında IRA dışı lezyonların revaskülarizasyonu hasta taburcu edilmeden önce düşünülmelidir(81, 82). Kardiyojenik şoktaki hastalarda ise prosedür sırasında IRA olmayan PKG düşünülmelidir(15). İskemik semptomları devam eden ve büyük risk altındaki miyokard alanları olan hastalarda IRA'ya PKG uygulanamıyorsa KABG düşünülmelidir(15)

f) Uzun dönem tedavi: STEMI hastalarında primer PKG sonrası 12 ay süre ile düşük doz aspirine ek olarak prasugrel, tikagrelor ve klopidoğrelden birinin eklenmesiyle oluşan ikili antiagregan tedavi önerilir(59, 60). Yüksek kanama riski olan hastalarda DAPT'yi 6 aya indirmenin, iskemik olaylarda artış olmadan ,majör kanama riskini azalttığı gösterilmiştir(83).

Beta-bloker tedavi, STEMI sonrası kontrendikasyonu olmayan tüm hastalarda uzun dönem EF <%40 hastalar için sınıf I, diğer hastalar için sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir(15, 84, 85).

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri , kalp yetmezliği,sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, diyabet veya anterior MI olan hastalarda STEMI sonrası ilk 24 saatte başlanması sınıf I, kontrendikasyon yoksa diğer tüm hastalar için sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir(86, 87)

Anjiotensin II reseptör blokerleri (ARB), tercihen valsartan, kalp yetmezliği ve/veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, özellikle ACE inhibitörlerine intoleransı olan hastalarda alternatif tedavidir(88)

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA), EF $\leq$ %40 olan , kalp yetmezliği veya diyabeti olan ,ACE inhibitörü ve beta-bloker kullanmakta olan hastalarda, böbrek yetmezliği veya hiperkalemi olmaması şartıyla önerilir(15).

Statin tedavisi, kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI, iskemik inme ve koroner revaskülarizasyon risklerinde daha fazla azalma sağladığından kontrendikasyon yoksa yüksek doz olarak önerilmektedir ve LDL değerinin 70 in altına çekilmesi hedeflenir(89-91).

Ayrıca hastalara yaşam tarzı değişikliği olarak sigarayı bırakma, optimal kan basıncı kontrolü, diyet tavsiyesi ve kilo kontrolü ve fiziksel aktivite önerilir(15)

KORONER ARTER AKIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIMI Akım Derecelendirme

Thrombosis in Myocardial Infarction (TIMI) çalışma grubu, trombolitik tedavi yapılan hastalarda infarkttan sorumlu arterde TIMI akım derecelendirme ölçeğini geliştirmiştir(92)

Bu ölçeğe göre;

- TIMI 0: Koroner darlığın distalinde akım olmaması,
- TIMI 1: Koroner darlığın distalinde zayıf akım olmakla birlikte kontrast maddenin distal koroner yatağa ulaşamaması,
- TIMI 2: Koroner darlık distalinde akım olması ve kontrast maddenin distal koroner yatağa gecikmeli olarak ulaşması,
- TIMI 3: Koroner darlık distalinde akım olması ve kontrast maddenin distal koroner yatağa normal hızda ulaşması olarak sınıflandırılır (93)

Fibrinolitik tedavi sonrası tanısal anjiyografi yapılan ve TIMI 0/1/2 akım saptanan hastalar, TIMI 3 akım olan hastalara oranla artmış mortalite ile ilişkilidir(94-96).

TIMI Kare Sayısı

TIMI akım derecelendirme ölçeğinde kişiler arası değişkenlik fazla olabildiği için daha objektif ölçek geliştirmek üzere TIMI kare sayısı (TFC) yöntemi geliştirilmiştir(97). TIMI kare sayısı , kontrast maddenin koroner arterin ostiumundan distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşmasına kadar geçen sürenin anjiyografik kare sayısı karşılığıdır(98).Koroner arter ostiumunun kontrast boya ile tam olarak dolduğu, ostiumunun her iki kenarına tam olarak temas ettiği ve distale doğru harekete başladığı nokta ilk TIMI karesi olarak belirlenir(98) Kontrast maddenin ulaşması için belirlenen distal noktalar ; sol ön inen arter (LAD) için balina kuyruğu ,bıyık olarak tanımlanan distal bifurkasyo noktası , sirkumfleks (Cx) arter için en uzun segmentinin distal bifurkasyo noktası, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk dalı olarak belirlenmiştir(98)

LAD proksimalinden distal bifurkasyo noktasına kadar olan mesafe diğer koroner arterlerden daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı anlamlı yüksek saptandığı için standardizasyonda LAD kare sayısı Cx ve RCA'dan elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölünerek 1,7 sabit sayısı elde edilmiştir.LAD TIMI kare sayısı 1,7 ile bölündüğünde elde edilen sayı düzeltilmiş TIMI kare sayısıdır (cTFC)(98).

KORONER TROMBÜS YÜKÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anjiyografik olarak koroner trombüs, intralüminal çoklu projeksiyonlarda görülen kontrast madde ile çevrili bir dolum defekti varlığı olarak tanımlanır(99). Artmış trombüs yükü,işlem sonrası distal embolizasyon ve no-reflow fenomeni ile ilişkili olarak kötü prognozla ilişkilidir(99-101)

TIMI Trombüs Yükü Derecelendirilmesi

TIMI Trombüs Yükü Derecelendirilmesi trombüsün varlığı ve damar çapına göre boyutunun açısından değerlendirilmesine dayanır (102).Bu sınıflamaya göre;

- Evre 0: Görüntülemelerde trombüs imajı veya kanıtı yoktur,
- Evre 1: Kontrast yoğunluğunda azalma, bulanık görünüm, düzensiz lezyon kontürü gibi trombüsü düşündüren özellikler mevcuttur,

- Evre 2: Trombüs kesin olarak görünür ve boyutu damar çapının yarısından küçüktür,
- Evre 3: Trombüs kesin olarak görünür ve en büyük boyutu damar çapının yarısından büyük ancak damar çapının 2 katından daha küçüktür,
- Evre 4: Trombüs kesin olarak görünür ve en büyük boyutu damar çapının 2 katından daha büyüktür,
- Evre 5: Damarın tamamen tıkalı olmasıdır trombüs boyutunu belirlemek mümkün değildir(102).

Damarın tamamen tıkalı olması durumunda trombüs, kılavuz tel ile veya küçük çapta (1.5 mm) balon ile geçilmesi sonrası akım sağlandıktan sonra yapılan sınıflandırmada, trombüs yükü <4 ise küçük trombüs yükü (STB) ve trombüs yükü ≥ 4 ise büyük trombüs yükü (LTB) olmak üzere 2 kategoride sınıflandırılır(103).

SİRKADYEN RİTİM

Biyolojik ritimler; canlı organizmanın yaşam döngüsünde periyodik tekrarlanan olaylar olarak tanımlanır. Tekrarlanma süresine göre üç tür biyolojik ritim vardır :sirkadiyen, ultradian ve infradian ritimler(104). Sirkadiyen ritimler, biyolojik ritimlerin en yaygın türüdür ve tekrarlanma sıklığı gündüz-gece döngüsü tarafından düzenlenen 24 saattir(105).24 saatten daha kısa bir sürede döngüsünü tamamlayan tüm biyolojik ritimler ultradian ritim (Kalp atışı, nefes alış-veriş,uyku evreleri), döngüsünü 24 saatten uzun sürede (haftalık, aylık ya da yıllık) tamamlayan biyolojik ritimler infradian ritim (menstrual döngü) olarak adlandırılır(104, 106).

Birçok önemli fizyolojik ve davranışsal sürecin zamansal düzenlenmesi vücut sirkadiyen saatin transkripsiyonel düzenlemesi ile oluşur(107) Hafıza, kalp atış hızı, uyanıklık, bağışıklık tepkileri, bilişsel işlevler ve kan basıncının tümü sirkadiyen saat tarafından kontrol edilir(108).

Sirkadiyen ritim, endojen ve eksojen bileşenlerden oluşur; endojen bileşen insan vücut saatinin aktivitesinden kaynaklanmakta iken, eksojen bileşenin esas olarak fiziksel aktivite, uyku ve gıda gibi çevresel etmenlerden etkilendiği gösterilmiştir (109) Örneğin, büyüme hormonu salgılanması uyku-uyanıklık döngüsüne bağlı

eksojen bir ritim olarak ,soluk alıp verme ise iç mekanizmalar tarafından yönetilmesi ile endojen bir ritim olarak kabul edilebilir(104). Bununla birlikte, kardiyovasküler sistem de dahil olmak üzere çoğu fizyolojik ritim, hem endojen hem de eksojen etkilere sahiptir(104)

Memelilerde, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği (SCN), tüm vücut için ana sirkadiyen saattir(110). SCN, nöral, hüneral ve sistemik kombinasyon yoluyla sinyalleri vücudun tek tek hücrelerine iletir, hücreleri tek tip bir iç zamana senkronize eder (111).

Vücudun çeşitli dokularında bulunan (kardiyovasküler, metabolik, endokrin, bağışıklık ve üreme sistemleri) periferik saat ise çeşitli fizyolojik işlevleri içeren özgül genlerin sirkadiyen ekspresyonunu yönetmekte ve SCN'deki ana saat ile uyumlu çalışmaktadır(110, 112)

Epifiz bezi, retinal fotoreseptörlerden SCN'ye gelen bilgiye yanıt olarak, gündüzleri serotonin ve geceleri melatonin hormonlarını sentezler(113)

Melatonin kardiyovasküler sistemin birçok fonksiyonunu etkiler(114).Melatoninin kan basıncı ve kalp hızında azalma sağlaması nedeniyle tansiyonun dengelenmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür(115) Koroner arter hastalığı olan hastalar ve miyokard infarktüsü ve/veya ani ölüm riski yüksek olan hastalarda melatonin üretimi daha düşük saptanmıştır(116, 117).

SCN, otonomik, davranışsal, endokrin ve genetik işaretlerin bir kombinasyonu yoluyla kardiyomiyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri dahil olmak üzere periferik osilatörleri senkronize eder(104, 117).Periferik sirkadiyen osilatörler apoptoz, kasılma fonksiyonu, metabolizma ve gen ekspresyonunu düzenleyerek saate bağlı kardiyovasküler fenomenleri etkiler(5, 118). Periferik sirkadiyen saatler kardiyomiyositlerde, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde bulunur (118).

Sabah saatlerinde dolaşımdaki yüksek katekolamin seviyeleri, vasküler tonus artışına neden olarak ve dolaşımdaki kan hacmini, kan basıncını ve koagülabiliyeti etkiler(119).

MI, ani kardiyak ölüm gibi olumsuz kardiyak olayların başlangıcının sabah 6'dan itibaren arttığı iyi bilinmektedir(117, 120, 121). Sabahın ikinci yarısında miyokard infarktüsünün daha yüksek insidansı (06:00-12:00), arteriyel kan basıncındaki artış, hormonal stimülasyon (β -adrenerjik, kortizol), trombositlerin hiperreaktivitesi ve aterosklerotik plak bozulması ve tromboza neden olan kayma stresinin kombinasyonu ile açıklanabilir(120, 122).

Yapılan çalışmalarda fibrinolitik aktivitede de 24 saatlik bir varyasyon olduğu gösterilmiştir (123, 124) Fibrinin kandaki plazmin tarafından proteolitik parçalanması, endotelden türetilen doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından aktive edilir ve irreversible plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1'in (PAI-1) aktivasyonu ile geçici olarak inhibe edilir. Dolaşımdaki en yüksek tPA seviyeleri saat 18:00'de ,en düşük tPA seviyeleri saat 03:00'te ; Plazma PAI-1'de ise 03:00'te en yüksek aktivite, 18:00'de en düşük aktivite saptanmıştır (123).

