



T.C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROM SONRASI İSTENMEYEN
İKİNCİL KARDİYAK OLAY GELİŞME SIKLIĞININ
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE BAZI
KARDİYAK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

DR. MURAT CİVAN
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MURAT GÜLBARAN

İSTANBUL
2010

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi tamamlamama vesile olan Türk Kardiyoloji Vakfı ve Özel Florence Nightingale Hastaneleri'nin kurucusu merhum **Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu**'nu saygıyla anıyor ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanı Sayın **Prof. Dr. İ. C. Cemşid Demiroğlu**'na, Rektörümüz Sayın **Prof. Dr. Hakan Berkkan**'a, Tıp Fakültesi Dekanımız ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Çavlan Çiftçi**'ye,

Kardiyoloji eğitimimde emeği geçmiş eski hocalarım Sayın **Prof. Dr. Vedat Aytekin** ve Sayın **Prof. Dr. Saide Aytekin**'e, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. **Nuran Yazıcıoğlu**'na ve Sayın **Prof. Dr.M. Canan Efendigil Karatay**'a, bilgisi ve motive edici tavsiyeleri ile destek olan Sayın **Doç.Dr. Nurcan Arat**'a, tezimin her aşamasında önerileri ile yol gösteren değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Murat Gülbaran**'a ve hastanede asistanlığım süresince beraber çalıştığım **tüm uzman doktorlara**,

Şişli Etfal E.A.H.'deki İç Hastalıkları rotasyonum süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın **Prof. Dr. Yüksel Altuntaş**'a, Sayın **Doç. Dr. Abdülkadir Ünsal**'a ve 2. İç Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalıştığım **tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlara**, ayrıca İ.B.Ü. Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden Sayın **Prof. Dr. Levent Erdem**'e, **Yrd.Doç.Dr. Murat Akyıldız**'a, İç Hastalıkları ve diğer bölümlerden **asistan doktor arkadaşlarıma**, ekip ruhu içinde çalıştığımız tüm **hemşire ve sağlık personeline**,

Her zaman kardeşlerim olarak bileceğim **Kardiyoloji asistanı arkadaşlarıma**, yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun eğitim hayatımda destekleri ile her an yanımda olan sevgili babam **Veysel Civan**'a, annem **Şengül Civan**'a ve **kardeşlerime**, her daim güler yüzü ve sevgisi ile bana güç veren sevgili eşim **Hasret Ayyıldız Civan**'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Murat Civan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür.....	2
İçindekiler.....	3
Özet.....	4-5
Kısaltmalar.....	6
Giriş ve Amaç.....	7
Genel Bilgiler.....	8
Materyal ve Metod.....	33
Bulgular.....	35
Tartışma.....	41
Referanslar.....	46

ÖZET

Akut Koroner Sendrom sonrası istenmeyen ikincil kardiyak olay gelişme sıklığının kardiyovasküler risk faktörleri ve bazı kardiyak parametrelerle ilişkisi

AMAÇ: Akut Koroner Sendrom‘la başvuran hastaların başvurusundaki klinik verileri ile birlikte ,ortalama trombosit hacmi (OTH) ve QT dispersiyonu değerlerinin taburcu olduktan sonraki takiplerinde istenmeyen kardiyak olay sıklığı ile ilişkisini incelemek.

MATERYAL ve METOD: AKS’li 97 hastanın demografik ve klinik verileri ile birlikte başvuru EKG’sinden hesaplanan düzeltilmiş QT dispersiyonu ve OTH değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Hastane kayıtlarından, takip eden doktorlarla görüşmelerden ve telefonla hasta görüşmelerinden AKS sonrası istenmeyen kardiyak olay (MACE) geçmişleri öğrenildi. MACE gelişen ve gelişmeyen grupta demografik ve klinik veriler ile birlikte başvuru EKG’sinden hesaplanan düzeltilmiş QT dispersiyonu ve OTH değerleri istatistiki olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda diyabet varlığı, ekokardiyografik ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve duvar hareketleri skor indeksi (WMSI), düzeltilmiş QT dispersiyonu, total kolesterol , LDL , CK-MB ve Troponin T seviyeleri MACE gelişimi ile istatistiki olarak anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.046,0.0001,0.0001, 0.032 ,0.024, 0.002, 0.0001, <0.05). MACE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında medikal takip ve revaskülarizasyon açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.774). OTH ortalamaları karşılaştırıldığında MACE gelişenler (10,4±1,8 fl) ve gelişmeyenlerin (10,3±2 fl) OTH değerleri arasında istatistiksel (p=0,799>0,05) anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca çalışma grubunda akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) vakaları (n=34) üzerinde yaptığımız altgrup analizinde ise, 10.3 fl altı ve üzeri OTH değerlerinin MACE varlığı ile karşılaştırmasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.774).

SONUÇ: Bu retrospektif çalışma QT dispersiyonu ile birlikte diyabet varlığı, sol ventrikül rezervi, total kolesterol-LDL kolesterol seviyeleri ve AKS sırasında ölçülen kardiyak enzimlerdeki tepe değerlerinin MACE gelişimini öngördürebileceğini göstermiştir.

ABSTRACT

Relationship of adverse cardiac event rate after acute coronary syndrome to cardiovascular risk factors and some cardiac parameters

Objective: To investigate the relationship of clinical data with mean platelet volume (MPV) and qt dispersion values on admission of acute coronary syndrome (ACS) patients to the adverse cardiac event rate in the follow-up after discharge

Material and Method: Demographic and clinical data with corrected qt dispersion, which is calculated from the ECG on admission, and MPV values of 97 patients with ACS were recorded retrospectively. Their history of major adverse cardiac event (MACE) after ACS was obtained from the hospital records, interviews with the attending physicians and telephone calls to patients. Demographic and clinical data with corrected qt dispersion, which is calculated from the ECG on admission, and MPV values were compared between groups with and without MACE, statistically.

Results: In our study, diabetes, echocardiographic ejection fraction(EF) and wall motion score index (WMSI), corrected qt dispersion, total cholesterol, LDL, CK-MB and troponin levels were found significantly related to the MACE rate (p values; 0.046, 0.0001, 0.0001, 0.032, 0.024, 0.002, 0.0001 <0.05,respectively). No significant relation was detected between groups with and without MACE in terms of medical follow-up and revascularization (p=0.774). In the comparison of mean MPV values, there was no statistically significant difference between MPV values of patients with MACE (10,4±1,8 fl) and without MACE (10,3±2 fl)(p=0,799>0,05). In addition, the subgroup analysis on acute ST-elevation myocardial infarction cases in our study group did not state a significant relationship between MPV values below/above 10.3 fl and MACE rates(p=0.774).

Conclusion: This retrospective study showed that corrected qt dispersion, diabetes, contractile reserve of left ventricle, total and LDL- cholesterol and peak cardiac enzyme values assessed during ACS might predict MACE.

Kısaltmalar

ADP: adenozin difosfat	PAI: plazmin aktivatör inhibitörü
AF: atriyal fibrilasyon	PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü
AHA: Amerikan Kalp Birliği	PGI2: prostasiklin
AKS : akut koroner sendrom	QTd: Q-T dispersiyonu
AMI: akut miyokard enfarktüsün	STEMI:ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
CRP: C-reaktif protein	TCFA: ince kılıflı fibroaterom
EDRF: endotel kaynaklı gevşeme faktörü	TDG: trombosit dağılım genişliği
EF: ejeksiyon fraksiyonu	TIMP: doku metalloproteinaz inhibitörleri
ET: endotelin	TNF: tümör nekroz faktörü
FGF: fibroblast büyüme faktörü	TXA2: tromboksan
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein	VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü
HIF: hipoksiyle indüklenebilir faktör	VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü
ICAM: hücrelerarası adezyon molekülü	vWF: von Willebrand Faktör
IF: interferon	WMSI: duvar hareketi skor indeksi
IL: interlökin	
ITP: idiyopatik trombositopenik purpura	
LDL: düşük dansiteli lipoprotein	
MACE: majör istenmeyen kardiyak olay	
MCP: monosit kemotaktik protein	
M-CSF: monosit koloni stimulan faktörü	
MMP: matriks metalloproteinaz	
NO: nitrik oksit	
NSTE:ST elevasyonsuz	
OTH: Ortalama trombosit hacmindeki	
PAF: trombosit aktive edici faktör	
PAH: periferik arter hastalığı	

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması sonucu oluşan hastalıklara koroner arter hastalıkları denir. Aterosklerotik damar hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. Bu hastalıklar dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır. Ülkemizde her yıl ortalama 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler ise hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır. İlk defa 1977 yılında Gruentzig ve arkadaşları tarafından koroner arter hastalığının tedavisinde balon anjioplasti yöntemi kullanılmıştır.(1). 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel koroner arter hastalığı tedavisindeki en önemli ikinci yöntem olarak intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir(2). İntrakoroner stent implantasyonu balon anjioplastiye göre erken komplikasyonların daha düşük, uzun dönem klinik sonuçların ise daha iyi olması nedeniyle günümüzde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Rotasyonel ve direksiyonel aterektomi, lazer anjioplasti, brakiterapi ve perkutan transmural miyokardiyal revaskülarizasyon yöntemleri de koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan diğer girişimsel tedavi seçenekleridir. Koroner arterlerde by-pass greftleme cerrahisi ise günümüzde daha çok koroner perkütan girişimler için kontrendikasyonu olan ya da lezyonları teknik olarak perkütan girişime uygun olmayan vakalarda tercih edilmektedir.

Akut miyokard enfarktüsünde ve aterotrombozda önemli rolleri olduğu bilinen trombositler normalde boyut, dansite ve aktivite açısından heterojen yapıdadırlar. Bu parametrelerdeki değişiklikler akut koroner sendromun (AKS) tetiklenmesi ya da koroner damarlarda trombozun yayılmasıyla ilişkili olabilir. Büyük trombositler daha yapışkandır ve küçüklere göre agregasyona daha eğilimlidirler. Trombosit hacminin artması ise, AKS de aterosklerotik plağın artmış protrombotik eğilimine ve intrakoroner trombüs oluşması riskine katkıda bulunur.(3,4)

ABD’de her yıl yaklaşık 400.000 kişi ani kardiyak ölüm nedeni ile kaybedilmektedir(5). Bu sayının Türkiye nüfusuna uyarlanması ile ülkemizdeki rakam yaklaşık 100.000 dolaylarında tahmin edilmektedir. Kardiyak kökenli ani ölümün en önemli sebebi ise ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ile birlikte olan kardiyak aritmilerdir. Elektrokardiografik olarak uzun QT’ye sahip hastaların aksiyon potansiyellerinde

homojen olmayan değişiklikler mevcuttur ve bunlar erken ve geç repolarizasyon gelişimine neden olarak ventriküler fibrilasyon gelişimini kolaylaştırır (6).QT dispersiyonu (QTd) ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini gösteren; non-invazif olarak yüzeysel elektrokardiyografisinden hesaplanabilen bir parametredir. Artmış QT dispersiyonu iskemik ve iskemik olmayan kardiyak hastalık gruplarında ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur(7-9).

Literatürde ortalama trombosit hacmi (OTH) ile aritmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar az sayıda olmakla birlikte, bu çalışmalar özellikle atriyal fibrilasyon (AF) konusunda yoğunlaşmıştır. Özellikle paroksizmal AF'li hastalarda OTH değerleri yüksek bulunmuştur(10). Fakat OTH ve QTd'nin aritmi, ani kardiyak ölüm ve miyokard enfarktüsü gibi istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısı yetersizdir.

Bu çalışmada, AKS öntanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş hastaların retrospektif olarak kaydedilen demografik özellikleri ve kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte OTH ve QTd değerlerinin istenmeyen ikincil kardiyak olay sıklığı ile ilişkisi incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz

Ateroskleroz; genel olarak koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis, renal ve daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin sistemik ,enfeksiyöz olmayan inflamatuvar intimal hastalığıdır. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesi ve adventisyaya kadar yayılabilen karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtla meydana gelir(13).

Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Ateroskleroz, insanlarda dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 2020 yılında kalp damar hastalıklarından ölüm hızının enfeksiyöz nedenlere bağlı ölüm hızını yakalayacağı öngörülmektedir. Gelişmiş ülkelerin bir problemi olduğu bilgisi ise artık güncelliğini kaybetmiştir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 2000 yılı itibarıyla ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası mevcuttur ve bu rakamın 2010 yılında 3.400.000'e yaklaşması beklenmektedir. Türkiye'de

her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir(2).

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılardan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmekteydi. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir.

Temel klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin orta yaştaki erkeklerde akut miyokard enfarktüsü (AMI), aynı yaştaki kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ya da davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir. Tüm toplumlarda yapılan çalışmalar, aterosklerotik hastalıklara bağlı zararları azaltmaya yönelik programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu çabaların nerelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekir(3).

Aterosklerotik Kalp Hastalığı İçin Risk Faktörleri		
Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen Faktörler	Yeni Risk Faktörleri
Yaş	Sigara	Homosistein
Aile Hikayesi	Hipertansiyon	Lipoprotein-a
Etnik Köken	Hiperlipidemi	Fibrinojen, PAI-1, vWF antijen
Cinsiyet	Diyabet, İnsülin rezistansı	O ₂ radikalleri/İnflamasyon
	Obezite/ Bel Çevresi	Apo A1- Apo B
	Sedanter Yaşam	Küçük Yoğun LDL- Okside LDL
	Mental Stres, Depresyon	Hipertrigliseridemi, trans yağlar,

Tablo 1. Aterosklerotik Kalp ve Damar Hastalığı İçin Risk Faktörleri

Vaka-kontrol ve kohort çalışmaları, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sedanter yaşam tarzının her birisinin AMI için bağımsız risk faktörleri olduğunu

göstermektedir (128,129). Bu faktörlerin her biri riski en az iki kat arttırmaktadır. Bağımsız olmaları, diğer faktörler olsun veya olmasın bu yüksek riskin var olduğu anlamına gelir. Ancak risklerin azaltılmasıyla sağlanacak kesin yarar kişinin sabit faktörleriyle belirlenen zemindeki riskine bağlıdır. Bu nedenle 60 yaşındaki bir kişide, hipertansiyonun etkili bir şekilde tedavisi 40 yaşındaki bir kişide aynı tedaviye göre daha fazla sayıda aterosklerotik olayı önleyecektir(3).

Sabit (modifiye edilemeyen) faktörler; AMI, inme ve periferik arter hastalığı(PAH) insidansları yaşla güçlü şekilde bağlantılıdır. AMI ve PAH insidansları erkeklerde kadınlara oranla belirgin olarak daha yüksektir. Aksine, inme insidansı ise kadınlarda daha fazladır. Ailede erken yaşta görülen iskemik kalp hastalığının, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (129,130). Bu ilişki ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edilir ve oldukça güçlüdür. Serebrovasküler hastalık (SVH) veya PAH için aile öyküsünün önemi aynı ölçüde kesin değildir. Bunun nedeni muhtemelen bu hastalıkların iskemik kalp hastalığına göre yaşla daha yüksek oranda bağlantılı olmaları ve ateroskleroza eğilimli ailelerin genç jenerasyonlarında koroner olayların diğer alanlarda hastalık gelişmesinden önce gerçekleşmesidir. İskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalitede belirgin coğrafi farklılıklar bulunması, etnik gruplar arasında önemli farklılıklar bulunduğunu akla getirir. Ancak değişik risk modellerine sahip bir toplumdan başka bir topluma göç edenlerde insidansın hızla değiştiğinin gösterilmesi, yaşam tarzı ve davranışsal değişikliklerin bu ırksal farklılıkların büyük bir bölümünü açıklayabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, bir arteriyel alanda anjiyografik olarak görünür durumda vasküler hastalık olması da, diğer alanlarda aterosklerotik plak ve bunlara bağlı hastalıkların gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür.(3)

Modifiye Edilebilen Temel Faktörler; Aktif sigara içiminin tüm arteriyel bölgelerde aterosklerotik hastalıklarla olan ilişkisi bilinmektedir. AMI ve ani kardiyak ölümün nisbi riski erişkin yaşamın orta döneminde sigara içenlerde en yüksek düzeydedir ve sonra giderek azalır. Sigara içiminin riski belirgin bir doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. Aynı zamanda pasif sigara içiminin de kalp hastalığı riskini önemli ölçüde arttırdığına dair oldukça fazla sayıda bulgu vardır (131). Kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman, AMI ve inmenin getirdiği ilave risk hızla azalır (97,98)

İskemik kalp hastalığı ve inme riski kan basıncının tüm değerleri boyunca sabit şekilde yükselmektedir. Framingham kalp çalışması verilerine göre AMI vakalarının %22'sini ve

inme vakalarının %36'sını hipertansif kişiler oluşturmaktadır. Diastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir düşüşün AMI'ların %21'ini, inmelerin ise %34'ünü azalttığı bildirilmiştir.

Kan kolesterol değerleri ile iskemik kalp hastalığı riski sabit olarak artar. Pek çok gelişmiş toplumda, popülasyonun yarısında total kolesterol düzeyleri kabul edilebilir sınırların üzerindedir. Total kolesterolde %1'lik bir azalmanın, koroner olaylarda %2'lik bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (97).

Diğer faktörler; Hem insüline bağımlı, hem de insüline bağımlı olmayan diyabetik hastalarda, koroner arterlerin aterosklerotik hastalık riski yüksektir. Ancak sıkı kan şekeri kontrolünün diyabet hastalarında aterosklerotik olayları azalttığına dair iyi yapılmış kontrollü çalışma bulunmamaktadır. UKPDS çalışmasında kan şekerinin sıkı kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma olmasına rağmen aterosklerotik olaylarda az yada anlamlı olmayan bir azalma olduğu görülmüştür.

