

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
OLGULARINDA PRİMER PERKUTAN
GİRİŞİM SONRASINDA UZUN DÖNEM
PROGNOZ BELİRTEÇLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÖMER ŞENARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEMA GÜNERİ**

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
OLGULARINDA PRİMER PERKUTAN
GİRİŞİM SONRASINDA UZUN DÖNEM
PROGNOZ BELİRTEÇLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÖMER ŞENARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEMA GÜNERİ**

İZMİR-2009

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Sema GÜNERİ, Prof.Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof.Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Doç.Dr. Özer BADAĞ, Doç.Dr. Özgür ASLAN, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ ve Doç.Dr. Nezih BARIŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı Sekreterliği yapan Nesrin Eren, Bircan Bulut ve Dilek Karataş'a, koroner yoğun bakım sorumlusu Aylin Çandarlı'ya, kardiyoloji servis sorumlu hemşiresi Zuhâl Baturlar'a, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Prof. Dr. Sema Güneri'ye, hastanemiz arşiv çalışanlarına, istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Dr. Refik Budak'a ve tezin yazım aşamasında katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Yaşamımın kaynağı, sonsuz destek ve sevgi kaynağım annem ve babama, öğrencilik ve asistanlık yıllarımda hep yanımda olan sonsuz sevgi ve desteğini esirgemeyen değerli eşime, varlıkları ile bana güç kaynağı olan ablam ve kardeşime ayrıca henüz dünyada olmayan ancak varlığını hissettiğim kızımına teşekkür ederim.

Dr. Ömer Şenarşlan

İzmir-2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	4
2.1.1. Sabit Risk Faktörleri	4
2.1.2. Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri.....	5
2.1.3. Diğer Risk Faktörleri.....	7
2.2. Akut Koroner Sendrom	7
2.2.1. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü.....	9
2.2.2. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi.....	10
2.2.3. Aterosklerozis Patofizyolojisi.....	12
2.2.3.1. Aterosklerozis Başlangıcı.....	15
2.2.3.2. Ekstrasellüler Lipid Birikimi.....	16
2.2.3.3. Lökosit Birikimi.....	17
2.2.3.4. İntrasellüler Lipid Birikimi (Köpük Hücresi Oluşumu).....	18
2.2.3.5. Aterom Plağının İlerlemesi.....	18
2.2.3.6. Tromboz ve Aterom Komplikasyonu.....	22
2.3. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tanı Yöntemleri.....	25
2.3.1. Klinik Bulgular.....	27
2.3.2. Elektrokardiyografi	27
2.3.3. Kardiyak Enzimler	28
2.3.4. Hematolojik Bulgular	29
2.3.5. Ekokardiyografi.....	30
2.3.6. Nükleer-Kardiyoloji.....	30
2.3.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	31
2.3.8. Ultra-fast Tomografi.....	31
2.4. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tedavisi	31
2.4.1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri	32
2.4.2. Farmakolojik Perfüzyon Tedavisi	36

2.4.3.Primer Perkutan Girişim	40
3. AMAÇ.....	44
4. MATERYAL VE METOD.....	44
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	47
6. BULGULAR.....	47
6.1. Hasta Özellikleri ve Demografi.....	47
6.2. Genel Bulgular	49
6.2.1. Birleşik Son Noktada Bulgular	51
6.2.2. Kardiyovasküler Hastalık Nedenli Hastane Yatışı Sonlanım Noktasında Bulgular.....	62
6.2.3. Reinfarkt Sonlanım Noktasında Bulgular.....	73
6.2.4. Kardiyovasküler Nedenli Mortalite Sonlanım Noktasında Bulgular.....	84
7. TARTIŞMA.....	96
7.1. Reperfüzyona Kadar Geçen Sürenin Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar Arasındaki İlişki.....	96
7.2. Demografik Özellikler ile Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar Arasındaki İlişki.....	99
7.3. Biyokimyasal ve Tam Kan Sayımı Parametreleri ile Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar Arasındaki İlişki	106
7.4. Ekokardiyografi Bulguları ile Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar Arasındaki İlişki.....	112
7.5. Diğer Bulgular.....	114
8. SONUÇ.....	116
9. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	117
10. ÖZET.....	117
11. İNGİLİZCE ÖZET.....	120
12. KAYNAKLAR.....	122

