



TÜRKİYE CUMHURİYETİ KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PLAZMA OSMOLARİTESİNİN ST YÜKSELMELİ MİYOKART
ENFARKTÜSÜ HASTALARINDA NO-REFLOW İLE İLİŞKİSİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Araştırma Görevlisi Doktor Şerif HAMİDEYİN

Danışman Akademisyen

Doktor Öğretim Üyesi İnanç ARTAÇ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS

2023

Bu tez çalışmasının, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurul Başkanlığının 23.09.2022 tarihli toplantısındaki 80576354-050-99/170 sayılı etik kurul yönergesine uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bu tez alışması Kafkas Üniversitesi Tez Yazım Kılavuzu'na uygun bir şekilde yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren ve mesleki gelişimimde katkıları olan Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğimizin değerli hocaları Doç. Dr. İbrahim RENCÜZOĞULLARI, Doç. Dr. Yavuz KARABAĞ, Dr. Öğr. Üyesi Muammer KARAKAYALI, Dr. Öğr. Üyesi Timor OMAR, şu an başka kurumlarda çalışan Doç. Dr. Süleyman KARAKOYUN, Prof. Dr. Bahattin BALCI, Doç. Dr. Metin ÇAĞDAŞ, Doç. Dr. Ahmet KARAKURT, Doç. Dr. Mahmut YESİN, Doç. Dr. Cengiz BURAK, Uzm. Dr. Muhammed SÜLEYMANOĞLU ve Uzm. Dr. Ayça GÜMÜŞDAĞ hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Kardiyoloji eğitimim süresince bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, gelişimimde büyük katkısı ve özel desteği olan tez danışmanım, hocam, abim Dr. Öğr. Üyesi İnanç ARTAÇ'a ayrıca teşekkür ederim.

Berber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Mesai kavramı nedir bilmeden, canla başla çalışan tüm anjiyo birimi çalışanlarına,

Hastanemizin Koroner Yoğun Bakım birimi özverili çalışanlarına,

Değerli kardiyoloji servisi ve kardiyoloji polikliniği çalışanlarına,

Hep yanımda olan ve yoğun çalışma tempomu hoş gören biricik eşim Özge'ye;

İçtenlikle sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
A. GİRİŞ VE AMAÇ	1
B. GENEL BİLGİLER	2
B.1. SIVI VE ELEKTROLİT DENGESİ	2
B.1.1. Günlük Su Alımı	2
B.1.2. Günlük Vücut Suyu Kaybı	2
B.1.3. Vücut Sıvı Bölmeleri	3
B.1.3.1 Hücreiçi Sıvı Bölmesi	3
B.1.3.2. Hücredişı Sıvı Bölmesi	4
B.1.3.2.1. Kan Hacmi	4
B.1.3.2.2. Plazma Ve Hücrelerarası Sıvını İyon Bileşimi	4
B.1.3.2.3. Hücreiçi Sıvının Bileşimi	4
B.1.4. Osmoz ve Osmotik Basıncın Temeli	4
B.1.4.1 Osmolarite ve Osmolalite	5
B.1.4.1.1 Serum Osmolaritesi Hesabı	6
B.1.4.1.2. Osmolar Gap	7
B.1.4.1.3. Plazma Sodyumu	7
B.1.4.1.3.1. Hiponatremi	7
B.1.4.1.3.2. Hipernatremi	9
B.1.5. Hiperosmolar Beslenmenin Kardiovasküler Etkileri	9
B.2. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR	10

B.2.1. Kalp Anatomisi	10
B.2.2. Kardiyovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi	11
B.2.3. Ateroskleroz ve Aterosklerozun Fizyopatolojisi	11
B.2.3.1. Endotel Disfonksiyonu	11
B.2.3.2. İnflamasyon	12
B.2.3.3. Lipid Metabolizma Bozukluğu	12
B.2.3.4. Düz Kas Çoğalması ve Ekstrasellüler Matriks Sentezi	13
B.2.3.5. Akut Plak Değişikliği	14
B.2.2. İSKEMİK KALP HASTALIKLARI	15
B.2.2.1. KRONİK KORONER SENDROM	16
B.2.2.1.1 Stabil Angina Pektoris	16
B.2.2.1.2. Stabil İskemik Kalp Hastalığı	17
B.2.2.1.3. Kronik Koroner Sendromların Tanısı	18
B.2.2.1.4. Kronik Koroner Sendromların Tedavisi	19
B.2.2.1.4.1. Medikal (Tıbbi) Tedaviler	20
B.2.2.1.4.2. Revaskülarizasyon Tedavileri	20
B.2.2.1.4.3. Diğer Tedaviler	20
B.2.2.2. AKUT KORONER SENDROM	20
B.2.2.2.1. ST Segment Elevasyonu Olmayan AKS	21
B.2.2.2.1.1. Angina sınıflaması	22
B.2.2.2.1.2. Miyokardiyal İskemi Şüphesi Oluşturan Şikayetlerin Obstrüktif Koroner Arter Hastalığına Atfedilebilirlik Düzeyleri	22
B.2.2.2.1.3. NonSTEMI Tanısı	23
B.2.2.2.1.4. USAP Tanısı	24
B.2.2.2.2. Ani Kardiyak Ölüm	24
B.2.2.2.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü (STEMI)	25
B.2.2.2.3.1. STEMI Tanısı	25
B.2.2.2.4. Miyokart Enfarktüsü Komplikasyonları	27
B.2.2.2.5. AKS Tedavisi	27

B.2.2.2.5.1. Revaskülarizasyon Öncesi Tedavi	27
B.2.2.2.5.2. Revaskülarizasyon Sonrası Tedavi	28
B.2.2.2.5.3. Revaskülarizasyon/Reperfüzyon Tedavisi	29
B.2.2.2.5.3.1. Fibrinolitik Tedavi	29
B.2.2.2.5.3.2. Koroner Arter By-Pass Greftleme Cerrahi Tedavisi	30
B.2.2.2.5.3.3. Primer Perkütan Koroner Girişim (PKG) Tedavisi	31
. PKG Komplikasyonları	32
C. GEREÇ VE YÖNTEM	41
C.1. Çalışma Popülasyonu	41
C.2. Laboratuvar Analizi ve Transtorasik Ekokardiyografi	41
C.3. Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişim	42
C.4. Tanımlar	42
C.5. İstatistiksel Analiz	43
D. BULGULAR	44
E. TARTIŞMA	53
E.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	56
F. SONUÇ	57
G. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI	57
G.1. Finansman	57
H. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

- ACT : Aktive Pıhtılaşma Zamanı
ADH : Arginin Vazopressin / Antidiüretik Hormon
AKS : Akut Koroner Sendrom
ATP : Adenozin Trifosfat
AV : Atrioventriküler
BMS : Çıplak Metal Stent
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BUN : Kan Üre Azotu
CABG : Koroner Arter By-pass Greftleme
CCS : Kronik Koroner Sendrom
CRP : C Reaktif Protein
CTO: Kronik total oklüzyon
Cx : Sirkumfleks Arter
DES : İlaç Kaplı Stent
DM: Diabetes Mellitus
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi
ET-1 : Endotelin 1 reseptörü
FFR : Fraksiyonel Akım Rezervi
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
ICAM-1 : İnterselüler Adezyon Molekülü
IL-1 : İnterlökin 1
INR : Protrombin Zamanının Uluslararası Normalleştirilmiş Oranı
IV : İntravenöz
IVUS: İnvasküler Ultrasonografi
KAH : Koroner Arter Hastalığı
LAD : Sol Ön İnen Koroner Arter
LBBB : Sol Dal Bloğu

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVOT : Sol Ventrikül Çıkım Yolu
Lp-PLA2 : Lipoprotein-ilişkili Fosfolipaz A2
MBG: Miyokardiyal Boyanma Derecesi
MCP-1 : Monosit Kemoaktraktan Protein-1
MR : Manyetik Rezonans
Non-HDL : HDL dışı Lipoproteinler
NonSTEMI : ST Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü
NonSTE-AKS : ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendrom
PCI : Perkütan Koroner Girişim
PCSK-9 : Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9
PDA : Posterior Desendan Arter
PKG : Perkütan Koroner Girişim
RBBB : Sağ Dal Bloğu
RCA : Sağ Koroner Arter
SA : Sinoatrial
STEMI : ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü
TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction Çalışması
TNF-alfa : Tümör Nekroz Faktör - alfa
tPA : Doku Plazminojen Aktivatörü
Tx A2 : Tromboksan A2
USAP : Anstabil (Kararsız) Anjina Pektoris
VCAM-1 : Damar Hücresi Adezyon Molekülü-1

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Vücut sıvılarında önemli oranda bulunan maddelerin düzeyleri.....	6
Tablo 2. Ateroskleroz'un Major Değişebilir Risk Faktörleri.....	13
Tablo 3. Ateroskleroz'un Major Yapısal Risk Faktörleri.....	14
Tablo 4. Ateroskleroz'un Ek Risk Faktörleri.....	14
Tablo 5. Trombolitik Kesin Kontrendikasyonları.....	30
Tablo 6. Trombolitik Göreceli Kontrendikasyonları.....	30
Tablo 7. Tüm PKG İşlemlerinde Göz Önünde Bulundurulması Gerekenler.....	32
Tablo 8. No-reflow Gelişimine Sebep Olabilen Klinik Klinik Risk Faktörleri.....	36
Tablo 9. No-reflow Gelişimin Sebep Olabilen Anjiyografik Risk Faktörleri.....	36
Tablo 10. Tüm hastaların temel demografik özellikleri, laboratuvar ve anjiyografik bulguları.....	45
Tablo 11. P değeri ile plazma osmolalite tertillerine göre Temel demografik özellikler, laboratuvar ve anjiyografik bulgular.....	48
Tablo 12. No-reflow için tek değişkenli (univariate) analiz ve çok değişkenli (multivariate) model.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İskemik Kalp Hastalıkları Sınıflandırması.....	15
Şekil 2. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması.....	21
Şekil 3. No-reflow olan ve olmayan hastalarda yatış süresi ve hayatta kalma.....	45
Şekil 4. Serum osmolaritesinin No-reflow'da duyarlılık ve özgüllüğü.....	52

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, primer perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilen ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarda plazma ozmolaritesi ile no-reflow gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, pPKG geçirmiş ardışık 1.294 STEMI hastası dahil edildi. Her hasta için, aşağıdaki denklemi kullanarak plazma osmolaritesini ölçtük; $2 \times \text{sodyum} + 0,9 \times \text{glikoz} + 0,93 \times \text{üre} \times 0,5$.

Bulgular: Çalışmada anjiyografik no-reflow oluşumu %21,7 (n = 281) idi. Ortalama plazma ozmolarite düzeyi, no-reflow hastalarında, no-reflow olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla $300,6 \pm 9,4$ mOsmol/L'ye karşı $292,8 \pm 10,5$ mOsmol/L $p < 0,001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, plazma ozmolaritesinin no-reflow gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu (Odds oranı: 1,061, %95 Güven aralığı: 1,045-1,076, $p < 0,001$). Alıcı çalışma karakteristik eğrisi analizinde, no-reflow tahmini için optimal plazma ozmolarite değeri, %91,8 duyarlılık ve %45,8 özgüllük ile $> 290,2$ mOsmol/L idi.

Sonuç: Çalışmamız, primer PKG geçirmiş STEMI hastalarında daha yüksek plazma ozmolaritesinin no-reflow gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Sözcükler: plazma osmolalitesi, no-reflow, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü, primer perkütan koroner girişim.

ABSTRACT

Background: In this study, we aimed to evaluate the association of plasma osmolality with no-reflow development in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) who were treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI).

Methods: Included in this retrospective study were 1,294 consecutive STEMI patients who had undergone primary PCI. For each patient, we measured the plasma osmolality using the following equation; $2 \times \text{sodium} + 0.9 \text{ glucose} + 0.93 \times \text{urea} \times 0.5$.

Results: The occurrence of angiographic no-reflow was 21.7% ($n = 281$) in the study. The mean plasma osmolality level was significantly higher in patients with no-reflow compared to those without no-reflow (300.6 ± 9.4 mOsmol/L vs 292.8 ± 10.5 mOsmol/L $p < 0.001$, respectively). In multivariate logistic regression analysis, plasma osmolality was found to be independently associated with no-reflow development (Odds ratio: 1.061, 95% Confidence interval: 1.045-1.076, $p < 0.001$). In a receiver operating characteristic curve analysis, the optimal value of plasma osmolality for the prediction of no-reflow was > 290.2 mOsmol/L with sensitivity of 91.8% and specificity of 45.8%.

Conclusion: This is the first study to demonstrate that higher plasma osmolality is independently associated with no-reflow development in patients with STEMI who have undergone primary PCI.

Keywords: plasma osmolality, no-reflow, ST elevation myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention.

A. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde ölümün en sık nedeni ve iş gücü/günü kayıplarının sık nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıklar arasında da ilk sırada Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelmektedir. Aterosklerotik koroner arter hastalığı, sessiz iskemiden kliniği gürültülü olan ST Yükselmeli miyokart enfarktüsüne kadar geniş hastalık spektrumunu içerir. ST yükselmeli Miyokart İnfarktüsü'nün erken tedavisi geri dönüşsüz miyokart kaybını en aza indirir. ST yükselmeli miyokart infarktüsün'de revaskülarizasyon için trombolitik ve primer perkütan koroner girişim olmak üzere 2 erken tedavi yöntemi mevcuttur. Günümüzde perkütan koroner girişim daha faydalı olduğundan ön plana çıkmıştır.

Miyokart İnfarktüsünün; mekanik, aritmik, iskemik, embolik ve inflamatuvar komplikasyonlarının her hastada gelişme riski mevcuttur. No-reflow (akımsızlık), ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastaların revaskülarizasyon amaçlı girişimi sonrası oluşabilen önemli ve zorlayıcı bir komplikasyondur. No-reflow'un mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. No-reflow'dan sorumlu 4 mekanizma tanımlanmıştır: distal embolizasyon, iskemik hasar, reperfüzyon hasarı ve bireysel vasküler duyarlılık. Akut hiperglisemi, yüksek kan viskozitesi, hiperkolesterolemi, trombüs yükünün fazlalığı, iskemi süresi gibi bir çok risk faktörü no-reflow ihtimalini artırmaktadır.

Plazma osmolaritesi kan üre nitrojen, kan şekeri ve sodyum içeren bir formülle hesaplanmaktadır. Plazma osmolaritesi hesaplanır; osmolalite gibi ölçülmez. Plazma osmolaritesini etkileyen bazı parametrelerin no-reflow ile ilişkisi bildirilmiştir. Bu çalışmada plazma osmolaritesinin no-reflow ile olan ilişkisi incelenmesi amaçlanmaktadır. Araştırma ilk olarak yapılacaktır.

B. GENEL BİLGİLER

B.1. SIVI VE ELEKTROLİT DENGESİ

Homeostaz için vücut sıvılarının göreceli olarak sabit bir bileşimde ve hacimde tutulması gereklidir. Klinik tıbbın en yaygın ve önemli sorunlarından bazıları vücut sıvılarının bu sabitliğini kontrol eden sistemlerin bozukluğundan kaynaklanır.

Dış ortamla vücut arasında devamlı ve farklı vücut segmentleri arasında devamlı bir sıvı ve madde değişiminin olmasına karşın, vücut sıvıları görece sabitliği korunur.

B.1.1. Günlük Su Alımı

Vücuda su alımı başlıca 2 kaynaktan olur: 1- doğrudan sıvı olarak veya besinler içerisindeki su halinde günlük yaklaşık toplam 2100 ml kadar ve 2- karbonhidratların oksidasyonu ile vücutta sentez yoluyla günlük 200 ml kadar su vücut sıvısına katılır. Bu 2 büyük yol ile günlük 2300 ml'lik su alımı sağlanır. Bununla birlikte günlük su alımı kişiler arasında ve hatta aynı kişide farklı günlerde (iklime alışkanlıklara fiziksel aktivite düzeyine bağlı olarak) yüksek oranda değişkenlik gösterir.

B.1.2. Günlük Vücut Suyu Kaybı

Böbrekler Yoluyla Su Kaybı: Vücuttan su kaybının bir bölümü böbreklerden atılan idrar ile gerçekleşir. İdrar atılma hızını çok sayıda mekanizma kontrol eder. Vücutta su alım ve atım dengesi ile çoğu elektrolitlerin alım ve atım dengesi önemli ölçüde bu maddelerin böbrekler yoluyla atılma hızını kontrol altında tutulması sayesinde idame ettirilir.

Feçes İle Su Kaybı: Normalde feçes ile çok az miktarda (100 ml/gün) atılır. Bahsedilen kayıp, şiddetli ishali olan kişilerde günde birkaç litreye kadar çıkabilir. Bu nedenle ağır ishal birkaç gün içerisinde düzeltilemezse fatal olabilir.

Ter İle Su Kaybı: Terleme ile kaybedilen su miktarı fiziksel etkinlik ve çevre sıcaklığına bağlı olarak oldukça değişebilir. Normalde günlük ter miktarı 100 ml kadardır, fakat çok sıcak havada veya ağır egzersizde terle sıvı kaybı bazen saatlik 1-2 litreye ulaşabilir.

Hissedilmeyen (insepsible) Su Kaybı: Bazı su kayıpları tam bir hassaslıkla düzenlenemez. Örneğin normal şartlar altında insanlar solunum yollarından buharlaşma ve deriden difüzyon (terleme değil) ile sürekli olarak günde 700 ml kadar

su kaybederler. Bu kayba insensibl kayıp denir. Deriden difüzyon yolu ile günlük yaklaşık sıvı kaybı 300-400 ml'dir. Bu kayıp, difüzyonla aşırı sıvı kaybına karşı bir engel oluşturan derinin boynuzsu katmanı sayesinde azaltılır. Solunum yolu aracılığı ile hissedilmeyen su kaybı 300-400 ml arasındadır. Solunum yoluna giren hava geri atılmadan önce yüksek su buharı basıncına çıkarılıp neme doyurulur. Soğuk havalarda atmosfer havasının nem yoğunluğu düşük olduğundan soğuk havalarda solunum yolundan hissedilmeyen su kaybı artar.

B.1.3. Vücut Sıvı Bölmeleri

Toplam Vücut sıvısı başlıca iki bölme arasında dağılmıştır: Hücre dışı (ekstrasellüler) sıvı ve Hücre içi (intraseellüler) sıvı. Hücre dışı sıvı da Transellüler (sinoviyal boşluklarda), Hücreler arası (intersellüler) ve Kan plazma sıvısı olarak ayrılır.

Yetmiş kilogram ağırlığında yetişkin bir erkekte vücut ağırlığının %60'ı veya yaklaşık 42 litresi vücut suyudur. Bu oran yaşa, cinsiyete ve vücut yağ oranına bağlı olarak değişebilir. Yaşlılarda vücut suyu oranı daha az, yenidoğan ve pream tür bebeklerde vücut suyu oranı daha fazladır. Kadınlarda vücut yağı oranı daha fazla olduğundan su oranı daha azdır.

B.1.3.1 Hücre içi Sıvı Bölmesi (İntrasellüler)

Her hücre içerisindeki sıvı değişik maddelerin kendine özgü karışımından meydana gelir ancak bu maddelerin yoğunluğu hücreler arasında büyük benzerlik gösterir. Aslında en ilkel/basit mikroorganizmalardan insana kadar tüm hayvanların hücre içi sıvısı büyük oranda benzerdir. Bu nedenle bir canlıda tüm hücrelerin içindeki sıvı, tek bölmede olan sıvı gibi kabul edilebilir. Yetişkin 70 kg'lık bir erkek vücudundaki 42 litre sıvının yaklaşık 28 litresi 100 trilyon hücrenin içindedir.