Obezite sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir ve ülkemizde prevalansı erişkin erkeklerde %18.7, erişkin kadınlarda ise %38.8'dir. İleri derecede obez kişilerde, sıklıkla beraberinde bulunan kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve tip II diyabet nedeniyle kardiyovasküler mortalite ve morbidite artmıştır. Ancak obezite hem kadın hem de erkeklerde koroner arter hastalığı bağımsız prediktörü olarak tanımlanmıştır.

İskemik kalp hastalığı epidemisi, gelişmiş ülkelerde ilk önce yüksek sosyo-ekonomik grupları etkilemiştir ancak bu durum günümüzde tersine dönme eğilimindedir. Buna sebep olabilecek diğer etkenlerle ilgili öne çıkan sonuçlar şunlardır;

- 1) Yüksek homosistein ve Lp(a) düzeylerinin ateroskleroz için bağımsız risk faktörleri olabileceğine dair bulgular giderek artmaktadır (132,133).
- 2) Stres ve A tipi kişilik yapısı da aterosklerotik damar hastalıkları etiyolojisinde rolü olduğu tartışılan faktörlerdir.
- 3) Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi kullanan ve doğurganlık çağında oral kontraseptif alan kişilerde iskemik kalp hastalığı riski erkeklerle eşitlenir ancak doğurganlık çağındaki kadınlarda bu risk çok düşüktür.
- 4) Düzenli olarak düşük doz alkol kullanımının iskemik kalp hastalığına bağlı mortaliteyi azalttığına dair kuvvetli veriler mevcuttur. Ancak orta ya da yüksek dozda alkol kullanımının da kan basıncında artış ve inme riskiyle olan ilişkisi iyi bilinmektedir.
- 5) Hipotiroidi, gut gibi bazı hastalıklarda önemli koroner olay riskinin arttığı aşıkardır ancak tüm toplum düzeyinde bu faktörlerin iskemik kalp hastalıklarını artırdığı gösterilememiştir.

6) 1990'ların ikinci yarısında enfeksiyöz olayların aterosklerozdaki rolleri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hakkında en çok araştırma yapılan ajan *Chlamydia pneumoniae*'dir. Ancak bu ajanın ateroskleroz insidansı ve prognozunu etkileyip etkilemediği hakkında kesin bir kanıya varılamamıştır.

7) Son zamanlarda aterosklerozun patogenezi konusunda daha çok serbest O₂ radikallerinin tetiklediği enfeksiyöz olmayan inflamasyon üzerinde durulmaktadır (14).

Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz koroner, karotis ve periferik arter hastalığının en sık nedenidir. Ateroskleroz, plak rüptürü veya erozyonuna sekonder olarak tromboz gelişmedikçe tek başına nadiren ölümcül seyreder.

Erken Aterotromboz

Endotel Disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu aterotrombozun ilk manifestasyonu olarak kabul edilmektedir. Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmalarının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan bir organdır. Endotel artık bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamasyon ve antitrombotik görevleri bulunmaktadır. Bu fonksiyonların büyük bir kısmını nitrik oksit (NOEDRF) üzerinden gerçekleştirmektedir(15,16).

E n d o t e l disfonksiyonu başladıktan sonra (endotel aktivasyonu), aterosklerotik olay başlamış olarak kabul edilir ve bundan sonra endotelden bir dizi inflamatuvar medyatör salınır. Aktive endotelde nitrik oksit (NO) salınımı azalır ve endotelin vazodilatasyon refleksi bozulur. Normal endotelde asetilkolin NO üzerinden vazodilatasyona yol açar, ancak disfonksiyone endotelde asetilkolin vasokonstriktör yanıt oluşturur. Akım aracılı vazodilatasyonda bozulma veya asetilkoline bağlı vazodilatatör cevapta kayıp ateroskleroz eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. (17,18)

Aktive endotelde, normal bariyer fonksiyonlar kaybolur ve endotelin aterojenik partiküllere karşı geçirgenliği artar (sızdıran-leaky endotel). Endotelin salgıladığı NO ve prostosiklin (PGI₂) azalır, vazodilatatör rezerv bozulur. Ayrıca ET-1 ve anjiyotensin II ekspresyonu artar, vazokonstriktör cevapta artışın yanısıra bu medyatörler büyüme faktörlerini aktive ederler. Aktive endotelden NF- κ B'nin aşırı salgılanması adhezyon moleküllerinin

(ICAM-1, VCAM-1, Selektinler), büyüme faktörlerinin (TNF- α , PDGF) ve kemoatraktanların (MCP-1, M-CSF, IL- β , IL-8, IL-6, IL-18, IF- γ) artmış salınımına neden olur. Disfonksiyone endotel antikoagülan özelliklerini kaybeder, prokoagülan aktivite gösterir. PAF, PAI-1, vWF, TF ve trombomodulin disfonksiyone (aktive) endotelden aşırı salınarak prokoagülan bir durum oluşturur (19,20,21). Bu faktörlerden birçoğunun obezite ile artan beyaz yağ hücrelerinden de salgılandığı yeni çalışmalarla gösterilmiştir (146).

Diyabet, hipertansiyon, yüksek LDL, düşük HDL, sigara, fiziksel inaktivite gibi klasik risk faktörleri dışında inflamasyon, infeksiyon, yüksek homosistein ve obezite gibi durumlarda endotel üzerinde özellikle serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve bu da endotelyal disfonksiyona neden olmaktadır. (22,23)

Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar: Normal fonksiyonları bozulmuş, sızdıran endotelden LDL transportu ateroskleroz patogenezinde en önemli mekanizmadır. LDL transportu, apo B'nin proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleriyle iyonik etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Proteoglikanlar endotelyal bazal membranda ve internal elastik laminada bol miktarda bulunur. Bu etkileşim, aterosklerotik süreçte endotel altında LDL toplanması dışında inflamatuvar reaksiyonları tetiklemesi ve köpük hücrelerinin oluşması açısından da çok önemlidir(24).

Lipoprotein transportunda önemli bir nokta, HDL'nin aterosklerotik plaktan kolesterolü karaciğere taşımasıdır. İntimaya LDL geçişi ile HDL aracılı ters kolesterol taşınımı plağın stabilitesi ve progresyon/regresyon arasındaki dengeyi kuracaktır. HDL2 ters kolesterol transportunda en önemli rolü oynamaktadır. HDL düzeyleri yüksek olmasına rağmen akut vasküler olay geçirenlerde HDL3 fraksiyonu HDL2 fraksiyonundan daha yüksek saptanmıştır(25,26,27).

Adaptif ve doğumsal (innate) immün yanıt: Patojenlere ve mikroorganizmalara karşı ilk inflamatuvar yanıt doğumsal immünite tarafından verilir. Aterotrombotik süreçte rol alan en önemli doğumsal immünite reseptörleri, “çöpçü” reseptörler ve “toll-like” reseptörlerdir (TLRs). Okside LDL intimaya geçtikten sonra makrofajlarda bulunan SR-A ve CD-36 “çöpçü” reseptörleri aracılığıyla makrofaj içine alınır. Bu yol NF- β tarafından yönetilir. NF- β , MCP-1, M-CSF ekspresyonuna neden olur. Kemik iliğinden yeni monosit üretimi artarken bu monositlerin kemotaksis ile aterosklerotik plağa geçişi de arttırılır. Okside LDL'yi “çöpçü” reseptörleriyle alan makrofajlar inflamatuvar biyobelirteçler salarak medya tabakasında düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve intimaya göçüne neden olur. Düz kas hücreleri aterosklerotik plakta ekstraselüler matriks üretimini arttırır(28,29).

Ateroskleroz patogeneğinde HSP (ısı şok proteinleri), okside LDL, β 2- microglobulin, glikoprotein-I ve mikrobiyal antijenler (klamidya pnömoni, H.Pilori, CMV) immün aktivasyondan sorumlu tutulmaktadır. İmmün sistemin aktivasyonu hem olayın başlangıcı hem de devamı için çok önemlidir(30,31).

Ateromatöz plağın hücresel elemanları: Aterogeneze en erken yanıtlardan biri ateromatöz plak bölgesinde kemik iliği kaynaklı monositlerin ve daha az oranda ise T lenfositlerin toplanmasıdır. Bu hücrelerin kalıcı ve tekrarlayıcı yanıtı ateroskleroz patogeneğinde ve plak rüptüründe oldukça önemli bir role sahiptir(32).

Makrofajların aterosklerotik plak bölgesine toplanmasını sağlayan en önemli uyarı monosit kemoatraktan protein (MCP-1) salınımıdır. MCP-1 esas olarak disfonksiyone endotelden salınmakla birlikte düz kas hücreleri ve makrofajlardan da salınmaktadır. M-CSF salınımı monositlerin kemik iliğinden oluşumunu ve periferik kana geçişini arttırır. NF- β aracılı IL-1 β , ICAM-1 ve VCAM-1 salınması aterosklerotik plak bölgesine gelen inflamatuvar hücrelerin adhezyonunu sağlar. Makrofajlar okside LDL'yi fagosit ederken aynı zamanda LDL'nin oksidasyonunda da görev alır. Normalde endotelden salınan NO antioksidan özellikler gösterir ancak makrofajlardan salındığında oksidan özellikler gösterir ve LDL'yi okside eder. Ayrıca miyeloperoksidaz, lipooksijenaz ve NADPH oksidaz gibi enzimler LDL oksidasyonunda görev alır. Makrofajlar olayın sonunda lipid ile dolu köpük hücreleri halini alır ve köpüksü hücreler (MFC) olarak adlandırılırlar(33,34).

T hücreleri aterosklerozun başlangıcından itibaren vardır ancak makrofajlara göre sayıları daha azdır. T hücrelerinden, makrofajlardan salınan IL-12 ve IL-18'e cevap olarak IF- γ , TNF- α , IL-2-4-6-8-10 ve PDGF salgılır. Bu inflamatuvar sitokinler, beyaz yağ dokusundan salınanlarla birlikte aterosklerotik plağın progresyonunda görev alırlar. Ayrıca PDGF vasküler düz kas hücreleri için bir uyarandır(33).

İleri aterosklerotik plaklarda adventisya tabakasında B hücreleri de bulunur. Yapılan çalışmalarda, komplike plaklarda mast hücreleri ve nötrofillerde izlenmiştir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, mast hücrelerinden salınan histaminin aterotrombozda önemli görevleri olduğunu göstermiştir(33,35).

Vasküler düz kas hücreleri normalde aterom plağından internal elastik lamina ile ayrılmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde düz kas hücreleri özellikle PDGF'ye yanıt olarak plak bölgesine göç eder ve prolifer olmaya başlar. Düz kas hücreleri fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini artırarak plağın fibröz başlığını oluşturur. Böylece plak stabilizasyonunda ve plak progresyonunda görev alır. Ayrıca rüptürün olduğu plaklarda

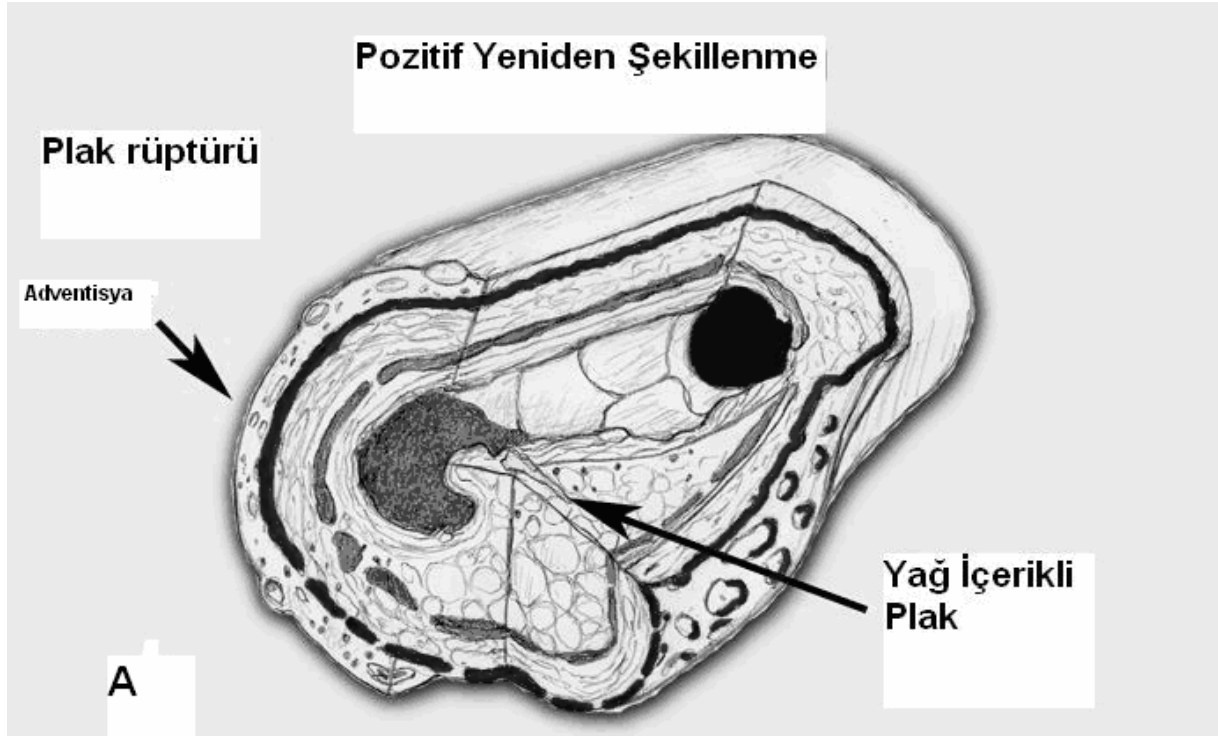
aterom plağının iyileşmesi düz kas hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks ile iyileşme plak stabilizasyonu sağlarken bir yandan da plağın hızlı büyümesine neden olur(36).

Plak kalsifikasyonu: Koroner arterlerde kalsifikasyon hemen daima ateroskleroz zemininde gelişir. Mönckeberg medyal kalsinozisi koroner arterlerde çok nadirdir. Yüzeyel kalsifiye nodüller plak rüptürü veya erozyonu olmaksızın akut koroner sendromlara yol açabilir (tüm akut koroner sendromların % 6'sı). Aterom plaklarında aktif distrofik kalsifikasyon pasif kalsifikasyona göre daha sık izlenir. Kalsifikasyon histopatolojisinde; hidroksiapatit kristalleri, tip 1 kollajen ve non kollajen kemik kaynaklı proteinler (NCP) bulunur. Kalsifikasyonda osteopontin, osteonektin, osteoprotegerin ve matriks GLA proteini aktif rol oynar (MGP). Osteopontin mineralizasyon dışında adhezyonda ve düz kas hücreleri için kemotaksis olayında rol alır. Osteonektin ayrıca PAI-1 ve matriks metalloproteinaz salgısını arttırır. En erken kalsifikasyon (mikrokalsifikasyon) evre 3 ve 4 plaklarda izlenmiştir(37).

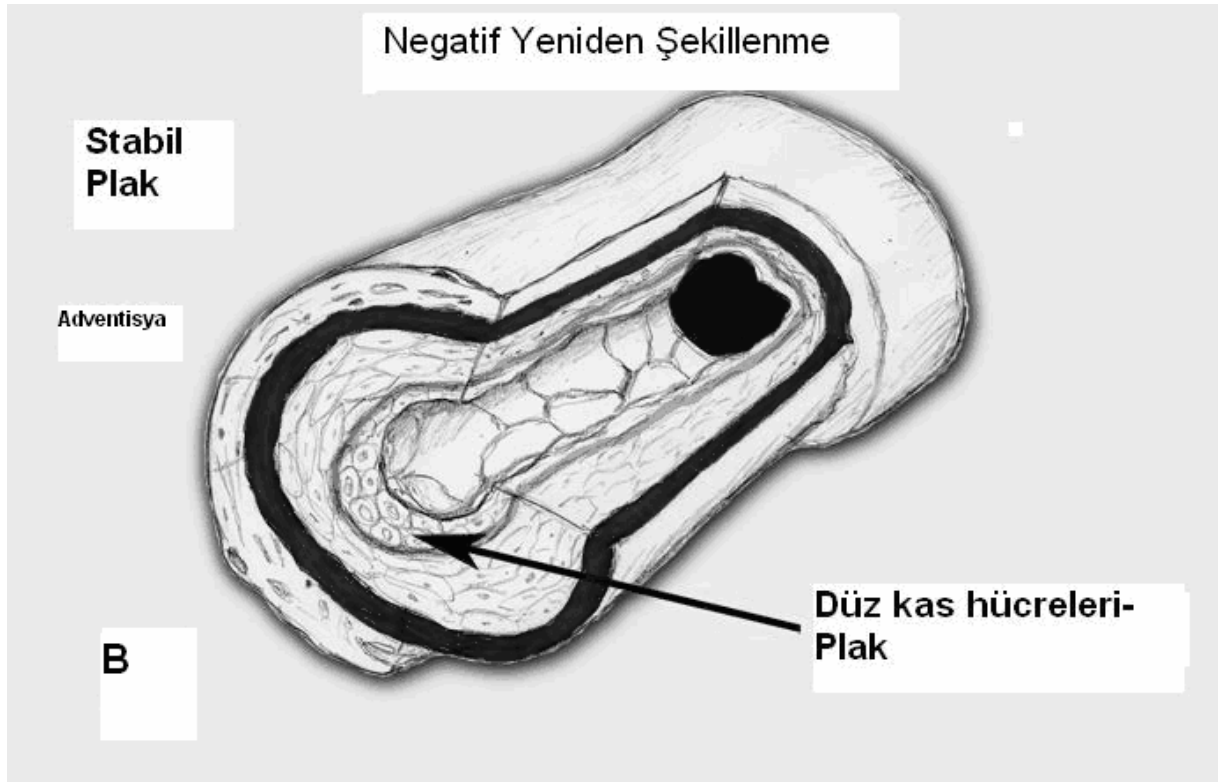
Geç Aterotromboz

Eksantrik vasküler remodeling, neovaskülarizasyon, lipid plak büyümesi, matriks metalloproteinaz (MMP) salınımı ve programlı hücre ölümünün (apoptoz) olduğu evredir.