Gece saatlerinde STEMI ile başvuran hastalarda daha büyük infarktüs boyutu ve miyokardiyal hasar olduğu ayrıca mikrovasküler perfüzyonun daha fazla azaldığı gözlemlenmiştir (6, 124, 125)

Sirkadiyen saat senkronizasyonunda bozulma ve sirkadiyen ritim, lipid metabolizması ve bağışıklık sistemi arasındaki uyumsuzluk, dislipidemi ve inflamasyon gelişimine neden olabilir ve ateroskleroz riskini artırabilir (126). Bu, sirkadiyen ritmin kardiyovasküler hastalıklar, özellikle arterioskleroz ve tromboz için yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (126).

GEREÇ YÖNTEM

Bu bölümde araştırmanın amacı ve önemi, araştırma modeli ve hipotezleri, çalışma grubu, verilerin toplanması ve analizine yönelik bulgular yer almaktadır.

ARAŞTIRMANIN AMACI VE ÖNEMİ

Sirkadiyen ritim, ateroskleroz ve tromboza neden olan inflamatuvar süreçleri etkileyerek akut miyokard infarktüsü (MI) patogeneğinde rol oynar. STEMI başlangıç zamanının sirkadiyen varyasyonu gösterilmesine rağmen intrakoronar trombüs yükünün sirkadiyen varyasyonu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Distal embolizasyon, no-reflow, stent trombozu gibi istemeyen kardiyovasküler olay artışına neden olan intrakoronar trombüs yükünün sirkadiyen bağımlılığının saptanması, bu saatlerde başvuran hastalarda risk yönetimi, takip ve tedavi düzenlenmesi açısından yarar sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı akut ST elevasyonlu MI ile başvuran hastalarda semptom başlangıç zamanının trombüs yükü üzerindeki etkisini araştırmaktır. Ayrıca araştırma kapsamına alınan hasta öyküsüne ve MI özelliklerine yönelik değişkenlerin sirkadiyen ritme göre dağılımının değerlendirilmesi araştırmanın diğer bir amacını oluşturmaktadır.

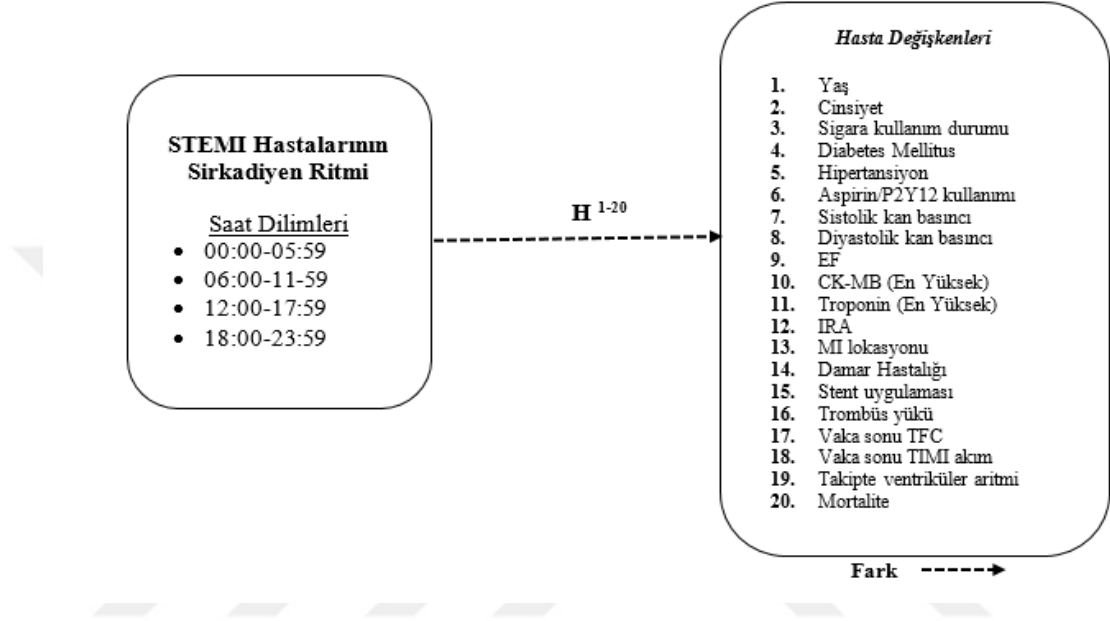
ARAŞTIRMA MODELİ VE HİPOTEZLERİ

Araştırmanın amacına ulaşabilmek için aşağıdaki araştırma soruları ortaya konmuştur.

- Araştırma kapsamındaki STEMI hastalarının hasta öykülerine yönelik özelliklerin dağılımı nasıldır?
- Araştırma kapsamındaki STEMI hastalarının MI özelliklerinin dağılımı nasıldır?
- Araştırma kapsamındaki STEMI hastalarının hasta öykülerine yönelik özelliklerinin dağılımı sirkadiyen ritme göre farklılık göstermekte midir?
- Araştırma kapsamındaki STEMI hastalarının MI özellik dağılımları sirkadiyen ritme göre farklılık göstermekte midir?

- Araştırma kapsamındaki STEMI hastalarının trombus yükleri sirkadiyen ritme göre farklılık göstermekte midir?

Yukarda ortaya konan araştırma sorularına cevap verebilmek amacıyla aşağıdaki araştırma modeli ve hipotezleri oluşturulmuştur.



Şekil 2. Araştırma Modeli

Hipotez 1. STEMI hastalarının yaş dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 2. STEMI hastalarının cinsiyet dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 3. STEMI hastalarının sigara kullanım durum dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 4. STEMI hastalarının DM hastası olma dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 5. STEMI hastalarının HT hastası olma dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 6. STEMI hastalarının aspirin/ P2Y12 İnhibitörü kullanım dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 7. STEMI hastalarının sistolik kan basınç dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 8. STEMI hastalarının diyastolik kan basınç dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 9. STEMI hastalarının EF dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 10. STEMI hastalarının CK-MB (en yüksek) dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 11. STEMI hastalarının troponin (en yüksek) dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 12. STEMI hastalarının IRA dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 13. STEMI hastalarının MI lokasyonu dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 14. STEMI hastalarının çoklu damar hastası olma dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 15. STEMI hastalarının stent uygulaması dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 16. STEMI hastalarının trombüs yükü dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 17. STEMI hastalarının vaka sonu TFC dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 18. STEMI hastalarının vaka sonu TIMI akım dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 19. STEMI hastalarının takipte ventriküler aritmi yaşama dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

Hipotez 20. STEMI hastalarının takipte mortalite dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.

ÇALIŞMA GRUBU

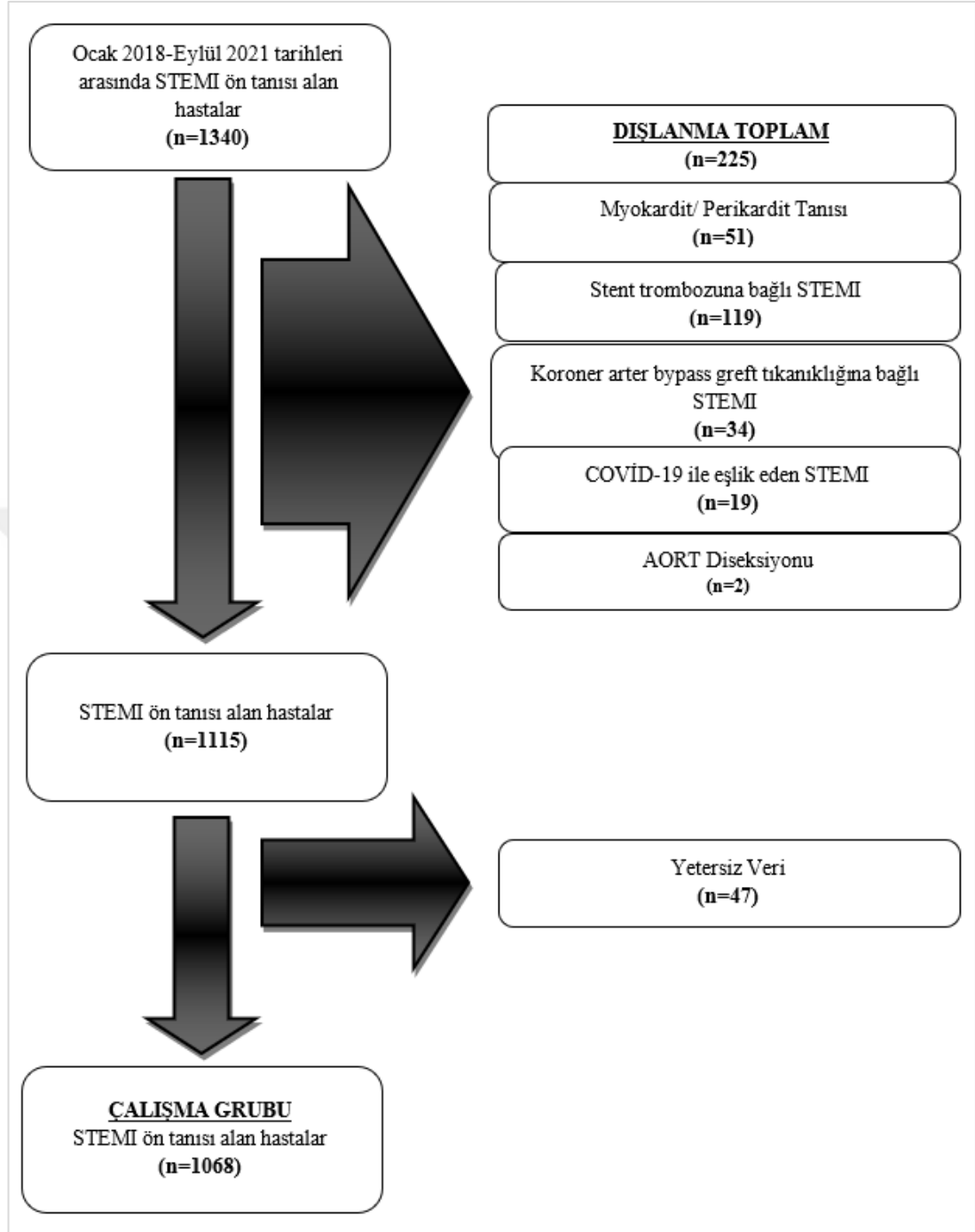
Bu çalışmada Ocak 2018- Eylül 2021 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne akut ST elevasyonlu MI tanısı ile yatan ve primer perkütan koroner girişim amaçlı koroner anjiyografi yapılan hastaların dosya ve anjiyografi kayıtları üzerinden retrospektif olarak yapılmıştır. Aşağıdaki araştırmaya kabul ve dışlama kriterlerine uyan 1068 hasta araştırma kapsamında incelenmiştir. Araştırmaya katılım süreci Şekil 3'de görülmektedir. Bu kapsamda araştırma kriterleri aşağıda sunulmuştur;

Araştırma kabul kriterleri;

1. İki veya daha fazla komşu derivasyonda en az 1 mm ST-segment yükselmesi (V1-V3 derivasyonlar için 2 mm) veya yeni başlangıçlı sol dal bloğu olması,
2. Göğüs ağrısının son 12 saat içinde başlamış olması,
3. Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişimi kabul etmek,
4. 18 yaş üstü olmak,

Araştırma dışlama kriterleri;

1. STEMI ön tanısı ile kabul edilen fakat değerlendirme ile STEMI'yi taklit edebilecek pulmoner emboli, myokardit, perikardit, aort diseksiyonu, serebrovasküler olay tanısı almış olmak,
2. Stent trombozuna bağlı STEMI tanısı almak,
3. Koroner arter bypass greft tıkanıklığına bağlı MI tanısı almak,
4. COVID-19 hastalığının eşlik ettiği STEMI tanısı almak



Şekil 3. Araştırma Grubu Belirleme Akış Şeması

VERİLERİN TOPLANMASI

Araştırma amacına uygun olarak belirlenen hasta özelliklerine yönelik değişkenler Ocak 2018-Eylül 2021 tarihleri arasında hastane bilişim sistemi ve hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak veri toplama formuna kayıt edilmiştir. Bu

kapsamda hastaların semptom başlangıç saatleri dosya kayıtları incelenerek tespit edilmiştir

Hasta kayıtları incelendiğinde, tüm hastalara acil servise başvurusu sırasında EKG çekildiği , belirtilen kriterlere uygun şekilde ST elevasyonu saptanması halinde koroner anjiyografi öncesinde 300 mg aspirin, 600 mg klopidoğrel veya 180 mg tikagrelor yükleme dozu uygulandığı ve hastaların primer PKG amaçlı katater laboratuvarına alındığı tespit edildi.İşlem anında tüm hastalara standart heparin uygulandığı kaydedildi. Tüm primer PKG işlemlerinin deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından femoral veya radial yaklaşım ile gerçekleştirildiği ve işlem sonrası 100 mg/gün aspirin ve 75 mg/gün klopidoğrel veya 180 mg/gün (günde 2 kez 90 mg) tikagrelor idame tedavilerinin verildiği tespit edildi. Ayrıca günlük olarak kardiyak troponin ve CK-MB değerlerinin ölçüldüğü saptandı.