B.1.3.2. Hücre dışı Sıvı Bölmesi (Ekstrasellüler)

Hücrelerin dışında bulunan hücre dışı sıvı, toplam vücudun ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturur, yani 70 kg'lık yetişkin erkek örneğinde 14 litre kadardır. Hücre dışı sıvını en büyük iki bölümü Plazma sıvısı (3 litre) ve Hücreler arası (11 litre) sıvıdır. Plazma, kanın hücre içermeyen kısmıdır, kapiller zarının porları aracılığıyla hücreler arası sıvı ile sürekli değişim halindedir. Sözü edilen bu porlar proteinler dışında her maddeyi geçirir. Hücreler arası sıvı ve Plazma sıvısında proteinler mevcut olup,

plazma'da protein yoğunluğu daha fazladır. Her iki sıvı arasında protein dışında bileşim yaklaşık aynı gibidir.

B.1.3.2.1. Kan Hacmi

Kan, hem hücre dışı sıvı hem de hücre sel yapıların içerisinde hücre içi sıvı içerir. Kan hacmi kalp ve dolaşım sisteminin değişkenlerinin kontrolünde özel ehemmiyete sahiptir. Yetişkinlerde ortalama kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık %7'si yani takriben 5 litredir. Kanın yaklaşık %60'ı plazma %40'ı eritrositlerden oluşur fakat bu oranlar yaş, cinsiyet, ağırlık, rakım gibi bir çok değişkenden etkilenir.

B.1.3.2.2. Plazma Ve Hücrelerarası Sıvının İyon Bileşimi

Plazma ve hücrelerarası sıvının iyon bileşimi, birbirinden yalnızca geçirgenliği yüksek kapiller zar ile ayrıldıkları için, birbirine benzerdir. İki bölme arasında en önemli fark; plazmadaki yüksek protein yoğunluğudur. 'Donnan etkisi' sebebiyle, plazmadaki katyonların (pozitif yüklü iyon) yoğunluğu hücreler arası sıvıya göre hafif daha (%2) yüksektir.

Plazma proteinleri net negatif yükse sahip olmalarıyla Sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi katyonları bağlama eğilimindedir, dolayısıyla katyonların serbest hali dışında ek plazma katyonları da plazmada tutulur. Anyonların yoğunluğu hücrelerarası sıvıda plazmaya göre hafif yüksektir. Zira plazma proteinleri anyonları hücrelerarası sıvıya doğru iter.

B.1.3.2.3. Hücre içi Sıvının Bileşimi

Hücre içi sıvı dışındaki sıvıdan, suya çok geçirgen olan ancak vücuttaki elektrolitlerin çoğuna geçirgen olamayan hücre zarı ile ayrılmıştır. Hücre dışı sıvını tersine, hücre içi sıvı az miktarda sodyum ve klorür içerirken, neredeyse hiç kalsiyum içermez. Bunlar yerine yüksek düzeyde potasyum ve fosfat ile orta düzeyde magnezyum ve sülfat iyonları içerir. Bu elektrolitlerin hücre dışı sıvıda yoğunlukları çok düşüktür. Ek olarak hücreler – plazmadakinin 4 defa fazlası – yüksek düzeyde protein içerirler.

B.1.4. Osmoz Ve Osmotik Basıncın Temeli

Hücre zarlarının suda çözünür maddelerin çoğuna göre geçirgen olmadıkları halde, suya fazla geçirgenlik (seçici geçirgen) göstermeleri nedeniyle zarın bir tarafında

madde yoğunluğu yüksek olduğunda su, zarı geçerek madde yoğunluğunun yüksek olduğu tarafa doğru diffüze olur. Böylece eğer hücre dışı sıvıya sodyum klorür gibi bir çözelti eklenirse, hücre içindeki su, zarın her iki tarafındaki su yoğunluğu eşitlenene dek, hızla hücre zarından diffüze olarak hücre dışı sıvıya katılır. Aksine, eğer sodyum klorür gibi suda çözünen bir madde hücre dışı sıvıdan uzaklaştırılırsa (ya da hücre dışı sıvıya elektroliti olmayan su eklenirse) su hücre dışı sıvıdan hücre içine doğru difüze olur. Suyun difüzyonuna osmoz, suyun difüzyon hızına osmotik hız denir.

B.1.4.1 Osmolarite ve Osmolalite

Osmolalite, 1 kg'lık çözeltideki osmotik aktivite gösteren çözünen madde sayısını gösterir.

Osmolarite, 1 litrelik çözeltideki osmotik aktivite gösteren çözünen madde sayısını gösterir.

Osmolalite, laboratuvar tetkikleri ile ölçülebilir. Osmolarite ise ölçülen birçok parametre kullanılarak hesaplanabilir. Osmolarite hesaplaması için 30'dan fazla formül vardır(1). Serum osmolalitesi 282-295 mOsm/kg.su olarak ölçülmüştür. Plazma osmolaritesi 270-300 mOsm/L.su olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan osmolarite ve ölçülen osmolalite arasındaki fark *osmolar gap* (osmolar açık) olarak adlandırılır ve çoğunlukla hastaların ayırıcı tanı değerlendirmesinin bir parçası olarak kullanılır. Verilen akışkan içinde çözünen konsantrasyon çok düşükse, o zaman osmolarite ve osmolalitenin eşdeğer olduğu kabul edilir(2).

Plazmanın toplam osmolalitesi, her zaman etkin osmolaliteye (efektif osmolalite) eşit değildir. Hücre zarının diğer tarafına serbestçe geçemeyen maddeler (örneğin sodyum, mannitol, glisin) hücre dışı kompartmanına sınırlı kalırlar ve yarattıkları osmotik fark (gradient) ile hücre içi ve hücre dışı arasında suyun yer değiştirmesine yol açarlar. Bunlar etkili çözünenlerdir ve etkin

osmolaliteyi oluştururlar. Üre, etanol, metanol ve etilen glikol gibi çözünenler hücre zarını serbestçe geçebilmektedirler. Bunlar etkisiz çözünenlerdir, osmotik basınç gradienti oluşturmadıklarından suyun yer değiştirmesine de neden olmazlar.

	Plasma (mOsm/L.su)	Hücrelerarası (mOsm/L.su)	Hücreiçi (mOsm/L.su)
Na ⁺	142	139	14
K ⁺	4,2	4	140
Ca ⁺⁺	1,3	1,2	0
Mg ⁺⁺	0,8	0,7	20
Cl ⁻	106	108	4
HCO ₃ ⁻	24	28,3	10
HPO ₄ ⁻ , H ₂ PO ₂ ⁻	2	2	11
SO ₄ ⁻	0,5	0,5	1
Aminoasitler	2	2	8
Fosfokreatin			45
Karnozin			14
Kreatin	0,2	0,2	9
Glikoz	5,6	5,6	
Protein	1,2	0,2	4
Üre	4	4	4

Tablo 1: Vücut sıvılarında önemli oranda bulunan maddelerin düzeyleri

B.1.4.1.1 Serum Osmolaritesi Hesabı

Hesaplanan serum osmolaritesi; sodyum, üre ve glikozun oranlarını içeren çeşitli denklemler kullanılarak tahmin edilen osmolaritedir. Günümüzde hesaplamada kullanılan yaygın ve güncel osmolarite formülü:

$$2[\text{Na}^+] + [\text{Glikoz}]/18 + [\text{BUN}]/2.8 \text{’dir}(3).$$

(1 mol Glikozun ağırlığı 180 g, 1 mol ürenin ağırlığı 60g)

B.1.4.1.2. Osmolar Gap

Hesaplanan osmolarite ve ölçülen osmolalite arasındaki fark olan osmolar gap'in 10 mEq/l 'nin altında olması istenir(4). Alkoller, Karbonhidratlar, Lipitler ve Proteinlerin artışı serum osmolalitesini artırarak osmolar gap'i artırır.

B.1.4.1.3. Plazma Sodyumu

Plazma osmolalitesi 280-290 mOsm/kg H₂O arasındadır ve Na⁺ iyonu ana belirleyicisidir. Daha sonra glikoz ve kan üre nitrojeni gelmektedir(5). Plazma sodyum konsantrasyonundaki değişiklikler, yani hiponatremi ve hipernatremi, toplam vücut sodyum miktarından bağımsız olarak, su dengesindeki değişkenler tarafından belirlenir. Su dengesinin düzenlenmesinden sorumlu

iki temel mekanizma antidiüretik hormon (ADH=arginin vazopressin) ile susama hissiyatıdır(6). ADH salınımı için hiperosmolalite ve sıvı volüm kaybı başlıca iki uyarandır. Sodyum katyonları hücre dışı sıvının ana çözünenlerinden olduğu için, ADH salınımında osmotik açıdan esas belirleyici olan plazma sodyum konsantrasyonudur. Sodyum konsantrasyon bozukluklarına değinecek olursak;

B.1.4.1.3.1. Hiponatremi

Plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'den düşük olması olarak tanımlanır. Esas olarak bir su denge bozukluğudur ve hücre dışı sıvıda sodyuma göre su fazlalığını ifade eder.

Hiponatremi sınıflaması olgunun serum osmolalitesi, volüm durumu, serum sodyum düzeyi, klinik belirtiler veya etiyolojik nedenlere göre yapılabilir.

Hiponatremi gelişim süresine göre sınıflama: Hiponatremi, 48 saatten daha kısa sürede meydana geldiği kesin ise akut, 48 saatten daha uzun sürede meydana gelmişse kronik hiponatremi olarak sınıflandırılır.

Klinik belirtilere göre sınıflama: Hiponatreminin biyokimyasal düzeyine bakılmadan hastanın klinik belirtilerine ve bulgularına göre yapılan sınıflamadır. Yalnızca konfüzyon, bulantı, baş ağrısı varsa hafif hiponatremi; kusma, kardiyopulmoner kollaps, bayılma, derin somnolans, Glaskow koma skalasının ≤ 8 olması ise derin hiponatremi olarak sınıflandırılır. Bu belirtilerin hiponatremi dışı nedenlerden kaynaklı olmadığına da ispatlanması gerekmektedir.

Plazma ozmolaritesine göre sınıflama: Hiponatremi, plazma ölçülen ozmolaritesine göre izotonik, hipertonic (> 295 mOsm/kg) ve hipotonik (< 275 mOsm/kg) olarak sınıflandırılabilir.

-İzotonik hiponatremi: Psödohiponatremi olarak da isimlendirilen bu durum plazmanın su kısmında azalmaya bağlıdır. Sodyum iyonları plazma suyunda çözülmüş halde bulunduğu için, su dışındaki toplam sıvı hacminde artış plazmanın litresi başına ölçülen sodyum düzeyinin düşük çıkmasına yol açar. Hiperproteinemi ve hiperlipidemi durumlarında ortaya çıkan psödohiponatreminin, plazma ozmolalitesi ve plazma suyunun litresi başına sodyum yoğunluğu normal olduğundan klinik bir anlamı yoktur(7).

-Hipertonik hiponatremi: Hücre dışı sıvıda sodyum dışındaki bir ozmotik solütün yüksek yoğunlukta bulunmasına bağlıdır. Ortaya çıkan ozmotik gradient suyun hücre içinden hücre dışına geçmesine sebep olur ve dilüsyonel hiponatremi gelişir. En sık nedeni hiperglisemidir(8). Plazma glukozunda her 100 mg/dl artış sodyum düzeyinde 1,6 mmol/L azalmayla sonuçlanır.

-Hipotonik hiponatremi: Hiponatreminin en sık görülen tipidir. Hücre dışı sıvı hacmine göre üç ana gruba ayrılır. 1) Hipovolemik hipotonik hiponatremi'de hem toplam vücut suyu hem de toplam vücut sodyumu azalmıştır, ancak sodyum kaybının su kaybından fazla olduğu durumdur. Diüretik uygulaması, sodyum kaybettiren nefropati, mineralokortikoid eksikliği, ozmotik diürez, bikarbonatüri (renal tübüler asidoz, şiddetli metabolik alkaloz) gibi renal kayıplar ile kusma, ishal, üçüncü boşluklara sıvı kayması (yanıklar, peritonit, pankreatit, rabdomiyoliz) gibi ekstrarenal kayıplar hipovolemik hiponatremiye yol açabilir. 2) Hipervolemik hipotonik hiponatremi'de hem toplam vücut suyunda hem de toplam vücut sodyumunda artış vardır; ancak vücut suyundaki artış daha fazla olduğundan plazma sodyum yoğunluğu dilüsyona bağlı olarak azalmıştır. Genellikle konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve nefrotik sendrom gibi ödematöz durumlarda görülür. Oligürik akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbreğin atım yeteneğini aşan miktarda su alımı hiponatremiye yol açabilir. 3) Normovolemik hipotonik hiponatremi'de Toplam vücut sodyumu değişmemiş, ancak vücut suyu artmıştır; dolayısıyla dilüsyonel bir denge bozukluğudur. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, hipotiroidizm, glukokortikoid

eksikliği, ozmostat değişimi, ilaçlar, fiziksel ve emosyonel stres, akut hipoksi veya hiperkapni ve primer polidipsi en sık görülen sebepleridir.

B.1.4.1.3.2. Hipernatremi

Hipernatremi, plazma sodyum düzeyinin 145 mmol/L'nin üzerinde olmasıdır. Hemen her zaman bir hiperozmolalite durumu söz konusudur. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %0,5-2'sinde görülür(9). Hücre dışı sıvı volümüne göre üç ana gruba ayrılır(10).

- *Hipovolemik hipernatremi*: Su kaybı sodyum kaybından daha fazla olan durumdur. Aşırı terleme, yanık, ishal ve gastrointestinal fistüller gibi ekstrarenal kayıplar veya loop diüretikler, nonoligürik akut böbrek hasarı, akut böbrek hasarının poliürik dönemi, üriner obstrüksiyonun giderilmesi ve glukoz, mannitol veya üreye bağlı ozmotik diürez gibi hipotonik renal kayıplar neden olabilir(11).

- *Hipervolemik hipernatremi*: Hem vücut suyu hem de toplam vücut sodyumu artmıştır, ancak sodyum artışı daha fazla olan durumlardır. Nadir görülen bir durum olup; Aşırı oral tuz alımı, hipertonic NaCl veya NaHCO₃ infüzyonu veya uygunsuz bileşimde total parenteral nütrisyon neden olabilir(12).

- *Normovolemik hipernatremi*: Net su kaybı ile seyreden durumlardır. Toplam vücut sodyumu değişmediğinden hastalar klinik olarak övolemik görülürler.

B.1.5. Hiperosmolar Beslenmenin Kardiovasküler Etkileri

Hiperosmolar NaCl (tuz), şeker ve protein tek başına ya da beraber tüketildiğinde vücut ısısını yükseltir. Bu ısı artışı abdominal aortada hasara neden olur ve aterosklerotik plaklara yol açan izole yağ tabakasının birikmesine yol açar.(13)

Aşırı termogenesis mekanizması halen bilinmemektedir. Pratikte sadece yağ tüketilmesi aminoasit, glikoz ve NaCl gibi termojenik etki oluşturmadığı için tek başına ateroskleroz üzerine etkisi yoktur. Dünyanın neresinde yaşanıyor olursa olsun hiperosmolar beslenme alışkanlığı, hem obezlerde hem de zayıflarda ateroskleroz gelişme riskini artırmaktadır. Su tüketimi bu beslenme tarzının telafisi için önemlidir. Gıdanın osmolaritesi (glikoz, NaCl, aminoasit içeren) su ile beraber alındığında azalmaktadır. Bu da sonuç olarak ateroskleroz riskini azaltmaktadır(13).

B.2. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

B.2.1. Kalp Anatomisi

Kalp, mediasten içinde, önünde sternum ile sınırlandırılmış, üçte birlik kısmı sağda olmak üzere büyük bölümü soldadır ve uzun eksenini sağ omuzdan sol hipokondriuma doğru olacak şekilde yerleşmiştir. Yaklaşık ağırlığı kişiye özgü değişmekle birlikte, yaklaşık 200-450 gr arasında değişmektedir(14) .

Kalp, içte endokard denen ince bir koruyucu tek katlı hücrelerden oluşan zar tabakası ile kaplanmıştır. Dış kısmında ise perikard isimli çift katmanlı bir zar vardır. Bu zar ayrıca büyük damarların kök kısımlarını da kese gibi sarmaktadır (15). Perikardın iki yaprağının da önemli bir işlev ve yapısı vardır. Visserel perikard (iç katman) kalp kaslarına bağlı iken; paryetal perikard (dış yaprak) ise ligamentler ile çevre organlara bağlanarak kalbin konumunu ve pozisyonunu korumaktadır. Bu iki tabaka içinde sıvı mevcut olup, kalbin hareketini kolaylaştıran kayganlaştırıcı ve koruyucu etki yapmaktadırlar. Perikardın kanlanması internal torasik arterden dal alan perikardiyofrenik dallarla sağlanmaktadır(16). Miyokard tabakası, endokard ve perikard arasında yer almaktadır. Diğer tabakalara kıyasla daha kalındır. Düz ve iskelet kasları ile birlikte vücuttaki 3 kasçeşidinden biridir. Hızlı ve istemsiz olarak kasılıp gevşeyerek vücudun ihtiyacı olan dolaşimsal perfüzyonu sağlamaktadır. Bu hareketi hayati düzeyde önemli olup; bu kasılmanın sürekliliğini sağlayan şey ise kalbin kendisini uyarmaya yarayan pacemaker hücrelerinin varlığıdır.

Kalbin Arterleri: Kalbin beslenmesi, koroner arterler aracılığıyla yapılır. Aort kökünden çıkan iki koroner arter (sağ ve sol ana koroner arter) kalbin koroner sulkusunda ilerleyerek miyokarda uzanırlar. Sağ koroner arter (RCA), asendan aortanın ön kısmından çıkar ve kalbin sağ atriyumu ile sağ ventrikülünü besler. SA düğümü de RCA'nın dalları ile beslenir. AV düğümü besleyen arter de insanların %90'ında RCA'dan çıkmaktadır. RCA daha sonrasında, arkadan inen arter (PDA) ve marjinal arter olmak üzere küçük dallara ayrılır. PDA daha sonrasında interventriküler septumun 1/3 arka kısmının beslenmesinden sorumludur. Kalan kısmın kanlanması ise sol ana koroner arter (LMCA)'nın 2 büyük dalından biri olan sol ön inen damar (LAD)'den beslenir. LMCA'nın diğer büyük dalı olan circumflex (dönek)(Cx) arterdir. Bu dal LAD ile birlikte sol atriyum ve ventrikülü beslemekten sorumludur. Cx arter, sol atriyumun ve

ventrikülün arka lateral kısmı besler. LAD ise, aynı bölgenin ön kısmını beslemekten sorumludur. LAD'den çıkan Diagonal dalları ve Cx'ten çıkan Optus Marginal dalları lateral bölgeyi kanlandırır(17).

B.2.2. Kardiyovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve kan damarlarını etkileyen bir grup hastalıktır, bunlar; Koroner Arter hastalığı, Serebrovasküler Hastalık, Periferik Arteriyel Hastalık, Kalp Kapak Hastalıkları, Kardiyomyopatiler, Hipertansif Kalp Hastalığı, Kalp Yetmezliği, Kor Pulmonale, Kardiyak Aritmiler, İnflamatuvar Kalp Hastalıklarıdır. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) 2019 ölüm nedenleri verilerine göre ölümün nedenleri sıralandığında, vakaların %36.8'ini oluşturan dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer aldı. Bu grup içerisinde %39,1'inin iskemik kalp hastalığından, %22,2'sinin ise serebrovasküler hastalıktan ve %25.7'sinin Hipertansif hastalıklardan kaynaklandığı açıklanmıştır (18).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavi edilmesindeki gelişmelere rağmen, bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık görüleni ise Koroner Arter Hastalığı (KAH) olup yüksek ölümlülük (mortalite) ve sakatlanma (morbidite) ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığında, arter duvarında lipid birikimine verilen kronik inflamatuvar yanıtın sonucu olan ateroskleroz; sebep olan en önemli mekanizmadır.