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1:Nadir görülen ateroskleroz dışı akut koroner sendrom nedenleri	11
Tablo 2: Hassas ve stabil plağın ayırıcı özellikleri	23
Tablo 3: Miyokard infarktüsü ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanımlamaları	26
Tablo 4: Kardiyak enzimlerin yükselme, zirve ve normal seviyesine dönme zamanları	29
Tablo 5: STEMI’de ilk değerlendirme reperfüzyon tedavi seçimi	33
Tablo 6: Kullanılan fibrinolitik ajanlar ve karşılaştırılması.....	37
Tablo 7: Fibrinolitik Tedavi Endikasyonları.....	38
Tablo 8: Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları	39
Tablo 9: STEMI’de Primer PCI Endikasyonları.....	41
Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri	48
Tablo11: Hastaların semptom süresi, kapı-balon zamanı değerleri	49
Tablo12: Kan şekeri, kreatinin ve elektrolit değerleri	49
Tablo 13: Tam kan sayımı parametrelerinin istatistikî verileri	50
Tablo 14: STEMI sonrası yapılan ekokardiyografi parametre değerleri	50
Tablo 15: Kontrol ekokardiyografi parametre değerleri.....	51
Tablo 16: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları	52
Tablo 17: Parametrik çeşitli değişkenlerin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri	53
Tablo 18: Tam kan sayımı parametre değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi sonuçları	54
Tablo 19: İlk yapılan ekokardiyografi değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi sonuçları.....	54
Tablo 20: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamanın Log Rank analizi sonuçları	56
Tablo 21: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi	59

Tablo 22: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi	38
Tablo 23: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi	60
Tablo 24: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi	61
Tablo 25: İlk yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi	61
Tablo 26: Kardiyovasküler nedenli hastane yatış nedenleri.....	62
Tablo 27: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları	63
Tablo 28: Parametrik çeşitli değişkenlerin gruplar arasındaki farkların t-testi ile karşılaştırılması.....	64
Tablo 29: Tam kan sayımı parametrelerinin gruplar arasındaki farkların t-testi ile karşılaştırılması.....	65
Tablo 30: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasındaki farkların t-testi ile karşılaştırılması.....	66
Tablo 31: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamanın Log Rank analizi sonuçları	67
Tablo 32: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi	70
Tablo 33: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi	71
Tablo 34: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi	71
Tablo 35: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi	72
Tablo 36: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi	73
Tablo 37: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları.....	74
Tablo 38: Yaş, semptom süresi, kapı-balon zamanı ve stent uzunluğunun gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri	74

Tablo 39: Biyokimyasal değişkenlerin gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.....	75
Tablo 40: Tam kan sayımı parametrelerinin gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri	76
Tablo 41: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.....	77
Tablo 42: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamanın Log Rank analizi sonuçları	78
Tablo 43: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi	81
Tablo 44: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi	81
Tablo 45: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi	82
Tablo 46: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi	83
Tablo 47: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi	84
Tablo 48: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları	85
Tablo 49: Yaş, semptom süresi, kapı balon zamanı ve stent uzunluğunun druplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.....	85
Tablo 50: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri	86
Tablo 51: Tam kan sayımı parametrelerinin gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.....	87
Tablo 52: : İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri	88
Tablo 53: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamanın Log Rank analizi sonuçları	89
Tablo 54: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi.....	92

Tablo 55: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi	93
Tablo 56: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi	93
Tablo 57: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi	94
Tablo 58: İlk yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi	95