Vasküler yeniden şekillenme (remodeling): Aterom plağının olduğu bölgede damar duvarının lümeni tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir. Pozitif (ekspansif) vasküler yeniden şekillenme gösteren plaklarda daha çok lipid çekirdek ve makrofaj, daha az düz kas hücresi ve fibröz doku izlenmiştir.



John A McPherson, MD, FACC, FSCAI, Assistant Professor of Medicine, Coronary Artery Atherosclerosis, emedicine.medscape.com, Mar 31, 2010

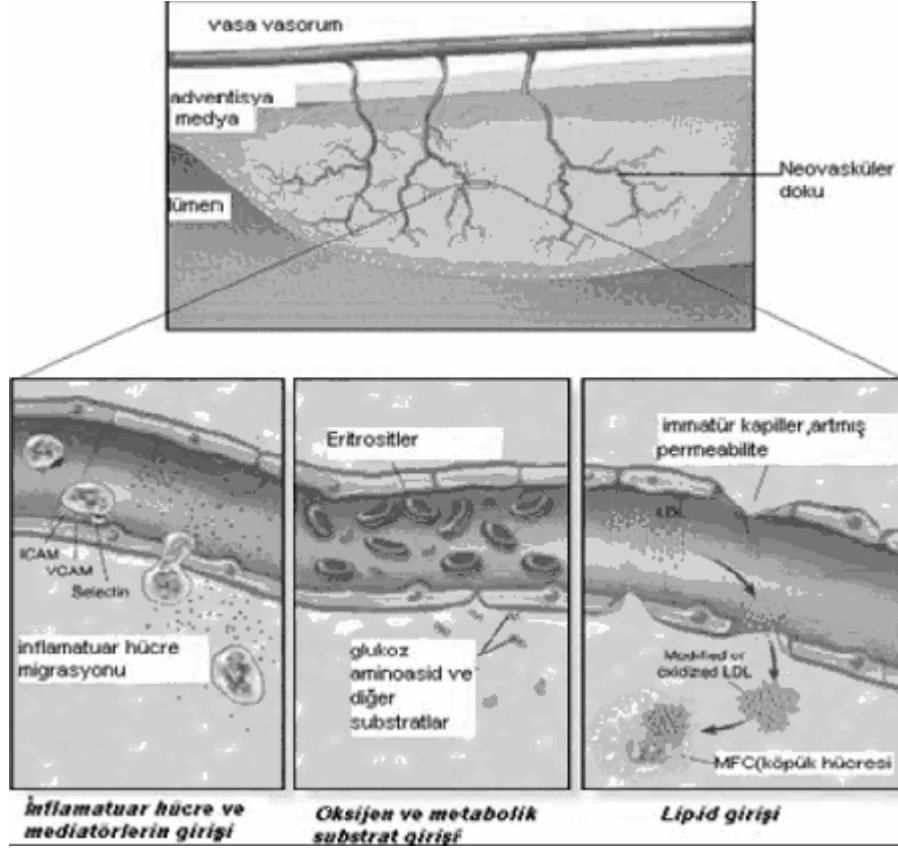


Şekil 1.: Pozitif ve negatif vasküler yeniden şekillenme demonstrasyonları. Pozitif remodelinge uğrayan plaklarda rüptür ve akut olaylar daha sık izlenirken negatif remodeling daha çok kararlı anjina pectoris ile ilişkilidir.

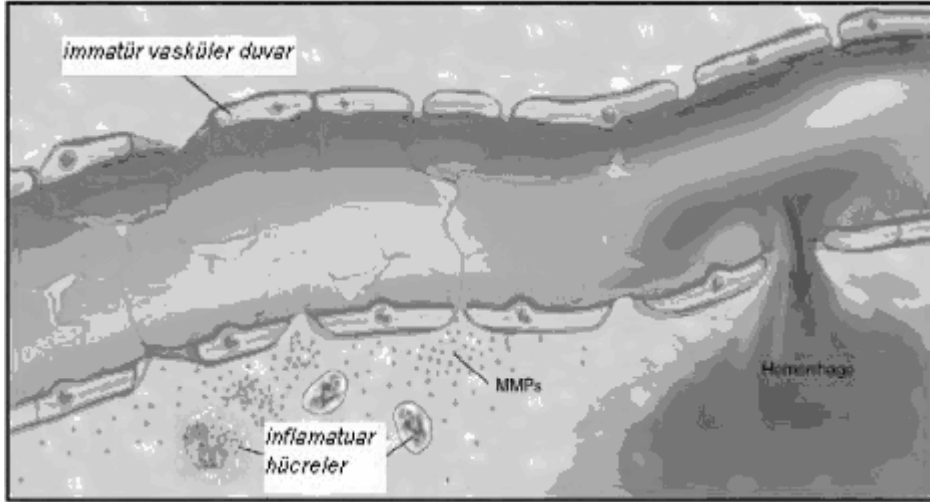
Ayrıca pozitif remodeling paterni gösteren plaklar negatif remodelinge uğrayan plaklara göre daha yüksek serum MMP-2 ve MMP-9 seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Yapılan çoğu çalışmada matriks metalloproteinazların hem aterosklerotik olayın gelişimi ve devamında hem de hassas plakların rüptüründe rol oynadığı gösterilmiştir. Buna karşın bazı MMP alt türlerinin plak stabilizasyonunda rol oynadığını gösteren kanıtlar da mevcuttur(33,38). Ekspansif remodelinge uğrayan vasküler bölgelerde internal elastik laminada dışa doğru çekilme ve bütünlük kaybı izlenmiştir. Tunika medya ve adventisyada sekonder inflamatuvar değişiklikler histolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle medyal düz kas tabakasında atrofi, fibrozis ve adventisya tabakasıyla beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bu özellikler itibariyle pozitif remodeling gösteren plaklar, plak yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (32,38).

Neovaskülarizasyon (Yeni damar oluşumu): Normal bir damarda adventisya ve tunika medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenirken, endotel ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenir (difüzyon mesafesi yaklaşık olarak 100 µm) (39). Ateroskleroz veya hipertansiyona bağlı olarak damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesini arttırır. Oluşan hipoksiye sekonder büyüme faktörleri salınarak neovaskülarizasyon başlar.

Şekil 2. Neovaskülarizasyona bağlı plak büyümesi ve plak içine kanama



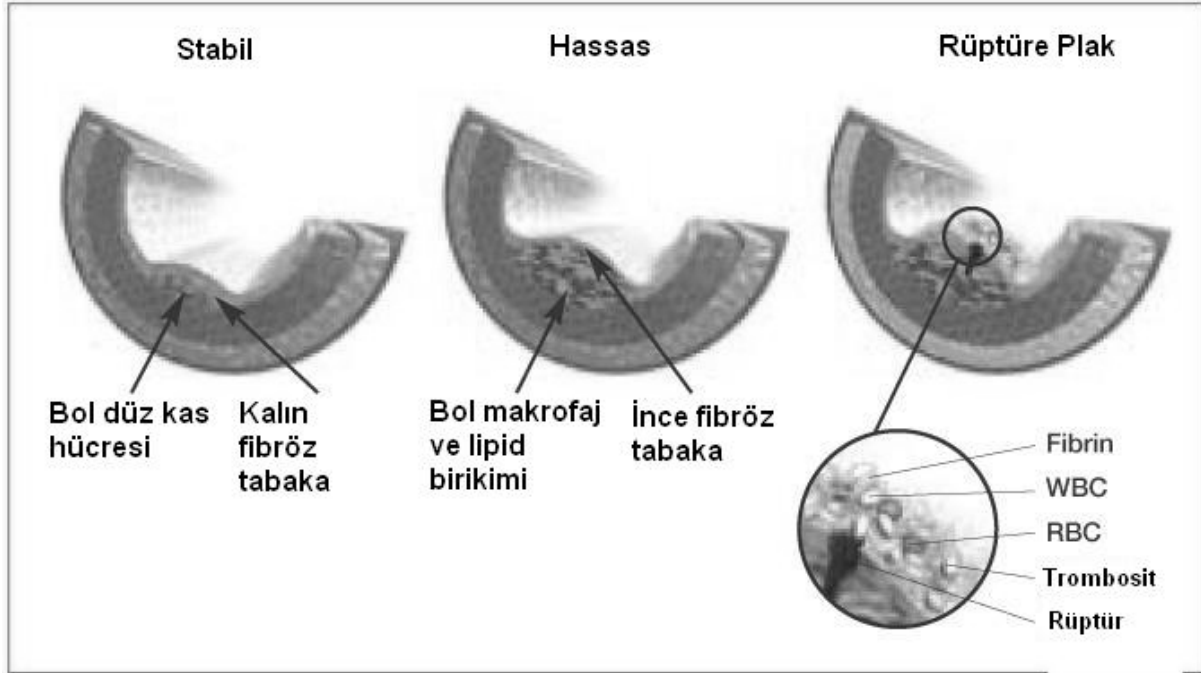
Brendan Doyle, MD ,Noel Caplice, MD, PhD, J Am Coll Cardiol, 2007; 49:2073-2080



Aterom plağının olduğu bölgelerde difüzyon mesafesi bozulduğunda vasa vazorumlar tunika medya tabakasını geçerek plak içine kadar uzanır. Oluşan bu yeni damarlar iyi gelişmemiş, kanamaya ve sızdırmaya müsait damarlardır. Bu olaya plak neovaskülarizasyonu adı verilir. Hipoksiye ikincil olarak salınan VEGF, PDGF, FGF ve HIF- β yeni damar

oluşumunda önemli rol alır. Oluşan damarlar immatür olduğundan bariyer yeterince gelişmemiştir ve aminoasidler, glukoz, plazma proteinleri ve inflamatuvar hücrelerin plak içine sızmasına neden olur. Daha da önemlisi fragil olduklarından plak içi kanamalara neden olmaktadır. Aterom plağının hızlı büyümesine ve plak yırtılmasına zemin hazırlamaktadırlar. Otopsi çalışmalarında rüptüre plaklarda, özellikle de diyabetik hastalarda plak içi kanamalar sık olarak izlenmiştir(39,40,41).

Hücre ölümü (Apoptozis): Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoza bağlı hücre ölümüne plak plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Lipid ile dolu makrofajların ölümü daha büyük çekirdek oluşumuna ve TF (doku faktörü) aşırı üretimine neden olur. Böylece lipid çekirdeğin trombojenik özellikleri artırılmış olur. Makrofajlarda apoptotik ölümler arttıkça kemik iliğinden bu bölgeye bol miktarda monosit gelir ve doku makrofajlarına dönüşerek okside LDL up-take etmeye devam eder. Bir yandan apoptoz ile makrofajlar ölürken bir yandan da yeni makrofajların toplanması ve inflamatuvar biyomarkerlerin azalmayıp aksine yükselmesi aterosklerotik olayın ve plağın rüptüre meyilli hale gelmesi için önemlidir. Aslında apoptotik hücre ölümü plağın aselüler hale gelmesinden ziyade aterom plağın hızlı büyümesine ve rüptüre yatkınlığının artmasına neden olmaktadır. Regresyon tipi aterosklerotik plaklarda makrofaj içeriğinin az olması ve inflamasyon markerlerinin düşmesi bu olayı desteklemektedir. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz şapkanın zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur(42). Apoptozis ile birlikte lipid çekirdek içinde yer yer nekrotik alanlar oluşmaktadır. Bazı çalışmalarda nekrotik alan büyüklüğü ile plak rüptürü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aterosklerotik plak içindeki nekrotik alan büyüklüğünün 1 mm² üzerinde olması akut vasküler olay gelişmesi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sayılan bu mekanizmalar akut trombotik olayları kolaylaştırmaktadır(42,43).



Şekil 3. Hassas plak rüptürü ve tromboz.

Ashley E.A., Niebauer J., Cardiology explained: coronary artery disease, Remedica 2004

Hassas Plaklar Ve Plak Yırılması

Hassas plaklar: Stabil plaklara göre yırtılma ve akut koroner sendroma yol açma ihtimali yüksek plaklara hassas (vulnerable) plak adı verilir. Plakın yırtılmaya meyilini belirleyen faktörler; 1.Plak yorgunluğu ve çevresel duvar gerilimi, 2.Lezyonun fiziksel özellikleri (histopatolojik içerik, yerleşim, boyut) 3.Kan akımının özellikleri (reolojik özellikler), şeklinde özetlenebilir.

Hassas plakların histopatolojik özellikleri(44,45)

1. Makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin artmış olması
2. Kollajenden fakir, ince fibröz başlık (<65 µm-TCFA)
3. Büyük ve fragil lipid çekirdek (>plakın %40'dan büyük)
4. Düz kas hücrelerinin az olması, azalmış kollajen sentezi
5. Artmış matriks yıkımı (artmış MMP aktivitesi, düşük TIMP aktivitesi)
6. Pozitif remodeling, neovaskülarizasyon, adventisyal inflamasyon

Plak rüptürü: Tetikleyici koşullar altında lipid çekirdeği saran fibröz kapsül rüptüre olur. Böylelikle yüksek trombojeniteye sahip lipid çekirdek pıhtılaşma faktörleri ve trombositler ile temasa geçerek tıkalıcı olan veya olmayan lümenal trombüs oluşumuna neden olur. Fibröz

kapsül en sık omuz bölgesinden yırtılır. Çünkü plağın bu bölgesi en zayıf bölge olarak kabul edilir. Bu bölgede yüksek hemodinamik stresin yanısıra incelmış fibröz kapsül, yüksek düzeyde hücre infiltrasyonu ve az sayıda düz kas hücresi bulunmaktadır(46).

Yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre plak rüptürlerinin büyük bir kısmı subklinik olarak seyretmektedir. Plak rüptürlerinin ancak %1-5'i akut koroner sendroma neden olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber intrinsik fibrinolitik/antikoagulan sistem ile sistemik ve lokal trombojenik faktörler arasındaki denge sorumlu gösterilmektedir. Geriye kalan bölüm ise tekrarlayan rüptürler sonrası plağın epizodik ataklar şeklinde hızlı büyümesine neden olmaktadır. Rüptür sonrası düz kas hücreleri, fibröz dokuyla plağın iyileşmesini sağlamak ve plak longitudinal yavaş büyümeye göre daha hızlı büyüme atakları sergilemektedir. Otopsi ve atarektomi spesmenlerinin incelenmesinde, %30'un altında lezyonlarda eski rüptür-iyileşme nadir izlenirken (%15), %50'nin üzerindeki lezyonlarda ise eski rüptür-iyileşme oranı %70'in üzerinde saptanmıştır. Sessiz plak rüptürü-iyileşme atakları, aterom plağının akselasyonunda en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır(46).

Akut miyokard infarktüsü nedeniyle ölen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında, koroner trombozun en sık nedeninin plak rüptürü olduğu saptanmıştır. Bu oran %60-80 civarındadır. %30-40 hastada ise plak rüptürü izlenememiştir. Plak rüptürü izlenmeyen hastalarda ise en önemli mekanizma plak erozyonudur. Plak erozyonu özellikle premenapozal bayanlarda sık olarak izlenmiştir. Plak erozyonları daha az darlık, daha az makrofaj ve inflamatuvar hücre ve neredeyse hiç kalsifikasyon olmayan darlıklarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bazı otopsi çalışmalarında diyabetik ve hipertansif hastalarda sessiz plak erozyonları tespit edilmiştir. Akut koroner sendromların az bir kısmından yüzeysel kalsifik nodül sorumlu tutulmaktadır (%6-7). Kalsifik nodül daha çok yaşlı erkek hastalarda izlenmiştir(46,47,48).

Tablo 2. Aterosklerotik Plak Tipleri

Aterosklerotik Lezyonun Tipleri	
Lezyon Tipi	Özellikleri
I	Başlangıç Lezyonu: İzole makrofajlar ve birkaç köpük hücresi
II	Yağlı Çizgilenme: Sayıca artmış makrofaj ve köpük hücreleri, birkaç düz kas hücresi ve hücre dışı lipid
III	Preaterom: Tip II değişikliklerle birlikte hücre dışı lipid

	havuzları, artmış düz kaslar ve fibriller
IV	Aterom: Büyük lipid çekirdek, sayıca artmış lipidle dolu makrofaj, fibröz kılıf oluşmuş
Va	Fibroaterom: Olgunlaşmış aterom plağı
Vb	Kalsifiye aterom: İleri düzeyde kalsifik bölgeler
Vc	Fibrotik aterom: Sertleşmiş ve fibrotik hale gelmiş lezyon
VI	Komplike Plak: Plakiçi hemoraji, rüptür, erezyon, tromboz

Aterotrombozun Fazları

AHA vasküler lezyonlar komitesi, ateroskleroz gelişim sürecini klinik ve histopatolojik olarak 5 faza ayırmıştır. Histopatolojik gelişim olarak plakların 6 tipi bulunmaktadır. Tip 5 plaklar ise kendi içinde 3 gruba ayrılmaktadır(49,50).

Faz 1 (Erken Faz): Tip I-III plakları kapsar. Lezyon küçüktür ve genellikle genç hastalarda izlenir. Lezyon gelişim aşamasındadır. İnflamatuar hücre infiltrasyonu vardır. Hücre dışı lipid çekirdek oluşumu devam etmekte olup fibröz kapsül tam gelişmemiştir.

Faz 2 (İleri Faz): Tip IV-Va lezyonları kapsar. Ateromatöz plak tam olarak gelişmiştir. Genellikle hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmazlar. Ancak inflamasyon derecesi yüksek olup rüptüre meyillidirler.