B.2.3. Ateroskleroz ve Aterosklerozun Fizyopatolojisi

Ateroskleroz atar damarların (arter) duvarında yıllar içinde gelişen karmaşık bir patolojik süreçtir. Genellikle bebeklik çağlarında yağlı çizgilenmelerin oluşmasıyla başlar ve klinik bulgularını orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkarır.

Ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan itibaren her adımda kronik enflamasyonun (yangı) rol aldığı ve her bir risk faktörünün altta yatan yangısal süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(19).

B.2.3.1. Endotel Disfonksiyonu

Ateroskleroz patogenezinde tanımlanan erken olay endotel vazomotor disfonksiyonudur ve asıl olarak endotel kaynaklı nitrik oksit kaybına bağlıdır. Çünkü

endotel kaynaklı nitrik oksit güçlü bir antiaterojenik mediyatördür. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), intimaya sağlam endotel tabakasından girebilir. Endotel erozyonu; plazma lipoproteinlerine permeabilitenin (geçirgenlik) artmasına, lökositlerin adezyon (yapışma) kapasitesinin artmasına, protrombotik ve antitrombotik faktörlerin, vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında bölgesel dengesizliklere neden olur.

B.2.3.2. İnflamasyon

Ateroskleroz'un etyopatogenezinde inflamasyon (yangı) temel rol oynamaktadır. İntimal LDL, enzimli ve enzimsiz tepkimeler ile oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile okside olur. Oksidasyon, proinflamatuvar lipidlerin oluşmasına neden olur. Bu lipidler adhezyon molekülü olan damar hücresi adezyon molekülü-1'in (VCAM-1) endotelde ekspresyonunu uyarır. VCAM-1, monosit ve T-lenfositler için bir reseptördür(20). VCAM-1'in bağlanması, monositlerin ve T-lenfositlerin lipid birikim bölgelerinde endotelial yüzeye yapışmasına sebep olur ve monositler makrofajlara dönüşür. Makrofaj, okside lipoproteinleri içine alarak kolesterolü biriktirir ve aterosklerozun prototip hücresi olan lipid dolu köpük hücrelerine dönüşür. Makrofajlardan salınan Lipoprotein-ilişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), plak inflamasyonunu idame ettiren ve kalp krizi veya inmede %40-400 oranında plazma seviyesi artan bir mediyatördür (21). Okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilerden oluşan yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Fibröz plak, yağlı çizgilerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif doku birikimi ile oluşmaktadır.

B.2.3.3. Lipid Metabolizma Bozukluğu

Yüksek non-HDL ve düşük HDL düzeyleri ateroskleroz için ciddi bir risk taşımaktadır. Okside LDL, monositler için kemotaktik etki gösterir. Monositler dokuya yerleşip makrofaj halini alır. Okside LDL makrofajların hareketsiz hale gelmesine neden olur. Hareketsiz hale gelen makrofajlar zamanla intimada çoğalmaya başlarlar. Bu makrofajlar Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), Interlökin-1 (IL-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve metalloproteinaz gibi inflamatuvar ve prokoagulan faktörler salgılamaya başlarlar. Bu bölgede üretilen metalloproteinazlar bağ dokusunun yıkımdan sorumlu tutulmaktadır. TNF-alfa ve IL-1 ise monosit adezyonunu artırır. Ek

olarak düz kas hücreleri de mediadan intimaya göç ederler ve intimada birikip çoğalmaya başlarlar.

Okside olmuş LDL düz kas hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterir ve endotelden adezyon moleküllerinin (ICAM-1 ve VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve T-lenfositlerin endotele yapışmasını kolaylaştırır. Bireylerin plazmasında aterojenik kolesterol yüksekliği devam ettiği müddetçe monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi sürer. Sonuç olarak damar lümeninde makroskobik yağlı çizgilenmeler oluşur. Yağlı çizgiler, aterom plaklarının öncülleridir. HDL, LDL'nin aksine antiaterojenik özellikler içeren lipoproteindir. Endotel fonksiyonunun devamını sağlar ve tromboza karşı koruyucudur.

B.2.3.4. Düz Kas Çoğalması ve Ekstrasellüler Matriks Sentezi

Damar düz kasının çoğalması ve hücre dışı matriks üretimi, en erken lezyon olan yağlı çizgiyi olgun ateroma dönüştürür. İntimal düz kas hücreleri media tabakasından veya dolaşımdaki kök hücrelerden köken alabilir. Düz kas hücreleri, intima tabakasından bulduklarında media tabakasındakinden farklı davranır. Bölünerek çoğalırlar ve intima katmanının kalınlaşmasına neden olurlar. Biriken düz kas hücreleri, aterosklerotik plağı sabitleyen ekstrasellüler matriksi üretir ancak intimayı kalınlaştırır. Aterosklerotik plaklardaki uyarılmış inflamatuvar hücreler, düz kas hücrelerinde apoptoza (programlı gücre ölümü) ve sonucunda matriks yıkımına neden olur. İnflamatuvar durumlar sonuç olarak anstabil plak gelişimine neden olabilir.

Ateroskleroz'un Major Değişebilir Risk Faktörleri
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Tütün kullanımı
- İnflamasyon
- Obezite

Tablo 2

Ateroskleroz'un Major Yapısal Risk Faktörleri
- Genetik Anomaliler - Aile Öyküsü - İlerleyen Yaş - Erkek Cinsiyet
Tablo 3

Ateroskleroz'un Ek Risk Faktörleri
- Homosistinemi - Metabolik Sendrom - Kronik Böbrek Yetmezliği - Yüksek Lipoprotein (a) düzeyi - Yüksek Prokoagülan Düzeyleri - Sedanter Yaşam - Hırslı ve Stresli Yaşam
Tablo 4

Ateroskleroza bağlı oluşan bazı hastalıklar: Akut/Kronik Bağırsak İskemisi, Akut Kritik Bacak İskemisi, Ani Kardiyak Ölüm, Akut Koroner Sendrom, Kronik Koroner Sendrom, Aralıklı (intemittan) Klaudikasyon, İskemik Ensefalopati

B.2.3.5. Akut Plak Değişikliği

Plak erozyonu, rüptürü veya diseksiyonu trombus oluşumunu tetiklemesiyle damar lümeninde daralma veya tıkanmaya neden olur. Damarın suladığı bölgede doku iskemisi veya enfarktın aneden olabilir. Plak değişikliği üç kategoriye ayrılır:

- Rüptür/fissür oluşum; yüksek derecede trombojenik plak içeriğinin kan ile temasını sağlar.

- Erozyon/Ülserasyon; trombojenik subendotelyal bazal membranın kan ile temas etmesine sebep olur.

- Aterom içine kanama; aterosklerotik plağın hacmini artırır.

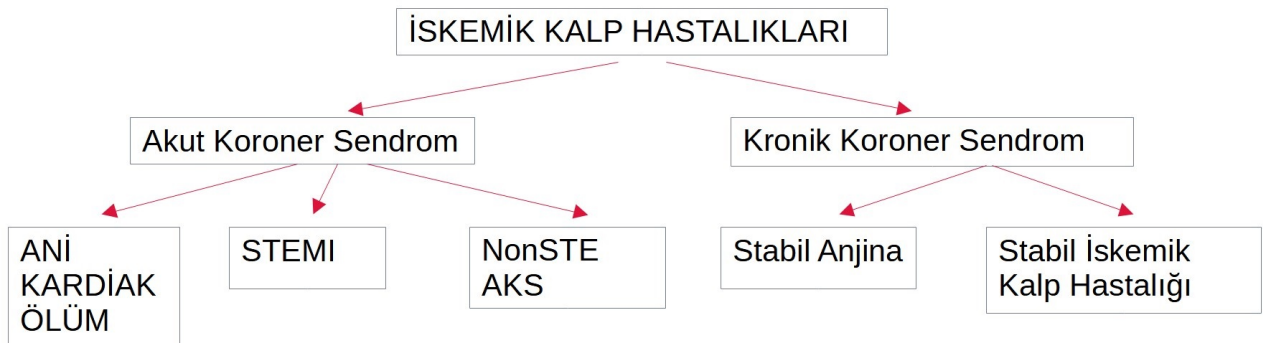
Akut plak değişikliklerine sekonder olarak ateroembolizm de gelişebilir.

B.2.2. İSKEMİK KALP HASTALIKLARI

Kardiak miyositler, metabolizmaları için gereken enerjinin neredeyse tamamını oksidatif fosforilasyon ile elde ederler. Kalbin fonksiyonunu yerine getirebilmesi koroner arterlerden kesintisiz şekilde oksijenize kan ve besin gelmesine sıkıca bağlıdır. İskemik Kalp Hastalığı, miyokart iskemisi nedeniyle meydana gelen 'birbiriyle yakından ilişkili' çeşitli sendromları kapsayan bir deyimdir.

İskemik Kalp Hastalığı vakalarının %90'ından fazlasında, aterosklerotik arteriel hastalık nedeniyle koroner arterlerden kalp kasına ulaşan kan miktarının azalması sorumludur.

İskemik Kalp hastalığında, ortaya çıkan semptom ve bulgular ateroskleroza bağlı olarak gelişen bölgesel kan akım farklılıklarının bir sonucudur(22). Aterosklerotik koroner arter hastalığı, iskemik kalp problemleri içinde kronik koroner sendrom ve akut koroner sendrom olmak üzere iki genel sınıfa ayrılmaktadır.



Şekil 1: İskemik Kalp Hastalıkları Sınıflandırması

B.2.2.1. KRONİK KORONER SENDROM

Ateroskleroza bağlı gelişen, erken ve geç semptomları olabilen iskemik bir durumdur. Acil tıbbi tedavi ihtiyacı olabilen akut koroner sendroma yol açabilen kronik bir hastalıktır. Hastalığın kronik fazını içeren iki formu vardır:

- Stabil Anjina
- Stabil İskemik Kalp Hastalığı

B.2.2.1.1 Stabil Angina Pectoris

Anjina pectoris terimi miyokart iskemisine bağlı semptomları tanımlamak için kullanılır. Bu ağrını olası nedeni iskemi sonrası açığa çıkan ve afferent duyu sinirlerini uyaran adenosin, bradikinin ve diğer moleküllerdir. Anjinanın sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklikler olmadan haftalarca aynı karakterde meydana gelmesi durumunda bu tablo "stabil anjina = kararlı anjina" olarak isimlendirilir. Özellikle miyokardiyal oksijen tüketiminin arttığı durumlarda ortaya çıkar. Çevresel ve emosyonel faktörlere bağlı olarak stabil anjinada da bazen semptom karakterinde değişiklik olabilir.

Anjina vakaların çoğunda egzersiz gibi miyokardın oksijen tüketimini artıran etkenlerle uyarılır ve istirahatle geçer. Emosyonel durum da ağrıya neden olabilir. İstirahatte ağrı oluştuğunda koroner arter tonusu değişiklikleri, aritmiler veya kararsız anjina söz konusu olabilir.

Ağrı çoğu kez retrosternal bölgede başlayıp her iki hemitoraksa, özellikle sol kol olmak üzere her iki kola, çeneye ve sırtta, bazen göğüs, epigastrium, sırt veya kolda başlayıp göğüs ortasına yayılabilir. Anjina genellikle ağrı, ezilme, bazen baskı hissi, boğulma, tıkanma şeklinde tanımlanır. Şiddeti değişik olabilir. Egzersizle oluşan ağrı istirahatle 1-3 dakikada geçer. Ağır egzersiz

sonrası veya stresle oluşmuşsa daha uzun sürebilir.

Bazen semptomların ayırıcı tanısı gerekir. Gastroözofajiyal reflü, özofagus spazmı, peptik ülser, safra taşı, kas-iskelet sistemi hastalıkları, anksiyete ile ilgili spesifik olmayan göğüs ağrıları ayırıcı tanıda ilk akla gelecek kalp dışı ağrı nedenleridir(23).

B.2.2.1.2. Stabil İskemik Kalp Hastalığı

Stabil İskemik kalp hastalığı ya da iskemik kardiyomyopati yıllar içinde iskemik miyokart hasarına bağlı olarak kalbi zayıflatan bir durumdur. Miyokardiyal iskemi, vakaların çok büyük bir bölümünde koroner arter aterosklerozu nedeniyle; vazospazm, vaskülit ve embolizm, bu iskemiye daha seyrek yol açar. Stabil iskemik kalp hastalığı yaşlı erişkinlerde konjestif kalp yetmezliğinin önemli bir sebebidir. Hastaların çoğu geçmişte miyokart infarktüsü geçirmiştir. Vakaların bazılarında tıkaçıcı koroner arter hastalığı, beraberinde açıkça infarktüs olmadan yaygın miyokart işlev bozukluğuna sebep olabilir.

Bozulmuş sol ventrikül işlevi, Kronik koroner sendromlu hastalarda uç organ hasarının ilk kardiyovasküler kötü sonuçlarından biridir. Kronik iskemi veya geçirilmiş miyokart infarktüsü yüzünden ilk bozulan sol ventrikül fonksiyonu diastolik fonksiyondur. Sistolik fonksiyon bozukluğu, diastolik fonksiyon bozukluğunu takip eder. Sistolik kalp yetmezliği, Miyokardın %20'den fazlasının hasar gördüğü durumlarda çok olasıdır. Miyosit kaybı ve kayıp alanın fibrozis ile doldurulması remodelling (tekrar şekillenme) sürecini başlatır. Remodelling süreci; kasılma performansında, kardiak atımda ve atım hacminde olumsuz değişimlere neden olur. Remodelling süreci ile sol ventrikül dilatasyonu nedeniyle papiller kas yer değiştirmesi, mitral yaprakçık (leaflet) hareket kısıtlanması ve anüler dilatasyon sonucu mitral yetmezlik ortaya çıkabilir.

İskemik nedenli Kalp yetersizliği sonucu artan sol ventrikül diyastol sonu basıncı, sol atriuma (geriye) yansır. Artan Sol atrium basıncı, sol atriumda dilatasyona ve nedbe (skar/fibrozis) oluşumuna yol açar. Sol atriumda nedbe dokusu oluşumu ile kalp yetersizlikli hastalarda en sık artımı olan Atrial Fibrilasyon gelişme riski artmış olur. Miyokart İnfarktüsü sonucu miyosit kaybı olan nedbeli ventrikül alanlarında farklı elektriksel iletim özelliğine sahip odaklar Ventrikül aritmilerinin en olası nedenidir. Ventrikül aritmileri kalp yetersizlikli hastalarda en sık ölüm nedenidir.

Atrial Fibrilasyonlu hastalar veya yapısal kalp hastalığının edinilmiş türlerine (Sol ventrikül anevrizması veya sol ventrikül apex akinezisi) sahip hastalar tromboemboli için yüksek risk altındadır.

B.2.2.1.3.Kronik Koroner Sendromların Tanısı

Kronik koroner sendromlu hastalarda çoğunlukla normal olsa da EKG tanı için değerli bilgiler verebilir. T dalga değişiklikleri, patolojik Q dalgası varlığı, QRS süresinin uzaması, bozulmuş P-R ilişkisi, R dalga progresyon kaybı, fragmente QRS, aritmiler ve p dalga morfolojisi aterosklerotik hastalık için özgül olmayan bilgiler verir.

Binlerce hastayı içeren çeşitli bilimsel çalışmalar EKG Treadmill (koşu bandı) testinin tanısal kullanılabilirliğini doğrulamıştır. CASS çalışmasına dahil edilmiş aterosklerotik koroner hastalıklı bireylerin verilerine göre, standart bruce protokolünün birinci evresini tamamlayamama, testten 4 yıl sonra belirgin artmış mortalite ile ilişkilidir(24). Egzersiz ile indüklenen ST segment depresyonu, egzersiz sırasında indüklenen anjinal semptom, stres testinde zayıf işlevsel kapasite ve egzersize anormal kan basıncı yanıtı varlığının kardiyovasküler hastalığa erken mortalite (ölümlülük) ile ilişkilendirilmiştir(25). Başlangıçtaki EKG anormallikleri ve kardiyovasküler olmayan sebeplerden dolayı egzersiz kısıtlılıkları yorumlamada hataya neden olabilir. Bu testte iskeminin anatomik dağılımı, genişliği ve şiddetine dair bilgi veremez.

İstirahat ve Stres Ekokardiyografisi, Kronik koroner sendromlu hastalarda kullanışlıdır. İstirahat ekokardiyografisi, sol ventrikülün diyastolik ve sistolik işlevlerini ortaya koymada kullanışlıdır. Stres ekokardiyografisi, iskemik koroner arter hastalığının tanısında stres ekg testinden daha hassas ve daha özgüldür. Stabil Anjina ve Stabil iskemik kalp hastalığında, stres esnasında bir ya da daha çok segmentte sistolik duvar kalınlaşmasında azalma, sistolik duvar hareketinde azalma ve iskemik olmayan bölgede sistolde kompensatuvar hiperkinezi varlığı kardiyovasküler olay riskinin arttığı anlamına gelmektedir(26).

Miyokart Perfüzyon Görüntülemesi, tipik olarak nicel ve görsel değerlendirmeler ile beraber tek foton Bilgisayarlı Tomografiyi içerir. EKG tetiklemesi ile beraber kullanıldığında sol ventrikülün global ve bölgesel fonksiyonu analiz edilebilir. Stres EKG ile iskemi şüphesi oluşan hastada normal stres miyokard perfüzyonu tespit edilmesi hastada iyi prognoz göstergesi olduğu gibi hastaları gereksiz girişimsel işlemlerden kurtarır(27). Miyokart perfüzyon görüntülmesi, revaskülarizasyon tedavisine uygun yüksek riskli kronik koroner sendromlu hastaları belirlemede faydalıdır(28). Koroner BT

Anjiyografi, Aterosklerotik Koroner arter hastalığının işlevsel önemini belirleyemiyorsa veya tanısız değilse, Miyokard iskemisi için fonksiyonel görüntüleme önerilir (23).

Koroner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi, koroner arterlerin anatomik değerlendirmesini gerçekleştirir. Girişimsel anjiyografideki lümenografiye ek olarak damar duvarının değerlendirmesini mümkün kılar. Yüksek uzaysal çözünürlüğü ve negatif öngördürücü değeri sayesinde düşük test öncesi hastalık olasılığı (pre-test probability) olan bireylerde Aterosklerotik koroner arter hastalığını dışlamakta faydalıdır. Koroner BT Anjiyografi, ek olarak doğumsal koroner arter anormalliklerinin varlığının ve büyük damarların anatomisinin gösterilmesi için uygundur. Özellikle çok dedektörlü bilgisayarlı tomografide, koroner arterlerde gözlenen kalsifikasyonun yerleşmiş ateroskleroz ilişkili olduğu gösterilmiştir(29).

Girişimsel Selektif Koroner Anjiyografi, koroner arter lümenini daraltan kronik koroner sendromların kesin tanısını koydurur. Girişimsel olmayan testlerde yüksek risli olan hastalarda veya antianjinal ilaçlara rağmen anjinası devam eden hastalarda girişimsel koroner anjiyografi gereklidir. Kronik Koroner sendrom düşündürülen ancak tanısız belirtileri bulunmayan bireylerde, icra ettikleri mesleklerinden dolayı kendileri ve diğer insanlar için tehlike oluşturuyorsa girişimsel anjiyografi uygun olabilir. Miyokard iskemisi için non-invaziv fonksiyonel görüntüleme, koroner BT Anjiyografi veya klinik değerlendirme ile tıkaçıcı aterosklerotik koroner hastalığın dışlanamadığı semptomatik hastalarda Koroner arteriel hastalığı teşhis etmek için ilk test olarak önerilir(23). Koroner arter vazospazmından şüphelenilip provakasyon testinin gerekli olduğu hastalarda koroner anjiyografi yapılabilir. Göğüs ağrıları mutlak bir tanı konmasını isteyen ancak koroner arter hastalığı için riski düşük olan hastaları koroner anjiyografi yapılması sakıncalıdır(30).