GRAFİK VE ŞEKİL DİZİNİ

Grafik 1: Koroner arter hastalığının yaş ve cinsiyete göre prevalansı	4
Grafik 2: STEMI'den sorumlu koroner arterler ve oranları	48
Grafik 3-6: Birleşik Son Nokta Kaplan-Meier Eğrileri.....	57-58
Grafik 7-10: Hastaneye Yatış Kaplan-Meier Eğrileri.....	68-69
Grafik 11-14: Reinfarkt Kaplan-Meier Eğrileri	79-80
Grafik 11-14: Mortalite Kaplan-Meier Eğrileri.....	90-91
Şekil 1: Akut koroner sendrom sınıflaması	8
Şekil 2: Ateroseklerotik plak gelişim aşamalarının şematik çizimi.....	14
Şekil 3: Normal damar duvarının mikroskopik ve şematik görünümü	15
Şekil 4: Aterosklerotik plak gelişiminin şeması.....	16
Şekil 5: Damarda pozitif ve negatif yeniden şekillenme	20
Şekil 6: Aterogenesiside ekstrasellüler matriks metabolizması.....	21
Şekil 7: TIMI Risk skorlaması	34
Şekil 8: GRACE Risk skorlaması ve mortalite grafiği.....	35

KISALTMALAR

ACC	:American College of Cardiology	Mİ	:Miyokard İnfarktüsü
ADP	:Adenozin Difosfat	MIG	:Monokine induced by gamma interferon
AHA	:American Heart Association	MMP	:Matriks metalloproteinaz
AKS	:Akut koroner sendrom	MPS	:Miyokard perfüzyon sintigrafisi
CABG	:Koroner arter bypass greft	MRI	:Magnetic Resonance Imaging
CCR-2	:Chemokine (C-C motif) receptor 2	NADH	:İndirgenmiş Nikotinamid adenin dinükleotid
CK	:Kreatinin kinaz	NO	:Nitrik Oksit
CK-MB	:Kreatin kinaz -myocardial band	NYHA	:New York Heart Association
CO	:Karbon Monoksit	PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
DKH	:Düz kas hücresi	PAF	:Platelet aktive edici faktör
DM	:Diabetes mellitus	PCI	:Perkütan koroner girişimler
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu (atım hacmi)	PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
EKG	:Elektrokardiyografi	PPKG	:Primer perkutan koroner irişim
E-selektin	:Endotelial Selektin	PET	:Positron emission tomography
ESC	:European Society of Cardiology	PF-4	:Platelet factor 4
FDA	:Food and Drug Administration	PGI₂	:Prostasiklin
FGF	:Fibroblast growth factor	P-selektin	:Trombosit kaynaklı selektin
Gp	:Glikoprotein	SPECT	:Single photon emission computed tomography
GM-CSF	:Granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı Faktör	STEMI	:ST yükselmeli miyokard infarktüsü
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein	TFPI	:Tissue factor pathway inhibitor
HL	:Hiperlipidemi	TGF-β	:Transforming growth factor-beta
HT	:Hipertansiyon	TnC	:Troponin C
Hs-CRP	:Yüksek sentivitede C-Reaktif Protein	TnI	:Troponin T
ICAM-1	:Inter-Cellular Adhesion Molecule 1	TnT	:Troponin C
IFN-γ	:İnterferon gama	TNF-α	:Tümör Nekrotizan Faktör- α
IL	:İnterlökin	t-PA	:Doku tipi plazminojen
IP-10	:Chemokine (C-X-C motif) ligand 10	u-PA	:Urokinaz tip plazminojen
I-TAC	:İnterferon-inducible T-cell alpha chemoattractant		

KAG	:Koroner anjiyografi	UAP	:Kararsız anjina pektoris
KAH	:Koroner Arter Hastalığı	VCAM-1	:Vascular cell adhesion molecule-1
KVS	:Kardivasküler Sistem	VEGF	:Vascular endothelial growth factor
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein	VLA-4	:Very Late Antigen-4
MCP-1	:Makrofaj Kemotaktik Protein-1	vWF	:Von Willebrand faktörü
M-CSF	:Monosit koloni uyarıcı faktör	WHF	:World Heart Federation