Hastaların anjiyografik görüntü kayıtları incelendi.Belirtilen kriterlere göre başlangıç anjiyografi görüntülerinde TIMI trombüs yükü hesaplandı , TIMI trombüs yükü 5 olan hastalarda kılavuz tel veya küçük balon ile dilatasyon (1.5 mm) ile akım sağlanması sonrası tekrar TIMI trombüs yükü hesaplandı. Son olarak trombüs yükü <4 ise küçük trombüs yükü ≥ 4 ise büyük trombüs yükü olmak üzere 2 kategoride sınıflandırıldı(103).

Ayrıca tanımlandığı şekilde hastaların vaka sonu TIMI akım (92) ve TIMI kare sayıları (98) hesaplandı.

Çoklu damar hastalığı, en az iki büyük epikardiyal koroner ya da sol ana koroner arterde %50'nin üzerinde darlık olması olarak tanımlandı.

Hastalar MI başlangıç saatine göre 4 gruba ayrıldı. Ağrı başlangıç saatleri saat 00:00 – 05:59 olan hastalar birinci gruba, 06:00-11:59 olanlar ikinci gruba, 12:00-17:59 olanlar üçüncü gruba, 18:00-23:59 olanlar dördüncü gruba olarak ele alındı.

Araştırma kapsamında hasta bilişim sistemi ve hasta dosyalarından toplanan veriler Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Araştırma Kapsamında Verileri Toplanan Değişkenler

Hastalara Yönelik Özellikler	Tanımlayıcı İstatistik
Yaş	Ort. ($\pm$ Ss.), n(%)
Cinsiyet	n(%)
Sigara İçme Durumu	n(%)
Diabetes Mellitus Varlığı	n(%)
Hipertansiyon Varlığı	n(%)
Aile Öyküsü	n(%)
MI Öyküsü	n(%)
Revaskülarizasyon Öyküsü	n(%)
Stroke Öyküsü	n(%)
Aspirin/ P2Y12 İnhibitörü Kullanımı	n(%)
Mitral Yetmezliği	n(%)
Aort Yetmezliği	n(%)
Triküspit Yetmezliği	n(%)
Başvuru AF Varlığı	n(%)
Takipte AF Varlığı	n(%)
Takipte Ventriküler Aritmi	n(%)
Hastane içi mortalite	n(%)
Ağrı Başlangıç Saati	n(%)
IRA	n(%)
MI Lokasyonu	n(%)
Stent Trombozu	n(%)
Damar Hastalığı	n(%)
Sistolik Kan Basıncı	Ort. ($\pm$ Ss.)
Diastolik Kan Basıncı	Ort. ($\pm$ Ss.)
Ejeksiyon Fraksiyonu	Ort. ($\pm$ Ss.)
Trombüs Yüğü	n(%)
İmplant Edilen stent sayısı ve özellikleri	n(%)
Girişim Sonu TIMI akım derecesi	n(%)
Girişim Sonu TIMI kare sayısı	Ort. ($\pm$ Ss.)
Biyokimyasal Göstergeler	Ort. ($\pm$ Ss.)

VERİLERİN ANALİZİ

Araştırma kapsamında veri toplamam formuna kayıt edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde kullanılmıştır. Ayrıca veri dağılımlarının gösteriminde grafiklerden faydalanılmıştır. Araştırma kapsamındaki değişkenlere yönelik verileri hastaların sirkadiyen ritimleri açısından değerlendirmeye geçmeden önce, parametrik testlerin varsayımı olan gruplarda normal dağılım Kolmogrow Smirnow testi ile değerlendirilmiştir (127, 128). Verilerin gruplarda normal dağılım varsayımını karşılamadığı için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Post hoc analizi olarak ise

Bonferroni düzeltmesi ile Mann Whitney U testi kullanılmıştır (129).Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise Pearson Ki-kare testinden faydalanılmıştır (128, 130). $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veri analizlerinde SPSS 26 istatistik yazılımı aracılığı ile yapılmıştır.



BULGULAR

Bu bölümde araştırma kapsamında toplanan verilerin tanımlayıcı istatistiklerine ve hipotez analizlerine yönelik bulgular yer almaktadır.

TANIMLAYICI BULGULAR

Bu bölümde araştırma kapsamındaki hastaların klinik özelliklerine yönelik tanımlayıcı bulgular yer almaktadır. Tablo 4'te araştırma kapsamına alınan hastaların hasta öyküsüne yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 4. Hasta Öyküsüne Yönelik Bulgular

		n	%
Yaş (25-93 Yıl Arası) 59,13 (±11,83)	25 - 40 Yaş Arası	45	4,2
	41-60 Yaş Arası	541	50,7
	61- 80 Yaş Arası	437	40,9
	81 ve Üstü Yaş	45	4,2
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Cinsiyet	Kadın	209	19,6
	Erkek	859	80,4
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Sigara Kullanımı	Kullanmıyor	645	60,4
	Kullanıyor	423	39,6
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Diabetes Mellitus	Yok	748	70,0
	Var	320	30,0
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Hipertansiyon	Yok	655	61,3
	Var	413	38,7
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Aile Öyküsü	Yok	931	87,2
	Var	137	12,8
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
MI Öyküsü	Yok	1029	96,3
	Var	39	3,7
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Revaskülarizasyon Öyküsü	Yok	921	86,2
	Var	147	13,8
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Stroke Öyküsü	Yok	1049	98,2
	Var	19	1,8
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Aspirin/ P2Y12 inhibitör Kullanımı	Yok	961	90,0
	Var	107	10,0
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
		Ort.	(±Ss.)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		126,24	23,33
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)		75,28	14,28

Tablo 4’de görüldüğü üzere hastaların yaş ortalaması 59,13 ($\pm 11,83$) yıldır. Hastaların %4,2’si (n=45) 25-40 yaş, %50,7’si (n=541) 41-60 yaş, %40,9’u (n=437) 61-80 yaş ve %4,2’si (n=45) 81 ve üstü yaş grubunda yer almaktadır. Hastaların %80,4’ü (n=859) erkektir.

Araştırma kapsamındaki hastaların %39,6’sı (n=423) sigara içicisidir. Ayrıca hastaların %30’u (n=320) Diabetes Mellitus , %38,7’si (n=413) hipertansiyon hastasıdır. Hastaların %12,8’inin (n=137) ailesinde koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttur. Ek olarak hastaların %3,7’sinde (n=39) MI öyküsü, %13,8’inde (n=147) revaskülarizasyon öyküsü, %1,8’inde (n=19) stroke öyküsü tespit edilmiştir. Hastaların %10’nu (n=107) aspirin/ P2Y12 inhibitörü kullanmaktadır.

Hastaların sistolik kan basınç ortalaması 126,20 ($\pm 23,33$) mmHg iken, diyastolik kan basınç ortalaması ise 75,28 ($\pm 14,28$) mmHg olarak belirlenmiştir.

Tablo 5’te hastaların biyokimyasal göstergelerine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 5. Hastaların Kan Değerlerine Yönelik Bulgular

Biyokimyasal Göstergeler	n	Ort.	($\pm$Ss.)
Başvuru Kan Şekeri (mg/dl)	1068	171,72	89,43
Üre (mg/dl)	1068	38,12	17,62
Kreatinin (mg/dl)	1068	1,11	0,60
AST (U/L)	1068	75,36	103,91
ALT (U/L)	1068	34,59	36,57
Toplam Kolesterol (mg/dl)	1068	199,48	47,16
HDL (mg/dl)	1068	41,65	9,04
TG (mg/dl)	1068	171,44	122,24
LDL (mg/dl)	1068	125,44	38,39
Tam Kan Göstergeleri	n	Ort.	($\pm$Ss.)
WBC ($\times 10^3$ cells/uL)	1068	11,69	3,68
HGB (g/dl)	1068	14,48	1,92
HCT (%)	1068	42,72	5,32
PLT ($\times 10^3$ cells/uL)	1068	252,47	73,53
MPV (fL)	1068	8,85	1,02
CK_MB (Pik) (ng/ml)	1068	132,89	103,25
Troponin (Pik) (pg/ml)	1068	17556,82	10317,54

Tablo 5'te görüldüğü üzere ortalama başvuru kan şekeri 171,72 ($\pm 89,43$) mg/dl, üre 38,12 ($\pm 17,62$) mg/dl, kreatinin 1,11 ($\pm 0,60$) mg/dl, AST 75,36 ($\pm 103,91$) U/L, ALT 34,59 ($\pm 36,57$) U/L, toplam kolesterol 199,48 ($\pm 47,16$) mg/dl, HDL 41,65 ($\pm 9,04$) mg/dl, TG 171,44 ($\pm 122,24$) mg/dl, LDL 125,44 ($\pm 38,39$) mg/dl, WBC 11,69 ($\pm 3,68$) $\times 10^3$ cells/uL, HGB 14,48 ($\pm 1,92$) mg/dl, HCT 42,72 ($\pm 5,32$) %, PLT 252,47 ($\pm 73,53$) $\times 10^3$ cells/uL, MPV 8,85 ($\pm 1,02$) fL, CK-MB (pik) 132,89 ($\pm 103,25$) ng/ml, troponin (pik) 17556,82 ($\pm 10317,54$) pg/ml olarak tespit edilmiştir.

Tablo 6'da araştırma kapsamındaki hastaların kapak hastalıklarına yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 6. Hastaların Kapak Hastalıklarına Yönelik Bulgular

Kapak Hastalıkları		n	%
Mitral Yetmezliği	Yok	219	20,5
	Hafif	660	61,8
	Orta	157	14,7
	Ciddi	32	3,0
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Aort Yetmezliği	Yok	918	86,0
	Hafif	128	12,0
	Orta	21	2,0
	Ciddi	1	,1
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Triküspit Yetmezliği	Yok	563	52,7
	Hafif	404	37,8
	Orta	77	7,2
	Ciddi	24	2,2
	<i>Toplam</i>	1068	100,0

Tablo 6'da görüldüğü üzere hastaların %20,5'inde (n=219) mitral yetmezlik tespit edilmezken, %61,8'inde (n=660) hafif derecede, %14,7'sinde (n=157) orta seviyede, %3'ünde (n=32) ciddi seviyede mitral yetmezlik tespit edilmiştir.

Aort kapak değerlendirmesinde ise; hastaların %86'sında (n=918) aort yetmezliği tespit edilmezken, %12'sinde (n=128) hafif derecede, %2,0'ında (n=21) orta derecede ve %0,1'inde ise (n=1) ciddi derecede aort yetmezliği tespit edilmiştir.

Hastaların triküspit kapak değerlendirmesinde; %52,7'sinde (n=563) triküspit yetmezlik tespit edilmezken, %37,8'inde (n=404) hafif derecede, %7,2'sinde (n=77) orta derecede ve %2,2'sinde (n=24) ciddi derecede triküspit yetmezliği tespit edilmiştir.

Tablo7'de hastaların MI özelliklerine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 7. Hastaların MI Özelliklerine Yönelik Bulgular

Özellikler		n	%
İnfraktüs ilişkili Arter	LAD	502	47,0
	CFX	168	15,7
	RCA	398	37,3
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
MI Lokasyonu	Anterior	502	47,0
	Non-anterior	566	53,0
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Damar Hastalığı	Tek Damar Hastalığı	586	54,9
	Çok Damar Hastalığı	482	45,1
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
	n	Ort.	(±Ss.)
Ejeksiyon Fraksiyonu %	1068	43,81	8,42

Tablo 7'de görüldüğü üzere, hastalar infarktüs ilişkili arter (IRA) açısından değerlendirildiğinde; hastaların %47'sinde (n=502) LAD, %15,7'sinde (n=168) CFX, %37,3'ünde (n=398) RCA sorumlu arter olarak belirlenmiştir.