B.2.2.1.4.Kronik Koroner Sendromların Tedavisi

Kronik Koroner Sendromların yönetiminde hedefe odaklı tedavide amaç

1- Ölüm ve Miyokart enfarktüslerinin önlenmesi

2- Miyokart iskemisinin belirti ve bulgularını kontrol altına almaktır.

Cerrahi, perkütan veya tıbbi (medikal) tedaviye başlama kararı hastaların, bireysel klinik ve anjiyografik özellikleri bağlamında oluşturulur.

B.2.2.1.4.1. Medikal (Tıbbi) Tedaviler

- 1- Antitrombositler Tedavi: Asetil-Salisilik Asit, Klopidoğrel, Tikagrelor, Prasugrel
- 2- Antikoagölan Tedavi: Vitamin K Antagonistleri
- 3- Lipit Düşürücü Tedavi: Statinler, Kolesterol Absorbsiyon İnhibitörü, PCSK-9 İnhibitörleri
- 4- Beta-Adrenerjik Reseptör Antagonistleri
- 5- Kalsiyum Kanal Blokörleri: Non-Dihidropiridinler ve Dihidropiridinler
- 6- Anjiotensin Sistem İnhibitörleri: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensinojen reseptör Blokörleri
- 7- Antianjinal İlaçlar: Organik Nitrat Donörleri, Piperazin Türevleri (Trimetazidin, ranolazin), Nikorandil ve İvabradin

B.2.2.1.4.2. Revaskülarizasyon Tedavileri

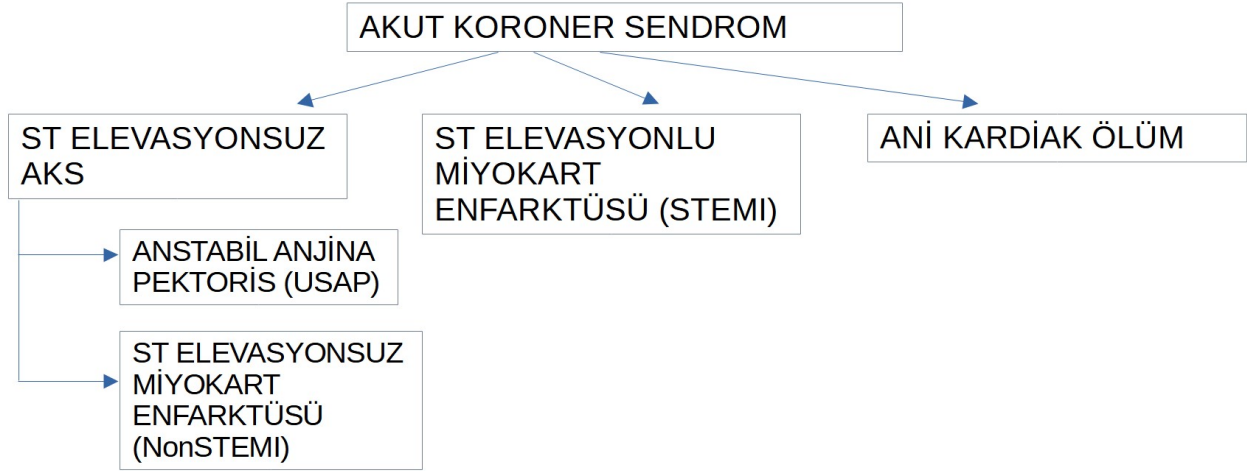
- 1- Perkütan Koroner Girişim (PKG)
- 2- Koroner Arter By-Pass Greftleme (CABG)

B.2.2.1.4.3. Diğer Tedaviler

Spinal Kord Uyarımı, Güçlendirilmiş Harici (Vücut dışı) Kontrpulsasyon...

B.2.2.2. AKUT KORONER SENDROM (KAS)

Akut koroner sendrom (ACS, AKS), koroner arterlerdeki kan akışının azalmasına bağlı miyokardın bir kısmının düzgün çalışmaması veya ölmesi ile sonuçlanan genelde anjinanın eşlik ettiği bir sendromdur. Akut iskemi genellikle - ama her zaman değil - aterosklerotik plak yırtılması, fissürü (yarığı), erozyonu ile veya ek olarak koroner içi tromboz kombinasyonu ile ortaya çıkar. Akut Koroner Sendrom klasik tanımlamaya göre; ST Segment Elevasyonu Miyokart Enfarktüsü, ST Segment Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü, Anstabil Anjina Pektoris ve Ani Kardiyak Ölüm olarak dörde ayrılır. Tıbbi alanda tanı ve tedaviye yönelik çalışmalar arttıkça sınıflamalar değişebilir. Obstrüktif Koroner Hastalığı olmadan meydana gelen Miyokart Enfarktüsü tanımını da hayatımıza girmiştir.



Şekil 2: Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması

B.2.2.2.1. ST Segment Elevasyonu Olmayan AKS

Kararsız (Anstabil) Anjina Pectoris (USAP), genellikle aterosklerotik koroner arter hastalığı zemininde trombozdan kaynaklanan azalmış miyokardiyal perfüzyona ikincil olarak gelişir. Ancak USAP vakalarında, bozulmuş aterosklerotik plağın üstünde oluşan tıkaçıcı olmayan trombüs miyokardiyal nekrozun herhangi bir biyokimyasal belirtecini yükseltmez. ST Elevasyonsuz Miyokart İnfarktüsünde (NonSTEMI) miyokardiyal hasar da olduğundan kardiyak biyobelirteçler yükselir. Trombüs koroner kan akımını kısıtlayıcıdır ancak çoğunlukla epikardiyal koroner arter lümenini tam oklüde etmez. Anstabil anjina ve NonSTEMI, benzer semptomları ve patolojileri gösteren ancak farklı ciddiyet gösteren çok yakından ilişkili klinik durumlar olarak sınıflandırılabilirler. Her iki durumu karşılayan terim olarak ST Segment Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendrom (NonSTE-AKS) terimi oluşturulmuştur.

Anstabil Anjina nesnel bilgi eksikliğinden dolayı, çok dikkatli alınan anamnez ile tanı konabilir ve bu yüzden en öznel (subjektif) AKS tanısıdır.

Tipik göğüs ağrısı; aralıklı (çoğunlukla birkaç dakika) veya kalıcı olabilen, sol kola, her iki kola, sağ kola, boyuna veya çeneye yayılan retrosternal ağrı, basınç veya ağırlık hissi ("anjina") ile karakterizedir.

AKS'li hastalar akut dispne, hazımsızlık, ajitasyon, senkop, bilişsel durumun değişmesi, olağan dışı ağrı lokalizasyonu ve yoğun halsizlik gibi atipik semptomlarla prezente olabilir.

B.2.2.2.1.1. Angina sınıflaması

Kanada Kalp Derneği (CCS) sınıflamasına göre angina aşağıdaki şekilde derecelendirilir.

Sınıf I: Yürüyüş,merdiven çıkma gibi günlük fiziksel etkinlikler anginaya neden olmaz. Ağır etkinliklerde angina ortaya çıkar.

Sınıf II: Günlük etkinliklerde hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüyüş veya merdiven çıkma, yokuş çıkma, yemek sonrası, rüzgar veya soğukta yürüme veya yokuş çıkma, emosyonel durumlarda veya sadece uykudan uyandıktan sonraki birkaç saat içindeki günlük etkinliklerde ağrı oluşmaktadır. Normal hızda veya normal koşullarda 200 metreden fazla yürüyüş veya bir kattan daha fazla merdiven semptomsuz çıkılabilmektedir.

Sınıf III: Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma vardır. Normal hızda ve normal koşullarda 100-200 metre yürüyüş ve bir kat merdiven çıkışta semptom oluşmaktadır.

Sınıf IV: En ufak fizik etkinlikte, bazen istirahatte de semptom ortaya çıkabilmektedir.

USAP; istirahat anjinası, yeni başlayan ciddi efor anjinası veya var olan anjinasının sıklığının, ciddiyetinin ve süresinin artması olarak kendini gösterebilir. NonSTEMI; tipik olarak öncekilere göre daha uzamış ve yoğunlaşmış istirahat semptomları ile ortaya çıkar.

B.2.2.2.1.2. Miyokardiyal İskemi Şüphesi Oluşturan Şikayetlerin Obstrüktif Koroner Arter Hastalığına Atfedilebilirlik Düzeyleri

Yüksek Olasılıklı

- Bilinen Koroner Arteriel Hastalık (özellikle geçirilmiş PKG)
- Önceki anjinal yakınmalara benzeyen tekrarlayan anjina
- Ağrı sırasında hemodinamik ve elektrokardiyografik değişiklikleri

- ≥1mm ST segment elevasyonu veya depresyonu
- Çoklu Prekordiyal derivasyonda belirgin simetrik T dalga inversiyonu
- Yükselen ve sonra düşen tarzda normalden yüksek kardiyak enzim paterni

Orta Olasılıklı

- Önceden tipik anjina olmadan yeni tipik anjina gelişmesi
- Diabetik olmayıp iki veya daha fazla risk faktörü olanlarda ya da diabetiklerde atipik anjinal yakınmalar

- Erkek cinsiyet
- 70 yaşından yaşlı hastalarda
- Ekstrakardiyak vasküler hastalık
- 0,5-1 mm ST depresyonu veya ≥1mm T dalga inversiyonu
- Yükselici tarzda olmayan troponin düzey yüksekliği

Düşük olasılıklı

- Palpasyonla oluşan göğüste rahatsızlık hissiyatı
- <1 mm'den az T dalga inversiyonu veya düzleşmesi
- Normal EKG

Bulantı, nefes darlığı ve terleme göğüs ağrısında eşlik edebilir. Yaşlı veya diyabetik hastalarda bu semptomlar göğüs ağrısı olmadan miyokardiyal iskeminin tek göstergesi olabilir.

B.2.2.2.1.3. NonSTEMI Tanısı

AKS açısından anlamlı semptom gösteren hastalar hızlı klinik değerlendirmeyi, uygun karar almayı ve yakın monitörizasyonu gerektirir. Anamnez ile hastanın anjinasının miyokardiyal iskemi ihtimali değerlendirilmeli ve ilk 10 dakika içinde EKG çekilip yorumlanmalıdır. STEMI hastaları bu aşamada tanı alır. Seri ekg ve kardiyak biyomarker takipleri ile NonSTEMI hastaları tanı alır.

Akut miyokart enfarktüsü şüphesi olan hastalarda, alınan kan sonuçlarında kardiyak troponin değerinin 99. persantilin üzerinde çıkması sonrası aşağıdakilerden en

az biri ve/veya kardiyak troponin değerlerinde artış ve/veya düşüşün saptanması:

- Akut miyokardiyal iskeminin semptomları;
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri;
- Patolojik Q dalgalarının gelişimi;
- İskemik etioloji ile uyumlu yeni canlı miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntüleme kanıtı;

ile NonSTEMI tanısı konur(31).

B.2.2.2.1.4. USAP Tanısı

USAP hastalarının doğru tanı alması tanının subjektifliğinden dolayı görece zordur. Günümüzde kullanılmakta olan yüksek duyarlıklı troponin kitleri sayesinde USAP tanıları eskiye göre azalmıştır. Seri EKG takiplerinde ST-T değişiklikleri, Ekokardiyografi'de duvar hareket kusuru tanı koydurabilir. Miyokart Perfüzyon görüntüleme özellikle göğüs ağrısı olduğu esnada çekiliyorsa tanı konma ihtimali yüksektir. Koroner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi, yüksek sensitivite ile düşük orta riskli hastalarda negatif prediktör değeri yüksektir. Stres ekokardiyografi, stres perfüzyon görüntülemesi ve günümüzde önemi azalmış olan treadmill stresi altında EKG pek çok hastada tanı koydurma ya da tanıyı dışlama konusunda faydalıdır. USAP tanısı konan ya da tanının dışlanamadığı hastalarda İnvaziv Koroner Anjiyografi en kesin tanı ve dışlama aracıdır ancak Riskleri unutulmamalıdır. İnvaziv Koroner Anjiyografi sırasında İnvasküler Ultrasonografi (IVUS) ve Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR), tanının doğruluk ihtimalini artıran yöntemlerdir.

B.2.2.2.2. Ani Kardiyak Ölüm

Kanda kardiyak biyobelirteçlerin saptanması, MI tanısını koymak için esastır. Ancak hastalar, yeni iskemik EKG değişiklikleri veya ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere tipik bir miyokardiyal iskemi/enfarktüs klinik belirtileri sergileyebilir ve kardiyak biyobelirteç tayini için kan alınması mümkün olmadan önce ölebilir; veya hastalar, semptomların başlamasından hemen sonra, biyobelirteç değerlerinde bir yükselme meydana gelmeden önce hayatını kaybedebilir. Bu tür hastalar, akut miyokardiyal iskemik olay şüphesi yüksek olduğunda, miyokart enfarktüsüne dair kardiyak biyobelirteç kanıtı eksik olsa bile AKS olarak tanımlanır. Kesin tanısı koroner arterlerde otopside taze ve yeni trombüs görülmesi ile konur. Ani kardiyak ölüm insidansını ele alan

orijinal araştırmalar seyrek, ancak bir çalışma yıllık insidansın 10/100 000 kişi-yılıının altında olduğunu ve tüm MI türleri arasında %3-4 sıklıkta olduğunu göstermiştir(32).

B.2.2.2.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü (STEMI)

Kardiyovasküler hastalıklar tüm toplumlarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Toplumların beklenen ortalama ömürleri göz önüne alındığında yaşam yılı ve çalışma yılı kaybının fazlalığı ürkütücüdür. STEMI hastalarında hızlı başlanması gereken tedavi süreci karmaşık ve zorlayıcıdır. Hastane ncesi bakım, acil servis, kardiyak kateter laboratuvarı ve koroner yoğun bakım birimi basamaklarının eşgüdüm içerisinde çalışmaları önemlidir.

Akut Miyokart İnfarktının klasik belirtisi prekordiyal ya da retrosternal rahatsızlık hissidir. Çoğunlukla baskı, ezilme, yanma ya da sızlama duyusu olarak belirtilir. Rahatsızlık hissinin vcttaki yeri değişmez. Göğüs n duvarında başlayan ağrı; boyun, sırt ya da kollara sıklıkla yayılır. Rahatsızlık birkaç dakika içinde pik düzeye ulaşıp nefes darlığı, yaygın güçsüzlük, ölüm korkusu ile vagal uyarı sonucu oluşan soğuk terleme ve bulantının eşlik ettiği görülebilir. Bazı hastalar (zellikle yaşlılar) senkop, açıklanamayan bulantı-kusma, akut konfüzyon, ajitasyon ya da palpitation ile prezente olabilir. 75 yaş üstü hastalarda ve kadınlarda belirtiler atipik olma eğilimindedir. Ağrısız miyokart infarktı; daha sıklıkla yaşlılar, kadınlara, diyabetikler ya da post-operatif hastalarda görülür.

B.2.2.2.3.1. STEMI Tanısı

Hastalar inspeksiyonda anksiyeteli ve huzursuz görünür. Taşipne, taşikardi, akciğerde raller ve üçüncü kalp sesi duyulması Sol ventrikül disfonksiyonu düşündürür. İnspiryum sırasında juguler dolgunluk sağ ventrikül enfarktı durumunda görülebilir. Sol ventrikülün ileri işlev bozukluğunda hipotansiyon, soğuk terleme, solukluk, cilt soğukluğu, oligüri ve mental değişiklik kardiyogenik şoka işaret eder.

STEMI hastalarının oğunluğuunda EKG kesin tanıyı koydurur. Miyokardın ilgili bölgesini gören derivasyonlarda ST segment elevasyonu ve karşı bölgesini gören resiprok derivasyonlarda ST segment okmesi tanıyı koydurur. DII, DIII, aVF derivasyonları sol ventrikülde inferior bölgeyi; DI, aVL, V5 ve V6 derivasyonları lateral bgeyi; V1-V3 derivasyonları anteroseptal bgeyi; V1-V6 derivasyonları anterior bgeyi

görür. Rutin olarak kullanılmayan V7-V9 sol ventrikülde posterior bölgeyi; V3R, V4R, V5R, V6R Sağ ventrikülü görür.

Göğüs ağrısı ile beraber yeni başlangıçlı sol dal bloğu (LBBB), STEMI tanısı koydurur. Sol dal bloğu zemininde STEMI tanısı koyulması zordur. Sol dal bloğu zemininde Akut Miyokart İnfarktüsü tanısı için Sgarbossa kriterleri geliştirilmiştir. Sağ dal bloğu (RBBB) V1-V3 derivasyonlarında ST elevasyonunun tanınmasını zorlaştırır ancak elevasyonu gizlemez.

Uygun klinik bağlamda, ST segment yükselmesinin (J noktasında ölçülen) aşağıdaki durumlarda devam eden koroner arter akut oklüzyonunu düşündürdüğü kabul edilir: 40 yaşından küçük erkeklerde en az iki bitişik derivasyonda ST segment yükselmesi $\geq 2,5$ mm olan , > 40 yaşındaki erkeklerde en az iki bitişik derivasyonda ≥ 2 mm veya V2–V3 derivasyonlarında kadınlarda $\geq 1,5$ mm ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 1 mm [sol ventrikül (SV) hipertrofisi veya sol dal bloğu LBBB yokluğunda)(33). İnferior MI hastalarında, eşlik eden sağ ventrikül (RV) enfarktüsünü tanımlamak için ST segmenti yükselmesini görebilen sağ prekordiyal leadlerin (V3R ve V4R) kaydedilmesi önerilir. Benzer şekilde, V1-V3 leadlerinde ST segmenti depresyonu, özellikle terminal T dalgası pozitif olduğunda (ST segment yükselmesi eşdeğeri) miyokardiyal iskemiye düşündürür ve V7-V9 leadlerinde kaydedilen eşlik eden ST segmenti yükselmesi $\geq 0,5$ mm ile teyit edilmesi, posterior MI'yi tanımlamanın bir yolu olarak düşünölmelidir(34).

EKG ile tanı konamayan ve göğüs ağrısı devam eden hastalarda, ekokardiyografi ile yeni gelişen bölgesel duvar hareket kusuru Akut Miyokart Enfarktüs tanısını koydurur.

Aortik diseksiyon, Sistemik arteriel emboli, Hipertansif kriz, Kokain kullanımı ve Arterit ST segment elevasyonu ve iskeminin eşlik ettiği durumlar olup STEMI ayırıcı tanısında düşünölmelidir. Erken repolarizasyon, Sol ventrikül hipertrofisi, sol dal bloğu hiperkalemi ve Brugada sendromu ST elevasyonu varlığı nedeniyle STEMI ayırıcı tanısında unutulmamalıdır. Aort diseksiyonu, Myoperikardit, Plörit, Pulmoner emboli, Kostokondrit ve gastrointestinal hastalıklar göğüs ağrısı yaptıklarından STEMI ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalıdır.

Kardiyak biyomarkırlar, EKG çekilemeyen ya da yorumlanamayan durumlarda Akut miyokart İnfarktüs tanısı koydurur. Biyomarkırlar Ayırıcı tanı gerektiren durumlarda yol gösterir.

B.2.2.2.4. Miyokart Enfarktüsü Komplikasyonları

Mekanik Komplikasyonlar: Ventrikül septum rüptürü, Akut mitral yetmezlik ve papiller kas rüptürü, Ventrikül serbest duvar rüptürü, Ventrikül anevrizması, ventrikül psödoanevrizması, Sol ventrikül yetmezliği ve kardiyojenik şok, Sağ ventrikül yetmezliği, Dinamik LVOT (Sol ventrikül çıkım yolu) daralması

Aritmi Komplikasyonları: Akselere İdioventriküler ritm, Ventriküler Taşikardi ve Fibrilasyon, Atrial taşikardiler, Atrial fibrilasyon, Atrioventriküler blok, Ventriküler prematür depolarizasyonlar, Atrioventriküler nodal ritm, Asistoli ve Nabızsız elektriksel aktivite

Sol Ventrikül Mural Trombüsleri Nedenli Embolik Komplikasyonlar

İnflamatuvar Komplikasyonlar: Erken Perikardit ve Geç Perikardit (Dressler Sendromu)

B.2.2.2.5. AKS Tedavisi

B.2.2.2.5.1. Revaskülarizasyon Öncesi Tedavi

Akut Miyokart İnfarktüsü tanısı konan her hastaya - gerçek alerji(intolerans değil) olmadığı sürece - asetil salisilik asit (aspirin) en kısa zamanda verilmelidir. Aspirin Tromboxan-A2 yolağı üzerinden antiagregan etki gösterir. Yükleme dozu oral yoldan 150-300mg olup, oral yol mümkün olmadığında 75-250mg intravenöz yoldan yapılmalıdır. (35).