1. GİRİŞ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) klinik, elektrokardiyografik (EKG), biyokimyasal ve patolojik özelliklerine göre tanımlanabilir.[1] Burada konumuz olan ST yükseklikli miyokard infarktüs (STEMİ) hastaların çoğunda ana koroner arterlerde aterosklerotik plak yırtılması ve koroner içi tıkaçıcı trombüs gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır.[2, 3] Koroner arterlerin vazospazmı ve mikroebolizasyon eşlik edebilir. Nadir olarak trombüs endotel erozyonuna ikincil olarak oluşabilir.[6] Tamamen tıkalı koroner arterde, damar açıklığı ile akım sağlanmadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır. [7, 8]

STEMİ tedavisinde özellikle son dekada gerek medikal gerekse girişimsel tedavilerde önemli ilerlemeler olmuştur. Bu gelişmeler STEMİ'ye bağlı ölümleri %30 oranında azalmıştır. Hastanın sağkalımı birçok faktöre bağlıdır. En önemlisi en kısa zamanda ve kalıcı olarak antegrad koroner kan akımının sağlanmasıdır. Trombolitik tedavi ve primer perkütan koroner girişim (PPKG) tıkalı koroner arterde tekrar akımı sağlayan, böylelikle infarkt alanını, miyokardiyal hasarı azaltan, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyan ve mortalite-morbiditeyi azaltan iki önemli yöntemdir.[9]

Semptom süresi, reperfüzyon, iskemiden kurtulan miyokard ve mortalite ilişkisinin anlaşılmasından sonra reperfüzyon tedavi seçiminde zaman en önemli konu olmuştur.[10-12] En önemli yapılması gereken tanı konular konmaz hemen medikal temas-iğne zamanı <30 dk olacak şekilde fibrinolitik tedaviye başlanması veya ilk medikal temas-balon zamanı <90 dk olacak şekilde PPKG uygulanmasıdır.[13-15]

American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) ve The European Society of Cardiology (ESC)'in STEMİ tedavisinde yayınlamış oldukları güncel tedavi kılavuzlarında reperfüzyon stratejilerinde gerek trombolitik gerekse PPKG tedavilerinde tedaviye başlama süresi vurgulanmaktadır. Fibrinolitik tedavi iskemik semptomların başlangıcından sonraki ilk üç saat içinde özellikle ilk 60 dk içinde uygulandığında en büyük yararı sağlamaktadır.[16, 17] PPKG'nin kapı-balon zamanı <90 dk olacak şekilde yapılması önerilmektedir. Semptom başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde heriki reperfüzyon tedavisi arasındaki tercihi PPKG yapılmaya kadar geçecek olan süre belirlemektedir. Kapı-iğne zamanı

ile kapı-balon zamanı arasındaki fark 60 dk üzerinde olacak ise kontrendikasyonu olmayan olgularda reperfüzyon tedavi tercihi trombolitik tedavidir.[18-20] STEMI hastalarının %50 si semptom başlangıcından dört saat sonrasında, %40'ı altı saat sonrasında, %9-31' i de oniki saatten fazla sürede hastaneye başvurmuşlardır.[21-24]

Semptom başlangıcının 3-12. saatinde reperfüzyon tedavi seçimi başarı şansının yüksek olması ve inme riskinin düşük olması nedeni ile PPKG lehinedir. STEMI olguları PPKG için tüm gecikmeler (transfer ve kapı-balon süre toplamı) 120 dk üzerinde olmayacak ise PPKG yapılan merkeze sevk edilebilirler.[19, 20]