Hastaların %47'sinde (n=502) MI lokasyonu anterior iken, %53'ünde ise (n=566) non-anterior olarak bulunmuştur.

Tablo 8'de hastalara implante edilen stent sayı ve ölçülerine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 8. Hastalara İmplant Edilen Stent Sayı ve Ölçülerine Yönelik Bulgular

Stent Uygulamaları	Stent Özellikleri	n	%	
İmplant Edilen Stent Sayısı Ort.: 1,15 (±0,56)	Stent Takılmadı	69	6,5	
	1 Adet	801	75,0	
	2 Adet	166	15,5	
	3 Adet	32	3,0	
	Toplam	1068	100,0	
İlk İmplant Edilen Stent Özellikleri	Çapı (mm.)	2,25 mm.	46	4,6
		2,50 mm.	162	16,2
		2,75 mm.	199	19,9
		3,00 mm.	414	41,4
		3,50 mm.	90	9,0
		4,00 mm.	73	7,3
		4,50 mm.	14	1,4
		6,00 mm.	1	,1
	Uzunluğu (mm.)	15 mm'ye kadar	187	18,7
		16-30 mm	712	71,3
		31-40 mm	81	8,1
		40-48 mm	19	1,9
		Toplam	999	100,0
İkinci İmplant Edilen Stent Özellikleri	Çapı (mm.)	2,25 mm.	20	10,1
		2,50 mm.	47	23,7
		2,75 mm.	41	20,7
		3,00 mm.	56	28,3
		3,50 mm.	16	8,1
		4,00 mm.	16	8,1
		4,50 mm.	2	1,0
	Uzunluğu (mm.)	15 mm'ye kadar	69	34,8
		16-30 mm	112	56,6
		31-40 mm	15	7,6
		40-48 mm	2	1,0
		Toplam	198	100,0
	Üçüncü İmplant Edilen Stent Özellikleri	Çapı (mm.)	2,25 mm.	8
2,50 mm.			5	15,6
2,75 mm.			1	3,1
3,00 mm.			11	34,4
3,50 mm.			3	9,4
4,00 mm.			2	6,3
4,50 mm.			2	6,3
Uzunluğu (mm.)		15 mm'ye kadar	8	25,0
		16-30 mm	19	59,4
		31-40 mm	5	15,6
		Toplam	32	100,0

Tablo 8’de görüldüğü üzere hastaların %6,5 ‘ine (n=69) stent implante edilmemiş, %75’ine (n=801) 1 adet, %15,5’ine (n=166) 2 adet ve %3’üne (n=32) 3 adet stent implantasyonu yapılmıştır.

Hastalara implante edilen ilk stentlerin %41,4’ü (n=414) 3,00 mm çapında, uzunluk yönünden ise %71,3’ü (n=712) 16-30 mm uzunluğundadır. Benzer şekilde ikinci stentlerin %28,3’ü (n=56) 3,00 mm çapında, %56,6’sı (n=112) 16-30 mm uzunluğundadır. Üçüncü stente de aynı şekilde en yüksek oranla 3,00 mm çap %34,4 (n=11) ve 15-30 mm uzunluk %59,4 (n=19) kullanılmıştır.

Tablo 9’da hastaların trombus yüklerine yönelik bulgular yer almaktadır.

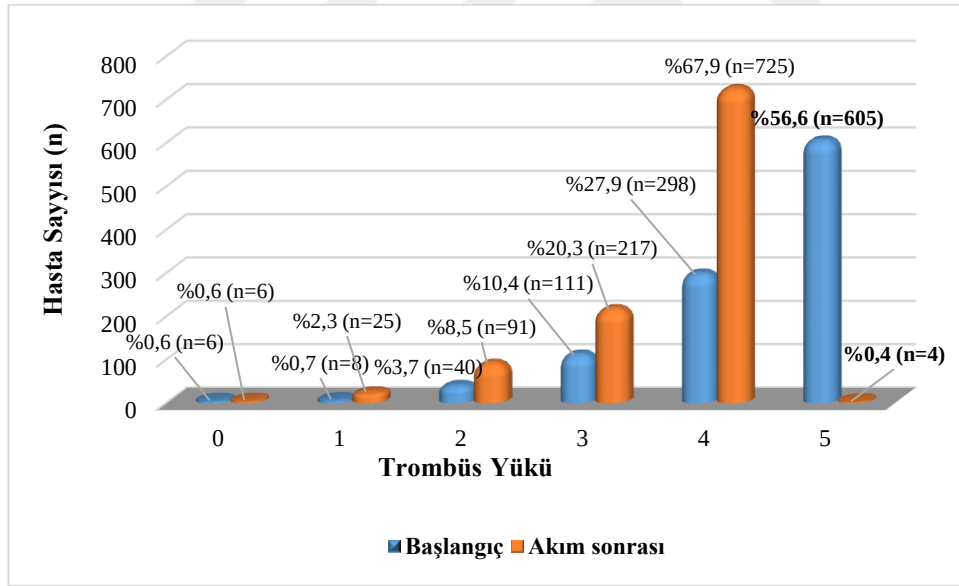
Tablo 9. Hastaların Trombus Yüküne Yönelik Bulgular

Trombus Yükü		Başlangıç		Akım Sonrası	
		n	%	n	%
Trombus Yükü	0,00	6	0,6	6	0,6
	1,00	8	0,7	25	2,3
	2,00	40	3,7	91	8,5
	3,00	111	10,4	217	20,3
	4,00	298	27,9	725	67,9
	5,00	605	56,6	4	0,4
	<i>Toplam</i>	1068	100,0	1068	100,0
Trombus Sınıflaması	Küçük Trombus Yükü	165	15,4	339	31,7
	Büyük Trombus Yükü	903	84,6	729	68,3
	<i>Toplam</i>	1068	100,0	1068	100,0

Tablo 9’da görüldüğü üzere başlangıç anjiyografide araştırma kapsamındaki hastaların %0,6’sında (n=6) “0” %0,7’isinde (n=8) “1” trombus yükü, %3,7’inde (n=40) “2” trombus yükü, %10,4’ünde (n=111) “3” trombus yükü, %27,9’unda (n=298) “4” trombus yükü ve %56,6’sında (n=605) “5” trombus yükü tespit edilmiştir. Trombus yükleri iki sınıf olarak değerlendirildiğinde ise %15,4’ünde (n=165) küçük trombus yükü, %84,6’sında ise (n=903) büyük trombus yükü tespit edilmiştir.

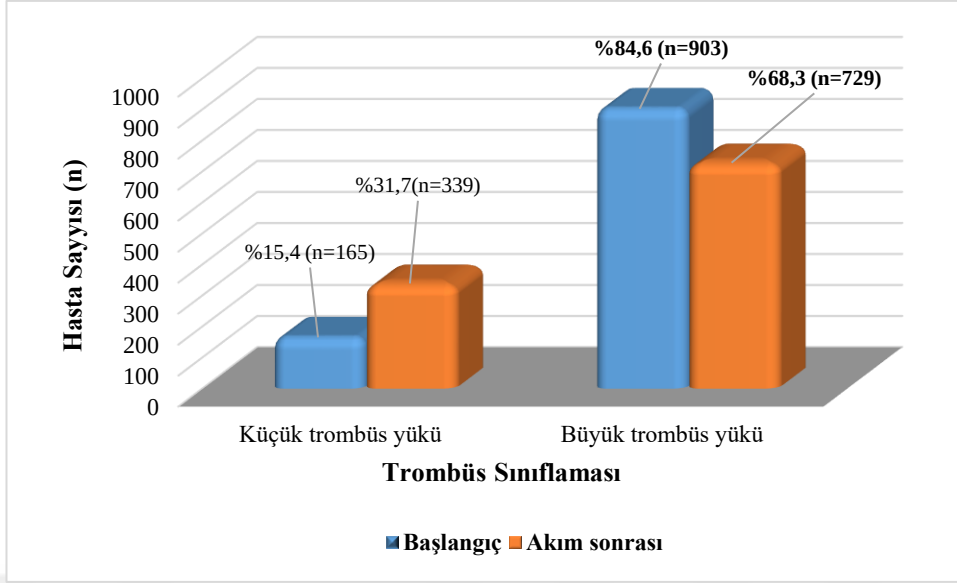
Kılavuz tel ile veya küçük çapta (1.5 mm) balon ile geçilmesi sonrası akım sağlandıktan sonra değerlendirildiğinde ise; araştırma kapsamındaki hastaların %0,6'sında (n=6) "0" %2,3'ünde (n=25) "1" trombus yükü, %8,5'inde (n=91) "2" trombus yükü, %20,3'ünde (n=217) "3" trombus yükü, %67,9'unda (n=725) "4" trombus yükü ve %0,4'ünde (n=4) "5" trombus yükü tespit edilmiştir. Kılavuz tel ile veya küçük çapta (1.5 mm) balon ile geçilmesi sonrası akım sağlandıktan sonra yapılan sınıflandırmada, trombus yükü < 4 için küçük trombus yükü ve trombus yükü ≥ 4 için büyük trombus yükü olmak üzere 2 kategoride sınıflandırıldığında ise %31,7'sinde (n=339) küçük trombus yükü, %68,3'ünde ise (n=729) büyük trombus yükü tespit edilmiştir.

Başlangıç anjiyografi ile kılavuz tel veya küçük çapta balon dilatasyonu ile akım sağlandıktan sonra trombus oranı değişimleri Şekil 4 ve 5'te daha net görülebilmektedir.



Şekil 4. Hastaların Trombus Yüklerine Göre Dağılımları

Şekil 4'te görüldüğü üzere başlangıç anjiyografide hastaların %56,6 (n=605) "5" trombus oranı, akım sağlandıktan sonra %0,4'e (n=4) düşmüştür.



Şekil 5. Hastaların Trombüs Yük Sınıflamasına Göre Dağılımları

Şekil 5’de görüldüğü üzere başlangıç anjiyografide hastaların %84,6 (n=903) büyük trombüs yükü oranı, kılavuz tel veya küçük çapta balon dilatasyonu ile akım sağlandıktan sonra %68,3’e (n=729) düşmüştür.

Tablo 10’da hastaların IRA akım değerlendirilmesine yönelik bulgular yer almaktadır.

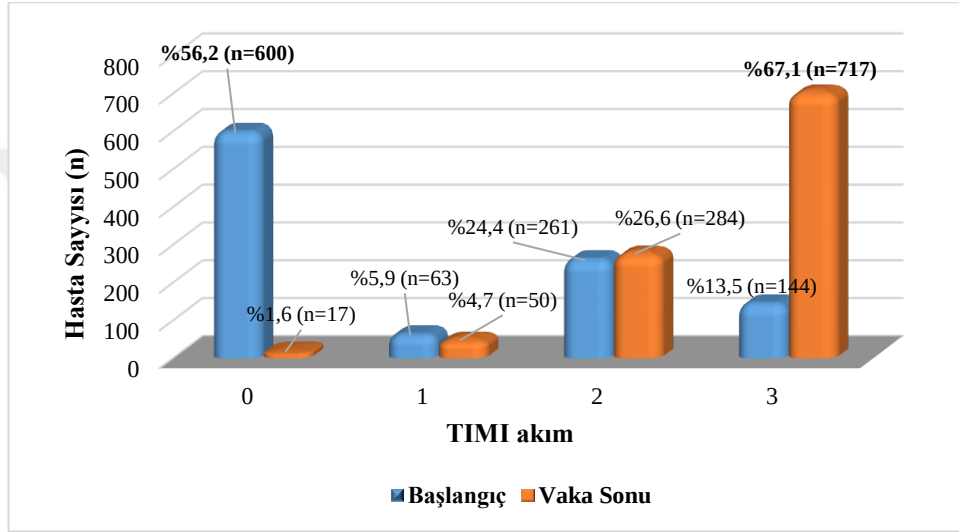
Tablo 10. Hastaların IRA Akım Değerlendirilmesine Yönelik Bulgular

Özellikler	Başlangıç		Vaka Sonu	
	n	%	n	%
TIMI Akım	0,00	56,2	17	1,6
	1,00	5,9	50	4,7
	2,00	24,4	284	26,6
	3,00	13,5	717	67,1
	<i>Toplam</i>	1068	1068	100,0
			n	Ort. (±Ss.)
cTFC	-	-	1068	25,46(±16,93)

Tablo 10’da görüldüğü üzere başlangıç anjiyografide hastaların %56,2’sinin (n=600) TIMI akım bazal derecesi “0”, %5,9’unun (n=63) “1”, %24,4’ünün (n=261) “2”, %13,5’inin (n=144) “3” olarak tespit edilmiştir.