Akut Miyokart İnfarktüslü her hastaya - trombolitik uygulanmayacaksa - Pürinerjik reseptörlerin P2Y12 alt tipini inhibe eden ilaç başlanmalıdır. Trombolitik uygulanacak hastalarda tercih edilecek P2Y12 inhibitörü klopidogreldir. Trombolitik uygulanmayacak hastalarda ilk tercih potent P2Y12 inhibisyonu yapan Prasugrel ve tikagrelordur. Kangrelor İntravenöz uygulanan ve oral P2Y12 inhibitörü almamış hastalarda başlangıç tedavi olarak hızlı etkili olarak kullanılma avantajı olan P2Y12 inhibitörüdür. Oral alınan ilaçların kararlı durum konsantrasyonlarına erken ulaşması

için yükleme dozu ile başlanması gerekir. Yükleme dozu klopidogrel için 300-600mg tikagrelor için 180mg ve prasugrel için 60mg'dır.

Revaskülarizasyon tedavisine hazırlık aşamasında vazospastik anjinayı ekarte etmek ve hipertansiyonun tedavisi için nitrat donörleri kullanılabilir. Kullanmadan önce hastanın fosfodiesteraz inhibitörü kullanmamış olması gerekmektedir. Ayrıca sağ ventikül miyokart infarktüsü durumunda da nitrat donörleri kullanılamaz.

Revaskülarizasyon stratejisi olarak perkütan koroner girişim yapılacak her hastada antikoagülasyon gerekir. Rutin olarak antikoagülasyon için unfraksiyone heparin kullanımı Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2017 STEMI kılavuzunda önerilmektedir(35). Kullanılabilecek diğer antikoagülanlar düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoksaparin, bivaluridin'dir. Perkütan koroner girişim sırasında kullanılmamak koşulu ile fondaparinux da kullanılabilir. Önceden K vitamini antagonisti kullanıp INR düzeyi 2 ve üzerinde olan hastalarda heparin kullanımı önerilmez.

B.2.2.2.5.2. Revaskülarizasyon Sonrası Tedavi

Antiarritmik tedavilerin uzun dönem mortalite üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle bu ilaç grubu ihtiyaç olduğunda artmiye ve hastanın durumuna en uygun olan tedavi olarak kullanımı düşünülebilir.

İntraaortik balon pompası tedavisi, afterload'u azaltıp diastolik perfüzyonu artırdığından teorik faydası olabileceği düşünülmektedir. Ancak mortalite üzerine faydası olmadığından rutin kullanımı önerilmemektedir.

İntraaortik balon pompasının yetersiz kaldığı durumlarda inotropik destek kullanılması düşünülebilir. Miyokardiyal oksijen tüketimini artırmaları, taşikardi ve aritmi riskini artırmaları nedeniyle bu ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Kalsiyum kanal antagonistlerinin erken dönemde mortaliteyi artırdıkları bilinmektedir. Uzun dönemde mortaliteyi azaltmaları, anjinayı azaltmaları ve tansiyon regülasyonunu sağlamaları nedeniyle kullanımları önerilmektedir.

İkili antiagregan tedavinin genelde 1 yıl kullanılması gerekmektedir. Aspirin'in idame dozu 75-100mg günde 1 defa; Klopidogrel'in idame dozu 75mg günde 1 defa; Tikagrelor'un idame dozu 90mg günde 2 defa ve Prasugrel'in idame dozu 10mg günde 1 defadır. Her iki grup ilacın da mortaliteyi azalttığı bilinmektedir.

Miyokart İnfarktüsü sonrasında yüksek doz statin tedavisinin ölümlülüğü azalttığı gösterilmiştir. Miyokart İnfarktüsü geçirmiş hastalarda hiperlipidemi olup olmadığına bakılmadan LDL kolesterol düzeyinde %50'den fazla düşüş ve 55mg/dl'nin altı hedeflenmelidir.

Anjiotensin Dönüştürücü enzim inhibitörleri kontrendikasyon olmadığı sürece ilk 24 saat içinde başlanmalıdır. Mortaliteyi azaltmaları ve sol ventrikül fonksiyonunu korumaları sayesinde uzun dönemde de kullanılması gerekmektedir.

Beta blokörler, taşikardiyi azaltmaları, ventriküler aritmi riskini azaltmaları, kısa ve uzun dönem mortaliteyi azaltmaları sayesinde kontrendikasyonu olmayan tüm hastalarda kullanılmaları gerekmektedir.

STEMI sonrası miyokardiyal sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlülüğü azaltmıştır. Bu nedenle kullanımı önerilmektedir.

B.2.2.2.5.3. Revaskülarizasyon/Reperfüzyon Tedavisi

B.2.2.2.5.3.1. Fibrinolitik Tedavi

ST Segment Elevasyonlu Akut Miyokart İnfarktüsü tanısı konmuş hastalarda amaç mümkün olduğunca erken risk altındaki miyokart dokusunun reperfüzyonunu sağlamaktır. Geçmişte perkütan koroner girişim (PKG) olanakları yok ya da kısıtlı iken yalnızca fibrinolitik tedavi yapılmaktaydı. Ancak günümüzde PKG'e kadar hastalarda reperfüzyonun sağlanması amaçlı kullanılmaktadır. En büyük mutlak fayda, yaşlılar da dahil olmak üzere en yüksek risk altındaki hastalarda ve semptomların başlamasından sonra 2 saat içinde tedavi başlandığında görülür. STEMI tanısından sonraki 120 dakika içinde primer PKG yapılamıyorsa ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa, semptom başlangıcından sonraki 12 saat içinde fibrinolitik tedavi önerilir(35). Fibrinolitik verildikten sonra hastaların durumlarına göre kurtarıcı PKG ya da kolaylaştırılmış PKG yapılmaktadır. Bu tedavi her ne kadar mortaliteyi azaltsa da en korkulan kanama komplikasyonu olan hemorajik inme binde 5 ila 7 arasında görülebilmektedir. NonSTE-AKS durumunda trombolitik tedavisi uygulanmaz.

Trombolitik Kesin Kontrendikasyonları

- Herhangi bir zamanda geçirilmiş hemorajik inme
- Son 6 ay içerisinde geçirilmiş iskemik inme
- Aktif kanama veya kanama diyatezi (menstrüsyon hariç)
- Aort diseksiyon şüphesi
- Bilinen intrakranial neoplazi
- Yapısal serebrovasküler lezyon
- Son 1 ay içerisinde gastrointestinal kanama
- Son 1 ay içerisinde geçirilmiş major cerrahi, major travma ve kafa

travması

- Son 24 saat içerisinde bası yapılamayacak bölgeye yapılmış olan invaziv

girişimler

Tablo 5

Trombolitik Göreceli Kontrendikasyonları

- Son 6 ay içerisinde geçici iskemik atak
- Oral antikoagülan tedavi (INR yükselişiyle risk artar)
- Gebelik ya da postpartum ilk hafta
- Dirençli hipertansiyon (sistolik>180mmHg ya da diastolik>110mmHg)
- İleri Karaciğer Yetmezliği
- Enfektif Endokardit
- Aktif peptik ülser
- Uzamış ya da travmatik resüsitasyon
- Demans

Tablo 6

B.2.2.2.5.3.2. Koroner Arter By-Pass Greftleme Cerrahi Tedavisi

Acil koroner arter baypas greft cerrahisi (CABG), infarkt ilişkili koroner arteri açılmış olan ancak PKG için uygun olmayan anatomiye sahip ve tehlikede olan veya

kardiyojenik şokta olan geniş bir miyokard alanı olan hastalarda düşünölmelidir. Koroner revaskölarizasyon gerektiren MI ile ilişkili mekanik komplikasyonları olan hastalarda onarım sırasında CABG önerilir. Başarısız PKG veya koroner oklüzyonu PKG'ye uygun olmayan STEMI hastalarında, bu ortamda cerrahi revaskölarizasyonun yararları belirsiz olduğundan acil CABG nadiren uygulanır. Reperfüzyon gecikmesi uzun olduğu için miyokardiyal kurtarmanın prognozu etkileme olasılığı düşüktür ve cerrahi riskler yüksektir (36).

B.2.2.2.5.3.3. Primer Perkötan Koroner Girişim (PKG) Tedavisi

Hastalarda doğruca PKG ile revaskölarizasyon yapılma kararı verilince mümkün olan en kısa zamanda kalp kateter laboratuvarına alınması ve anjiografinin yapılması gerekmektedir. Sorumlu (Kölprit) lezyon saptanır saptanmaz standart PKG teknikleri ile revaskölarizasyon sağlanmalıdır.

Birincil PKG sırasında tercih edilen teknik koroner stentlemedir. Tek başına balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında, çıplak metal stent (BMS) ile stentleme, daha düşük reinfarktüs riski vedah düşük tekrarlayan hedef damar revaskölarizasyonu ile ilişkilidir, ancak mortalite oranında bir azalma ile ilişkili değildir. Primer PKG'de, ilaç salınımlı stentler (DES), BMS'ye kıyasla yineleyici hedef damar revaskölarizasyonu riskini azaltır.

Yeni nesil DES, birinci nesil DES'e kıyasla, özellikle daha düşük stent trombozu ve tekrarlayan MI riskleri açısından üstün güvenlik ve korunmuş ve hatta geliştirilmiş etkinlik göstermiştir.

Koroner trombüs aspirasyon kateterlerinin kullanımının miyokardiyal blush ve ST segment rezölüsyonunu iyi yönde değiştirdiği ortaya çıkmıştır. Ancak serebral iskemik olayların sıklığının artması nedeniyle bu yöntemi rutin kullanılması önerilmemektedir(37). Yapılan çalışmalara ve yakın tarihli bir meta-analizin sonuçlarına dayanarak, rutin trombüs aspirasyonu önerilmemektedir, ancak bir kılavuz tel veya balon ile akım sağlandıktan sonra büyük rezidüel trombüs yükü olması durumunda, trombüs aspirasyonu düşünölebilir(38).

Tüm PKG İşlemlerinde Göz Önünde Bulundurulması Gerekenler

Klinik ve Anjiyografik risk faktörlerinin akılda tutulması

İşlem planı geliştirme ve sorunların öngörülmesi

-Cerrahi destek

-Giriş yeri

-Antiplatelet, antikoagülan ve trombolitik tedavi

-Tanıda yardımcı cihaz ve kateterler

-Terapötik dolaşım destek cihazları

-Kılavuz teller

-Cihaz(device)

-Damar giriş (puncture) yerinin kapatılması

-PKG sonrası hasta bakımı

Tablo 7

Perkütan koroner girişimin tek kesin kontrendikasyonu -prosedürel antikoagülasyon ve sonrasında ikili antiagregan kullanım ihtiyacı nedeniyle – belirgin aktif kanamanın varlığıdır.

PKG Komplikasyonları

Kontrast Aracılı Alerjik Reaksiyonlar

Kontrast madde nedenli alerjik reaksiyon durumlarında çok ciddi sorunlar olabilir. İyotlu kontrast madde alan hastaların %1-2'sinde anafloktoid reaksiyonlar oluşur. İyonik olmayan (non-iyonik) kontrast madde kullanımı ve işlem öncesinde kortikosteroid ile histaminik H1/H2 resptör blokajı ile ciddi reaksiyonların gelişim ihtimali minimal düzeye indirilebilir.

Kontrastla İndüklenen Nefropati

Bu nefropati türü hastaların %3 ila 7'sinde oluşmaktadır. Özellikle serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üzerinden ve diyabetik hastalarda risk 10 katına çıkar. Kontrast maddenin az kullanılması, Non-iyonik kontrast maddelerin tercih edilmesi, katerizasyondan önce ve sonra izotonik salin infüzyonu, işlemden 1 gün önce ve 1 gün sonra N-asetilsistein kullanımı ve bikarbonat infüzyonu kesin olmasa da nefropati gelişim ihtimalini azaltma potansiyeli taşımaktadır.

Vasküler Giriş Yeri Komplikasyonları

Bu komplikasyon türü hala koroner girişimlerin %5 ile en sık sorunudur. Hematom, psödoanevrizma, arteriovenöz fistül gelişimi, akut arteriyel oklüzyon ve enfeksiyonlar girişim bölgesi komplikasyonlarıdır. Gereksiz antikoagülasyondan kaçınılması, daha küçük sheath kullanımı, rutin venöz sheath kullanımından vazgeçilmesi ve uzun süren vakalarda ACT (Activated Coagulation Time= Aktive pıhtılaşma zamanı) monitörizasyonu sayesinde aşırı heparin kullanımından kaçınılması ile komplikasyonlar en aza indirilebilir.

Koroner Perforasyon

Ellis sınıflandırmasına göre tanımlanmaktadır. Çoğunlukla koroner girişim sırasında farkedilmektedir. Ancak vakaların %20'sinde işlemden saatler sonra görülebilir ve çoğunlukla uç rüptürü ya da küçük yan dal perforasyonu nedeni olur.

Tip-1: ekstretravazasyon olmadan ekstralüminal krater

Tip-2: kontrastın jet ekstretravazasyonu olmadan perikardiyal veya miyokardiyal boyanma olmasıdır Tip-3: Açık perforasyondan ekstretravazasyon olması

Tip-3 kaviteye dolum: anatomik boşluk, koroner sinüs vb yerlere perforasyon.

Tedavisi için ilk seçenek uzun süreli balon şişirme ve antikoagülasyonun geri döndürülmesidir. Bu hastalarda ekokardiyografi ile değerlendirme ve hemodinamik izlem elzemdir. Hemodinamik instabilite durumunda perikardiyosentez, kaplı (greft) stentler coiller veya cerrahi onarım gerekebilir.

Akut Yan Dal Tıkanması

Koroner stent yerleştirilmesi ya da yüksek basınçlı dilatasyon, yan dal kaybının en sık nedenidir. Yan dal kaybı, ana dal ve yan dalın her ikisinin hasta olması durumunda daha sık izlenir. Yan dal kaybını en aza indirmek için stentleme veya dilatasyon öncesinde ikinci kılavuz tel konumlandırılarak korunması düşünülebilir.

Stent Embolizasyonu

Fibrokalsifik ya da kıvrımlı damarda ilerletilirken veya lezyon geçilemediğinde stent geri çekilirken taşıyıcı sistemden sıyrılarak stentin embolizasyonu olabilir. Tedavi amaçlı; stent içinde az şişen balon, telleri dolama, snare ve forceps yöntemleri ile geri

alınabilir. Stentin geri alınamadığı durumlarda başka stent ile embolize olan stenti damar duvarına yapıştırma ya da risk yüksek olsa da cerrahi tedavi de düşünülebilir.

Stent Trombozu

Erken (<30 gün), geç (30 gün-1 yıl) ve çok geç (>1 yıl) olarak tanımlanmıştır. Stent Trombozu; prosedürel, hasta ve antiplatelet tedavi ilişkili faktörler yüzünden olabilir. Çok korkulan bir komplikasyon olup nadir görülür.

Ateroembolizm ve Tromboembolizm

Muhtemelen tüm girişimlerde değişken oranlarda ve boyutlarda oluşur. Çoğunlukla dejenere ven greftlerinde, AKS ile başvuran hastalarda ve aterektomi kullanılan vakalarda görülmektedir. Periprosedürel Miyokart İnfarktüsü, distal embolizasyon ve No-Reflow (akımsızlık) oluşumuna neden olabilir.

No-Reflow (Koroner Akımsızlık)

İlk olarak serebral arterlerde görülen No-reflow, koroner arterler için ilk olarak 1966'da Krug ve ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (39). Kloner ve çalışma ekibi 1973 yılında no-Reflow Fenomeni hayvan modelini köpekte oluşturmuşlardır(40). Bu çalışma modelinde koroner arterler 40 ve 90 dakika süre ile bağlanarak tıkanmış, sonrasında ise koroner akım serbest bırakılmıştır. Reperfüzyon sonrası hayvanlara intravenöz floresan madde enjekte edilerek koroner akım izlenmiştir. 40 dakika sonra serbest bırakıldığında koroner akımın ve miyokart floresan madde tutulumunun homojen olduğu izlenmişken 90 dakika sonra serbest bırakıldığında miyokardın endotele yakın yarısında floresan madde tutulumunun olmadığı izlenmiştir. No-reflow'dan etkilenen alanlardaki mikrovasküler yapı elektron mikroskopuyla incelendiğinde endotelde şişme, intralüminal endotelde protrüzyonlar, lümen içinde trombositler ve fibrin kümeleri gözlenmiştir.

No-reflow'u oluşturan temel 3 mekanizma iskemik hasarlanma, reperfüzyon hasarlanması ve distal embolizasyondur(41) . No-reflow'un gelişiminde bu mekanizmalar her bireyde farklı oranlarda etkilerini gösterirler. Bu nedenle kişisel yatkınlığın da dördüncü bir patofizyolojik mekanizma gibi olduğu düşünülmektedir. İlk olarak, iskemi endotel ve miyokard hücrelerinde hasara neden olmaktadır. Endotel hücreleri lümeneye doğru kıvrılmalar oluşturmakta, lümen içinde baloncuklar görülmekte

ve hücreler şişme olmaktadır (42). Bu şişme mikrovasküler düzeyde obstrüksiyona sebep olmaktadır.

Endotel hücrelerindeki nekroz, hücreler arasında mikro fissürler oluşturur. Bu fissürlerden sızan eritrositler arteriollere dışarıdan bası yapar(43). İskemi, adezyon moleküllerinin endotel membranındaki ifadesini artırır, fakat nitrik oksit sentezini ise azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Sonuç olarak, trombüs oluşumuna eğilimli bir ortam ve vazospazm meydana gelir. Obstrüksiyon ortamdaki oksijen ve besin düzeyini azaltarak enerji üretimini azaltır ve Na⁺/K⁺ATPaz pompasını bozar. Pompanın bozulması da nekroze olmamış kalp kas hücreleri içinde aşırı Ca⁺⁺ birikimine ve hücrelerde şişmeye neden olur. Mekanik veya farmakolojik revaskülarizasyon sonucu reperfüzyon ile ortama yeniden gelen kanın getirdiği oksijen iskemik ortamda tekrarlayan defalar indirgenerek serbest oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olmaktadır(44). Ayrıca obstrüksiyonun açılması ile bol miktarda gelen nötrofiller yangıya, plateletler de yeni trombozlara neden olmaktadır. Nötrofiller, serbest oksijen radikallerinin üretimini hızlandırırlar. Adezyon moleküllerinin ortamda artışı ile nötrofiller, endoteli geçerek damar lümeninden içeri alınıp hücrelerarası bölgeye ve kalp düz kas hücrelerine ulaşırlar(45). Damar dışına sızan eritrositlerle birlikte interstisyel kanamaya ve vasküler basıya neden olurlar. Ayrıca ortama yoğun olarak gelen plateletler ve nötrofiller kapiller dolaşımında mikro tıkaçlar oluştururlar. Lümen içinde oluşan trombüsten kopan parçalar arteriol distalinde ve kapillerlerde embolilere neden olurlar (46). Bu üç mekanizmaya ilave olarak artmış sempatik aktivasyon alfa adrenerjik reseptörler üzerinden koroner vazospazma neden olur.