Gecikmiş olgularda ise trombolitik tedavinin yararı yoktur. 12 saatin üzerinde başvuran seçilmiş olgularda PPKG uygulanabilir.[15] Gelişmiş ülkelerde dahi sürekli (24/7) PPKG yapabilir merkez oranı % 20-25' dir.[25] Reperfüzyonun sağlanmasında kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en sık fibrinolitik tedavi uygulanır. 1999-2006 yılları arasında STEMI tanılı hastaların incelendiği GRACE kayıt çalışmasında PPKG oranının arttığı (%15'den %44'de), trombolitik tedavinin azaldığı (%41'den %16'ya) görülmüştür. Yine aynı kayıt çalışmasında %32-40 oranında hastanın reperfüzyon tedavisi almadığı, alanların belirgin bir kesiminde ise kılavuzların önerdiği zaman aralığında tedavinin uygulanmadığı belirtilmiştir. (kapı iğne zamanı <30 dk %52, kapı-balon zamanı <90 dk %42).[26] Klinik çalışmalarda kapı-balon zamanlarının uzun olmasına rağmen PPKG' nın trombolitik tedavilere göre daha yüksek oranla TIMI III akım sağladığı saptanmıştır.[27] Tedavi kılavuzlarını değiştiren randomize kontrollü çalışmalarda PPKG' da trombolitik tedaviye göre mortalite, tekrarlayan infarktüs, kafa içi kanama ve inmelerin daha az görüldüğü görülmüştür.[28]

Tam kan sayımı pahalı olmayan, kullanımı kolay ancak risk belirlemede gereği kadar sık kullanılmayan bir parametredir. Standart tam kan sayımı hematokrit, hemoglobin, beyaz küre sayısı, beyaz küre alt grup analizi ve trombosit sayısı gibi birçok hemografik parametre içerir. Hematokrit, beyaz küre sayısı ve trombosit sayı ve özelliklerinin koroner arter hastalığında risk faktörleri olduğu belirtilmektedir.[29] Yüksek beyaz küre sayısının STEMI sonrası istenmeyen kardiyak olaylarla, ilk hastane başvurusunda yüksek beyaz küre sayısı ile miyokard nekroz miktar, kötü koroner kan akımı ile ilişkisi ve artmış mortalite birlikteliği birçok çalışmada

gösterilmiştir.[30, 31] Özellikle bir araştırmada PPKG ile tedavi edilen STEMI vakalarında yüksek başvuru beyaz küre sayısının 1 yıllık mortalitede ve artmış miyokard nekrozunun bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.[32, 33] Beyaz küre alt grup hücrelerinden olan nötrofil sayısı içinde benzer sonuçlar vardır. PPKG ile tedavi edilen STEMI'li olgularda nötrofil sayısının 7260 hücre/ mm³ den yüksek olmasının bozulmuş mikrovasküler dolaşım, sol ventrikül dilatasyonu ve uzun dönem istenmeyen kardiyak olaylarla birlikteliği görülmüştür.[34] Miyokard İnfarktüsü (MI) sonrasında uzun dönem sonuçları etkileyen en önemli etmenlerden bir tanesi de düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Periferik kandaki yüksek monosit sayısı da STEMI'de başarılı PPKG yapılsa bile kötü sol ventrikül EF ile ve artmış miyokard kaybında bağımsız bir belirteçtir.[35] Lenfositlerin inflamasyonun kronik evresinde görev almalarına rağmen reperfüze olan miyokarda gelerek inflamatuvar markerları salgılamaktadır. Mevcut inflamasyonda monosit aktivasyon ve görevlerini düzenleyerek doku iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.[36] Bir başka araştırmada maksimum nötrofil-lökosit oranının beyaz küre yüksekliğine göre STEMI vakalarında takip eden mortaliteyi daha iyi öngördüğü belirtilmektedir.[37] Tam kan sayımında nötrofil, lenfosit, monosit dışında kalan diğer alt grup hücreleri ile nötrofil ve monosit için belirtilen sonuçlara benzer sonuçlar saptanamamıştır.