Faz 3 (Komplike Faz): Tip VI plakları kapsar. Tip VI plaklar tip IV ve Va plakların rüptürü veya erozyonu sonucu oluşur. Tıkayıcı olmayan lüminal trombüs vardır. Bu fazda akut koroner sendrom nadiren gelişir. Daha çok asemptomatik rüptür-iyileşme atakları sonrası hızlı plak büyümesine neden olur. Plak rüptürü gelişen plakların üçte ikisi hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmayan asemptomatik plaklardır. Plak rüptürlerinin ancak üçte biri hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açan semptomatik plakların üzerinde gelişir.

Faz 4 (Tromboze Faz): Komplike tip VI plakları kapsar. Bu fazda total veya subtotal tıkayıcı trombus vardır ve akut koroner sendrom gelişmesine neden olur. Plak rüptürleri bu dönemde de asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik rüptürler faz 3'te olduğu gibi faz 5'e ilerleyebilir.

Faz 5 (Kronik Total Oklüzyon): Tip Vb-Vc lezyonları kapsar. Lezyonlar genellikle fibrotik veya kalsifiktir. Aterotrombozun son evresi olan kronik total oklüzyonu oluşturur. Kollateral gelişimi genellikle vardır. Oluşan kollateraller miyokardı ve dolayısıyla sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını korumaya yöneliktir. Klinik olarak sessiz olabilir veya stabil anjina atakları olabilir.

Aterotrombozun en sık nedeni plak rüptürü olmakla birlikte rüptür aynı zamanda neovaskülarizasyonla birlikte plağın hızlı büyümesine neden olur. Hemodinamik olarak anlamlı darlık oluşturan lezyonların histopatolojisinde eski rüptür-iyileşmeye ait bulgular sıklıkla izlenmektedir.

Trombogeneze

Plak rüptürüne bağlı trombogenezin mekanizmaları plak erozyonuna bağlı trombogeneze daha iyi bilinmektedir. Ateroskleroz zemininde disfonksiyone endotelden ve inflammatuar hücrelerden salınan PAF, vWF ve TF gibi trombojenik faktörler serumda yüksek düzeyde bulunur. Rüptür sonrası yüksek trombojeniteye sahip lipid kor ve subendotelyal kollajen açığa çıkar. VWF, trombosit glikoprotein Ib/IX-V reseptörüyle subendotelyal kollajen arasında köprü görevi görerek trombositlerin rüptür bölgesine adhezyonunu sağlar. VWF ile etkileşim sonrası trombositler şekil değişikliğine uğrar ve aktive olur. Aktivasyonla birlikte trombositlerin degranülasyonu gelişir ve alfa ve dense granüllerden serotonin, ADP, TXA2 gibi potent vazokonstriktör ve trombosit aktivatörü medyatörler salınır. Ayrıca epinefrin ve trombin gibi diğer faktörlerle trombosit aktivasyonunun devamı sağlanır(45). Aktivasyondan sonra agregasyon gerçekleşir. Trombosit membran glikoprotein IIb/IIIa reseptörü fibrinojen ile etkileşime girerek trombositler arasında çapraz bağlar oluşumu sağlanır. Bu mekanizmayla sağlanan trombosit-trombosit etkileşimi trombüsün büyümesini ve dolaşan trombositlerin trombüs formasyonuna katılmasını sağlar. Akut koroner sendromlarda glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin kullanımı bu mekanizmanın inhibisyonuna yöneliktir. Eş zamanlı koagülasyon kaskadı aktive olduğundan oluşan trombüs fibrin ile stabilize edilir. Özellikle transmembran glikoproteini olan TF ile faktör VII'nin etkileşimi ekstrasik koagülasyon kaskadının aktive olmasını sağlamaktadır. TF özellikle plağın hücresel elemanları içinde bulunur (makrofaj, düz kas hücreleri ve endotel) ve sitokinler T hücreleri ve oksidan ajanlarla üretimi indüklenir. Yapılan çoğu çalışmada, akut koroner sendromlarda özellikle kararsız anjina pectoris hastalarında TF yüksek düzeyde saptanmış olup kötü sonlanım ile ilişkisi gösterilmiştir(51,52)

TROMBOSİTLER

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu $150-400 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası

dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (53). Membrandaki araşidonik asit, prostaglandin (PG) ve TxA₂ sentezine öncülük eden substrattır. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α - granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β - tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondrialar, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (54). Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (55). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (54). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (55). Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (55,56). Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri

granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir. Elektronik ölçüm cihazlarından önce ortalama trombosit hacmi, ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde, hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen plateletkrit'in trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, ortalama trombosit hacminin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Klinik olarak İdyopatik Trombositopenik Purpurada (ITP) olduğu gibi, trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun genç trombositlerle orantılı olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük ortalama trombosit hacmi'nin kanama epizodlarına yatkınlıkla korele olduğu gösterilmiştir (57). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir (58). Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (58). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa ortalama trombosit hacmi sadece artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (TDG ya da PDW) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında OTH ve TDG de önem taşır (59,60). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkidiğini düşündürmektedir (58). Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler, artan trombosit sayısının izleyen stimülasyonuna bağlı olabilir. Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda OTH yüksekliği, düşük ya da sınırda trombosit sayısı ile birlikte dir. Yetersiz trombopoezi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise OTH

normalden küçük olmaktadır (58). Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile ortalama trombosit hacminin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler (59,60,61), trombositozlar, konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları [hipertiroidide yüksek (62), hipotiroidide düşük (63)], kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (64), splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs (65), kronik venöz yetmezlik(66), gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda ortalama trombosit hacminin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak ortalama trombosit hacmin ölçümleri, öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (58). Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri, koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogenezinde önem taşır. Akut miyokard infarktüsü ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir. Ateroskleroz yaşla ilerleme göstermekte ve erkeklerde daha hızlı gelişmektedir. Kanama zamanı yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlılarda trombositler ADP ve kollojene daha duyarlıdır. İdrarla atılan TxA2 ve PGI2 metabolitleri yine yaşla artmaktadır. Sağlıklı erkeklerde yine sağlıklı kadınlara göre kanama zamanı daha kısadır. Trombositlerin rolü ve özellikle dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler ya da diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (54). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (67,68,69,70,71), kararsız anjina pectoris (68,72), iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde (69,72,73) ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir.

Akut Koroner Sendromlar

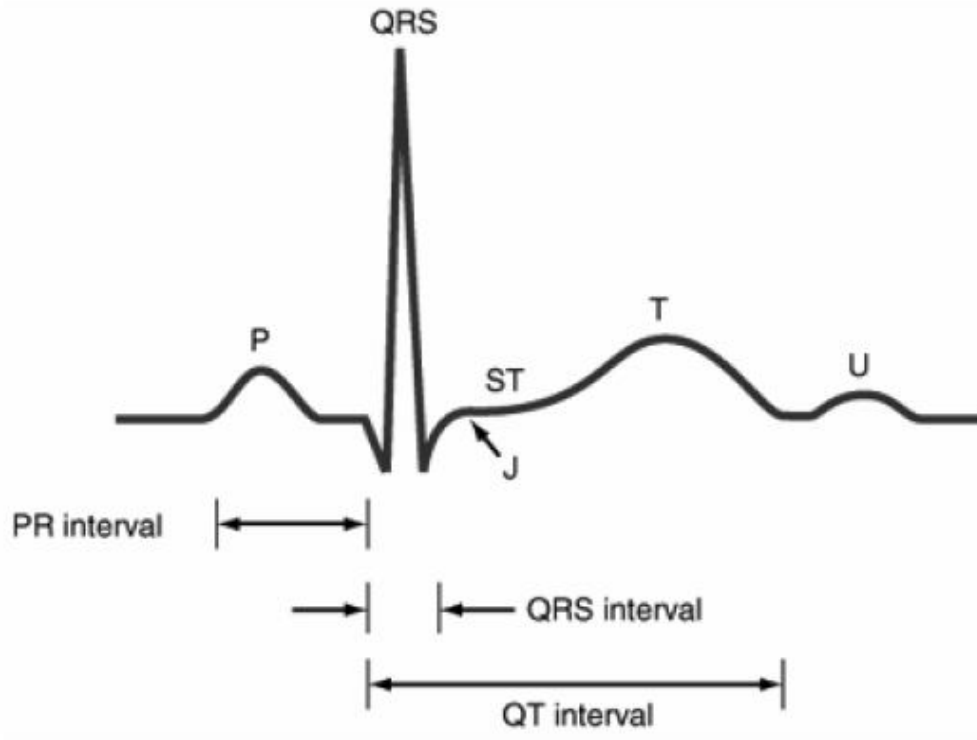
Akut koroner sendromlar terimi miyokardın akut iskemisiyle birlikte olan bir dizi klinik tabloyu içerir ve hastaneye yatırılma nedenlerinin başında gelir. ST elevasyonlu-ST elevasyonsuz AMI, kararsız anjina ve ani kardiyak ölümleri kapsar. Tedavideki gelişmelere

rağmen hastane içi mortalite % 8 civarındır. Plak rüptürü veya erozyon sonrası total veya parsiyel lüminal trombüse bağlı olarak ani lümen oklüzyonu, distal emboli veya vazospazm sonucu değişik klinik formlarda oluşabilir(74).

Klinik prezentasyon: Miyokard iskemisinin klasik tarifi, adrenarjik deşarjla ilişkili olan ezici veya bunaltıcı karakterdeki göğüs ağrısıdır. Ağrı genellikle basınç hissi, ağırlık veya yanma şeklinde tarif edilir. Sol kola, nadiren sağ kola, çeneye, sırtta, omuza veya epigastrik bölgeye yayılabilir. Hastaların %25 kadarında göğüs ağrısı olmaz veya ağrı atipiktir. Ağrısız infarktüs genellikle yaşlı hastalarda, diyabetiklerde ve postoperatif dönemdeki hastalarda izlenir. %50 kadar hastada klinik durumun ciddiyetine göre nefes darlığı, bulantı, kusma, terleme ve şuur bulanıklığı gibi semptomlar olabilir. Nadiren AMI komplikasyonlarla prezente olabilir (nedeni saptanamayan periferik emboli, refrakter kalp yetersizliği veya mitral yetersizliği gibi). AMI ayırıcı tanısı özellikle aort diseksiyonu, miyokardit, perikardit, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, kolesistit ve psikojenik ağrılarla yapılmalıdır.(74)

EKG:Akut miyokard infarktüsü tanısında ve ST/NSTE-AKS ayırımının yapılmasında çok önemlidir. Göğüs ağrısıyla acil servise başvuran tüm hastalara ilk 10 dk. içinde EKG mutlaka çekilmelidir. ST elevasyonlu MI'da koroner oklüzyonu takiben ilk elektrokardiyografik manifestasyon T dalgalarında sivrilme-amplitüd artışıdır (hiperakut faz). Dakikalar sonra ise ST segment elevasyonu gelişir. R dalgasının amplitüdü başlangıçta artmış olabilir ancak daha sonra amplitüd düşer ve Q dalgaları oluşur. Eğer jeoparalize miyokard reperfüze edilirse ST dalgaları rezole olur ancak T dalgaları belli bir zamana kadar negatif kalır. Eğer T dalgaları 24-48 saat geçmesine rağmen invert olmamışsa perikarditten şüphelenilmelidir. Q dalgaları ise kaybolabilir ancak hastaların %60-80'de ömür boyu sebat eder. Reperfüzyon sonrası persistan ST elevasyonu miyokardın reperfüzyondan fayda görmediğini ve büyük olasılıkla reperfüzyon hasarının geliştiğini predikte eder ve kötü prognoza işaretler. STEMI tanısının EKG ile koyulabilmesi için; 1.Birbirini gören derivasyonlardan en az iki tanesinde 1 mm ve üzerinde tipik ST elevasyonu (V1-V3 için 2mm üstü), karşı bölgelerde resiprok ST depresyonu olması tanıyı güçlendirir, 2.Posteriyor MI için V1-V3 arası 1 mm üstü ST depresyonu, 3.Yeni sol dal bloğu, kriterlerine uygun olmalıdır. Eski sol dal bloğu mevcudiyetinde akut MI kriterleri:

1.Major QRS defleksiyonu ile aynı yönde 1 mm üzerinde ST elevasyonu, 2.V1,V2,V3 derivasyonlarında 1 mm üzerinde ST depresyonu, 3.Major QRS defleksiyonu ile ters yönde en az 5 mm ve üzeri ST elevasyonu.(74)



Şekil 4. EKG’de P,T ve U dalgaları ile QRS komplekslerinin şematik gösterimi

QT Dispersiyonu ve Klinik Önemi

QT Mesafesi : Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır. QT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır. Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında değişir. QT mesafesi kalp hızıyla değişkenlik gösterdiği için Bazzet formülü ile düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş QT mesafesi (QTc) QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir. Düzeltilmiş QT mesafesinin üst sınırı 0.46 sn (460 ms) dir.(75)

Bu süre;

- Elektrolit bozuklukları (Ca, K)
- Bazı ilaçlar (antiaritmikler, psikotrop ilaçlar)
- Santral sinir sistemi hastalıkları (subaraknoid kanama, menejit)

- Aritmiler (kronik idiyoventriküler ritm)
- İskemi
- Konjenital uzun QT sendromları
- Hipotermi
- Kalp hızı değişiklikleri

gibi nedenlerle değişebilir. Diyabetik hastalarda da otonom nöropatiye bağlı olarak QT mesafesi uzamaktadır.(76) QT mesafesindeki uzama, miyokard enfarktüsünden sonra gelişen aritmilerin ve kötü prognoz tahmininde de rol oynar.(77) Kalp yetersizliğinde izlenen ani ölümlerle artmış QT dağılımı arasında yakın ilişki saptanmıştır. (78)

QT Dispersiyonu : EKG deki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd), eğer düzeltilmiş QT mesafeseleri kullanılırsa da düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) denir. QT mesafesinin bölgesel farklılığını gösterir. 40 ms le 50 ms arasındaki değerler normal olarak kabul edilir.(79)

QT dispersiyonunun miyokard repolarizasyonunda ki bölgesel heterojeniteyi gösterdiği kabul edilir. Homojen olmayan miyokard repolarizasyon zamanının nedeni; bölgesel ileti yavaşlaması veya ileti yolu değişmesi sonucu aksiyon potansiyel süresindeki gecikme ile açıklanmaktadır. QT dispersiyonu ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyon homojinitesi o kadar azdır ve dolayısıyla ventriküler instabilite o kadar fazla demektir.(80) Nonhomojen ileti değişimi, monofazik aksiyon potansiyel ölçümleriyle gösterilebilir ancak girişimsel elektrofizyolojik çalışmalar gerektiği için rutin olarak kullanılmamaktadır. (81) Ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan ileti hızları veya repolarizasyon reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere dolayısıyla da ani kalp ölümlerine sebep olabilir.(82)

Miyokardiyal iskeminin veya ventriküler dilatasyonun sebep olduğu yama tarzındaki fibrozis, heterojen ventrikül repolarizasyonuna neden olur. QTd nun periferik damar hastalığında, iskemik kalp hastalığında, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatilerde, hipertansiyonda ve son dönem böbrek hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(83)

Akut koroner sendromla başvuruda ve tanı sonrası takipte mortalite riskini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri de kullanılmaktadır. TIMI risk skoru ve Killip sınıflaması bunlar arasında en önemlileridir.

Tablo 3. Akut miyokard infarktüsünde killip sınıflaması

Killip Sınıfı	Kliniği	Mortalite %
I	Yetmezlik bulgusu yok	5.1
II	Akciğer bazallerinde raller ve/veya S3	13.6
III	Akciğer ödemi	32.2
VI	Kardiyojenik Şok	57.8

Tablo 4.: TIMI Risk Skorlaması (1puan: 4-5% risk , 6-7 puan: 40%)

TIMI Risk skorlaması	Puan
Yaşın 65 üzerinde olması	1
Koroner arter hastalığı için yaş hariç 3 veya daha fazla risk faktörü	1
Bilinen koroner arter hastalığı (%50 üstü darlık veya girişim öyküsü)	1
EKG’de ST segment sapması (dinamik değişiklik)	1
Son 24 saat içinde iki veya daha fazla anjina atağı	1
Son 7 gün içinde aspirin kullanımı	1
Serum kardiyak biyomarkerlerinde yükselme	1

Akut Miyokard İnfarktüsünde Serum Belirteçleri

Kreatin Kinaz (CK): CK ve miyokardial izoformu olan CK-MB’nin seviyeleri akut MI’nın başlangıcından 4-8 saat sonra yükselmeye başlar, 24. saatinde pikini yapar ve 36-48 saatte normale döner. Ancak serum enzim tayini ile akut MI tanısının konulabilmesi için semptom başlangıcından 6-12 saat süre geçmesi gerekir. MI esnasında seruma geçen CK ve CK-MB seviyeleri infarktüs büyüklüğü ile doğru orantılıdır. CK-MB erken normale dönmesi nedeniyle reinfarktüs tanısında faydalı bir markerdir(84).

Miyogloblin: Nekroz başlangıcından sonraki ilk 1-3 saat içinde nekrotik miyokardtan salınan ve seviyeleri 7-12 saat serumda yüksek kalan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Ancak

miyokard için spesifik olmadığı gibi kaslarla ilgili major veya minör her türlü travmada yükselir. Bu yüzden akut miyokard infarktüsünde kullanımı pratik değildir(84).