İskemi süresi uzadıkça no-reflow riski ne yazık ki artmaktadır. Perkütan girişimlerin gelişmesi ve no-reflow'un anjiyografik olarak gözlenmesi nedeniyle no-reflow artık daha çok bilinmektedir. Akut miyokard infarktüsü sonrası no-reflow gelişen hastaların yaklaşık yarısında no-reflow'un geriye dönüşlü olduğu gösterilmiştir(47).

Pek çok farklı mekanizma ile meydana gelmesi yüzünden no-reflow'un etkin ve tek bir tedavisi henüz yoktur. Bu sebeple halen en etkin tedavi şekli no-reflow'un ortaya çıkmasının önlenmesidir. İlgili önlemlerin alınabilmesi için de no-reflow gelişimini artıran risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. No-reflow gelişimini arttıracı klinik (48) ve anjiyografik (49) risk faktörleri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

No-reflow Gelişimine Sebep Olabilen Klinik Risk Faktörleri

- Laboratuvar:

Nötrofil sayısı, ET-1 düzeyi, Tx A2 düzeyi, CRP düzeyi, Trombosit reaktivitesi

- Demografik Özellikler:

Erkek cinsiyet, ileri yaş, DM, böbrek yetersizliği, çoklu damar hastalığı

-Koroner Arter Hastalık Ciddiyeti:

İnfarkt büyüklüğü, düşük EF, Killip \geq 2, yüksek troponin

-Klinik:

Hiperglisemi, İnfarktüs öncesi anjina yokluğu, Uzun reperfüzyon süresi

ET-1: Endotelin-1, **Tx A2:** Tromboksan A2, **CRP:** C reaktif protein, **DM:** Diabetes

Mellitus **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu

Tablo 8

No-reflow Gelişimin Sebep Olabilen Anjiyografik Risk Faktörleri

-Anterior Miyokart İnfarktüsü/Sorumlu Lezyon LAD

-Sorumlu Lezyon RCA

-Koroner Referans Çap $>$ 4mm

-Trombüs uzunluğu $>$ 3 x referans damar çapı

-Oklüzyonun $>$ 5 mm proksimaline kadar uzanan trombüs

-Yüzen trombüs

-Obstrüksiyonun distalinde opak tutulumu

-PKG öncesi düşük TIMI akım derecesi/düşük MBG

LAD: Sol ön inen koroner arter, **RCA:** Sağ koroner arter, **PKG:** Perkütan koroner girişim, **MBG:** Miyokardiyal boyanma derecesi

Tablo 9

No-reflow'un varlığı girişimsel ve girişimsel olmayan pek çok yöntemle tespit edilebilmektedir. Farklı yöntemlerle yapılan farklı tanımlama metodları olduğu için kullanılan tanısal yöntemle bağlı olarak no-reflow'un Akut Miyokart İnfarktüsünde görülme sıklığı %2,3-39 arasında bildirilmiştir(50). İntrakoroner Doppler ile intrakoroner akım paterninin sistolik antegrad akımda azalma, sistolik retrograd akım veya diyastolik

akımın hızlı deselerasyonu şeklinde saptanması da no-reflow tanısı koydurur. Ancak sık kullanılan bir yöntem değildir.

Primer PKG'in ardından yoğun bakıma alınan hastaların 12 derivasyonlu yüzey EKG ile takibi no reflow tanısının kolaylıkla konulabildiği en ucuz tanı yöntemidir. PKG sonrasında ST segment yüksekliğindeki azalmanın %50'den, daha yaygın tanımlamada da %70'ten az oranda olması no-reflow olarak adlandırılabilir(51). Ancak Subakut döneme girmiş vakalarda yanıltıcı olabilir. Ayrıca TIMİ akım derecesi 3, MBG de 2 ila 3 olan hastaların üçte birinde EKG'de yeterli ST çözülmesi görülmemektedir. Aksine ST segment çözülmesi iyi olan hastaların bir kısmında da anjiyografik miyokard perfüzyonunun iyi olmadığı gözlenmektedir. Bu nedenle basit ve ucuz olmasına karşın güvenilirliği nispeten zayıf olan bir yöntemdir.

Miyokard Kontrast Ekokardiyografi yöntemi, intravenöz yoldan verilen ve küçük çapı sayesinde pulmoner kapillerlerden geçip sol dolaşıma katılabilen kontrast maddenin miyokart tutulumunu ekokardiyografide görülmesi prensibine dayanmaktadır (52). Primer PKG uygulanan hastalarda infarkt alanında kontrast maddenin homojen olarak tutulumunun izlenmesi ilgili bölgede perfüzyonun iyi olduğunu gösterir ve fonksiyonel düzelmeye öngördürücüsüdür.

Kardiyak magnetik rezonans (kardiyak MR) günümüzde no-reflow'un tanısında en duyarlı ve özgün tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Gadoliniumlu kontrast ajanın hızlı intravenöz enjeksiyonu sonrasında olan ilk geçi tekniğinde miyokarttaki ödemli bölge parlaklıkta artış

olarak izlenmektedir(53). Ancak, kardiyak MR görüntülemenin kullanımı dünyada halen yaygınlaşmamıştır.

Primer PKG sırasında balon anjiyoplasti sonrasında koroner akım kesildiği zaman akla getirilen ilk tanılarda birisi no-reflow'dur. Ancak tanıma uygun olarak epikardiyal koroner arterdeki açıklığın var olduğundan emin olmak ve akımın kaybolduğu bölgede diseksiyon, vazospazm ve trombüs bulunmadığından emin olmak gerekir. No-reflow varlığına karar verildiği durumlarda ilk olarak hastanın vücut ağırlığına ve klinik durumuna uygun dozlarda antikoagülasyonun ve antiplatelet tedavinin verildiğinin doğrulanması gerekmektedir.

1983'te TIMI (Miyokardiyal Enfarktüste Tromboliz) çalışma grubu (Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts), intravenöz (IV) streptokinazın etkinliğini değerlendirmek için randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışma yürütmeyi planladı. Faz 1, IV streptokinaz ve IV tPA (doku plazminojen aktivatörü) üzerinde çalıştı ve "ilaç infüzyonunun başlamasından 90 dakika sonra tamamen tıkalı koroner arterin rekanalizasyonunu" değerlendirdi. Bu çalışma için, koroner anjiyografide epikardiyal perfüzyonun tek tip ve tutarlı bir şekilde kaydedilmesini sağlamak için TIMI Koroner akım derecelemesi oluşturulmuştur. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım derecelemesi yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir(54). Derecelemeye göre;

TIMI-0 : Lezyon bölgesinin distaline akım yok (distal akım yok, perfüzyon yok)

TIMI-1: Kontrast madde obstrüksiyon distaline geçer ancak "takılır" ve sine-anjiyografik filme alma sekansı süresince obstrüksiyon distalindeki tüm koroner yatağı opaklaştırılmaz. (distal penetrasyon var perfüzyon yok)

TIMI-2: Kontrast madde obstrüksiyonun üzerinden geçer ve obstrüksiyon distalindeki koroner yatağı opaklaştırır. Kontrast maddenin lezyon distalindeki damara giriş hızı veya distal yataktan temizlenme hızı, lezyon proksimalindeki alanlara girişinden (hasta olmayan damar) veya bu alanlardan temizlenmesinden belirgin şekilde daha yavaştır. (kısmi perfüzyon)

TIMI-3: Obstrüksiyonun distalindeki yatağa antegrad akım, obstrüksiyon proksimalindeki yatağa antegrad akış kadar hızlı gerçekleşir ve kontrast maddenin distal yataktan temizlenmesi, aynı damar veya sağlam bir damar yatağından temizlenmesi kadar hızlıdır. (normal akım)

TIMI akım derecelemesi anjiyografik değerlendirilme olup subjektiftir. Final akımın görsel değerlendirmesindeki değişkenlik, kontrast ajanlar ve farklı görüntülemeler arasındaki akım verilerinin karşılaştırılmasını engellemektedir. Ayrıca, subjektif doğasına ek olarak, geleneksel akım derecelendirme sistemi kategoriktir ve şu anda koroner akımın sürekli bir anjiyografik belirteci yoktur. Koroner akımın değerlendirilmesini standardize etmek ve basit bir sürekli koroner akım indeksi geliştirmek için, kontrast maddenin ilk olarak standart distal koroner belirli noktalarına (TIMI kare sayısı) ulaşması için gereken sine kare sayısı, TIMI 4 çalışmasında

trombolizden sonra belirlenmiştir(55). Koroner akım indeksini sürekli nicel bir değişken olarak objektif olarak değerlendirmek için, kontrastın enfarktüsle ilişkili arterde standartlaştırılmış distal koroner işaret noktalarına (TIMI kare sayısı) ilk olarak ulaşması için gereken sine kare sayısı, SONY SME 3500 sine görüntüleyicisinde bir kare sayacıyla ölçülmüştür(56). Sayı, 30 kare/saniyelik bir sine filmi çekme hızına göre ifade edilmiştir. Çeşitli teknik ve fizyolojik değişkenler TIMI kare sayısını etkileyebilir. Enjeksiyon kuvveti, nitrat verilmiş olması, kontrast maddenin diastol başında verilmesi, kalp hızını yüksek olması ve atrial fibrilasyon varlığı TIMI kare sayısını etkileyebilir.

TIMI kare sayısını belirlemek amacıyla opak madde verildikten sonra koroner arterin ostiumu ile distaline kadarki olan seviyenin boyandığı süre içindeki sineanjiyografik karelerin sayısı toplanır. Koroner artere opak doluşunun başladığı ilk karenin tespiti için 3 kriterinin sağlanması gereklidir. Bunlar:

- 1-koroner arterin başlangıç noktasında tüm genişlik boyunca opak maddenin tam ya da tama yakın konsantrasyonda varlığı
- 2-opak maddenin koroner arterin başlangıç noktasındaki her iki kenara teması
- 3-opak maddenin öne doğru hareketidir

Son kare ise boyanın damar distalinde Gibson tarafından tarif edilmiş üç koroner arter için de ayrı ayrı belirlenmiş olan standart marker noktasına ilk ulaştığı an olarak belirlenir(57). Değerlendirmede ilk ve son kare arasındaki fark, kare sayısı olarak değerlendirilir. LAD'de proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve CX'in TKS anlamlı derecede yüksek saptanır(57). Bu nedenle diğer koroner arter ile birlikte standardize edilmesi için bir sabit ile düzeltilmesi gerekir. Gibson ve arkadaşları; LAD kare sayısını, CX ve RCA' dan elde edilen kare sayılarının ortalamasında bölmüş ve 1,7 sabit katsayısını bulmuştur(57).

MBG miyokard perfüzyonunu daha doğru olarak gösteren bir testtir ve no-reflow'u TIMI akım derecesine göre daha iyi gösterir. Miyokardiyal boyanma derecesi (MBG) aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

- 0: miyokard boyanma veya kontrast yoğunluğu yok;
- 1: minimal miyokard boyanması veya kontrast yoğunluğu;
- 2: orta derecede miyokardiyal boyanma veya kontrast yoğunluğu, ancak kontralateral

veya ipsilateral enfarktüsle ilişkili olmayan bir koroner arterin anjiyografisi sırasında elde edilenden daha az; ve

3: normal miyokardiyal boyanma veya kontrast yoğunluğu(58).

C. GEREÇ VE YÖNTEM

C.1. Çalışma Popülasyonu

Aralık 2019 ile Mart 2022 arasında primer PKG uygulanan STEMI'li toplam 1.452 hasta retrospektif olarak tarandı. Aşağıdaki faktörlerden bir veya daha fazlasına sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı: gebelik; trombolitik ilaçlarla tedavi edilmiş olmak; yakın zamanda bir kafa cerrahisi ve kafa travması geçirmiş olmak; serebrovasküler olay; aktif enfeksiyon(lar); Malignite; şiddetli elektrolit dengesizliği; Otoimmün hastalık; kalp yetmezliği; son dönem böbrek yetmezliği; ve acil koroner aort by-pass greftlemeye gitmiş olmak. Ayrıca başvurudan sonraki sekiz saat içinde BUN, plazma glukoz ve sodyum ölçümü yapılmayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterlerine göre yapılan değerlendirme sonucunda primer PKG ile epikardiyal arter açıklığı sağlanan toplam 1.294 hasta çalışmanın evrenini oluşturdu. Temel demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve anjiyografik veriler hastanenin elektronik veri tabanından elde edildi. Mevcut kılavuzlara göre, tüm hastalar standart tedavi ile tedavi edildi. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne göre yapıldı ve yerel etik kurul tarafından onaylandı (Onay numarası: 80576354-050-99/170). Retrospektif tasarım nedeniyle yazılı hasta onamı gerekmedi ve alınmadı.

C.2. Laboratuvar Analizi ve Transtorasik Ekokardiyografi

Tüm hastalarda BUN, plazma glukoz ve sodyum dahil olmak üzere kan örnekleri, başvurudan sonraki sekiz saat içinde ölçüldü ve Beckman Coulter LH 780 cihazı (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue, Galway, İrlanda) ile standart biyokimyasal teknikler kullanılarak analiz edildi. Plazma ozmolaritesi, plazma ozmolalitesinin doğrudan ölçümüne kıyasla $<1\text{mOsmol/L}$ ortalama farklar gösteren aşağıdaki denklem kullanılarak ölçüldü; $2 \times \text{sodyum} + 0,9 \text{ glikoz} + 0,93 \times \text{üre} \times 0,5$

Ek olarak, hastaları incelemek için bir Vivid 7 sistemi (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norveç) kullanılarak başvurudan sonraki 24 saat içinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ekokardiyografik değerlendirmesi yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanmasında Simpson yöntemi kullanıldı.

C.3. Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişim

Tüm hastalara standart 6-French Judkins tanısal kateterleri kullanılarak femoral veya radyal yaklaşımla koroner anjiyografi yapıldı. Kontrendikasyon yoksa tüm hastalara koroner anjiyografi öncesi 300 mg asetilsalisilik asit ve 600 mg klopidogrel yükleme dozu verildi. Koroner girişim sırasında aktive pıhtılaşma zamanının >250 saniye olması için standart intravenöz bolus anfraksiyone heparin (70-100 U/kg) gerekirse ek dozlarla verildi. Tüm işlemlerde iyonik olmayan, düşük osmolaliteli, kontrast madde kullanıldı. Tüm koroner anjiyogramlar kantitatif analiz için dijital ortama kaydedildi (Dicom-viewer; MedCom GmbH, Darmstadt, Almanya). Koroner anjiyografiden hemen sonra tüm hastalara ilaç salınımlı veya çıplak metal stent ile infarkt ilişkili artere stentleme yapıldı. Tirofiban kullanımı, kurumsal protokol uyarınca operatörün takdirine bırakılmıştır. Tüm klinik verilere kör olan iki deneyimli kardiyolog, müdahaleden önce ve sonra TIMI akış derecesini analiz etti(59). Anlaşmazlık durumunda, iki kardiyolog koroner anjiyogramları gözden geçirdi ve ortak bir anlaşmaya vardı. Miyokardiyal boyanma derecesi (MBG) yukarıda tanımlanmıştır.

Gibson'a göre trombüs yükü, 0. derece (trombüs yok) ile 5. derece (damar oklüzyonuna neden olan çok büyük bir trombüs) arasında beş derecede puanlandı (60). Derece 5 trombüs durumunda, kılavuz tel veya küçük bir balonla rekanalizasyondan sonra trombüs yükü 0. Dereceden 4. Dereceye yeniden sınıflandırıldı. Bu çalışmada, anjiyografik No-reflow, TIMI akım derecesi < 3 veya 3 iken MBG'nin 0 ila 1 olduğu akım olarak tanımlandı(61). Ayrıca tüm hastalar Killip sınıfı muayene bulgularına göre değerlendirildi.

C.4. Tanımlar

STEMI şu şekilde tanımlandı: (I) 40 yaşından küçük erkeklerde $\geq 2,5$ mm, 40 yaşından büyük erkeklerde ≥ 2 mm veya kadınlarda $\geq 1,5$ mm ST segment yükselmesi olan en az iki bitişik derivasyon. V2-V3 derivasyonları ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 1 mm (sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu yokluğunda); (II) istirahatte uzamış (> 30 dakika) tipik göğüs ağrısı; ve (III) miyokardiyal hasar için serum biyobelirteçlerinde bir artış (31). Hastanede yatış sırasında en az iki ayrı ölçümde anti-hipertansif tedavi görüyor olması, sistolik basıncın >140 mmHg ve/veya diastolik basıncın >90 mmHg olması hipertansiyon olarak kabul edildi(62). Diabetes mellitus, Amerikan Diyabet

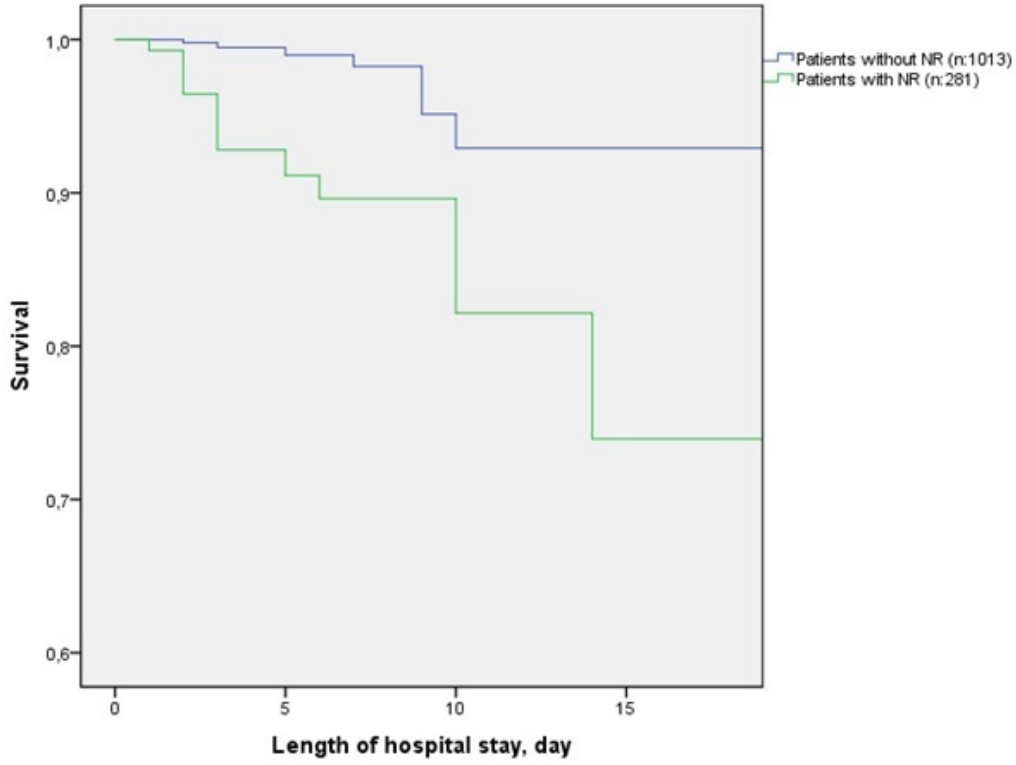
Derneği'nin kriterlerini karşılayan açıklık kan şekeri seviyelerinin takibi veya oral antidiyabetik veya insülin alınması olarak kabul edildi(63). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), Renal Hastalıklarda Diyetin Modifikasyonu çalışmasının denklemi kullanılarak hesaplanmıştır(64).