Vaka sonu değerlendirmede ise hastaların %1,6’sının (n=17) TIMI akım bazal derecesi “0”, %4,7’sinin (n=50) “1”, %26,6’sının (n=284) “2”, %67,1’inin ise (n=717) “3” olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların vaka sonu ortalama cTFC’si 25,46(±16,93) olarak tespit edilmiştir.

Başlangıç anjiyografi ve perkutan koroner girişim sonunda TIMI akım değişimleri Şekil 6’da daha net görülebilmektedir.



Şekil 6. Hastaların Başlangıç ve Vaka Sonu TIMI Akım Değerlendirmesi

Şekil 6’da görüldüğü üzere başlangıç anjiyografide TIMI 3 akım oranı %13,5 (n=144) iken, bu oran vaka sonunda %67,1 (n=717) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 11 ’de hastane içi olaylara yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 11. Hastane İçi Olaylara Yönelik Bulgular

Klinik Özellikler		n	%
Başvuru Atrial Fibrilasyon	Yok	1059	99,2
	Var	9	0,8
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Takipte Atrial Fibrilasyon	Yok	1042	97,6
	Var	26	2,4
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Takipte Ventriküler Aritmi	Yok	985	92,2
	Var	83	7,8
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Takipte Stent Trombozu	Yok	1049	98,2
	Var	19	1,8
	<i>Toplam</i>	1068	100,0
Hastane İçi Mortalite	Yok	1011	94,7
	Var	57	5,3
	<i>Toplam</i>	1068	100,0

Tablo 11 'de görüldüğü üzere araştırma kapsamındaki STEMI hastalarının %0,8'inde (n=9) başvurusunda, %2,4'ünde ise (n=26) takipte AF tespit edilmiştir. Takipte ventriküler aritmi tespit edilenlerin oranı %7,8 (n=83) dir. Takipte stent trombozu olanların oranı %1,8 (n=19) dir. Hastaların hastane içi mortalite oranı ise %5,3 (n=57) olarak belirlenmiştir.

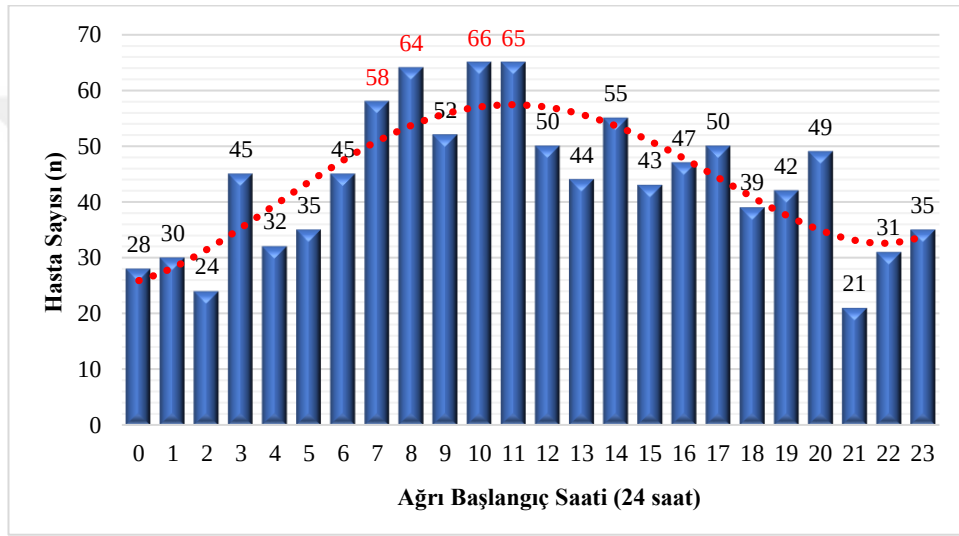
Tablo 12'de araştırma kapsamındaki hastaların MI özelliklerine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 12. Hastaların Ağrı Başlangıç Saatlerinin Dağılımı (Sirkadiyen Ritim)

Özellikler		n	%
Ağrı Başlangıç Saati (Sirkadiyen Ritim)	Saat 00:00 ile 05:59 arası	196	18,4
	Saat 06:00 ile 11:59 arası	358	33,5
	Saat 12:00 ile 17:59 arası	295	27,6
	Saat 18:00 ile 23:59 arası	219	20,5
	<i>Toplam</i>	1068	100,0

Tablo 12’de görüldüğü üzere, araştırma kapsamındaki hastalar MI ağrı başlangıç saati açısından değerlendirildiğinde: hastalarının %18,4’ünün (n=196) 00:00 ile 05:59 arası, %33,5’inin (n=358) 06:00 ile 11:59 arası, %27,6’sının (n=295) 12:00 ile 17:59 arası ve %20,5’inin (n=219) ise 18:00 ile 23:59 arasında infarktüs ağrılarının başladığı tespit edilmiştir.

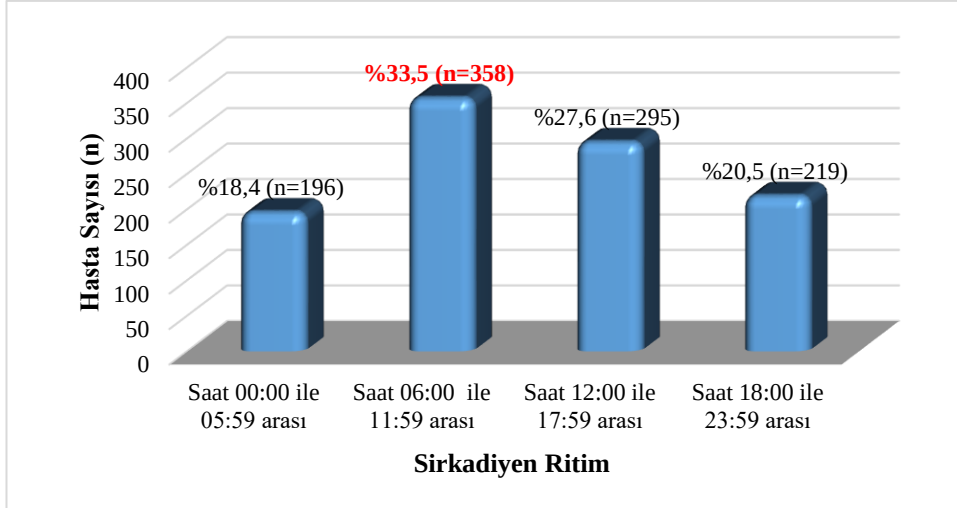
Şekil 7 ve 8’de hastaların ağrı başlangıçlarının 24 saatlik ve sirkadiyen ritime göre dağılımları görülmektedir.



*Tek Örneklem Ki-kare testi

Şekil 7. Hastaların Ağrı Başlangıç Saatlerinin 24 Saatlik Dağılımı

Şekil 7’de görüldüğü üzere hastaların ağrı başlangıçlarının 24’saatlik dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Saat 06:00’dan sonra hasta sayılarının artış eğilimine başladığı ve bu eğilimin saat 12:00’a kadar sürdüğü görülmektedir.



*Tek Örneklem Ki-kare testi

Şekil 8. Hastaların Ağrı Başlangıç Zamanlarının Sirkadiyen Ritime Göre Dağılımı

Şekil 8’de de benzer şekilde, hasta sayılarının sirkadiyen ritme göre dağılımında istatistiksel anlamlı olarak farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Saat 06:00 ile 11:59 saat diliminde ağrısı başlayan hastaların sayısı ($n=358$), diğer saat dilimlerine göre (Sırasıyla: ($n=196$), ($n=295$), ($n=219$)) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.

HİPOTEZ ANALİZLERİ

Bu bölümde araştırma hipotezlerine yönelik istatistiksel analiz bulguları yer almaktadır. Tablo 13’te araştırma kapsamındaki STEMI hastaların hasta öykülerine yönelik özelliklerin sirkadiyen ritim açısından değerlendirilmesine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 13. Hasta Öykülerine Yönelik Özelliklerin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi

Özellikler		00:00-05:59 Ort (±Ss.) (n)	06:00-11:59 Ort (±Ss.) (n)	12:00-17:59 Ort (±Ss.) (n)	18:00-23:59 Ort (±Ss.) (n)	p ¹
Yaş		57,92(±12,27) (196)	59,77(±11,59) (358)	59,68(±12,14) (295)	58,38(±11,31) (219)	0,210
		%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	p ²
Cinsiyet	Kadın	18,9(37)	17,9(64)	21,4(63)	20,1(44)	0,727
	Erkek	81,1(159)	82,1(294)	78,6(232)	79,9(175)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Sigara	Kullanmıyor	63,8(124)	60,6(217)	58,3(172)	59,8(131)	0,652
	Kullanıyor	36,2(71)	39,4(141)	41,7(123)	40,2(88)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Diabetes Mellitus	Yok	65,8(129)	71,4(256)	68,5(202)	73,5(161)	0,309
	Var	34,2(67)	28,6(102)	31,5(93)	26,5(58)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Hipertansiyon	Yok	52,6(103)	64,1(229)	60,3(178)	66,2(145)	0,020
	Var	47,4(93)	35,9(129)	39,7(117)	33,8(74)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Aspirin/ P2Y12 İnhibitörü Kullanımı	Kullanmıyor	89,8(176)	88,8(318)	49,5(264)	92,7(203)	0,488
	Kullanıyor	10,2(20)	11,2(40)	10,5(31)	7,3(16)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
		Ort (±Ss.) (n)	Ort (±Ss.) (n)	Ort (±Ss.) (n)	Ort (±Ss.) (n)	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		127,70(±20,90) (181)	124,28(±23,69) (327)	128,35(±24,00) (275)	125,37(±23,73) (210)	0,241
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)		77,24(±13,70) (196)	74,62(±14,45) (358)	75,56(±13,99) (295)	74,27(±14,82) (219)	0,241

p1: Krukal Wallis H Testi, **p2:** Pearson Ki-kare Testi

Tablo 13'te görüldüğü üzere hastaların hipertansiyon hastası olma dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık tespit edilmiştir (p=0,020). Ağrı başlangıç saati 00:00-05:59 saatleri arasında olan hasta grubunda hipertansiyon hastası olma oranı %47,4 (n=93), diğer ağrı başlangıç zaman gruplarına göre daha yüksek seviyede tespit edilmiştir.