Kardiyak Troponinler: Troponinler kontraksiyon mekanizmasında düzenleyici proteinlerdir. Troponin I, T ve C olmak üzere üç formu vardır. Miyokard nekrozunun saptanmasında ve AMI tanısında troponin I ve T kullanılır. Kardiyak troponin T kalp dışında başka bir dokuda bulunmaz. Nekrotik miyokardtan troponin T salınımı infarktüs başlangıcından 4-8 saat sonra başlar, 24-48 saatte pik yapar ve serumda 10 gün boyunca saptanabilir. Bu yüzden reinfarktüs tanısında faydalı bir marker değildir. Kardiyak troponin I kalbe spesifik kontraktıl bir proteindir ve akut MI tanısı için mükemmel bir markerdir. Akut MI başlangıcından 3-6 saat sonra salınımı başlar ve 24-48 saatte pik yaparak MI'dan sonra 10 gün serumda yüksek kalabilir. Böbrek yetmezliği ve akut kas hasarında troponin T bir miktar serumda yükselebilirken, troponin I bu klinik durumlardan etkilenmez, ayırıcı tanıda faydalıdır. Kardiyak troponin ölçümlerinin özellikle NSTEMI-AKS ve yüksek riskli kararsız anjina pectoris hastalarının saptanmasında ve risk derecesinin belirlenmesinde önemli yerleri vardır. Özellikle troponinin yüksek olduğu akut koroner sendromlu hastalar yüksek risk grubunda olup glikoprotein IIb/IIIa gibi parenteral antitrombotik ajanlardan fayda görür(84).

Laktat dehidrogenaz(LDH): LDH infarktüs sonrası 24-48 saat içinde yükselen bir enzimdir. İnfarktüstən sonraki 3-6 günde pik yapar, 8-14 gün içinde normale döner. Beş izoenzimi vardır. Kalp için spesifik olan LDH1 izoenzimidir. LDH1/LDH2 oranının >1 olması AMI için oldukça özgündür. LDH'n günümüzde tek kullanım alanı,geç dönemde başvuran, troponin pozitif ve CK değerleri normale inmiş vakalarda akut-subakut MI ayırımını yapmaktır

Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon

Trombolitik Tedavi: Şu ana kadar yaklaşık olarak 100.000'nin üzerinde vakayla yapılan çalışmalarda trombolitik tedavinin başarısı gösterilmiştir. Ancak AMI tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların ancak %50'si trombolitik tedavi için uygundur. Ayrıca trombolitik tedavi uygulanan hastalarda damar açıklığının idamesi ancak %50-60 hastada mümkün olabilmektedir. Ek olarak, %10-20 hastada reoklüzyon, %1-2 hastada ise hemorajik inme gelişmektedir. Ağrı başlangıcından sonraki ilk 3 saat trombolitik tedavinin en etkili olduğu dönemdir. İlk 3 saatten sonraki dönemde hem etkinliği azalmakta hem de komplikasyon oranı artmaktadır(85,86).

Dünya çapında en yaygın kullanılan trombolitik ajan fibrin non spesifik olan streptokinazdır. Dolaşımdaki plazminojeni aktive ederek sistemik litik etki gösterir. Allerjik reaksiyonlar ve Bezold-Jarish reaksiyonu sıktır. 90.dakikada damar açıklık oranı %50'dir. Hiperfibrinolizis yaptığından beraberinde heparin kullanımına gerek yoktur(87,88,89).Alteplaz (t-PA), reteplaz (r-PA) ve tenekteplaz (TNK-tPA) fibrin spesifik ajanlardır. Sistemik litik duruma neden olmamakla birlikte reteplaz fibrinojenin tükenmesine neden olur. Allerjik reaksiyon yapmazlar. 90. dakikada damar açıklık oranları %80'dir. Heparinle birlikte verilmelidirler ve aPTT normalin 1,5-2 katı civarında tutulmalıdır. Streptokinaza göre mortalite oranları daha düşüktür. Ancak intrakraniyal kanamada hafif bir artışla ilişkilidirler(89).

Tablo 5.Başarılı Reperfüzyon Kriterleri

Başarılı Reperfüzyon Kriterleri

- 1.Ağrının tamamen geçmesi veya %50'den fazla azalması
- 2.EKG'de ST elevasyonlarında %70'ten fazla gerileme
- 3.Akselere idiyoventriküler ritim (%95 sensitiviteye sahip)
- 4.Hızlı enzim pikini takiben enzimlerin erken düşmesi (wash-out)
- 5.Anjiyografik olarak:TIMI 3 akım, grade 3 blush ve damara göre normal TIMI kare sayısı

Tablo 6.:Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

MUTLAK KONTRENDİKASYONLAR

- 1.Herhangi bir zamanda geçirilmiş hemorajik inme
- 2.Son 1 yılda geçirilmiş iskemik inme veya SVO
- 3.Bilinen intrakraniyal neoplazm
- 4.Aort diseksiyonu/şüphesi
- 5.Aktif iç kanama

RÖLATİF KONTRENDİKASYONLAR

- 1.Başvuru esnasında kontrol altına alınmayan hipertansiyon
- 2.Kronik kontrolsüz hipertansiyon
- 3.Bilinen kanama diyatezi, son 2-4 haftada iç kanama öyküsü, INR> 2 olması

4. Aktif peptik ülser
5. Son 2-4 hafta içinde major cerrahi, uzamış travmatik CPR (>10 dk)
6. Hamilelik
7. Kompresyon uygulanamayacak damarlara kateter takılması
8. Streptokinaz ve anistreplaz için daha önceki kullanım (5 gün-2 yıl) ve allerji öyküsü

Primer Perkütan Koroner Girişim (PCI): Primer stent uygulamasının etkinliği ve güvenilirliği yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Akut MI ile başvuran hastalarda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleriyle birlikte primer perkütan koroner girişim öncelikli olarak düşünülmelidir. PCI, koroner anatomiye değerlendirmesinin yanısıra daha düşük stroke ve mekanik komplikasyon oranı ve daha iyi sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkilidir(90,91). Girişimsel tedavideki teknik olarak tüm gelişmelere karşın primer PCI uygulamasında en büyük kısıtlama, hastanın MI başlangıcından itibaren hemodinami laboratuvarına ulaştırılmasına kadar geçen süredir. Primer PCI uygulamasında, akut MI başlangıcını izleyen ilk balon şişirilmesine kadar geçen ideal süre 90 ($\pm$ 30) dakika olmalıdır. PRAGUE-2 çalışmasında semptomların başlangıcını takiben ilk 3 saat içerisinde uygulandığında primer PCI ile streptokinaz uygulanan hastaların mortalite oranlarının benzer olduğu ancak 3 saatten sonra primer PCI ile mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte primer PCI hastaneler için önemli bir alt yapı ve personel deneyimi gerektirmektedir(92).

Keeley ve arkadaşları tarafından yayınlanan 23 çalışmanın meta-analizinde, 3872 primer PCI uygulanmış, 3867 trombolitik tedavi almış hastaların sonlanım noktaları karşılaştırılmış. 30 günlük mortalite, reinfarktüs ve stroke primer PCI grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmış. Başka bir metaanalizde, toplam 7739 hasta, primer perkütan koroner girişim ile trombolitik tedavi karşılaştırılmıştır. Primer PCI grubunda mortalite, reinfarktüs ve stroke trombolitik grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Sonuç olarak perkütan koroner girişim MI'da trombolitik tedaviye göre daha üstündür(86).

PCI işleminin düşük doz trombolitik $\pm$ GP 2b/3a inhibitörü verilmesinden sonra yapılmasına kolaylaştırılmış PCI adı verilir. İlk yıllarda yapılan kolaylaştırılmış PCI çalışmaları hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Çünkü o dönemlerde stent ve GP 2b/3a inhibitörleri kullanımda değildi. Son yapılan çalışmalarda ise olumlu sonuçlar alınmıştır.

PACT çalışmasında 606 hasta yarı doz (50mg) bolus t-PA ve plaseboya ayrılmış ve hastalara başvuruyu takiben 120 dk. içinde perkütan koroner girişim uygulanmıştır. TIMI III akım t-PA grubunda plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%33-%15). Gruplar arasında reoklüzyon, mortalite ve hemoraji açısından fark bulunamamıştır. SPEED ve TIMI 14 çalışmalarında PCI öncesi tek doz bolus t-PA'ya ek olarak GP 2b/3a inhibitörü verilmiştir. TIMI III akım plaseboya göre daha iyi olmasına rağmen özellikle SPEED çalışmasındaki yüksek major kanama oranı ve transfüzyon ihtiyacı cesaret kırıcı olmuştur. Ancak trombolitik tedavi verilmeksizin işlem öncesi, esnasında ve işlem sonrası verilen absiksimab, eptifibatid ve tirofiban gibi GP 2b/3a inhibitörleriyle yapılan çalışmalar kanama komplikasyonunda ciddi bir artış yapmaksızın mortaliteyi azaltmıştır(93,94,95).

Primer perkütan koroner girişim uygulanan STE-AKS'de ADP reseptör antagonistlerinin (tiklopidin, klopidoğrel) önemli bir yeri vardır. Özellikle klopidoğrel tiklopidine göre daha az yan etki profiline sahip olduğundan tercih nedenidir. Son yapılan çalışmalarda 600 mg yükleme dozunu takiben günde 75 mg idame dozu önerilmektedir. Reinfarktüs ve stent trombozunu riskini dolayısıyla mortaliteyi azaltmaktadır. Özellikle PCI-CURE çalışmasından çıkan sonuçla, STEAKS sonrası primer stentleme uygulanan hastalarda artan faydaları nedeniyle 1 yıl kullanımı önerilmektedir (96).

MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmamız tanımlayıcı, kesitsel ve retrospektif tipte bir araştırmadır. Çalışma grubu, hastanemize Şubat 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle başvurmuş hastalar arasından rastgele seçilen, klinik ve elektrokardiyografik olarak akut koroner sendrom tanısı konulmuş ve sonrasında primer perkütan koroner girişim, koroner arter by-pass greftleme cerrahisi ya da medikal takip uygulanmış 13'ü kadın 84'ü erkek toplam 97 hastanın verilerinin retrospektif incelenmesiyle oluşturulmuştur. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların anamnezleri, risk faktörleri, başvurularının ilk 24 saati içindeki ekokardiyografik ve biyokimyasal değerleri ve taburculuğunda önerilen ilaçlar hastanemiz kayıtlarından detaylı bir biçimde incelenerek kaydedilmiştir. Kardiyak enzimlerde ise takiplerindeki tepe değerler dikkate alınmıştır. Ortalama trombosit hacimleri başvuruda alınan ilk hemogram çalışmasından elde edilmiştir. Majör istenmeyen kardiyak olaylar (MACE) ;ölüm, ventriküler

aritmî, atrial fibrilasyon ve restenoz ve/veya yeni miyokard enfarktüsü olarak tanımlanmış, hastane kayıtlarındaki MACE'ler veri formlarına kaydedilmiş, MACE'i tespit edilememiş hastalar için ise hastaları takip eden doktor ile görüşmeler yapılmış ve hastane kayıtlarındaki telefonlarına ulaşılarak en son tıbbî durumları ve indeks olay sonrası hastane yatışları, yeni geçirdikleri girişimsel işlemleri sorgulanmıştır. MACE geçirmiş ve geçirmemiş hastalar demografik ve klinik özellikleriyle birlikte ortalama trombosit hacmi ve düzeltilmiş QT dispersiyonu açısından da birbirleriyle karşılaştırılmışlardır.

Akut koroner sendrom tanısı ile başvurduğu gün herhangi bir infeksiyon hastalığı belirtilen, başvuru EKG'sinde dal bloğu, atrial fibrilasyon gibi aritmileri, sinüs ritmi dışında bradiaritmisi veya taşiaritmisi olan, başvuru anında QT aralığını etkileyen herhangi bir ilaç kullandığı belirtilen veya elektrolit bozuklukları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların başvuru anında alınmış 12 kanallı EKG kayıtları incelendi. EKG kayıtlarının tümü 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV genlikte alınmıştı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü son noktaya kadar ki mesafe QT aralığı olarak milisaniye cinsinden ölçüldü. U dalgası olan EKG lerde T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. Kalp hızına göre Bazzer formülü ($QT/\sqrt{R-R}$) ile düzeltilmiş QT aralığı (QTc) hesaplandı (99). Her derivasyonda ard arda gelen üç atımın düzeltilmiş QT aralığının ortalaması o derivasyonun QTc aralığı olarak alındı. En az 9 derivasyonda QTc aralığı hesaplanan hastalar çalışmaya dahil edildi. QTc dispersiyonu, en uzun QTc aralığı ile en kısa QTc aralığı arasındaki fark hesaplanarak ölçüldü. QTc dispersiyonu 50 milisaniyenin üstünde olanlar anormal olarak kabul edildi. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

Tüm koroner anjiyografik işlemler ve perkütan koroner girişimler merkezimizde Philips Integris anjio cihazında ve deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından femoral perkütan yaklaşımla ve Judkins tekniği kullanılarak yapılmıştı.

Çalışma grubundaki hastalardan ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü olanlar acil servisten direkt olarak, NSTEMI ve USAP öntanısı alanlar ise en çok 24 saatlik koroner yoğun bakım takibi sonrasında kateter laboratuvarına alınmışlardı. Hastaların tümüne işlem öcesi 300 mg aspirin ve Akut Koroner Sendrom tipine göre 300 veya 600 mg klopidoğrel

yükleme dozu verilmiş, PTCA işlemi esnasında 10.000 ünite IV heparin yapılmıştı. Stentleme işlemi için uygun olan hastalara balon anjioplasti ve stentleme işlemi uygulanmış, stent için uygun olmayan az sayıda hasta ise ya acil operasyona verilmiş (n=11) yada medikal takip (n=10) kararı alınmıştı. İşlem sonrası tüm hastalar stabilize olana kadar koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilmişlerdi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ve analizinde Man-Whitney U testi, oransal verilerin analizinde Ki-kare ve Fisher testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Akut koroner sendrom öntanısı ile kabul edilen hasta popülasyonumuzda yaş aralığı 33 ile 88 arasında olup ortalama $61.1 \pm 26,9$ yıl olarak hesaplandı. Takiplerinde majör istenmeyen kardiyak olay (MACE) gelişen hastalarda ise yaş aralığı 40 ile 88 arasında ve ortalama 61.8 ± 26.6 yıldır. Kadın hastalar tüm çalışma popülasyonunun 13.4% ‘nü, MACE gelişen grubun ise 4.5% ‘ni oluşturmaktaydı. Olaysız geçen süre ortalama 389.04 ± 253.6 gün olarak kaydedildi (en az 6 gün, en çok 603 gün). Yaş ve cinsiyet açısından MACE gelişen ve gelişmeyen gruplar açısından istatistiki açıdan anlamlı farklılık yoktu. (p değerleri sırasıyla 0.382 ve 0.286). Her iki grubun klinik ve demografik özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

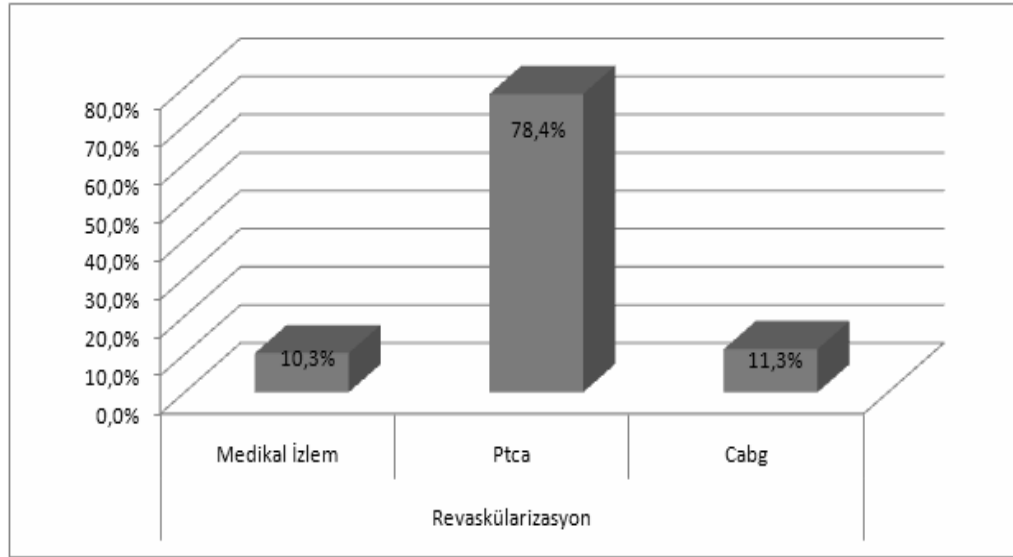
Tablo 7. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin MACE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki dağılımı.