C.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizi gerçekleştirmek için Windows SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ve MedCalc deneme sürümü 16.8.4 kullanıldı. Verileri iletmek için ortalama \pm standart sapma veya medyan (25-75. yüzdalık dilim) değeri kullanıldı. Sürekli değişken analizi, varyans analizi (Kruskal Wallis) veya temel bir bağımsız t-testi (*Mann-Whitney U testi*) ile tamamlandı. Kategorik değişkenleri ilişkilendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Ek olarak, çalışmanın popülasyonu, plazma ozmolarite seviyelerine göre üç tertile ayrıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için ANOVA testi kullanıldı. Tablo 1 ve 2'de gösterilen ilgili tüm değişkenler, tek değişkenli bir analize dahil edildi. No-reflow'un bağımsız prediktörleri, adım adım geriye doğru koşullu lojistik regresyon analizi olan bir multivariate analizi kullanılarak bulundu. Plazma osmolaritesi ve bileşenleri (kan şekeri, BUN ve sodyum) arasındaki çoklu bağlantı (multicollinearity), Eigen değeri ve durum indeksi ile değerlendirildi. Plazma osmolaritesi ile kan şekeri (Eigen değeri: 0.100; kondisyon indeksi: 4.35) ve BUN seviyeleri (Eigen değeri: 0.060; kondisyon indeksi: 5.67) arasında çoklu bağlantı bulunmadı. Ancak, plazma osmolaritesi ile sodyum arasında çoklu bağlantı bulundu (Eigen değeri: < 0.001; durum indeksi: 65.9). Bu nedenle, çok değişkenli analize sodyum dahil edilmemiştir. Plazma osmolaritesi için çalışmanın etki büyüklüğü (Cohen's d) ve güç değeri ($1 - \beta$) G*Power yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Etki büyüklüğü ve güç değeri sırasıyla 0.76 ve 0.96 idi. No-reflow'u öngörmek için plazma osmolaritesinin en iyi cut-off seviyesini belirlemek amacıyla, Youden'in J istatistiği kullanılarak alıcı (receiver) operatör eğrisi özelliklerinin bir analizi yapıldı(65). Olaysız sağkalım eğrileri oluşturmak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve plazma osmolalitesi, log rank testi kullanılarak farklılaştırıldı. <0.05'lik iki kuyruklu bir p değerinin kayda değer sonucu kaydedildi.

D. BULGULAR

Çalışma popülasyonununun ortalama yaşı 56 ± 12 idi. Çalışmadaki toplam 241 hasta kadındı. Primer PKG'den sonra, çalışmada anjiyografik no-reflow gelişimi %21,7 (n = 281) olmuştur. No-reflow olan ve olmayan hastaların temel demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografik ve anjiyografik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. No-reflow'lu hastalar, No-reflow olmayanlara kıyasla daha yaşlıydı (p < 0.001). Diabetes mellitus ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken (her biri için p < 0.05), hipertansiyon sıklığı ve kadın cinsiyet benzer farklılıklar gösterdi (her biri için p > 0.05). No-reflow'lu hastalar, no-reflow olmayanlara kıyasla başvuru sırasında daha yüksek bir Killip sınıfına ve/veya kalp atış hızına sahipti (sırasıyla p < 0.001 ve p < 0.001). Laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular açısından, No-reflow olan hastalarda daha yüksek beyaz küre sayısı, plazma glukoz düzeyleri, BUN, sodyum, C-reaktif protein, pik kreatinin kinaz miyokard bandı, plazma osmolalitesi ve/veya pik troponin I'in yanı sıra daha düşük eGFR seviyeleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (her biri için p < 0.05) görüldü. Enfarktüsle ilişkili arter olarak sol ön inen arterin (LAD) sıklığı, kapı-balona kadar geçen süre, toplam iskemik süre, proksimal/ostial lezyon, hastalıklı damarların sayısı, kronik total oklüzyon varlığı, işlem öncesi TIMI akım < 3, yüksek derece trombüs yükü ve stent uzunluğu, No-reflow hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için p < 0.05). Ortalama plazma ozmolarite düzeyi no-reflow'lu hastalarda $300,6 \pm 9,4$ mOsmol/L iken, no-reflow olmayan hastalarda $292,8 \pm 10,5$ mOsmol/L idi (p < 0,001). Çalışmada STEMI'nin bir komplikasyonu olarak kardiyojenik şok insidansı %4,7 (n=61) idi. Hastaların %12,3'ünün (n = 159) primer PKG'den sonra kontrast kaynaklı akut böbrek hasarı geliştirdiğini gözlemledik. Bu hastaların %3,7'si (n = 6) hemodiyalize ihtiyaç duydu. Hastane içi süreç sırasında toplam 40 ölüm meydana geldi. Özellikle, no-reflow'lu hastalar, no-reflow olmayanlara göre daha yüksek bir hastane içi ölüm oranı gösterdi [hastaların %10,3'ü (n = 29) ve hastaların %1,1'i (n = 11), sırasıyla, p < 0,001]. Kaplan-Meier analizinde, no-reflow'lu hastalarda, no-reflow olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ölüm insidansı vardı [p (log-rank) < 0,001; **Şekil 3**].



Şekil 3: No-reflow olan ve olmayan hastalarda yatış süresi ve hayatta kalma

Çalışma popülasyonu, artan plazma ozmolarite tertil değerlerine göre üç gruba ayrıldı: plazma ozmolalitesi < 289 mOsmol/L olan hastalar, düşük tertil grubunu oluşturdu (n = 431); 289 mOsmol/L ile 298.9 mOsmol/L arasında plazma ozmolaritesine sahip hastalar ara tertil grubunu oluşturdu (n = 432); ve plazma ozmolaritesi > 298,9 mOsmol/L olan hastalar daha yüksek tertil grubunu oluşturdu (n = 431). Bu gruplar **Tablo 11**'de gösterilmektedir. **Tablo 10**'da bahsedilen değişkenlerin çoğunun, plazma ozmolaritesi daha yüksek olan hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Ek olarak, daha yüksek plazma ozmolaritesiyle anjiyografik no-reflow oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı (%1,6 - %29,4 - %34,1, p < 0,001). Ayrıca, yüksek plazma ozmolaritesine sahip hastalarda; kardiyojenik şok insidansı, kontrast kaynaklı akut böbrek hasarı ve hastane içi ölüm oranı, orta ve düşük plazma ozmolaritesine sahip hastalardan önemli ölçüde daha yüksekti.

Tüm hastalar,	NR (-),	NR (+),	P
n: 1294	n: 1013	n: 281	değeri

Yaş	56±12	55±12	59±13	<0.001
Kadın cinsiyet, n (%)	241 (18.6)	183 (18.1)	58 (20.6)	0.327
<i>Hastalık öyküsü/varlığı</i>				
Diabetes mellitus, n (%)	297 (23.0)	203 (20.0)	94 (33.5)	<0.001
Hipertansiyon, n (%)	514 (39.7)	393 (38.8)	121 (43.1)	0.196
Tütün kullanımı, n (%)	710 (54.9)	586 (57.8)	124 (44.1)	<0.001
<i>Giriş sırasında</i>				
Killip sınıfı >1, n (%)	201 (15.5)	111.0 (11.0)	90.0 (32.0)	<0.001
Sistolik kan basıncı, mm Hg	131±31	131±28	130±40	0.461
Kalp hızı, bpm	77±16	76±14	80±19	<0.001
<i>Laboratuvar bulguları</i>				
WBC, 10³/uL	12.3±3.7	11.9±3.3	13.9±4.4	<0.001
Hemoglobin, g/dL	13.8±1.7	13.8±1.7	13.8±1.8	0.976
Kan glukozu, g/dL	146.6±71.1	139.0±64.6	173.8±85.7	<0.001
BUN seviyesi, mg/dL	15.8±5.7	15.2±4.9	18.2±7.7	<0.001
Sodyum, mmol/L	139±4	139±4	141±4	<0.001
C-reaktif protein, mg/dL	8.0±3.4	7.5±3.2	12.0±4.7	<0.001
eGFR, mL/min	89.8±24.8	92.2±23.5	81.2±27.4	<0.001
Peak troponin I, ng/mL	76.2 (35-159)	60.9 (27-119.9)	178 (92.9-302.8)	<0.001
Peak CK-MB, U/L	167±93	136±83	342±208	<0.001
Plasma osmolaritesi, mOsmol/L	294.5±10.7	292.8±10.5	300.6±9.4	<0.001
<i>Anjiyografik çıktılar</i>				
LAD	642 (49.6)	481 (47.5)	161 (57.3)	

IRA, n (%)	Cx	179 (13.8)	138 (13.6)	41 (14.6)	0.001
	RCA	452 (34.9)	378 (37.3)	74 (26.3)	
	Others	21 (1.6)	16 (1.6)	5.0 (1.8)	
Sol ventriküler EF, %		47±8.5	48.8±7.8	40.6±8.0	<0.001
Kapı-balon zamanı, dk		31±9	30±9	32±7	<0.001
Total iskemik süre, dk		170±110	150±102	222±145	<0.001
Proksimal veya osteal lezyon, n (%)		675 (52.2)	463 (45.7)	212 (75.4)	<0.001
LMCA, n (%)		6 (0.5)	3 (0.3)	3 (1.1)	0.092
Kritik hastalıklı damar sayısı, n (%)	1	820 (63.4)	654 (64.6)	166 (59.1)	0.043
	2	368 (28.4)	286 (28.2)	82 (29.2)	
	3	106 (8.2)	73 (7.2)	33 (11.7)	
CTO varlığı, n (%)		52 (4.0)	28 (2.8)	24 (8.5)	<0.001
İşlem öncesi TIMI akım < 3, n (%)		1152 (89.0)	875 (86.4)	277 (98.6)	<0.001
Yüksek derece trombus yükü, n (%)		841 (65.0)	614 (60.6)	227 (80.8)	<0.001
Stent çapı, mm		3.11±0.36	3.10±0.33	3.16±0.43	0.118
Stent uzunluğu, mm		21.5±8.7	20.7±8.1	24.5±19.4	<0.001
<i>Hastane içi çıktılar</i>					
Kardiyojenik şok, n (%)		61 (4.7)	21 (2.1)	40 (14.2)	<0.001
Kİ-ABH, n (%)		159 (12.3)	100 (9.9)	59 (21.2)	<0.001
Hastane içi mortalite, n (%)		40 (3.1)	11 (1.1)	29 (10.3)	<0.001
Hastanede yatış süresi, gün		4±3	4±3	5±4	<0.001

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca ile, nominal değişkenler ise frekans ile belirtildi.

Tablo 10: Tüm hastaların temel demografik özellikleri, laboratuvar ve anjiyografik bulguları

Kısaltmalar:NR; no-reflow, CK-MB; Kreatin kinaz miyokardial band, eGFR; tahmini glomerüler filtrasyon oranı, LAD; Sol ön inen arter, Cx; circumfleks arter, RCA; Sağ koroner arter, EF; ejeksiyon fraksiyonu, LMCA; Sol ana koroner arter, CTO; Kronik total oklüzyon, IRA; infarkt ilişkili arter, TIMI; thrombolysis in myocardial infarction, KI-ABH; kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, dk: dakika

	289< PO, n: 431	289-298.9 PO, n:432	>298.9 PO, n: 431	P değeri
Yaş	55±12	56±12	57±12	0.065
Kadın cinsiyet, n (%)	77 (17.9)	71 (16.4)	93 (21.6)	0.135
<i>History</i>				
Diabetes mellitus, n (%)	48 (11.1)	76 (17.6)	173 (40.1)	<0.001
Hipertansiyon, n (%)	167 (38.7)	153 (35.4)	194 (45)	0.014
Tütün kullanımı, n (%)	244 (56.6)	241 (55.8)	225 (52.2)	0.385
<i>Giriş sırasında</i>				
Killip sınıfı >1, n (%)	52 (12.1)	60 (13.9)	89.0 (20.6)	0.001
Sistolik kan basıncı, mm Hg	131±27	130±29	132±36	0.608
Kalp hızı, bpm	77±15	77±15	78±17	0.279
<i>Laboratuvar bulguları</i>				
WBC,10³/uL	11.7±3.3	12.4±3.6	12.8±4	<0.001
Hemoglobin, g/dL	13.9±1.6	13.9±1.8	13.7±1.8	0.483
Kan glukozu, g/dL	116.2±29.2	133.6±47.0	190±95.7	<0.001
BUN seviyesi, mg/dL	14.9±4.9	15.6±5.4	17±6.6	<0.001
Sodyum, mmol/L	135±2	140±2	143±3	<0.001
C-reaktif protein, mg/dL	7.5 (2.8-14.3)	7.75 (3.2-14.4)	9.2 (4.5-16.7)	0.015
eGFR, mL/m	91.4±22.7	90.9±25.5	87.1±26	0.085
Peak troponin I, ng/mL	56.3 (25-131)	78 (35.9-165.3)	90 (45-189)	<0.001
Peak CK-MB, U/L	134(78-231)	178(98-308)	189(113-325)	<0.001

Plazma osmolarite, mOsmol/L		282.9±3.8	293.8±2.7	306.6±6.6	<0.001
<i>Anjiyografik çıktılar</i>					
IRA, n (%)	LAD	194 (45)	226 (52.3)	222 (51.5)	0.146
	Cx	72 (16.7)	60 (13.9)	47 (10.9)	
	RCA	157 (36.4)	139 (32.2)	156 (36.2)	
	Others	8 (1.9)	7 (1.6)	6.0 (1.4)	
Sol ventriküler EF, %		49±7.8	46.6±8.2	45.3±9.1	<0.001
Kapı-balon zamanı, dk		31±11	30±6	32±7	0.019
Total iskemik süre, dk		148(100-242)	173 (106-255)	180 (118-262)	0.015
Proximal veya osteal lezyon, n (%)		185 (42.9)	240 (55.6)	250 (58)	<0.001
LMCA, n (%)		2 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)	0.610
Kritik hastalıklı damar sayısı, n (%)	1	285 (66.1)	275 (63.7)	260 (60.3)	0.160
	2	117 (27.1)	122 (28.2)	129 (29.9)	
	3	29 (6.7)	35 (8.1)	42 (9.7)	
CTO varlığı, n (%)		10 (2.3)	17 (3.9)	25 (5.8)	0.030
İşlem öncesi TIMI akım<3, n (%)		378 (87.7)	380 (88)	394 (91.4)	0.150
Yüksek dereceli trombüs yükü, n (%)		268 (62.2)	285 (66)	288 (66.8)	0.320
Stent çapı, mm		3.11±0.34	3.10±0.35	3.12±0.37	0.650
Stent uzunluğu, mm		20.5±7.5	21.2±8.2	22.8±10.2	0.010
No-reflow, n (%)		7 (1.6)	127 (29.4)	147 (34.1)	<0.001
<i>Hastane içi çıktılar</i>					
Kardiyojenik şok, n (%)		7 (1.6)	21 (4.9)	33 (7.7)	<0.001
Kİ-ABH, n (%)		38 (8.8)	51 (11.9)	70 (16.4)	<0.001

Hastane içi mortalite, n (%)	2 (0.5)	14 (3.2)	24 (5.6)	<0.001
Hastanede yatış süresi, gün	4±3	4±3	4±3	<0.001

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca ile, nominal değişkenler ise frekans ile belirtildi.

Tablo 11: P değeri ile plazma osmolalite tertillerine göre Temel demografik özellikler, laboratuvar ve anjiyografik bulgular

Kısaltmalar:NR; no-reflow, CK-MB; Kreatin kinaz miyokardial band, eGFR; tahmini glomerüler filtrasyon oranı, LAD; Sol ön inen arter, Cx; circumfleks arter, RCA; Sağ koroner arter, EF; ejeksiyon fraksiyonu, LMCA; Sol ana koroner arter, CTO; Kronik total oklüzyon, IRA; infarkt ilişkili arter, TIMI; thrombolysis in myocardial infarction, Kİ-ABH; kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, dk: dakika

Farklı değişkenlerin no-reflow üzerindeki etkileri Tablo 3'te gösterildiği gibi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanılarak analiz edildi. Yaş, diabetes mellitus, sigara içme, Killip sınıfı > 1, kalp hızı, lökosit sayısı, eGFR, C-reaktif protein, kapıdan balona geçen süre, toplam iskemik süre, enfarktla ilişkili arter olarak sol ön inen arter, proksimal/osteal lezyonlar, TIMI akımı < 3, kronik total oklüzyon varlığı ve plazma ozmolaritesinin, tek değişkenli analizle no-reflow'un öngördürücüleri olduğu bulundu. Çok değişkenli analizlerde, yukarıda belirtilen parametreler için ayarlanmış bir model kullanılarak Killip sınıfı > 1 [Odds oranı (OR): 1,658, %95 Güven Aralığı (CI): 1,121-2,452, p = 0,011], beyaz küre sayısı (OR) : 1,054, %95 GA: 1,009-1,101, p = 0,018), eGFR (OR: 0,992, %95 GA: 0,986-0,999, p = 0,017), C-reaktif protein (OR: 1,020, %95 GA: 1,007- 1,032, p = 0,002), toplam iskemik süre (OR: 1,003, %95 GA: 1,002-1,004, p < 0,001),), işlem öncesi TIMI akım < 3 (OR:7,872, %95 GA: 2,742-22,604, p < 0.001), proksimal/osteal lezyon (OR: 2.012, %95 CI: 1.432-2.827, p < 0.001) ve plazma osmolaritesi (OR: 1.061, %95 CI: 1.045-1.076, p < 0.001) parametreleri anjiyografik no-reflow'un bağımsız belirteçleri olarak bulundu.

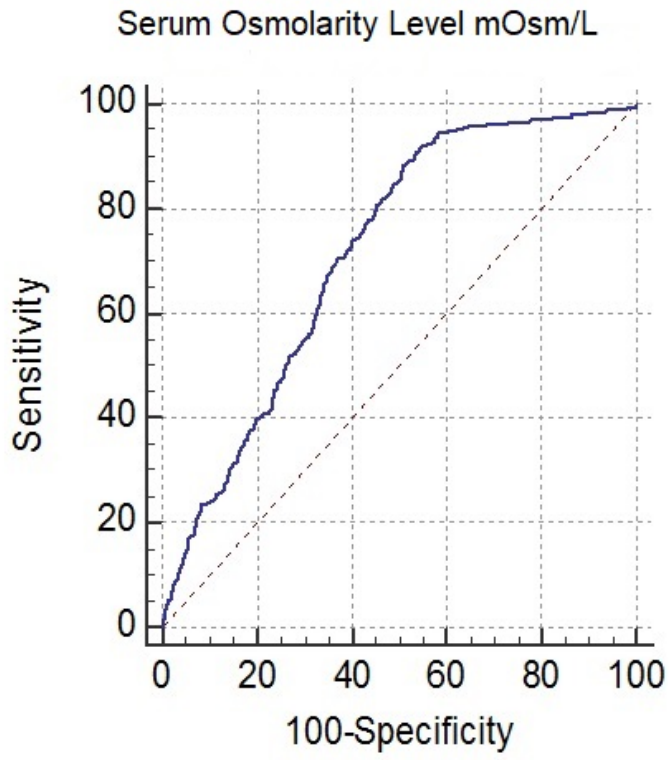
	Univariate analiz		Multivariate analiz	
	P değeri	OR (95% CI)	P değeri	OR (95% CI)
Yaş	<0.001	1.025(1.014-1037)	-	-
Diabetes mellitus	<0.001	2.006(1.498-2.685)	-	-
Tütün kullanımı	<0.001	0.576 (0.441-0.751)	-	-
Killip sınıfı >1	<0.001	3.829(2.784-5.267)	0.011	1.658(1.121-2.452)
Kalp hızı	<0.001	1.016(1.007-1.025)	-	-
WBC	<0.001	1.159(1.118–1.202)	0.018	1.054(1.009-1.101)
eGFR	<0.001	0.981(0.976-0.987)	0.017	0.992 (0.986-0.999)
C-reaktif protein	<0.001	1.047(1.035–1.059)	0.002	1.020(1.007-1.032)
Kapı-balon zamanı	0.004	1.026(1.008-1.045)	-	-
Total iskemik süre	<0.001	1.004(1.003–1.005)	<0.001	1.003(1.002-1.004)
IRA'in LAD olması	0.001	0.791(0.685-0.914)	-	-
İşlem öncesi TIMI akım<3	<0.001	10.92(4.005–29.78)	<0.001	7.872(2.742-22.604)
Proximal veya osteal lezyon	<0.001	3.650(2.708–4.919)	<0.001	2.012(1.432–2.827)
CTO varlığı	<0.001	3.285(1.872-5.764)	-	-
Plazma osmolarite	<0.001	1.090(1.073–1.108)	<0.001	1.061(1.045-1.076)

Klinik olarak ilgili tüm parametreler modele dahil edildi. OR; olasılık oranı; CI, güven aralığı

Tablo 12: No-reflow için tek değişkenli (univariate) analiz ve çok değişkenli (multivariate) model

Kısaltmalar: eGFR; tahmini glomerüler filtrasyon oranı, LAD; Sol ön inen arter, CTO; Kronik total occlusion, IRA; infarkt ilişkili arter, TIMI; thrombolysis in myocardial infarction,

Alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi analizinde, no-reflow oluşması için plazma ozmolaritesinin ROC eğrisi altındaki alan (AUC) değeri 0,713'tür (0,688-0,738, %95 GA, p = 0,015; Youden's J istatistiği: 0,3762; **Şekil 4**). ROC eğrisi analizi ile elde edilen plazma osmolaritesi için en iyi kesme değeri, %91,8 duyarlılık ve %45,8 özgüllük ile > 290,2 mOsmol/L idi.