Tablo 14'te hastaların MI özelliklerinin sirkadiyen ritim açısından değerlendirilmesine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 14. Hastaların MI Özelliklerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi

Özellikler		00:00-05-59 Ort (±Ss.) (n) 1	06:00-11:59 Ort (±Ss.) (n) 2	12:00-17:59 Ort (±Ss.) (n) 3	18:00-23-59 Ort (±Ss.) (n) 4	p ¹
Ejeksiyon Fraksiyonu %		44,56(±8,18) (196)	43,26(±8,39) (358)	43,96 (±8,68) (295)	43,74 (±8,27) (219)	0,479
CK_MB (Pik) (ng/ml)		108,65 (±94,88) (196)	138,65 (±101,49) (358)	142,12 (±111,60) (295)	132,98 (±107,79) (219)	0,009 1<2* 1<3*
Troponin (Pik) (pg/ml)		16519,89 (±10657,60) (196)	190002,24 (±9963,30) (358)	18012,97 (±10325,13) (295)	15518,85 (±10780,69) (219)	0,002 2>4** 2>1**
		%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	p ²
Infarkt İlişkili Arter	LAD	47,4(93)	48,5 (174)	43,1(127)	49,8(109)	0,514
	CFX	14,8(29)	15,7(56)	14,9(44)	17,4(38)	
	RCA	37,8(74)	35,9(128)	42,0(124)	32,9(72)	
	<i>Toplam</i>	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
MI Lokasyonu	Anterior	47,4(93)	48,5(173)	43,1(127)	49,8(109)	0,417
	Non-anterior	52,6(103)	51,5(185)	56,9(168)	50,2(110)	
	<i>Toplam</i>	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Damar Hastalığı	Tek Damar	56,6(111)	56,0(201)	49,2(145)	58,9(129)	0,123
	Çok Damar	43,4(85)	44,0(157)	50,8(150)	41,1(90)	
	<i>Toplam</i>	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Stent Uygulaması	Yok	7,7(15)	8,4(30)	3,7(11)	5,9(13)	0,406
	1 Stent	75,0(147)	73,1(262)	75,3(222)	78,1(171)	
	2 Stent	13,8(27)	16,0(57)	17,3(51)	13,7(30)	
	3 Stent	3,6(7)	2,5(9)	3,7(11)	2,3(5)	
	<i>Toplam</i>	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	

p1: Krukal Wallis H Testi, * **p<0,05**, ****p<0,01**, *****p<0,001** Bonferroni düzeltmesi ile Mann Whitney U Testi

p2: Pearson Ki-kare Testi

Tablo 14’de görüldüğü üzere hastaların pik CK-MB seviyelerinde, sirkadiyen ritim göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık tespit edilmiştir (p=0,009). Ağrı başlangıç saati 00:00-05-59 arasında olan hastaların pik CK-MB ortalama seviyesi 108,65(±94,88), ağrı başlangıç saati 06:00-11:59 olan hastalara 138,65(±101,49) ve 12:00-17:59 olan hastalara 142,12(±111,60) göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük seviyede bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca hastaların pik troponin seviyelerinde, sirkadiyen ritim göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık tespit edilmiştir (p=0,002). Ağrı başlangıç saati 06:00-11:59 arasında olan hastaların en yüksek troponin ortalama seviyesi 190002,24(±9963,30), ağrı başlangıç saati 00:00-05-59 olan hastalara 16519,89 (±10657,60) ve 18:00-23-59 olan hastalara 15518,85(±10780,69) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek seviyede bulunmuştur (p<0,05). Ancak

hastaların diğer MI özellik dağılımlarının sirkadiyen ritime göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$).

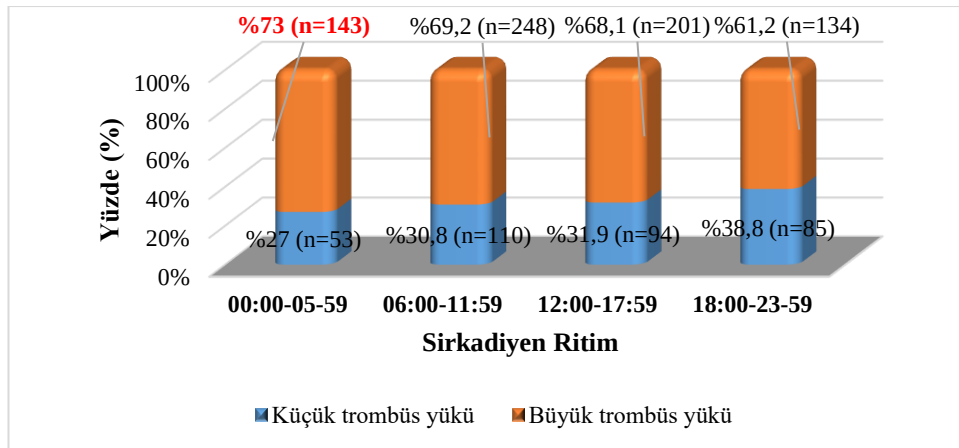
Tablo 15'te hastaların trombus yüklerinin sirkadiyen ritim açısından değerlendirilmesine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 15. Hastaların Trombus Yüklerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi

Özellikler		00:00-05:59	06:00-11:59	12:00-17:59	18:00-23:59	p ¹
		%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	
Trombus Yükü	0,00	0,5(1)	1,1(4)	0(0,0)	0,5(1)	-
	1,00	3,6(7)	2,0(7)	1,4(4)	3,2(7)	
	2,00	6,1(12)	9,0(32)	10,2(30)	7,8(17)	
	3,00	16,3(32)	18,8(67)	20,0(59)	26,9(59)	
	4,00	73,0(143)	68,9(247)	68,1(201)	61,2(134)	
	5,00	0,5(1)	0,3(1)	0,3(1)	0,5(1)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Trombus Sınıflaması	Küçük					0,012
	Trombus yükü	27,0(53)	30,8(110)	31,9(94)	38,8(85)	
	Büyük	73,0(143)	69,2(248)	68,1(201)	61,2(134)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	

p¹: Pearson Ki-kare Testi

Tablo 15'te ve Şekil 9'da görüldüğü üzere trombus yüklerine göre yapılan sınıflandırma dağılımında sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık tespit edilmiştir ($p=0,012$). 00:00-05:59 saatleri arasında ağrısı başlayan hasta grubundaki büyük trombus yükü oranı %73 (n=143) diğer zaman dilimlerindeki hasta gruplarına göre (Sırasıyla: (%69,2, n=248), (%68,1, n=201), (%61,2, n=134)) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek seviyede bulunmuştur.



Şekil 9. Hastaların Trombüs Yüklerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 16’da hastaların vaka sonu cTFC ve TIMI Akım derecelerinin sirkadiyen ritim açısından değerlendirilmesine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 16. Hastaların Vaka Sonu cTFC ve TIMI Akım Derecelerinin Sirkadiyen Ritim Açısından Değerlendirilmesi

Özellikler		00:00-05:59 Ort (±Ss.) (n)	06:00-11:59 Ort (±Ss.) (n)	12:00-17:59 Ort (±Ss.) (n)	18:00-23:59 Ort (±Ss.) (n)	p ¹
Vaka Sonu cTFC		26,33(±18,20) (196)	26,16(±17,47) (358)	25,52(±18,21) (295)	23,33(±12,35) (219)	0,390
		%(n)	%(n)	%(n)	%(n)	p ²
Vaka Sonu TIMI Akım	0-1-2	31,1(61)	38,5(138)	28,5(84)	31,1(68)	0,108
	3	68,9(135)	61,5(220)	71,5(211)	68,9(151)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	

p1: Krukal Wallis H Testi, **p2:** Pearson Ki-kare Testi

Tablo 16’da görüldüğü üzere hastaların vaka sonu cTFC ve TIMI Akım derecelerinin dağılımında sirkadiyen ritim açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 17’de hastane içi olayların sirkadiyen ritme göre değerlendirilmesine yönelik bulgular yer almaktadır.

Tablo 17. Hastane İçi Olayların Sirkadiyen Ritme Göre Değerlendirilmesi

Özellikler		00:00-05:59 %(n)	06:00-11:59 %(n)	12:00-17:59 %(n)	18:00-23:59 %(n)	p ¹
Takipte Ventriküler Aritmi	Yok	93,4(183)	91,3(327)	92,9(274)	91,8(201)	0,800
	Var	6,6 (13)	8,7(31)	7,1(21)	8,2(18)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	
Mortalite	Yok	96,9 (190)	92,4(331)	95,6(282)	95,0(208)	0,109
	Var	3,1(6)	7,6(27)	4,4(13)	5,0(11)	
	Toplam	100,0(196)	100,0(358)	100,0(295)	100,0(219)	

p: Pearson Ki-kare Testi

Tablo 17’de görüldüğü üzere hastaların takipte ventriküler aritmi ve mortalite dağılımlarında sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 18’de araştırma hipotez sonuçları yer almaktadır.

Tablo 18. Araştırma Hipotez Sonuçları

Hipotezler	Sonuç
<i>Hipotez 1.</i> STEMI hastalarının yaş dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 2.</i> STEMI hastalarının cinsiyet dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 3.</i> STEMI hastalarının sigara kullanım durum dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 4.</i> STEMI hastalarının DM hastası olma dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 5.</i> STEMI hastalarının HT hastası olma dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	KABUL
<i>Hipotez 6.</i> STEMI hastalarının aspirin/ P2Y12 İnhibitörü kullanım dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 7.</i> STEMI hastalarının sistolik kan basınç dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 8.</i> STEMI hastalarının diyastolik kan basınç dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 9.</i> STEMI hastalarının EF dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 10.</i> STEMI hastalarının CK-MB (pik) dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	KABUL
<i>Hipotez 11.</i> STEMI hastalarının troponin (pik) dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	KABUL
<i>Hipotez 12.</i> STEMI hastalarının IRA dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 13.</i> STEMI hastalarının MI lokasyonu dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 14.</i> STEMI hastalarının çoklu damar hastası olma dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 15.</i> STEMI hastalarının stent uygulaması dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 16.</i> STEMI hastalarının trombüs yükü dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	KABUL
<i>Hipotez 17.</i> STEMI hastalarının vaka sonu cTFC dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 18.</i> STEMI hastalarının vaka sonu TIMI akım dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 19.</i> STEMI hastalarının takipte ventriküler aritmi yaşama dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET
<i>Hipotez 20.</i> STEMI hastalarının takipte mortalite dağılımlarında, sirkadiyen ritme göre istatistiksel anlamlı olarak fark vardır.	RET

TARTIŞMA

Akut STEMI ile başvuran hastalarda semptom başlangıç zamanının, infarkt ilişkili arterde trombüs yükü üzerine etkisini araştırdığımız bu çalışmada, gece saatlerinde (00:00-05:59 arası) ağrısı başlayan hastaların trombüs yükü, diğer saatlerde ağrısı başlayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu STEMI'nin sirkadyen patofizyolojisini anlamamızda önemli katkı sağlayabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %33,5'inde hastaların semptom başlangıç zamanının uykudan uyanma saatleri olan sabah saatlerinde (06:00-11:59) olduğu saptanmıştır. Akut STEMI'nin başlangıç zamanında sirkadyen varyasyon birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu konuda ilk büyük çalışma Müller ve arkadaşları tarafından 1985 yılında yapılmış ve 2999 hastanın dahil edildiği çalışmada MI başlangıç zamanında pik insidansın sabah saatlerinde olduğu tespit edilmiştir (2). Cohen ve arkadaşları ise yaklaşık 66000 hastanın verisi ile yaptıkları metat analiz çalışmasında, sabah saatlerinde (06:00-öğlen) rapor edilen MI oranının %31,6 ile diğer saat dilimlerine göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır(1).Daha sonraki yıllarda yapılan çoğu çalışmada da benzer şekilde MI başlangıç zamanında en yüksek insidans 06:00-12:00 saatleri arasında saptanmıştır(5, 131).Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde STEMI ağrı başlangıcında sabah saatlerinde diğer saatlere oranla daha yüksek bir insidans saptanmıştır. Ancak bazı farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda farklı saatlerde sirkadiyen pik değerleri bulunmuştur. Lopez ve arkadaşlarının İngiltere ve İspanya'da MI'ın sirkadiyen dağılımı üzerindeki etnik kökenin etkisini araştırdıkları çalışmada, 3 etnik grup arasında akut MI başlangıcında farklı bir sirkadiyen ritim gösterilmiş olup İngiliz Kafkasyalıları ve Hint-Asyalılarında gece yarısından öğlen saatlerine kadar daha yüksek sayıda AMI başlangıcı, saptanırken Akdeniz Kafkasyalılarında ise öğlen saatlerinde ve gece yarısında oran daha yüksek tespit edilmiştir(132) Japon popülasyonunda yapılan çalışmada ilk pik sabah saatleri ve ikinci pik akşam saatleri olmak üzere iki pik değer , Çinli hastalarda ise 00:01 - 06:00 saatleri arasında pik değerler saptandı (133, 134).Yunanistan'da 35 yaş altı hastalar üzerinde yapılan çalışmada 06:01-12:00 ve 12:01-18:00 saatleri olmak üzere iki pik değer , İran'da tüm popülasyon üzerine yapılan çalışmada da benzer şekilde sabah

saatlerinde ilk pik ve öğleden sonra ikinci pik olmak üzere iki pik değeri ile sirkadiyen STEMI paterni gösterilmiştir (135, 136).