Değişken	MACE Gelişen (n=22)		MACE Gelişmeyen (n=75)		P
	N	%	N	%	
Yaş	61,8±26,6		59,1±27,2		0.382

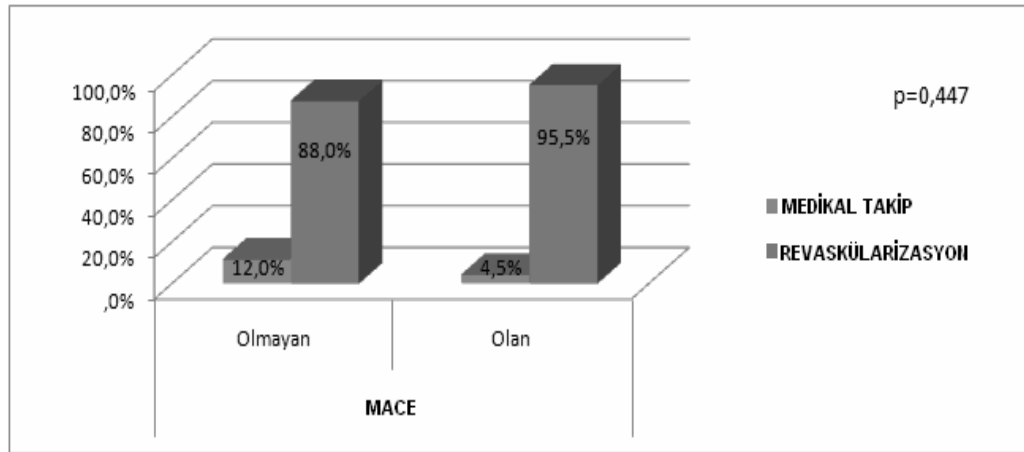
Cinsiyet	K	1	4.5	12	16	0.286
	E	21	95.5	63	84	
Aile öyküsü		6	27.3	25	33.3	0.592
Sigara		13	59.1	32	42.7	0.174
Diabet		9	40.9	15	20	0.046
Hipertansiyon		16	72.7	51	68	0.673
Hiperlipidemi		20	90.9	66	88	1.000
Anemi		9	40.9	17	22.7	0.890
BMI > 30		4	18.2	18	24	0.773
Tot. Kolesterol		198.6 ± 89.8		174.6 ± 78		0.032
HDL		41.5 ± 21.4		40.8 ± 23.2		0.701
LDL		128.2±78.6		105.7±67.4		0.024
Trigliserit		171.0±211.2		172.4±390		0.382
OTH(femtolitire)		10.3±2		10.4±1.8		0.799
OTH > 11.5		3	13.6	6	8.0	0.419
Kreatinin		1.04 ± 0.8		1.04 ± 1.0		0.976
CK-MB		164.7 ± 282.6		74.1 ± 179.2		0.002
Trop-T		4.1 ± 8.4		1.2 ± 4.2		0.0001
Tek Damar Tut.		21	95.5	70	93.3	1.000
Çok Damar Tut.		1	4.5	5	6.7	

Akut koroner sendrom öntanısı ile merkezimize kabul edilmiş olan hastaların 43'ü (% 44.3) USAP, 20'si (% 20.6) NSTEMI ve 34'ü (%35.1) STEMI olarak değerlendirilmişti. Bu hastalardan 76'sına (% 78.4) stentleme işlemi, 11 hastaya (% 11.3) ise acil cerrahi (koroner arter by-pass greftleme) işlemi uygulanmıştı. Lezyonları PTCA ya da cerrahi için uygun bulunmayan 10 hastanın ise (% 10.3) medikal izlemine karar verilmişti. MACE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında revaskülarizasyon ve medikal takip açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.447, >0.05). Başvuran hastaların 4'üne (% 4.1) hemen öncesinde dış merkezde tromboliz uygulanmıştı.

Şekil 5. Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı



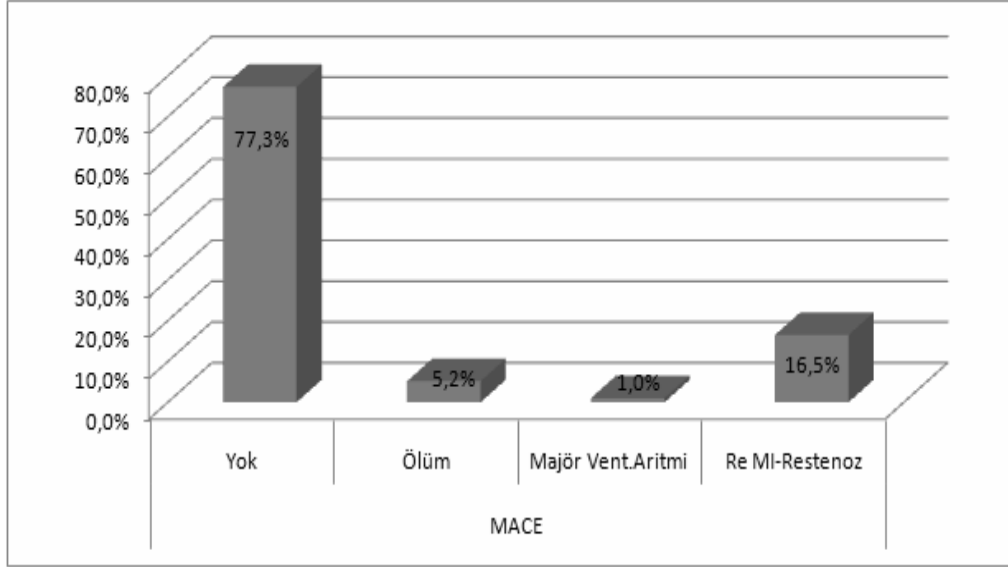
		Mace		Toplam	p
		Olmayan	Olan		
Revaskülarizasyon	Medikal	n	9	1	10
		%	12,0%	4,5%	10,3%
	Girişim	n	66	21	87
		%	88,0%	95,5%	89,7%
	Toplam	n	75	22	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%



Şekil 6. MACE olan ve olmayan grupta revaskülarizasyon ve medikal tedavinin dağılımı

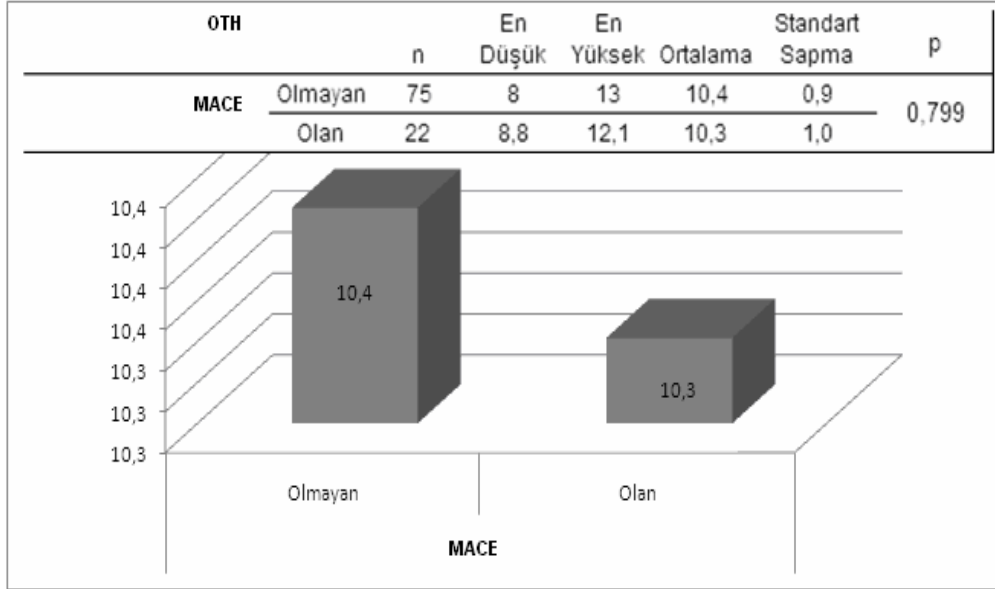
Taburculuk sonrası takiplerinde, hastaların % 77.3'ünde herhangi bir istenmeyen kardiyak olaya rastlanmazken, % 5.2'si kardiyak nedenlerle kaybedilmiş, 1 vaka erken dönem ventriküler taşikardi ataklarıyla takip edilmiş (%1), hastaların % 16.5'inde ise müdahalenin yapıldığı koroner lezyon bölgesinde restenoz veya tekrar MI gelişmiştir.

Şekil 7. Hastalarda MACE dağılımı.

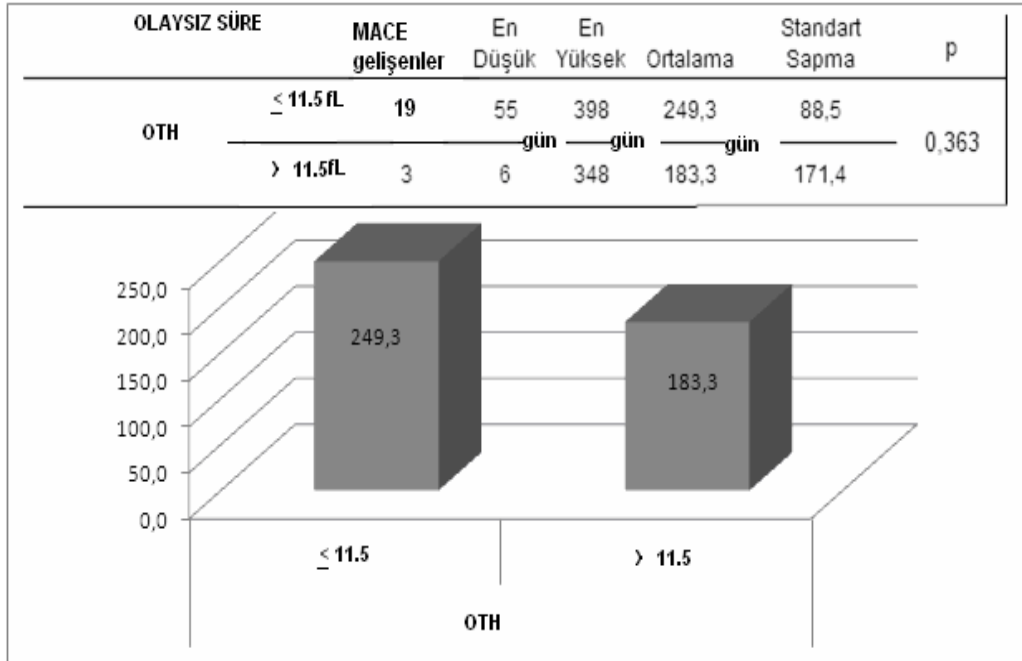


MACE olan ve olmayan grupta total kolesterol ortalamaları karşılaştırıldığında, MACE olmayan($174,6 \pm 78$) grubun total kolesterol ortalaması MACE olan($198,6 \pm 89,8$) grubun ortalamasından istatistiksel ($p=0,032 < 0,05$) olarak daha düşüktü. Aynı gruplarda LDL ortalamaları karşılaştırıldığında da MACE olmayan($105,7 \pm 67,4$) grubun total Ldl ortalaması MACE olan($156,4 \pm 78,6$) grubun ortalamasından istatistiksel ($p=0,024 < 0,05$) olarak daha düşüktü. HDL ve trigliserit seviyeleri açısından ise bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.701 ve 0.382, > 0.05).

MACE olan ve olmayan grupta kreatin kinaz (CK-MB) ve Troponin T ortalamaları da karşılaştırıldı. MACE olmayan grubun hem CK-MB ($74,1 \pm 179,2$) hem de Troponin T ($1,2 \pm 4,2$) ortalaması MACE olan grubun ortalamasından (sırasıyla $164,7 \pm 282,6$ U/litre ve $4,1 \pm 8,4$ ng/ml) istatistiksel olarak daha düşüktü (p değerleri sırasıyla 0.002 ve 0.0001, < 0.05). Gruplar arasında başvuru sırasındaki ortalama trombosit hacmi (OTH) ortalamaları karşılaştırıldığında MACE gelişenler ($10,4 \pm 1,8$ fl) ve gelişmeyenlerin ($10,3 \pm 2$ fl) OTH değerleri arasında istatistiksel ($p=0,799 > 0,05$) anlamlı farklılık yoktu. Popülasyondaki akut STEMI vakaları ($n=34$) üzerinde yaptığımız altgrup analizinde de 10.3 fl altı ve üzeri OTH değerlerinin MACE oluşumu ile karşılaştırmasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.774$). Ayrıca MACE gelişmiş hastalardaki ($n=22$) olaysız geçen süre ile OTH değerlerinin karşılaştırmasında istatistiki anlamı olan bir ilişki tespit edilememiştir. ($p=0.363$).



Şekil 8. MACE gelişen ve gelişmeyen grupta OTH ortalamaları.



Şekil 9. MACE gelişen hastalarda OTH değerleriyle olaysız geçen sürelerinin karşılaştırması

Popülasyondaki akut STEMI vakaları (n=34) üzerinde yaptığımız altgrup analizinde ise, 10,3 fl altı ve üzeri OTH değerlerinin MACE varlığı ile karşılaştırmasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.774).

Tablo 8. MACE olan ve olmayan gruplarda OTH değerlerinin dağılımı

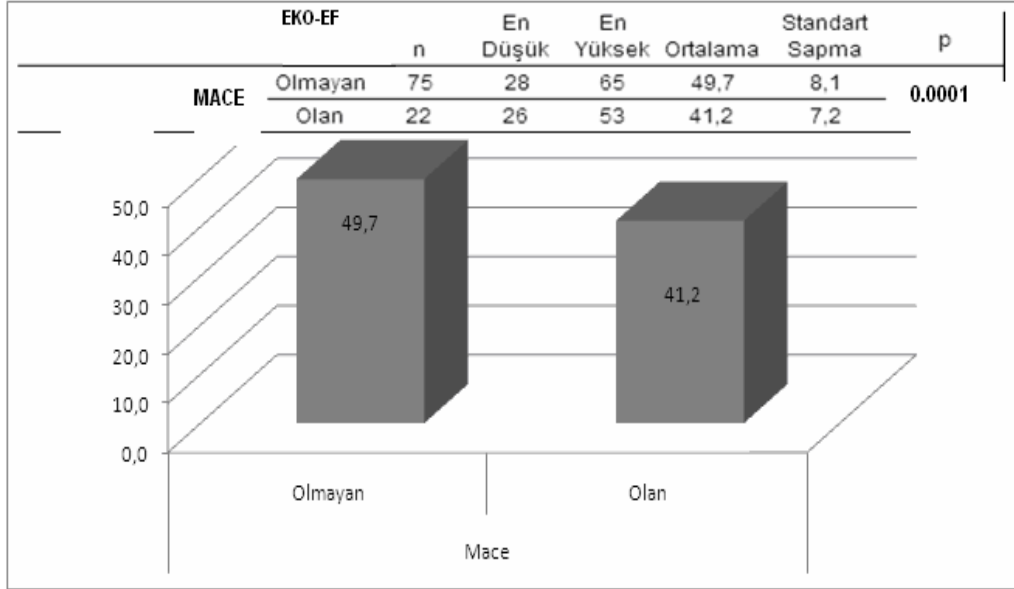
	MACE
--	------

			yok	var
OTH	10.3den küçük-eşit	Vaka Sayısı	11	7
		MACE içindeki %	55,0%	50,0%
	10.3den büyük	Vaka Sayısı	9	7
		MACE içindeki %	45,0%	50,0%
Total	Vaka Sayısı	20	14	
	MACE içindeki %	100,0%	100,0%	

Tablo 9. MACE gelişen hastalarda Chi-Kare anlamlılık testlerinin sonuçları

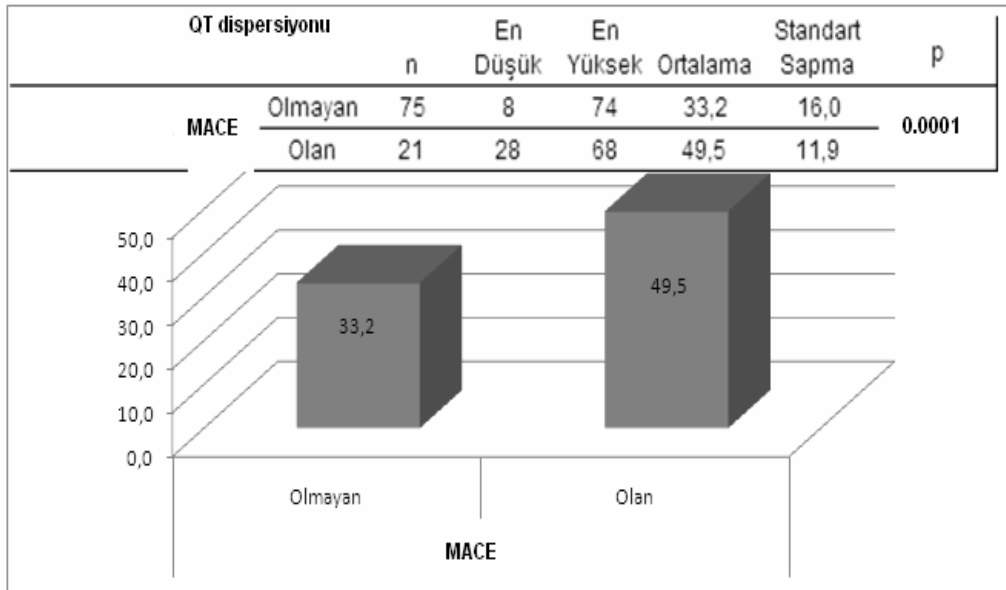
Chi-Kare Testleri					
	Değer	df	Asymp. Sig. (2-yönlü)	Exact Sig. (2-yönlü)	Exact Sig. (1-yönlü)
Pearson Chi-Square	,083 ^a		1,774		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,083		1,774		
Fisher's Exact Test				1,000	,524
Linear-by-Linear Association	,080		1,777		
Geçerli vaka sayısı	34				

Takibinde MACE gelişen ve gelişmeyen grupların akut koroner sendrom sonrası ekokardiyografik olarak tespit edilmiş ejeksiyon fraksiyonu(EF) ortalamaları karşılaştırıldı. MACE gelişen grubun EF ortalaması (%41,2±14,2), MACE gelişmeyen grubun ortalamasından (%49.7±16,2) istatistiksel (p=0,0001<0,05) olarak daha düşüktü. Benzer şekilde WMSI (wall motion score index) değerleri de MACE gelişen grupta anlamlı düzeyde düşüktü (p=0.0001, <0.05). Ayrıca akut koroner sendrom sonrası ekokardiyografik olarak anevrizma varlığı da MACE gelişen grupta anlamlı olarak daha sık izlendi.(p=0.0001, <0.05). Şekil 10. MACE olan ve olmayan gruplarda EF değerlerinin karşılaştırılması



İki grup arasında QT dispersiyonu ortalamaları karşılaştırıldığında, MACE gelişmeyen ($33,2 \pm 32$ ms) grubun QT dispersiyonu ortalaması MACE gelişen ($49,5 \pm 23,8$ ms) grubun ortalamasından istatistiksel ($p=0,0001 < 0,05$) olarak daha düşüktü.

Şekil 11. MACE gelişen ve gelişmeyen gruplarda QT dispersiyonu değerlerinin dağılımı



Takibinde MACE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında statin, ASA, klopidoğrel, ACE inhibitörü ve beta bloker kullanım oranları açısından istatistiki anlamı olan bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0.708, 1.0, 0.205, 0.619, 0.74, < 0.05).