Şekil 4: Serum Osmolaritesinin No-reflow'da duyarlılık ve özgüllüğü

E. TARTIŞMA

Çalışmamız, primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastaları arasında plazma ozmolalitesi ile yno-reflow arasındaki anlamlı ilişkiyi tanımlayan ilk çalışmadır. Basit ve kolay elde edilen bir laboratuvar parametresi olan plazma ozmolaritesi, primer PKG geçirmiş STEMI hastalarında no-reflow'un öngörülmesi için kullanılabilir.

Şu anda, primer PKG, enfarktla ilişkili arterde normal kan akışının yeniden sağlanması için STEMI hastaları için mevcut en iyi tedavi seçeneğidir. Ancak bazı hastalarda primer PKG'den sonra epikardiyal koroner arterler revaskularize olmasına rağmen miyokardiyal reperfüzyon sağlanmaz bu duruma no-reflow denir (66). Son birkaç dekada PKG tekniklerinde ve cihazlarında büyük bir gelişme olmasına rağmen, primer PKG'den sonra bildirilen no-reflow insidansı nispeten yaygın kalmaya devam etmektedir ve kullanılan anjiyografik kriterlere göre %2,3 gibi düşük bir seviyeden %39,9'a kadar değişebilmektedir(50). Bu önceki çalışmalara benzer şekilde, çalışma popülasyonumuzun %21,7'sinde yeniden akış yoktu. Önceki çalışmalarda, bazı klinik bulguların -Killip sınıfı ve gecikmiş reperfüzyon (toplam iskemi süresi) gibi- yanı sıra kardiyak olmayan laboratuvar parametreleri –beyaz kan hücresi sayısı, C reaktif protein vb.–, primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında no-reflow öngördürücüleri olarak gösterilmiştir(67)(68). Ayrıca, enfarktüsle ilişkili arter gibi proksimal/ostiyal lezyon, primer PKG'den önce TIMI akışı ve implante stent uzunluğu gibi bazı anjiyografik ve prosedürel özelliklerin, bağımsız olarak no-reflow gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(69)(68). Yukarıda belirtilen çalışmalara uyumlu olarak, bu değişkenlerin çalışmamızda da no-reflow'un bağımsız öngördürücüleri olduğu bulundu.

No-reflow, primer PKG'yi takiben STEMI hastalarında sık görülen bir komplikasyon olduğundan, günlük klinik uygulamada yönetimi hayati öneme sahiptir. Şimdiye kadar, STEMI hastalarında no-reflow insidansını azaltmak için profilaktik tedavi olarak bazı farmakolojik ve mekanik stratejiler kullanılmıştır. Örneğin, önceki bir çalışmada, intrakoroner adenosin tedavisi verilen hastaların, tedavi verilmeyen hastalara kıyasla daha düşük no-reflow görülme insidansına sahip olduğu gösterilmiştir(70). Kunichika ve arkadaşları, bir glikoprotein reseptör inhibitörü IIb/IIIa olan tirofibanın enfarktüs alanı ve no-reflow insidansını azaltabileceğini ortaya koydu(54). Miyokard Enfarktüsünde Akut Reperfüzyonu Artırmak İçin Detromboz (DEAR-MI) çalışmasında Silva-Orrego ve arkadaşları, primer PKG'den önce manuel

trombüs aspirasyonu kullanımının, standart pPCI'ye kıyasla daha düşük no-reflow riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir(71).

Daha önce, bazı deneysel çalışmalarda yüksek plazma glikoz seviyesinin koroner mikrovaskülatür üzerindeki etkileri araştırılmıştı(70)(72)(73). Bu çalışmaların sonuçları, plazma ozmolalitesinin ana bileşeni olan yüksek plazma glukozunun platelet bağımlı trombozun alevlenmesini arttırdığını, nitrik oksitin düzeyini etkileyerek vazokonstriksiyona neden olduğunu ve miyosit apoptozunu artırarak mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açtığını düşündürmektedir. Bu deneysel çalışmaların bulgularıyla ortak olarak, Iwakura ve arkadaşları, akut hipergliseminin, ilk kez akut miyokard enfarktüsü olan ardışık 146 hastada no-reflow'un bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu bildirmiştir(74). Ek olarak, Ishihara ve arkadaşları tarafından yürütülen bir retrospektif çalışma, büyük olasılıkla mikrovasküler işlev bozukluğuna bağlı olarak akut hiperglisemisi olan hastalarda yeniden akış olmaması sıklığının önemli ölçüde daha yaygın olduğunu ortaya koydu(75). Benzer şekilde, plazma ozmolalitesine de önemli bir katkıda bulunan BUN seviyesinin yüksekliği, endotel disfonksiyonuna, oksidatif strese ve pıhtılaşmanın artmasına, özellikle FVIII aktivitesini artırarak, yol açabilir(76). Şensoy ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yürütülen bir çalışmada, primer PKG ve manuel trombüs aspirasyonu uygulanan STEMI hastalarında renal disfonksiyonun no-reflow fenomeni ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(77). Araştırmacılar, böbrek yetmezliğinin hiperkögülabıl bir durumla ilişkili olduğunu, dolayısıyla daha fazla trombüs yüküne neden olduğunu ve bunun da PKG prosedürü sırasında daha fazla distal embolizasyona yol açacağını düşündüler.

Hipernatremiye bağlı yüksek osmolalitenin kardiyak etkileri önceki deneysel hayvan çalışmasında araştırılmıştır(78). Yazarlar, hipernatreminin, büyük olasılıkla sodyum-kalsiyum anti-portlarından hücre içi kalsiyum akımlarının tükenmesine bağlı olarak azalmış kardiyak kontraktileteye neden olabileceğini bulmuşlardır. Ek olarak, yüksek osmolalite seviyeleri kardiyak kontraktilitenin, sistemik kan basıncının ve koroner kan akımının azalmasına da neden olabilir. Yazarlar, bu etkilerin arkasındaki olası mekanizmaların gerçek hücre içi dehidrasyon, artan hücre içi viskozite ve çalışması bozulmuş kontraktıl elemanlar olduğunu tahmin emişlerdir. Hipernatremi ile azalmış kardiyak fonksiyon arasında gözlemlenen bu ilişkiler, yazarların subaraknoid kanamadan sonra kardiyak sonuçları ve mortaliteyi değerlendirmeyi amaçladıkları

prospektif bir kohort çalışmasıyla doğrulandı; hipernatremi ile sol ventrikül kasılma disfonksiyonu, yüksek serum kardiyak troponin I seviyeleri ve pulmoner ödem arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterdiler(79).

Plazma osmolaritesi sodyum, plazma glikozu ve BUN'dan oluşur ve insan vücudundaki hücre dışı ve hücre içi bölmeler arasındaki su dağılımının korunmasında önemli bir role sahiptir. Birkaç gözlemsel çalışma, plazma ozmolalitesinin ölçümünün, özellikle kritik hastalarda önemli bir değerlendirme ve karar verme laboratuvar aracı olduğunu bildirmiştir(80). Plazma ozmolalitesi ve osmolaritesinin öngörü değeri, kalp yetmezliği, akut koroner sendrom ve akut pulmoner emboli hastalarında da incelenmiştir(81)(82)(83)(84). Bu çalışmalar, başvuru sırasında daha yüksek plazma ozmolalitesinin, bu hastalar arasında hastane içi ve uzun vadeli yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında no-reflow'un öngörülmesi için plazma osmolaritesinin uygunluğu bilinmemektedir. Bu çalışma, çok değişkenli analizden sonra plazma osmolaritesinin STEMI hastalarında no-reflow gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışma olabilir. Ayrıca, plazma osmolaritesinin tertillerine göre no-reflow'un kademeli olarak arttığını gösterdik.

Mevcut araştırmada, altta yatan mekanizmayı yorumlarken bazı yönler dikkate alınmalıdır. İlk olarak, plazma osmolaritesinde bir yükselme, genellikle hiperglisemi ve BUN düzeylerinin yükselmesi gibi ana bileşenlerinin artışına bağlı olarak meydana gelir; bunların her ikisi de, no-reflow hastalarında risk faktörleri olarak ayrı ayrı rapor edilmiştir. İkincisi, plazma osmolaritesinin yüksekliği pıhtılaşma yollarının aktivasyonuna neden olabilir, mikrovasküler işlevi bozabilir ve plaket bağımlı trombozu ağırlaştırabilir, böylece daha sık no-reflow fenomenine neden olabilir. Son olarak, daha yüksek plazma osmolaritesi, bazı hastalarda altta yatan hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte, mevcut araştırma retrospektif bir kohort çalışması olduğundan ve altta yatan mekanizmalar belirsizliğini koruduğundan; bu bulgu, sonuçlarımızı doğrulamak için daha ileri prospektif ve büyük ölçekli çalışmalar gerektirir.

Çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak, gelecekte plazma osmolaritesini düzeltmeye yönelik tedavi çalışmalarının başlaması için ilham olabiliriz.

E.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Sonuçlarını yorumlamadan önce bu çalışmanın bazı sınırlılıklarına dikkat edilmelidir. Bu çalışma retrospektif bir tasarıma sahipti; ancak kohortumuz nispeten genişti ve ardışık hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastaları dahil edildiğinden, sonuçlarımız tüm akut koroner sendromlu hastalara genellenemez. Çok değişkenli bir analiz yapılmış olmasına rağmen, ölçülmemiş değişkenlerden çalışmanın nihai sonucunu etkileyebilecek olası bir artık kafa karıştırıcı varlığı vardır. Ek olarak, no-reflow yalnızca görsel olarak değerlendirildi ve koroner akış rezervi veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gibi daha spesifik ve hassas yöntemler uygulanmadı. Retrospektif tasarımı nedeniyle çalışmamızda plazma ozmolalitesinin doğrudan ölçümü mümkün değildi ve plazma osmolaritesi hesaplandı. Bu nedenle, optimal denklemin dikkatlice değerlendirilmesine rağmen bu durum, gerçek plazma ozmolalite değerlerinden küçük bir sapmaya neden olmuş olabilir. Plazma osmolaritesi ile ozmolalitesinin tamamen aynı olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte, sınırlı maliyet etkinliği nedeniyle çoğu ülkede plazma ozmolalitesinin doğrudan ölçümü rutin olarak yapılmamaktadır.

F. SONUÇ

Çalışmamız, primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastaları arasında no-reflow gelişimi için plazma ozmolaritesinin öngörü değerini gösteren ilk çalışmadır. Akut koroner sendrom ve akut koroner sendrom şüphesi ile acil servise gelen neredeyse her hastada sodyum, glukoz ve kan üre nitrojeni bakılmaktadır. Plazma osmolaritesinin günümüzün mobil uygulamalarının da desteği ile kolayca hesaplanabileceğini düşünmekteyiz.

G. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir potansiyel çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

G.1. Finansman

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması için hiçbir mali destek almamıştır.

H. KAYNAKLAR

1. Fazekas AS, Funk GC, Klobassa DS, R  ther H, Ziegler I, Zander R, et al. Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality. *Intensive Care Med.* 2013;39(2).
2. Erstad BL. Osmolality and osmolarity: Narrowing the terminology gap. Vol. 23, *Pharmacotherapy.* 2003.
3. Pursell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med.* 2001;38(6).
4. Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP. Pediatric critical care medicine. In: *Pediatric Critical Care Medicine.* 2014. p. 180.
5. EREN Z. Sodyum Dengesi Bozuklukları: Hiponatremi-Hipernatremi.
6. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: Back to the future. Vol. 22, *Journal of the American Society of Nephrology.* 2011.
7. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: A reappraisal. Vol. 86, *The American Journal of Medicine.* 1989.
8. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106(4).
9. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 1996;124(2).
10. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1493–9.
11. Shamsuddin AKM, Yanagimoto S, Kuwahara T, Zhang Y, Nomura C, Kondo N. Changes in the index of sweat ion concentration with increasing sweat during passive heat stress in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94(3).
12. Gault MH, Dixon ME, Doyle M, Cohen WM. Hyponatremia, azotemia, and dehydration due to high-protein tube feeding. *Ann Intern Med.* 1968;68(4).
13. Mathur R. Role of diabetes, hypertension, and cigarette smoking on atherosclerosis. *J Cardiovasc Dis Res.* 2010;1(2).

14. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. Vol. 205, Journal of Anatomy. 2004.
15. Spencer JH, Anderson SE, Iuzzo PA. Human coronary venous anatomy: Implications for interventions. J Cardiovasc Transl Res. 2013;6(2).
16. Rehman I, Rehman A. Anatomy, Thorax, Pericardium. StatPearls. 2018.
17. Tuma F, Ogobuiro I. Anatomy, Thorax, Heart Coronary Arteries. StatPearls. 2020.
18. Turkish Statistical Institute. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019 [Internet]. 2020. p. 1–6. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
19. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective. Vol. 58, Angiology. 2007.
20. Cybulsky MI, Gimbrone Jr MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science (80-). 1991;251(4995):788–91.
21. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines. Am J Cardiol. 2008;101(12 SUPPL.).
22. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: A report from the American heart association. Vol. 121, Circulation. 2010.
23. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Vol. 41, European Heart Journal. 2020.
24. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1984;3(3).
25. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, et al.

Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1993;118(9).

26. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(1).

27. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999;100(10).

28. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10).

29. Fyyaz S, Hudson J, Olabintan O, Katsigris A, David S, Plein S, et al. Computed tomography coronary angiography: Diagnostic yield and downstream testing. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2020;20(1).

30. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 2014;130(19).

31. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3).

32. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N, et al. Incidence, Frequency, and Clinical Characteristics of Type 3 Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Am J Med.* 2017;130(7).

33. 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). *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Jan 7;39(2):119–77. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

34. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: Sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(6).

35. Borja Ibanez, Stefan James ESDG. 2017 st segment elvation MI. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Jun 1;39(21):1991. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx637>

36. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9).

37. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 31;369(17):1587–97. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789>

38. 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).

39. Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res*. 1966;19(1).

40. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54(6).

41. Durante A, Camici PG. Novel insights into an “old” phenomenon: The no reflow. Vol. 187, *International Journal of Cardiology*. 2015.

42. Trantum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet JWT, Krieger WJ, D’Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circ Res*. 1981;49(2).

43. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of

myocardial ischemia and reperfusion. Vol. 101, Basic Research in Cardiology. 2006.

44. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, DuBose CM, Lai EK, Roberts R, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(12).

45. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: Experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J*. 1999;138(2 II).

46. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. Vol. 101, Basic Research in Cardiology. 2006.

47. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: Sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart*. 2003;89(7).

48. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. Vol. 54, *Journal of the American College of Cardiology*. 2009.

49. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: Predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest*. 2002;122(4).

50. Alfayoumi F, Srinivasan V, Geller M, Gradman A. The no-reflow phenomenon: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approach. Vol. 6, *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2005.

51. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. Vol. 110, *Circulation*. 2004.

52. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction: Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J*. 1996;17(3).

53. Albert TSE, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. Vol. 101, Basic Research in Cardiology. 2006.

54. Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, Kunichika N, Peters B, DeMaria AN. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary

reperfusion: A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2).

55. Gibson CM, Cannon CP, Greene RM, Sequeira RF, Margorien RD, Leya F, et al. Rescue angioplasty in the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 4 trial. *Am J Cardiol.* 1997;80(1).

56. Gibson CM, Cannon CP, Piana RN, Maher KA, Davis SF, Breall JA, et al. Relationship of Coronary Flow TO Myocardial-Infarction Size-2 Simple New Methods to Subclassify TIMI Flow Grades. In: *Circulation.* AMER HEART ASSOC 7272 GREENVILLE AVENUE, DALLAS, TX 75231-4596; 1992. p. 453.

57. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93(5).

58. Van 't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. *Circulation.* 1998;97(23).

59. W. G. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *N Engl J Med.* 1985;313(16).

60. 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).

61. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, et al. Prognostic Significance of Epicardial Blood Flow Before and After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7).

62. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018;27(6):314–40.

63. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in

diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44.

64. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4).

65. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1).

66. Nakamura T, Kubo N, Ako J, Momomura SI. Angiographic no-reflow phenomenon and plaque characteristics by virtual histology intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol*. 2007;20(5).

67. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111(2).

68. Galiuto L, Paraggio L, Liuzzo G, De Caterina AR, Crea F. Predicting the no-reflow phenomenon following successful percutaneous coronary intervention. Vol. 4, *Biomarkers in Medicine*. 2010.

69. Tian M, Yuan Y, Li J, Gionfriddo MR, Huang R. Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1(1).

70. Shechter M, Bairey Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2).

71. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, Gregori D, Delgado A, Salvade P, et al. Thrombus Aspiration Before Primary Angioplasty Improves Myocardial Reperfusion in Acute Myocardial Infarction. The DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8).

72. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101(19):2247–51.

73. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am*

J Physiol - Hear Circ Physiol. 2001;281(5 50-5).

74. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2003;41(1).

75. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. Am Heart J. 2005;150(4).

76. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. J Nephrol. 2004;17(4).

77. Şensoy B, Uzunget SB, Acikgoz SK, Sensoy N, Sen F, Acar B, et al. Renal dysfunction on admission predicts no-reflow phenomenon in patients undergoing manual thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. Acta Cardiol Sin. 2016;32(2).

78. Maxwell GM. The effects of induced hypernatremia upon the general and coronary haemodynamics and metabolism in the intact animal. Cardiol. 1968;52(5).

79. Fisher LA, Ko N, Miss J, Tung PP, Kopelnik A, Banki NM, et al. Hypernatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH. Neurocrit Care. 2006;5(3).

80. Holtfreter B, Bandt C, Kuhn SO, Grunwald U, Lehmann C, Schütt C, et al. Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(8).

81. Arévalo-Lorido JC, Gómez JC, Formiga F, Conde-Martel A, Carrera-Izquierdo M, Muela-Molinero A, et al. High serum osmolarity at admission determines a worse outcome in patients with heart failure: Is a new target emerging? Int J Cardiol. 2016;221.

82. Öz A, Çınar T, Hayiroğlu Mİ, Avşar Ş, Keskin M, Orhan AL. The predictive value of plasma osmolality for in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. Clin Respir J. 2019;13(3).

83. Briongos Figuero S, Jiménez-Mena M, Ortega Marcos J, Camino López A, Fernández Santos S, De La Cal Segura T, et al. Dehydration and serum

hyperosmolarity as new predictors of mortality after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2014;172(3).

84. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Uzman O, Borklu EB, Cinier G, et al. Can we use plasma hyperosmolality as a predictor of mortality for ST-segment elevation myocardial infarction? *Coron Artery Dis.* 2017;28(1).