Trombosit sayısı da STEMI'de PPKG sonrası 1. yılda mortalite ve reinfarktüs ile ilişkilidir.[38] Trombosit sayısına ek olarak da ortalama trombosit hacminde PPKG ile tedavi edilmiş STEMI'de kötü anjiyografik reperfüzyon ve artmış 6 aylık mortalite ile ilişkilidir.[39]

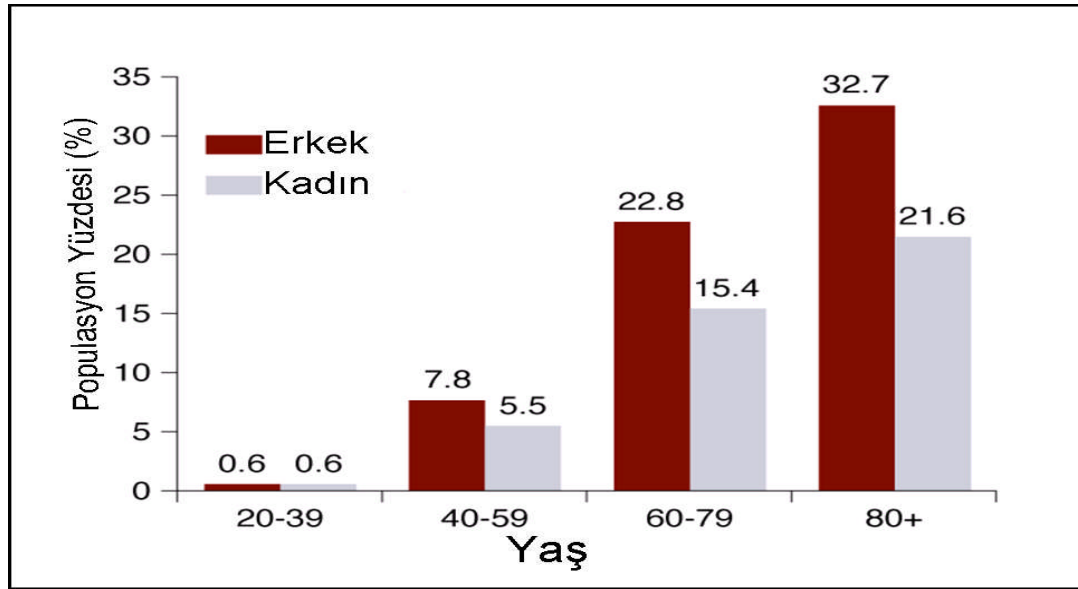
2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Koroner Arter Hastalığı (KAH) Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığının oluşumu ve gelişimi çok faktörlü bir süreçtir. Bu konuda önemli bilgiler sağlayan en büyük çalışmalardan biri 1948’de başlayan Framingham Heart Study’dir.[40] (<http://www.framinghamheartstudy.org/>) Burada sabit ve modifiye edilebilen risk faktörleri tanımlanmıştır.

2. 1. 1. Sabit Risk Faktörleri

Yaş: Yaşın yükselmesi ile birlikte kadın ve erkeklerde koroner arter hastalığı artmaktadır. Buna yaş ile hipertansiyon ve diabetes mellitus insidansının artması da katkıda bulunmaktadır.[41] Grafik 1’de KAH’ ın yaş ve cinsiyete göre prevalansı gösterilmiştir.



Grafik 1: Koroner arter hastalığının yaş ve cinsiyete göre prevalansı. [42]

Cinsiyet: Erkekler tüm yaş grubunda özellikle de ileri yaşlarda kadınlara göre daha yüksek koroner arter hastalığı insidansına sahiptirler. Bayanlarda ise koroner arter hastalığının mortalitesi erkeklere göre daha yüksektir.[43]

Aile Öyküsü: Birinci derece akrabalarda koroner arter hastalığının varlığı yüksek risk teşkil etmektedir. Özellikle genç yaşlarda başlayan koroner arter hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında risk daha da artmaktadır. Kalıtsal yatkınlık hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus gibi diğer risk faktörlerinin koroner arter hastalığı gelişimine katkı sağlamaktadır. Aile öyküsü olan bireylerde daha erken dönemde risk araştırması yapılması gerekebilmektedir.[44]