TARTIŞMA

Çalışmamızda , akut koroner sendromla başvuran hastalarda retrospektif olarak başvuru EKG'sinden ölçülen düzeltilmiş QT dispersiyonu değerlerinin, takiplerinde MACE gelişen grupta , gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. QT dispersiyonu dışında diyabet varlığı, total kolesterol, LDL, CK-MB ve Troponin-T yüksekliği de MACE gelişimi ile istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki göstermiştir. Ancak merkezimize başvuru sırasındaki hemogramlarından alınan OTH değerleri artmış görünmekle birlikte MACE gelişme durumları ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

QT dispersiyonu olarak adlandırılan QT intervalindeki değişkenliklerin repolarizasyon sürecindeki bölgesel farklılıkları yansıttığı düşünülür (100,101,102). Bir çok çalışmada QT dispersiyonunun akut miyokard infarktüsünden sonraki erken ventriküler aritmi ve mortalitenin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (107,108). Zaputovic ve ark. (103) yaptıkları çalışmada akut miyokard enfarktüsünün ilk 24 saati içinde major ventriküler aritmi gelişen hastalarda düzeltilmiş QT dispersiyonunun VT/VF gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede uzun olduğunu göstermişlerdir. Bu anlamlılık düzeltilmiş QT aralığında bu düzeyde güçlü değildi. Wang ve ark. ise (106) akut miyokard infarktüsü geçiren üremik hastalarda 1.ve 3.gün EKG'lerinden ölçülen 60 ms üzerindeki QTc dispersiyonunun 1 yıllık artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdi. Ancak miyokard enfarktüsü sonrası 6 aylık prognozla takipteki QT dispersiyonları ilişkisinin araştırıldığı Bodi ve ark.'nın çalışmasında (104) ise zaman içerisinde düzeltilmiş QT dispersiyonu kısaltmakla birlikte, bu ölçümün enfarktüs sonrası ejeksiyon fraksiyonu ve 6 aylık takipteki istenmeyen kardiyak olaylarla (MACE) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanamamıştı. Çalışmamızda QT dispersiyonunun takip dönemindeki MACE gelişimi ile ileri derecede anlamlı ilişkisi, ($p=0.0001$, <0.05) çalışma dizaynıyla ilişkili olabilir. Popülasyonumuz akut koroner sendrom olarak kararsız angina, non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü alt gruplarının üçünü de içerdiğinden ve daha önce literatürde Paventi ve Ark. gibi(105) çeşitli araştırmacıların da belirttiği şekilde hem MACE oranları hem de QTc

dispersiyon süreleri en çok akut STEMI vakalarında artmış olduğundan bu anlamlılık gözlenebilir.

Akut koroner sendromlarda hızlı tüketildiği için, kemik iliğinde üretilen trombositler henüz olgunlaşmadan büyük hacimli olarak dolaşıma salınırlar (109). Kemik iliğinde hızlı üretilen trombositlerin ortalama hacimleri daha büyüktür. Ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesi de ortalama trombosit hacmindeki (OTH) artıştan sorumlu olabilir (110). Huczek ve ark.'nın çalışmasında (111) akut MI'da ölçülen OTH artışı, 6 aylık mortalitede ve primer perkütan girişim sırasındaki no-reflow vakalarında artışla istatistiki açıdan ileri düzeyde anlamlı bulunmuştu. Başka çalışmalarda da akut STEMI sırasında ölçülen OTH değerlerinin uzun dönem prognozla ilişkisi gösterilmişti (112). Çalışmamızda ise MACE gelişen hastalarda OTH hafif artmış görünse de aralarında anlamlı ilişki bulunamadı. Popülasyondaki akut STEMI vakaları (n=34) üzerinde yaptığımız altgurup analizinde de 10.3 fl altı ve üzeri OTH değerlerinin MACE varlığı ile karşılaştırmasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.774). Ayrıca MACE gelişmiş hastalardaki olaysız geçen süre ve OTH karşılaştırması da istatistiki anlamlılığa ulaşamamıştır (p=0.363). Bu durum çalışmaya dahil edilen olgu miktarının yeterli olmamasıyla açıklanabilir.

Akut miyokard enfarktüsü sonrası mortalite sol ventrikül disfonksiyonunun hem rakamsal (ejeksiyon fraksiyonu) hem de klinik düzeyi (fonksiyonel kapasite) ile güçlü bir ilişki içindedir. Önceki çalışmalar ventriküler aritmilerin miyokard enfarktüsü sonrası ani ölüm ve total kardiyovasküler mortalitede bağımsız bir öngördürücü olduğunu göstermişlerdir. Ancak sol ventrikül fonksiyonu ile spontan ventriküler aritmiler arasında birçok ilişki mevcuttur. Örneğin, süresiz VT'li hastaların oranı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düştükçe veya kalp yetersizliği ilerledikçe artmaktadır (134-138). Miyokard enfarktüsü sonrası ventriküler aritmiler se ani kardiyak ölümlerin en önemli sebebi olarak bildirilmiştir. Dutcher ve ark.'nın yaptığı çalışmada (113) akut STEMI sonrası 2 ve 5 yıllık mortalitenin öngörülmesinde tek başına sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(SVEF) istatistiki anlamlılığa ulaşamazken, <4 METs egzersiz kapasitesi ileri derecede anlamlı çıkmış ve ikisinin birlikte kullanımının sa daha güçlü bir prediktör olabileceği gösterilmiştir. 1850 akut STEMI hastasının 2 yıl takiple incelendiği Gottlieb ve ark.'nın çalışmasında (114) taburculuktaki SVEF'nin ve pulmoner konjesyon düzeyinin mortalite ile yakından ilişkili

olduğu saptanmıştı. Bizim çalışmamızda da ekokardiyografik SVEF değerleri, ilişkili olduğu WMSI indeksi ve ventriküler anevrizma varlığı, MACE gelişimi ile ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

Miyokard enfarktüsünde diyabetin artmış mortalitesi daha yaygın koroner ateroskleroz, daha sık eşlik eden hastalıklar, azalmış kardiyak rezerv ve semptom başlangıcından enfarktüsün tanınmasına kadar olan aşırı zaman kaybından kaynaklanabilir. Diyabette ayrıca anormal koroner endotel fonksiyonu, koroner akım rezervinde azalma ve iskemiye önuyumda (prekondisyon) bozulma da anormal miyokard perfüzyonuna yol açmaktadır (139). Kodama ve ark.'nın yaptığı araştırmada (115) risk faktörlerinin çok değişkenli analizi, akut miyokard enfarktüslü hastaların kısa dönem prognozları açısından en önemli kalp dışı risk faktörü olarak diyabeti göstermiştir. Bizim çalışmamızda da diyabet varlığı MACE gelişimi açısından istatistiki anlamlılığa sahip bir risk faktör olarak tespit edilmiştir ($p=0.046$, <0.05)

Aterosklerozdaki kardiyovasküler relatif risk azalmaları LDL kolesteroldeki düşüş miktarı ile doğru orantılı seyretmektedir. Genellikle statin tedavisi ile sağlanan bu LDL düşüşü ateroskleroza 5 temel noktada etkilemiştir; klinik olay riskinde azalma, plak çapında azalma, plağın hücresel dağılımında değişiklik, plağın kimyasal yapısında değişiklik, plağın inflamasyon ve kolesterol metabolizmasında değişiklik. Bu değişikliklerin plaktaki inflamasyonla birlikte nekrotik çekirdeği de küçülttüğü ve plağı stabilize ettiği ortaya konmuştur, ancak bu olumlu gelişmelerin LDL kolesterol düşüşünden mi yoksa statindeki olası pleiotropik etkilerden mi kaynaklandığı halen tartışma konusudur (140). CARE çalışmasında (116) akut MI sonrası LDL yi düşürmek için uygulanan pravastatin tedavisi 5 yıllık takipte MACE oranlarını anlamlı düzeyde azaltmış olsa da yakın zaman önce açıklanan 9571 vakalı KAMIR kayıt çalışması (117) akut MI sırasındaki yüksek LDL düzeyinin 12 aylık mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Diğer taraftan Malmberg ve ark.'nın çalışmasında (118) bazal LDL yüksekliği 6-9 yıllık takipte reinfarktüsle ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda da MACE oluşumu ve bazal LDL seviyesi arasında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0.0001$, <0.05).

Miyokard enfarktüsü sırasında serumda yüksek düzeyde total kolesterol ve LDL kolesterol bulunması daha önceki çalışmalarda bozulmuş koroner endotel disfonksiyonunun

ve beraberinde miyokardın bozulmuş perfüzyon regülasyonunun belirteçleri olarak bildirilmişti (141). Ayrıca enfarktüsün ilk 24 saati içinde ölçülen total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri de hastane içi MACE oluşumu ile yakından ilişkili bulunmuştu. Akut STEMI sonrası kardiyak nedenli ikincil hastane yatışlarında risk faktörlerinin incelendiği Gruber ve ark.'nın çalışması, (119) başvuruındaki artmış total kolesterol ve serum üre düzeylerinin MACE oluşumu ile istatistiki anlama sahip bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da artmış bazal total kolesterol değerlerinin MACE gelişimi ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir ($p=0.032$).

Daha önceki çalışmalarda agresif statin tedavisi ile LDL'nin düşmesine plak volümünde gerileme de eşlik etmişti (142). Ayrıca nitrik oksit üretimine olan doğrudan etkileri nedeniyle, bozulmuş endotelial vazodilatasyon cevabını düzeltmiş ve CRP düzeylerinde düşüşle plakta inflamatuvar süreci baskıladığı öne sürülmüştür (143). Klinik takip çalışmalarında da sekonder profilakside etkinliği gösterilmişti (143). ACE inhibitörlerinin renin anjiyotensin sistemi üzerinden enfarktüs sonrası yeniden şekillenmeyi engelleyerek, asetil salisilik asitin (ASA) ve klopidoğrelin anti-agregan etki ile uzun dönem takipte akut arteriyel trombozu azaltarak, β -blokerlerin sempatik sistem inhibisyonu ile akut aritmileri ve iskemik miyokartta metabolizma hızını azaltarak sekonder profilakside mortalite açısından faydalı oldukları genel kabul görmektedir (143). PRIAMHO II kayıt çalışmasında (120) Aros ve ark. akut STEMI sonrası taburculukta reçete edilen beta bloker ve ACE inhibitörü'nün bir yıllık mortaliteyi anlamlı düzeyde azalttığını göstermişlerdir. De Luca ve ark.'nın araştırması ise (121) akut STEMI sonrası taburculukta başlanan statin tedavisinin 1 yıllık mortalitede azalma ile ileri düzeyde anlamlı bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. COMMIT (122) ve diğer bazı çalışmalarda da (123,124,125) akut MI sonrası klopidoğrel ve aspirin kullanımının takipteki MACE oranlarını azaltmada anlamlı etki gösterdiği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ise MACE oluşumu ile taburculuk sonrası beta bloker, ACE inhibitörü, statin, klopidoğrel ve aspirin kullanımı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun en önemli sebebi çalışma grubumuzun küçük ve heterojen olması ve dolayısı ile akut STEMI hastalarındaki net faydaların kararsız angina ve NSTEMI hastalarında aynı düzeyde gözlenememesi olabilir. Ayrıca merkezimizde bu ilaç grupları endikasyonlar ve kontrendikasyonlar dahilinde tüm akut koroner sendrom hastalarına reçete edildiğinden, MACE gelişen/gelişmeyen hasta grupları arasında bu ilaçların kullanımı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Vakalarda uygulanan tedavi yaklaşımları da, ortalama 240.3 ± 157 gün takip edilen MACE gelişmiş grupta ve en az 270 günlük takibi bulunan MACE gelişmemiş grupta karşılaştırıldığında, medikal takip ve revaskülarizasyon açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0.447$). Kısa süre önce sonuçları açıklanan ve akut koroner sendrom (AKS) hastaları üzerinde yapılan ACUITY (144) çalışmasının ek analizinde ise orta ve yüksek riskli çok damar hastalarında PTCA'nın CABG'ye göre daha az işlem sonrası inme, miyokard enfarktüsü, ciddi kanama ve renal hasara yol açtığı, ancak 1 aylık ve 1 yıllık takiplerde benzer mortalite oranlarına sahip oldukları saptanmıştı. Ancak tekrar revaskularizasyon oranları PTCA grubunda daha yüksekti. Yine AKS hastalarında yapılan ICTUS (145) çalışmasında PTCA veya CABG'den oluşan erken invazif girişimle medikal takip sonrası selektif invazif girişim arasında miyokard enfarktüsü (MI) veya ölüm açısından 5 yıllık takipte anlamlı fark saptanmamıştı. 2006 yılında sonuçları açıklanan MASS II çalışmasında (126) ise Lopes ve ark. stabil koroner arter hastalarında sonlanım noktaları açısından medikal tedavi, anjioplasti ve by-pass cerrahisini karşılaştırmışlar ve MACE sıklığı açısından medikal tedavi ile anjioplasti arasında istatistiki anlamlı bir fark olmaksızın cerrahi grupta anlamlı şekilde daha az MACE bildirmişlerdi. Stabil koroner arter hastalarında Rodriguez ve ark. yaptıkları (127) ERACI II çalışmasında da çok damar hastalarının 30 gün ve 1 yıllık takibinde anjioplasti grubunda mortalite ve tekrar MI cerrahi grubuna göre daha düşük saptanmıştı. Bizim çalışmamızda MACE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tedavi yaklaşımlarının dağılımı açısından anlamlı fark çıkmamasının sebepleri olarak toplam vaka sayısının ve her bir tedavi grubundaki hasta sayılarının yetersiz olması sayılabilir. Ayrıca sonuçları itibarıyla çalışmamız literatürdeki akut koroner sendrom revaskülarizasyon çalışmalarıyla uyumlu görünmektedir.

SONUÇ

Bu retrospektif çalışma QT dispersiyonu ile birlikte sol ventrikül rezervi, diyabet varlığı, total kolesterol-LDL kolesterol seviyeleri ve AKS sırasında ölçülen kardiyak enzimlerdeki tepe değerlerinin MACE gelişimini öngördürebileceğini göstermiştir. AKS ile başvuru ve takipte prognozu öngördürücü özelliklerin tespiti için daha geniş hasta serilerinde prospektif olarak dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

- 1) Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am J Cardiol* 1986;57:185-6.
- 2) Puel J, Joffre F, Rousseau H, et al. Endo-protheses coronariennes autoexpansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987;8:1311-12
- 3) Schoene NW. Design Criteria: tests used to assess platelet function. *Am J Clin Nutr.*1997; 65(Sup):1665-1685.
- 4) Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-1140
- 5) Muntzel M, Drueke T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *Am J Hypertens.* 1992;5(4 Pt 1):1S-42S
- 6) Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion :an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-4
- 7) Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.
- 8) Somberg JS, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002; 89: 291-294..
- 9) Van de loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-1118
- 10) Colkesen, Y., T. Acil, B. Abayli, F. Yigit, T. Katircibasi, T. Kocum, S. Demircan, A. Sezgin, B. Ozin, H. Muderrisoglu, “Mean platelet volume is elevated during paroxysmal atrial fibrillation: a marker of increased platelet activation?”, *Blood Coagul. Fibrinolysis*,19,411-4 (2008)
- 11) John A McPherson, MD, FACC, FSCAI, Assistant Professor of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Medical Director of Cardiovascular Intensive Care Unit, Vanderbilt Heart and Vascular Institute(Şekil)
- 12) Brendan Doyle, MD ,Noel Caplice, MD, PhD, *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49:2073-2080. (Şekil)

- 13) Fabio Tavora, Robert Kutys, Ling Li, Mary Ripple, David Fowler, Allen Burke
Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis
Cardiovascular Pathology, Volume 19, Issue 3, May-June 2010, Pages e61-e68
- 14) Jamrozik K. *Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Crawford MH, DiMarco JP (eds):
Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
- 15) P. Libby, P.M. Ridker and A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105
(2002);1135–1143.
- 16) G.N. Levine, J.F. Keaney, Jr and J.A. Vita, Cholesterol reduction in cardiovascular
disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 332 (1995);512– 521
- 17) T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz and T. Munzel, Endothelial dysfunction,
oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease.
Circulation 104 (2001);2673–8
- 18) P.L. Ludmer, A.P. Selwyn, T.L. Shook et al., Paradoxical vasoconstriction induced
by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 315(1986);1046–1051
- 19) P.M. Ridker, C.H. Hennekens, B. Roitman-Johnson and J. Allen, Plasma concentration of
soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in
apparently healthy men. *Lancet* 351 (1998);88–92
- 20) J.A. Vita and J. Loscalzo, Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis,
and the vascular endothelium. *Circulation* 106 (2002);164–166.
- 21) A.D. Hingorani, J. Cross, R.K. Kharbanda et al., Acute systemic inflammation impairs
endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 102 (2000);994–999.
- 22) F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia et al., Prognostic significance of endothelial
dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104 (2001);191–196
- 23) T. Heitzer, H.S. Yla, E. Wild, J. Luoma and H. Drexler, Effect of vitamin E on endothelial
vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am
Coll Cardiol* 33 (1999);499–505
- 24) M.F. Khalil, W.D. Wagner and I.J. Goldberg, Molecular interactions leading to
lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24
(2004);2211–2218
- 25) S.E. Nissen, T. Tsunoda and E.M. Tuzcu et al., Effect of recombinant ApoA-I Milano on
coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes a randomized controlled
trial, *JAMA* 290 (2003);2292–2300