Ülkemizde STEMI sirkadyen paterni ile ilgili yapılan çalışmalarda Sarı ve arkadaşları tarafından 12:01 ve 18:00 saatleri arasında pik değeri saptanmışken Çelik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da çalışmamız ile benzer şekilde 06:00-12:00 saatleri arasında pik değeri saptanmıştır(137, 138). Ancak iki çalışmadaki hasta popülasyonu arasında demografik ve klinik özellikler (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, aspirin ve beta-bloker kullanımı) açısından anlamlı farklılıklar mevcuttur.

STEMI insidansının sabah saatlerinde artış göstermesi sabahın erken saatlerinde, sempatik aktivite artışına bağlı olarak plazma kortizol ve katekolamin seviyeleri yükselmesinin tetiklediği kan basıncı, kalp hızı ve periferik vasküler rezistansdaki artış sonucu plak rüptürü ile açıklanmaktadır(3, 4) Ayrıca sabaha doğru platelet agregasyonun artması plak rüptürü ve trombüs oluşumuna yol açarak STEMI insidansının sabah saatlerinde artmasında rol oynar(139)

Fibrinin plazmin tarafından parçalanması, tPA tarafından aktive edilir, PAI-1 aktivasyonu ile inhibe edilir. Fibrinolitik aktivitede sirkadyen varyasyonun araştırıldığı bir çalışmada; dolaşımdaki en düşük tPA aktivitesi ve en yüksek PAI-1 aktivitesi saat 03:00'te saptanmıştır(123). Fibrinolitik aktivitedeki bu varyasyon, bizim çalışmamızda bulduğumuz gece saatlerindeki artmış trombüs yükünü açıklayabilir.

Aterosklerotik plak rüptürü sonrası oluşan intrakoroner trombüs STEMI patogenezinde esas rolü oynar. İntrakoroner trombüs epikardiyal ve mikrovasküler kan akımını bozar ve işlem sonrası dönemde no-reflow ve distal embolizasyona bağlı olarak miyokard perfüzyonunu da azaltır(103, 140) Ayrıca artmış trombüs yükü, majör kardiyak olay artışının bağımsız bir öngörücüsüdür(103) Çalışmamızda ağrı başlangıcı gece 00:00-05:59 saatleri arasında olan hasta grubundaki büyük trombüs yük oranı %73 olup, diğer saat dilimlerindeki hasta gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur. Literatür taramamızda, STEMI hastalarında

trombüs yükünde sirkadyen varyasyonu araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sirkadyen ritmin mikrovasküler fonksiyon üzerindeki etkisinin araştırılmasında ise, primer anjiyoplasti ile tedavi edilen MI’larda gece saatlerinde semptom başlangıcının olması mikrovasküler perfüzyon açısından negatif prediktör olarak bulunmuştur(6). Miyokard hasarı ve CK enzim yüksekliği ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunda ise gece saatlerinde başvuran hastalarda daha yüksek CK enzim yüksekliği ve artmış miyokard hasarı saptanmıştır(124, 125). Napadano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada STEMI hastalarında reperfüzyon sonrası kontrastlı kardiyak MR ile değerlendirmede büyük trombüs yükü olan hastalarda daha büyük miyokardiyal hasar saptamıştır(141) Reiter ve arkadaşları yaptığı çalışmada CK enzim yüksekliği ile ölçülen infarktüs boyutunun, ağrı başlangıç zamanı ilişkili olduğunu ve en büyük miyokardiyal hasarın gece saatlerinde olduğunu gözlemledi(124). Bizim çalışmamızda trombüs yükü gece saatlerinde (00:00-00:59) daha yüksek bulunmasına karşın, CK-MB ve troponin değerleri bu saatlerde diğer saatlere oranla daha düşük saptanmıştır. Reiter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CK ölçümü 6-8 saat aralıklarla yapılmıştır. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve hastanemizde MI hastalarında enzim değerleri daha geniş aralıklarda ölçülmektedir, bu nedenle biz pik CK-MB ve troponin değerlerini tüm hastalarda saptayamamış olabiliriz.

Akut STEMI tanılı 1548 hastada miyokard perfüzyonu, enzimatik infarkt boyutu ve 1 yıllık mortalite açısından sirkadyen varyasyonu araştıran De Luca ve arkadaşları ise hastaları tedavi saatine göre dörder saatlik altı gruba ayırmışlar ve enfarktüs boyutunun en büyük olduğu zaman diliminin, en yüksek trombosit agregasyonu saptadıkları zaman dilimi de olan 04:00 ile 08:00 saatleri arasında olduğunu bulmuşlardır(125) . Yine bu saatlerde tedavi edilen hastalarda 1 yıllık mortaliteyi en yüksek saptamışlardır. Fournier ve arkadaşları ise semptom başlangıcına göre 30 günlük mortaliteyi araştırmışlar ve 00:00-05:59 saatleri arasında diğer saat dilimlerine göre daha yüksek bulmuşlardır(5) Biz çalışmamızda hastane içi ventriküler aritmi ve mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamadık.

Fournier ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ise MI insidansının sirkadiyen varyasyonundan bağımsız olarak, 22:00 ile 02:00 arasında semptom başlangıcı olan hastalarda miyokard hasarını en yüksek bulmuşlar ve bu bulgunun

daha önce yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olduğunu ve iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına miyokardiyal toleransın sirkadiyen bağımlılığı hipotezini desteklediğini raporlamışlardır(131). Hayvan modellerinde, 24 saatlik siklusta miyokardiyal I/R toleransını düzenleyen kardiyomiyosit sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonunda saate bağlı varyasyonlar gözlenmiştir(142). Farelerle yapılan deneyde 45 dakika miyokardiyal iskemiye maruz kalan kalplerde reperfüzyonun 24. saatinde uyku-uyanıklık geçişindeki MI boyutunda, uyanıklık-uyku geçişindeki MI boyutuna kıyasla 3.5 katlık bir artış gözlenmiştir(143). Bu veriler, STEMI sırasındaki iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarına miyokardiyal toleransın sirkadiyen bağımlılığını düşündürür.

Çalışmamızda ağrı başlangıç saati 00:00-05:59 saatleri arasında olan hasta grubunda hipertansiyon hastası olma oranı %47 ile diğer gruplara göre daha yüksek seviyede izlenmiştir. Literatürde STEMI sirkadyen paterni ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda hipertansiyonda sirkadyen varyasyon saptanmamıştır(5, 125, 144). Suarez-Barrientos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak 06:00-12:00 saatleri arasında daha yüksek hipertansiyon insidansı saptanmıştır(145) REM (Rapid Eye Movement) uykusunun neden olduğu sempatik tonus deşarjı gecenin ikinci yarısında kan basıncında ve kalp atış hızında artışa neden olabilir(146). Uyku sırasında 90 dakikalık aralıklarla meydana gelen REM uykusu, sempatik dalgalanma ile karakterizedir. Hızlı göz hareketleri yetişkinlerde toplam uyku süresinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur ve otonom sistemdeki bu dalgalanma majör kardiyak olayların başlamasını tetikleyebilir.(147) Sistolik ve diyastolik kan basıncının, gündüze kıyasla uyku sırasında %10'dan fazla azalması beklenir, kan basıncı bu düzeni göstermeyen hastalar "non-dipper " olarak ifade edilir(148). Non-dipper hipertansiyonun endotel disfonksiyonuna neden olarak ve trombosit aktivasyonunu uyarak ,gece MI vakalarını ve majör kardiyovasküler olay oranlarını arttırdığı saptanmıştır(149). Bizim çalışmamızda, hipertansif hastaların kan basıncı kontrolünün olup olmadığı veya dipper ve nondipper özellikleri bilinmemektedir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın ana kısıtlılığı, sadece Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği/Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi alan hastalardan oluşan örneklemin küçük olmasıdır. STEMI geçirip acil serviste ölen veya hastaneye başvuramayan bireyler dahil edilemediğinden tüm toplumu temsiliyeti kısıtlıdır.

Verilerin retrospektif olarak toplanması nedeniyle semptom başlangıç zamanı hastane kayıtlarından elde edilmiş olup, semptom başlangıcında hastaların uyku-uyanıklık durumu, çalışma koşulları, yeme alışkanlıkları tespit edilememiştir. Ayrıca anjiyografik trombüs yükü ve koroner kan akımının görsel olarak değerlendirilmiş olması, kısıtlayıcı diğer faktördür.

SONUÇ

STEMI hastalarında semptom başlangıç zamanı ve trombüs yükü arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışma; STEMI vaka sayısında sabah saatlerinde pik ile belirgin bir sirkadiyen varyasyonun mevcut olduğunu, ancak semptom başlangıcı 00:00 ile 05:59 saatleri arasında olan hastalarda trombüs yükünün daha yüksek olduğunu gösterdi. Bu bulguya sebep olabilecek patofizyolojik mekanizma net olmamakla birlikte, trombüs yükündeki bu farklılık ,gece başlangıçlı MI hastalarında gösterilmiş olan yüksek mortaliteyi açıklayabilir.

Akut MI hastalarında sirkadiyen varyasyonun anlaşılması, sağlık hizmetlerinin daha iyi organize edilmesi, antiplatelet tedavinin erken ve etkin şekilde başlanarak artan trombüs yükünün neden olabileceği miyokardiyal hasar, aritmi ve ani kardiyak ölümü önlemek açısından önem taşır.

KAYNAKLAR

1. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *American Journal of Cardiology*. 1997;79(11):1512-6.
2. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(21):1315-22.
3. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989;79(4):733-43.
4. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *American heart journal*. 1999;137(4):S1-S8.
5. Fournier S, Eeckhout E, Mangiacapra F, Trana C, Lauriers N, Beggah AT, et al. Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012;163(2):208-13.
6. Suzuki S, Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Watanabe J, Uchida Y, et al. Impact of the circadian rhythm on microvascular function in patients with ST-elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2013;168(5):4948-9.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.
8. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):602-10.
9. WHO Fact sheet. 2019.
10. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A, et al. TEKHARF 2017 Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. *İstanbul: Logos Yayıncılık*. 2017:104-19.
11. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *The American journal of cardiology*. 1976;38(1):46-51.
12. EUGenMed, Group CCS, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European heart journal*. 2016;37(1):24-34.
13. Stolt Steiger V, Goy J-J, Stauffer J-C, Radovanovic D, Duvoisin N, Urban P, et al. Significant decrease in in-hospital mortality and major adverse cardiac events in Swiss STEMI patients between 2000 and December 2007. *Swiss medical weekly*. 2009;139(31-32):453-7.

14. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2012;308(10):998-1006.
15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
16. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*. 2011;124(1):40-7.
17. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European heart journal*. 2010;31(8):943-57.
18. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *European heart journal*. 2017;38(11):774-84.
19. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(5):H1723-H41.
20. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1980;303(16):897-902.
21. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
22. Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KA. 12 Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. 2006.
23. Davies MJ, Woolf N, Rowles P, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Heart*. 1988;60(6):459-64.
24. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nature medicine*. 2002;8(4):403-9.
25. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain, behavior, and immunity*. 2006;20(2):113-9.

26. Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Komamura K, Hori M, Kodama K. Intracoronary morphology of culprit lesions after reperfusion in acute myocardial infarction: serial angioscopic observations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(3):606-10.
27. Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronary atherosclerotic plaques in humans. *Heart*. 2005;91(4):526-30.
28. Mulvihill N, Foley J. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2002;87(3):201-4.
29. Slager C, Wentzel J, Gijzen F, Thury A, Van der Wal A, Schaar J, et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications. *Nature clinical practice cardiovascular medicine*. 2005;2(9):456-64.
30. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New England journal of medicine*. 2011;364(3):226-35.
31. Jennings R, Murry CE, Steenbergen Jr C, Reimer K. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation*. 1990;82(3 Suppl):II2-12.
32. Braunwald M, Zipes, Libby, Bonow. Braunwald Kalp Hastalıkları Kardiyovasküler Tıp Kitabı2015. 2020 p.
33. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *International journal of epidemiology*. 2011;40(1):139-46.
34. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126(2):461-9.
35. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *Jama*. 2000;283(24):3223-9.
36. *Manual of Cardiovascular Medicine: Wolters Kluwer Health; 2008.*
37. Killip III T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *The American journal of cardiology*. 1967;20(4):457-64.
38. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, Snooks H, McLean S, Woollard M, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart*. 2014;100(12):944-50.
39. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, et al. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC)

- networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(4):339-46.
40. Bischof JE, Worrall CI, Smith SW. In inferior myocardial infarction, neither ST elevation in lead V1 nor ST depression in lead I are reliable findings for the diagnosis of right ventricular infarction. *Journal of electrocardiology*. 2018;51(6):977-80.
 41. Cai Q, Mehta N, Sgarbossa EB, Pinski SL, Wagner GS, Califf RM, et al. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: from falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *American heart journal*. 2013;166(3):409-13.
 42. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(3):542-53.
 43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305-38.
 44. Sgarbossa E, Pinski S, Barbagelata A, Underwood D, Gates K, Topol E, et al. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med*. 1996;334(8):481-7.
 45. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *European heart journal*. 2012;33(1):86-95.
 46. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, López-Sendón J, Montalescot G, et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *American heart journal*. 2006;151(3):654-60.
 47. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European heart journal*. 2012;33(18):2252-7.
 48. Scirica BM, Morrow DA. Troponins in acute coronary syndromes. *Progress in cardiovascular diseases*. 2004;47(3):177-88.
 49. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *Journal of the American college of cardiology*. 2006;48(1):1-11.

50. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
51. Hartman MH, Eppinga RN, Vlaar PJ, Lexis CP, Lipsic E, Haeck JD, et al. The contemporary value of peak creatine kinase-MB after ST-segment elevation myocardial infarction above other clinical and angiographic characteristics in predicting infarct size, left ventricular ejection fraction, and mortality. *Clinical cardiology*. 2017;40(5):322-8.
52. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *American heart journal*. 1998;135(2):245-52.
53. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R, Scheel MV, Marian AJ, Churchill D, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation*. 1990;82(3):759-64.
54. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
55. Siemieniuk RA, Chu DK, Kim LH-Y, Güell-Rous M-R, Alhazzani W, Soccia PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *Bmj*. 2018;363.
56. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki A-H, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina: potential pathophysiologic mechanisms of action. *Archives of internal medicine*. 1982;142(10):1806-9.
57. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101(10):1206-18.
58. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *European heart journal*. 2009;30(16):1964-77.
59. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
60. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54.
61. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation*. 2010;122(4):394-403.
62. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *European heart journal*. 2006;27(9):1038-47.

63. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2330-41.
64. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(14):1303-13.
65. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2015;28(2):283-93.
66. Widimský P, Budešínský T, Voráč D, Groch L, Želízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *European heart journal*. 2003;24(1):94-104.
67. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
68. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer M-J, Reijnders S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(19):1413-9.
69. Interventions DwtscotEAfPC, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2010;31(20):2501-55.
70. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114(19):2019-25.
71. Mortality Ifftisamicooe, patients mmrfartomt. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
72. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):2481-9.

73. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.
74. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2007;28(22):2706-13.
75. Wachtell K, Lagerqvist B, Olivecrona GK, James SK, Fröbert O. Novel trial designs: lessons learned from thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE) trial. *Current cardiology reports*. 2016;18(1):11.
76. Jolly S, Cairns J, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss M, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy [published online ahead of print March 16, 2015]. *N Engl J Med*.
77. Jolly SS, James S, Džavík V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*. 2017;135(2):143-52.
78. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2007;28(14):1709-16.
79. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *The American journal of cardiology*. 2010;106(3):342-7.
80. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *The American journal of cardiology*. 2009;104(4):507-13.
81. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10):963-72.
82. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart*. 2010;96(9):662-7.

83. Valgimigli M, Ariotti S, Costa F. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1219-22.
84. Group M-HS. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in-congestive heart failure (MERIT-HF). *The Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
85. Investigators C. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *The Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
86. Yusuf S, Sleight P, Pogue Jf, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):145-53.
87. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril om, intravenous magnesium sulphate in 58 pwsami. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
88. Pfeffer M. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
89. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.
90. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(13):1711-8.
91. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(5):485-94.
92. Group* TS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(14):932-6.
93. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje J, Reijfers S, Reiber J, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(10):680-4.
94. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel K-F, Neuhaus K-L. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(6):1391-5.

95. Investigators GA. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(22):1615-22.
96. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, Reiner JS, Greenhouse SW, Walker PL, et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. *Circulation*. 1998;97(16):1549-56.
97. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(7):1602-10.
98. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge Jr JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.
99. Den Heijer P, Foley D, Escaned J. Angioscopic versus angiographic detection of intimal dissection and intracoronary thrombus. *ACP JOURNAL CLUB*. 1995;122:45-.
100. Singh M, Berger PB, Ting HH, Rihal CS, Wilson SH, Lennon RJ, et al. Influence of coronary thrombus on outcome of percutaneous coronary angioplasty in the current era (the Mayo Clinic experience). *The American journal of cardiology*. 2001;88(10):1091-6.
101. Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, Kalkan K, Sevimli S, Acikel M. Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(7):716-22.
102. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4.
103. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):573-83.
104. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am Heart J*. 2003;145(5):779-86.
105. Chronobiology: Biological timekeeping. Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ, editors. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates; 2004. xix, 406-xix, p.
106. Aschoff J. A Survey on Biological Rhythms Springer, Boston, MA; 1981.
107. Baggs JE, Hogenesch JB. Genomics and systems approaches in the mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(6):581-7.

108. Eckel-Mahan KL, Storm DR. Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears. *EMBO Rep.* 2009;10(6):584-91.
109. Johns MW. Sleep. In: Edholm OG WJ. *The principles and practice of human physiology*: Academic Press; 1981. 505 p.
110. Reilly DF, Westgate EJ, FitzGerald GA. Peripheral circadian clocks in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(8):1694-705.
111. Tosini G, Menaker M. Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science.* 1996;272(5260):419-21.
112. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res.* 2002 2002:309.
113. Walters J, Skene D, Hampton SM, Ferns GA. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med Sci Monit.* 2003;9(1):RA1-8.
114. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res.* 2008;44(1):16-25.
115. Yildiz M, Akdemir O. Assessment of the effects of physiological release of melatonin on arterial distensibility and blood pressure. *Cardiology in the Young.* 2009;19(2):198-203.
116. Elmer S, Reinhold P. [Consequences of short term fluctuations of environmental temperatures in calves--Part 1: Immediate reactions of the respiratory system, the cardiovascular system, metabolism and thermal regulation]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 2002;109(4):182-92.
117. Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens.* 1999;12(2 Pt 2):35S-42S.
118. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J Pineal Res.* 2010;49(1):14-22.
119. Yamasaki F, Schwartz JE, Gerber LM, Warren K, Pickering TG. Impact of shift work and race/ethnicity on the diurnal rhythm of blood pressure and catecholamines. *Hypertension.* 1998;32(3):417-23.
120. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation.* 1987;75(1):131-8.
121. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke.* 1989;20(4):473-6.
122. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 1987;316(24):1514-8.

123. Andreotti F, Kluft C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiology international*. 1991;8(5):336-51.
124. Reiter R, Swingen C, Moore L, Henry TD, Traverse JH. Circadian dependence of infarct size and left ventricular function after ST elevation myocardial infarction. *Circulation research*. 2012;110(1):105-10.
125. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AM, et al. Circadian variation in myocardial perfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *American heart journal*. 2005;150(6):1185-9.
126. Man AW, Li H, Xia N. Circadian rhythm: potential therapeutic target for atherosclerosis and thrombosis. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(2):676.
127. Meyers LS, Gamst GC, Guarino A. *Performing data analysis using IBM SPSS*: John Wiley & Sons; 2013.
128. George D, Mallery P. *IBM SPSS statistics 26 step by step: A simple guide and reference*: Routledge; 2019.
129. Cleff T. *Applied statistics and multivariate data analysis for business and economics: A modern approach using SPSS, Stata, and Excel*: Springer; 2019.
130. Karagöz Y. *SPSS 23 ve AMOS 23 uygulamalı istatistiksel analizler*: Nobel Akademik Yayıncılık; 2019.
131. Fournier S, Muller O, Benedetto U, Roffi M, Pilgrim T, Eberli FR, et al. Circadian dependence of manual thrombus aspiration benefit in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clinical research in cardiology*. 2018;107(4):338-46.
132. López F, Lee KW, Marín F, Roldán V, Sogorb F, Caturla J, et al. Are there ethnic differences in the circadian variation in onset of acute myocardial infarction?: a comparison of 3 ethnic groups in Birmingham, UK and Alicante, Spain. *International journal of cardiology*. 2005;100(1):151-4.
133. SUMIYOSHI T, HAZE K, SAITO M, FUKAMI K, GOTO Y, HIRAMORI K. Evaluation of Clinical Factors Involved in Onset of Myocardial Infarction: SYMPOSIUM ON PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL INFARCTION: 49th Annual Scientific Session of Japanese Circulation Society. *japanese Circulation journal*. 1986;50(2):164-73.
134. Rui-Hai Z, Bin X, Hai-Qing G, Xiang-Qun L, Yong-Sheng L, Kong-Jing C, et al. Circadian and septadian variation in the occurrence of acute myocardial infarction in a Chinese population. *Japanese circulation journal*. 1998;62(3):190-2.

135. Rouzbahani M, Azimivaghar J, Asgari N, Montazeri N, Salehi N, Bahremand M, et al. Circadian pattern of symptom onset in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in western Iran. *ARYA atherosclerosis*. 2020;16(6):284.
136. Rallidis LS, Triantafyllis AS, Sakadakis EA, Gialeraki A, Varounis C, Rallidi M, et al. Circadian pattern of symptoms onset in patients ≤ 35 years presenting with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *European journal of internal medicine*. 2015;26(8):607-10.
137. Celik M, Celik T, Iyiso A, Yuksel UC, Bugan B, Demirkol S, et al. Circadian variation of acute st segment elevation myocardial infarction by anatomic location in a Turkish cohort. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011;17(4):CR210.
138. Sari I, Davutoglu V, Erer B, Tekbas E, Ucer E, Ozer O, et al. Analysis of circadian variation of acute myocardial infarction: afternoon predominance in Turkish population. *International journal of clinical practice*. 2009;63(1):82-6.
139. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(24):1514-8.
140. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Journal of invasive cardiology*. 2010;22(10):6B-14B.
141. Napodano M, Dariol G, Al Mamary AH, Marra MP, Tarantini G, D'Amico G, et al. Thrombus burden and myocardial damage during primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2014;113(9):1449-56.
142. Durgan DJ, Pulinkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, et al. Ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circulation research*. 2010;106(3):546-50.
143. Nossuli T, Lakshminarayanan V, Baumgarten G, Taffet G, Ballantyne C, Michael L, et al. A chronic mouse model of myocardial ischemia-reperfusion: essential in cytokine studies. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;278(4):H1049-H55.
144. Araki M, Yonetsu T, Kurihara O, Nakajima A, Lee H, Soeda T, et al. Circadian variations in pathogenesis of ST-segment elevation myocardial infarction: An optical coherence tomography study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(2):379-87.
145. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Núñez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97(12):970-6.

146. Purcell HJ, Gibbs JSR, Coats AJ, Fox KM. Ambulatory blood pressure monitoring and circadian variation of cardiovascular disease; clinical and research applications. *International journal of cardiology*. 1992;36(2):135-49.
147. Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. *Cardiovascular research*. 1996;31(2):181-211.
148. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *Journal of hypertension*. 2002;20(11):2183-9.
149. Elcik D, Kelesoglu S, Dogan A, Bingol B, Cetinkaya Z, Inanc MT, et al. Clinical Effect of Non-Dipper and Dipper Hypertension in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Erciyes Medical Journal*. 2021;43(3):282-8.