- 26) M.C. Cheung, X.Q. Zhao, A. Chait, J.J. Albers and B.G. Brown, Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001);1320–1326.
- 27) B.G. Brown, X.Q. Zhao and A. Chait et al., Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease, *N Engl J Med* 345 (2001);1583–1592.
- 28) G.K. Hansson, P. Libby, U. Schonbeck and Z.Q. Yan, Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis, *Circ Res* 91 (2002);281–291
- 29) 98. G.K. Hansson, Immune mechanisms in atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001);1876–1890
- 30) M. Triantafilou and K. Triantafilou, Heat-shock protein 70 and heat-shock protein 90 associate with Toll-like receptor 4 in response to bacterial lipopolysaccharide, *Biochem Soc Trans* 32 (2004), pp. 636–639.
- 31) Y. Okamura, M. Watari and E.S. Jerud et al., The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4, *J Biol Chem* 276 (2001);10229–10233
- 32) G.K. Hansson, Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 352 (2005);1685–1695
- 33) P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002);868–874.
- 34) C.K. Glass and J.L. Witztum, Atherosclerosis. The road ahead, *Cell* 104 (2001);503–516
- 35) M.A. Houtkamp, O.J. de Boer, C.M. van der Loos, A.C. van der Wal and A.E. Becker, Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques structural organization suggests generation of local humoral immune responses, *J Pathol* 193 (2001);263–269
- 36) S.M. Schwartz, R. Virmani and M.E. Rosenfeld, The good smooth muscle cells in atherosclerosis, *Curr Atheroscler Rep* 2 (2000);422–429
- 37) L. Liaw, M. Almeida, C.E. Hart, S.M. Schwartz and C.M. Giachelli, Osteopontin promotes vascular cell adhesion and spreading and is chemotactic for smooth muscle cells in vitro, *Circ Res* 74 (1994);214–224
- 38) A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Farb, D. Weber and R. Virmani, Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 105 (2002);297–303.
- 39) R.S. Scotland, P.J. Vallance and A. Ahluwalia, Endogenous factors involved in regulation of tone of arterial vasa vasorum implications for conduit vessel physiology, *Cardiovasc Res* 46 (2000);403–411

- 40) M. Kumamoto, Y. Nakashima and K. Sueishi, Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis its origin and pathophysiological significance, *Hum Pathol* 26 (1995);450–456.
- 41) K.R. Purushothaman, P.R. Moreno, W.N. O'Connor, A.S. Kini, S.K. Sharma and V. Fuster, Histological evidence for atherosclerotic neovascularization as a pathway for macrophage infiltration in diabetes mellitus (abstr), *J Am Coll Cardiol* 45 (2005) (Suppl A), 439A
- 42) A. Tedgui and Z. Mallat, Apoptosis as a determinant of atherothrombosis, *Thromb Haemost* 86 (2001);420–426.
- 43) Y.J. Geng and P. Libby, Progression of atheroma a struggle between death and procreation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (2002);1370–1380
- 44) R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke, A. Farb and S.M. Schwartz, Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000);1262–1275
- 45) R. Virmani, A.P. Burke, F.D. Kolodgie and A. Farb, Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 15 (2002);439–446
- 46) F.D. Kolodgie, R. Virmani and A.P. Burke et al., Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque, *Heart* 90 (2004) (12);1385–1391
- 47) P. Libby, Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes, *Circulation* 104 (2001) (3);365–372
- 48) A.P. Burke, A. Farb and G.T. Malcom et al., Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly, *N Engl J Med* 336 (1997) (18);1276–1282.
- 49) H.C. Stary, A.B. Chandler and R.E. Dinsmore et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histologic classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation* 92 (1995);1355–1374.
- 50) H.C. Stary, Natural history and histologic classification of atherosclerotic lesions an update, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000);1177–1178.
- 51) P. Libby, Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes, *Circulation* 104 (2001) (3);365–372
- 52) P. Libby, The molecular bases of the acute coronary syndromes, *Circulation* 91 (1995) (11);2844–2850.

- 53) Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder company philadelphia,USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397
- 54) Kristensen SD.The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis.Dan Med Bull.1992 Apr;39(2):110-27
- 55) Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A.Unstable angina and non-ST-elevation MI.In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1 st ed. USA.Elsevier Science Limited;2001.p.2.13.1-19.
- 56) Elliot WJ. Cardiovascular risk factors.Which ones can and should be remedied? Postgrad med 1994;96:49-50,53-4,58
- 57) Eldor A,Avitzour M,Or R,Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. Br Med J 1982 aug; 285:397-400
- 58) Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. Clin Lab Med. 1993Dec;13(4):937,50
- 59) Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. Clin Chem. 1997 Jun;43(6 Pt 1):1072 6.
- 60) Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. Am J Clin Pathol. 1988 Oct;90(4):431,6
- 61) Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume.Am J Hematol.1984 Feb;16(2):161-70. ,
- 62) Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. Am J Hematol. 1988 Mar;27(3):190-3.
- 63) Van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. Thromb Haemost. 1987 Dec 18;58(4):964-5.
- 64) Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. Thorax. 1988 Jan;43(1):61-4.
- 65) O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients.Stroke. 1995 Jun;26(6):995-9.
- 66) Davis WP, Graham P. The effect of hypotonicity on the mean platelet volume of patients with thrombo-embolism. Clin Lab Haematol. 1992;14(4):307-14.
- 67) Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M,Manhalter C, Jrdanova N, Christ G, Thalhammer R,Huber K,Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an

independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399-404.,

68) Senaran H, İleri M, Altinbas A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazlı S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2001 May;24(5):405-8.,

69) Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonist in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemostas* 1988;59:259-263. ,

70) Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991 Dec 7;338(8780):1409-11. ,

71) Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2001 Jun;85(6):989-94.)

72) Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non –cardiac chest pain. *Eur Heart J.* 1998 Jan;19(1):80,4.

73) Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(2):103-8.

74) P.G. McGovern, J.S. Pankow and E. Shahar et al., Recent trends in acute coronary heart disease—mortality, morbidity, medical care, and risk factors The Minnesota Heart Survey Investigators, *N Engl J Med* 334 (1996);884–890

75) Marriot's practical electrocardiography 10th edition. Lippincott williams and wilkins; Bölüm 3 Sayfa 62

76) Pagani M, Malfotto G, Pierini S, Casati R, Masij AM, Poli M, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assesment of diabetic autonomic neuropathy. *J Auton Nerv. Sys* 1988;23(2):143-153

77) Glancy JM, Garrat CJ, Woods KL, De Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet*;345:945-848 1995

78) Barr CS, Naas A, freeman N, Lang CC, Struethers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic hearth failure. *Lancet*;343:327-329 1994

79) van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 74:1113-1118, 1994

- 80) van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 74:1113-1118, 1994
- 81) Malik M, Batchelor V : Measurement, Interpretation and Clinical potential of QT dispersion; *Journal of the American collage of cardiology* : 36 1749-1766, 2000
- 82) Pye MP, Cobbe SM: Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 26:740-750, 1992
- 83) Eliot R. Beaubien, George B. Pylypchuk, Jawad Akhtar, H. Jay Biem: Value of Corrected QT Interval Dispersion in Identifying Patients Initiating Dialysis at Increased Risk of Total and Cardiovascular Mortality, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 39, No 4 (April),: pp 834-842 2002
- 84) Gök H, Akut koroner sendromların tanısında yeni biyokimyasal markerler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*, 2001;1;20-32
- 85) F. Ribichini and W. Wijns, Acute myocardial infarction: reperfusion treatment, *Heart* 88 (2002);298–305.
- 86) E.C. Keeley, J.A. Boura and C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials, *Lancet* 361 (2003);13–20
- 87) F. Ribichini and W. Wijns, Acute myocardial infarction: reperfusion treatment, *Heart* 88 (2002);298–305
- 88) E.J. Topol, Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial, *Lancet* 357 (2001);1905–1914
- 89) Sade E, Oto A. Akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavi, *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4;446-460
- 90) E.C. Keeley, J.A. Boura and C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials, *Lancet* 361 (2003);13–20.
- 91) G. De Luca, H. Suryapranata and J.P. Ottervanger et al., Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts, *Circulation* 109 (2004);1223–1225.
- 92) P. Widimsky, T. Budessinsky, D. Vorac et al. and ‘PRAGUE’ Study Group Investigators, Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute

myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2, Eur Heart J 24 (2003) 94–4

93) A. Kastrati, J. Mehilli and K. Schlotterbeck et al., Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled Trial, JAMA 291 (2004);947–954

94) E.J. Topol, Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial, Lancet 357 (2001);1905–1914

95) G. Montalescot, M. Borentain and L. Payot et al., Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis, JAMA 292 (2004);362–366

96) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study, N Engl J Med 2003; 349:2167-2169

97) Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937.

98) Van Domburg, RT, Meeter, K, van Berkel, DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 2000; 36:878.

99) Peter M. Okin, Richard B. Devereux, Barbara V. Howard, Richard R. Fabsitz, Elisa T., Assessment of QT Interval and QT Dispersion for Prediction of All-Cause and Cardiovascular Mortality in American Indians : The Strong Heart Study *Circulation* 2000;101;61-66

100) Özgül A, Atar İ, Bal UA, Ertan Ç, Aydınalp A, Gülmez Ö, ve ark. Koroner arter hastalığı ve metabolik sendromu olan hastalarda QT süresi ve yayılımı Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi 2007;5:231-7.

101) Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long QT syndrome. Am Heart J 1975;89:378-80.

102). Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990;63:342-4

- 103) Zaputovic L, Mavric Z, Zaninovic-Jurjevic T, Matana A, Bradic N. Relationship between QT dispersion and the incidence of early ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1997;62:211–6.
- 104) Bodi V., Sanchis J., Navarro A., Plancha E., Chorro F., QT dispersion within the first 6 months after an acute myocardial infarction: Relationship with systolic function, left ventricular volumes, infarct related artery status and clinical outcome *International Journal of Cardiology* 80 (2001) 37–45
- 105) Paventi S., Bevilacqua U., Parafati M., Luzio E., Rossi F. QT Dispersion and Early Arrhythmic Risk During Acute Myocardial Infarction *Angiology* March 1999,50,s.209-215
- 106) Wang CL, Lee WL, Wu MJ, Cheng CH, Chen CH, Shu KH. Increased QTc dispersion and mortality in uremic patients with acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 2002;39:539–48
- 107) Jain H, Avasthi R. Correlation between dispersion of repolarization (QT dispersion) and ventricular ectopic beat frequency in patients with acute myocardial infarction: a marker for risk of arrhythmogenesis? *Int J Cardiol* 2004;93:69 –73
- 108) Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113–8
- 109) Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86(8B):3J-8J; discussion 8J-9J. Review
- 110) Trowbridge A, Slater D, Kishk YT, Martin J: High mean platelet volume after myocardial infarction. *BMJ* 1985;290:238-239)
- 111) Huczek Z., Kochman J., Filipiak K., Horszczaruk G., Grabowski M., Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284 –90)
- 112) Alexander Yang, Luciano Pizzulli, Berndt Luderitz, Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris, *Thrombosis Research* (2006) 117, 371—377
- 113) Dutcher J., Kahn J., Grines C. Comparison of Left Ventricular Ejection Fraction and Exercise Capacity as Predictors of Two- and Five-Year Mortality Following Acute Myocardial Infarction *Am J Cardiol* 2007;99:436–441

- 114) Gottlieb S., Moss A., Mcdermott M., Interrelation of left ventricular ejection fraction, pulmonary congestion and outcome in acute myocardial infarction. *Am J Card* APRIL 15, 1992. VOL. 69, NO. 12
- 115) Kodama K, Sakagashira S, Hori M. Prognostic significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction after recanalization *Diabetes Research and Clinical Practice* 30 Suppl. (1996) s1-s75
- 116) SANDRA J. LEWIS, FRANK M. SACKS, JAYNE S. MITCHELL, Effect of Pravastatin on Cardiovascular Events in Women After Myocardial Infarction: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial *JACC* Vol. 32, No. 1 July 1998:140–6
- 117) Kyung Hoon Cho, Myung Ho Jeong, Youngkeun Ahn, Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Investigators, Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in Patients With Acute Myocardial Infarction Having Percutaneous Coronary Intervention (the Cholesterol Paradox) *Am J Cardiol* 2010;106:1061–1068
- 118) KLAS MALMBERG, PETER BAVENHOLM, ANDERS HAMSTEN Clinical and Biochemical factors Associated with Prognosis After Myocardial Infarction at a Young Age (*J Am Coll Cardiol* 1994;24:592-9
- 119) A. Gruber, R. Smith, B. Barker, J. Sithole, G.A. Thomson, I. Idris, Serum urea and total cholesterol independently predict re-hospitalisation with a cardiac-related event following an acute ST-elevation myocardial infarction *European Journal of Internal Medicine* 18 (2007) 531–534
- 120) Fernando Arós,^a Ángel Loma-Osorio,^a Joan Vila,^b Lorenzo López-Bescós,^c José Cuñat, Effect of Combined Beta-Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Treatment on 1-Year Survival After Acute Myocardial Infarction: Findings of the PRIAMHO-II Registry *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(4):313-20
- 121) Giuseppe De Luca, Harry Suryapranata *, Jan Paul Ottervanger, Arnoud W.J. van't Hof, Impact of statin therapy at discharge on 1-year mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty *Atherosclerosis* 189 (2006) 186–192
- 122) COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group, Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 2005; 366: 1607–21

- 123) Subhash Banerjee, Cyril Varghese, Jepsin Samuel, Rick A. Weideman, Bertis B. Little, Kevin C Comparison of the Impact of Short (<) and Long-Term (≥ 1 Year) Clopidogrel Use Following Percutaneous Coronary Intervention on Mortality The American Journal of Cardiology, Volume 102, Issue 9, 1 November 2008, Pages 1159-1162
- 124) Lisbeth Bonde, Rikke Sorensen, Emil Loldrup Fosbøl, Steen Zabell Abildstrøm, Peter Riis Hansen, Increased Mortality Associated With Low Use of Clopidogrel in Patients With Heart Failure and Acute Myocardial Infarction Not Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Nationwide Study Journal of the American College of Cardiology, Volume 55, Issue 13, 30 March 2010, Pages 1300-1307
- 125) P. C. Elwood, P. M. Sweetnam ASPIRIN AND SECONDARY MORTALITY AFTER MYOCARDIAL INFARCTION The Lancet, Volume 314, Issues 8156-8157, 29 December 1979, Pages 1313-1315
- 126) Neuza Helena Lopes, Felipe da Silva Paulitsch, Aécio F. Gois, Alexandre C. Pereira, Noedir A. Stolf, Luis Oliveira Dallan, MASS study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 33, Issue 3, March 2008, Pages 349-354
- 127) Alfredo Rodriguez, Victor Bernardi, Jose Navia, Julio Baldi, Liliana Grinfeld, Jorge Martinez, Daniel Vogel, Roberto Grinfeld, ERACI II, Journal of the American College of Cardiology, Volume 37, Issue 1, January 2001, Pages 51-58
- 128) Nilsson, Peter M. Smoking as an independent risk factor for myocardial infarction or stroke in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation: August 2009 - Volume 16 - Issue 4 - pp 506-512
- 129) Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004. Available at: [http:// www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html). Accessed December 23, 2009.
- 130) Michaela Bertuzzi, Sc.D.,a Eva Negri, Sc.D.,a,* Alessandra Tavani, Sc.D.,a and Carlo La Vecchia, M.D Family history of ischemic heart disease and risk of acute myocardial infarction , Preventive Medicine 37 (2003) 183–187
- 131) MARIO CIRUZZI, MD, PALMIRA PRAMPARO, MD, OSVALDO ESTEBAN, MD, Case-Control Study of Passive Smoking at Home and Risk of Acute Myocardial Infarction JACC Vol. 31, No. 4 March 15, 1998:797–803

- 132) Gösta H. Dahlén, Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease, *Atherosclerosis* Volume 108, Issue 2, August 1994, Pages 111-126
- 133) Mikko Syväne, Roslyn A. Whittall, Ursula Turpeinen, Markku S. Nieminen, M. Heikki Frick, Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis, *Atherosclerosis* Volume 172, Issue 2, February 2004, Pages 267-272
- 134) Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-8.
- 135) Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chaudhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:297-305.
- 136) Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977;297:750-7.
- 137) The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-6.
- 138) Schulze RA, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction: relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med* 1977;62:192-9.
- 139) Abhiram Prasad, MD, MRCP, FACC,* Gregg W. Stone, MD, FACC,† Thomas D. Stuckey, MD, FACC, Impact of Diabetes Mellitus on Myocardial Perfusion After Primary Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol* 2005;45:508 14
- 140) William Insull, Jr., MD The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment *The American Journal of Medicine* (2009) 122, S3 S14
- 141) Aleksander Górecki, Bronisław Bednarz, Tomasz Jaxa-Chamiec, Paweł Maciejewski, Rafał Łukaszewicz, Leszek Ceremużyński Lipid profile during the first 24 hours after myocardial infarction has significant prognostic value /*Polish Heart Journal*/vol. 60 nr 3- 2004
- 142) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–1080
- 143) Fletcher et al/Drug Therapy in the Secondary Prevention of CVD and Stroke *The American Journal of Cardiology* (www.AJConline.org) Vol 99 (6C) March 27, 2007

- 144) Yanai Ben-Gal, MD*, Jeffrey W. Moses, MD*, Roxana Mehran, MD*, Alexandra J. Lansky, MD*, Giora Weisz, MD*, Eugenia Nikolsky, MD*Surgical Versus Percutaneous Revascularization for Multivessel Disease in Patients With Acute Coronary Syndromes J Am Coll Cardiol Intv, 2010; 3:1059-1067
- 145) Peter Damman, MD, Alexander Hirsch, MD, Fons Windhausen, MD, Jan G. P. Tijssen, PHD5-Year Clinical Outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) Trial J Am Coll Cardiol 2010
- 146) S. Gormez, A. Demirkan, B., Caynak, F. Atalar, D. G'unay, B. Akpınar, COMPARISON OF ADIPOSE TISSUE GENE EXPRESSION OF ADIPONECTIN, TUMOR NECROSIS FACTOR- α AND LEPTIN IN PATIENTS WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME. Atherosclerosis Supplements 11, no. 2 (2010) 17–108