2. 1. 2. Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri

Sigara: Sigaranın KAH'ı artırdığı ilk 1950'li yıllarda tanımlanmaya başlanmıştır. Takip eden yıllarda sigara içiminin bırakılmasının ateroskleroz gelişimini azalttığı hatta bırakanların bırakmayanlara göre ateroskleroz gelişimini 10 yıl geciktirdiği belirtilmektedir.[45] Sigara kullanımının metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır. Sigara kardiyoprotektif yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azalmasına, aterojenik lipid partiküllerinin artmasına neden olmaktadır. Sigara bırakılmasından sonraki 17. günde HDL kolesterol artmaya başlamakta ve ateroskleroz riski azalmaktadır.[46]

Hiperkolesterolemi: Kolesterol düzeyinin artmasının koroner arter hastalığı ile önemli bir ilişkisi vardır. Toplam kolesterolün 150 mg/dl üzerine çıkması mortaliteyi artırmaktadır.

Yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri aterojeniktir ve yeni gelişen Mİ ile direkt ilişkilidir. The National Cholesterol Education (NECP) Program ve Adult Treatment Panel (ATP) III LDL kolesterolü birincil tedavi hedefi olarak göstermektedir.[44]

Düşük HDL kolesterol düzeyi koroner arter hastalığı için bağımsız, sürekli ve güçlü bir risk faktörüdür. HDL kolesterol düzeyinde %1'lik bir düşme KAH riskinde %2-3'lük bir artış oluşturmaktadır.[47]

Hipertansiyon: Sistolik kan basıncının 105 mm-hg üzerinde olması KAH riskini artırmaktadır ve lineer bir ilişki göstermektedir. Seventh Report of the Joint National Committee (JNC 7) raporuna göre, kan basıncında her 20/10 mm-hg'lik artış KAH riskini 2 kat arttırmaktadır. [48]

Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus (DM) KAH için en önemli risk faktörlerinden biridir ve KAH ile eşdeğer kabul edilmektedir.[44] DM'un çocuk ve yaşlı popülasyonda tüm yaş gruplarında prevalansı artmaktadır.[49] DM insidansının azaltılması, açlık kan şekerinin sıkı kontrol altında tutulması ve diyabetlilerde diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin (kan basıncı, lipid profili, bel çevresi...) sıkı kontrolü KAH riskini azaltmaktadır.[50]

Obezite: Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda obezite güncel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (Kilo(kg)/Boy(m²)) ile değerlendirilmektedir. VKİ 25–30 kg/m² olanlar aşırı kilolu (preobez) ve VKİ > 30 kg/m² olanlar obez olarak tanımlanmaktadır. Obezite ile birlikte DM, HT ve hareket kısıtlılığının artması koroner arter hastalığı riskini de beraberinde getirmektedir. Obez olanlarda mortalite daha yüksek izlenmektedir. VKİ > 30 kg/m² olanlar ile risk faktörleri olup VKİ > 25 kg/m² olanlara ideal kilolara inilmesi önerilmektedir.[44] Obezite ile birçok risk faktörünün birlikteliği Metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. 2005 yılında International Diabetes Federation (IDF) tanımına göre bel çevresinin erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm olmasına ek olarak açlık kan şekerinin >100 mg/dl, trigliserid düzeyinin >150 mg/dl, HDL kolesterolün erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl olması ve kan basıncının >135/80 mm-hg olmasıdır. Metabolik sendrom varlığı da KAH için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır.[51]

Sedanter Yaşam: Fizik aktivite birçok KAH risk faktörlerini azaltmaktadır. Artan fizik aktivite ile HDL kolesterol düzeyi artar, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri azalır, inflamatuvar sitokinlerin miktarı azalır, kan basıncı ve serum şeker düzeyleri daha iyi kontrol altında tutulur. Ayrıca düzenli egzersizler psikolojik iyilik halini de sağlar.[52] Mevcut tedavi kılavuzları tüm erişkinlere haftada 5 gün veya daha fazla 30 dk ≤ orta dereceli egzersiz önermektedirler.[53, 54]

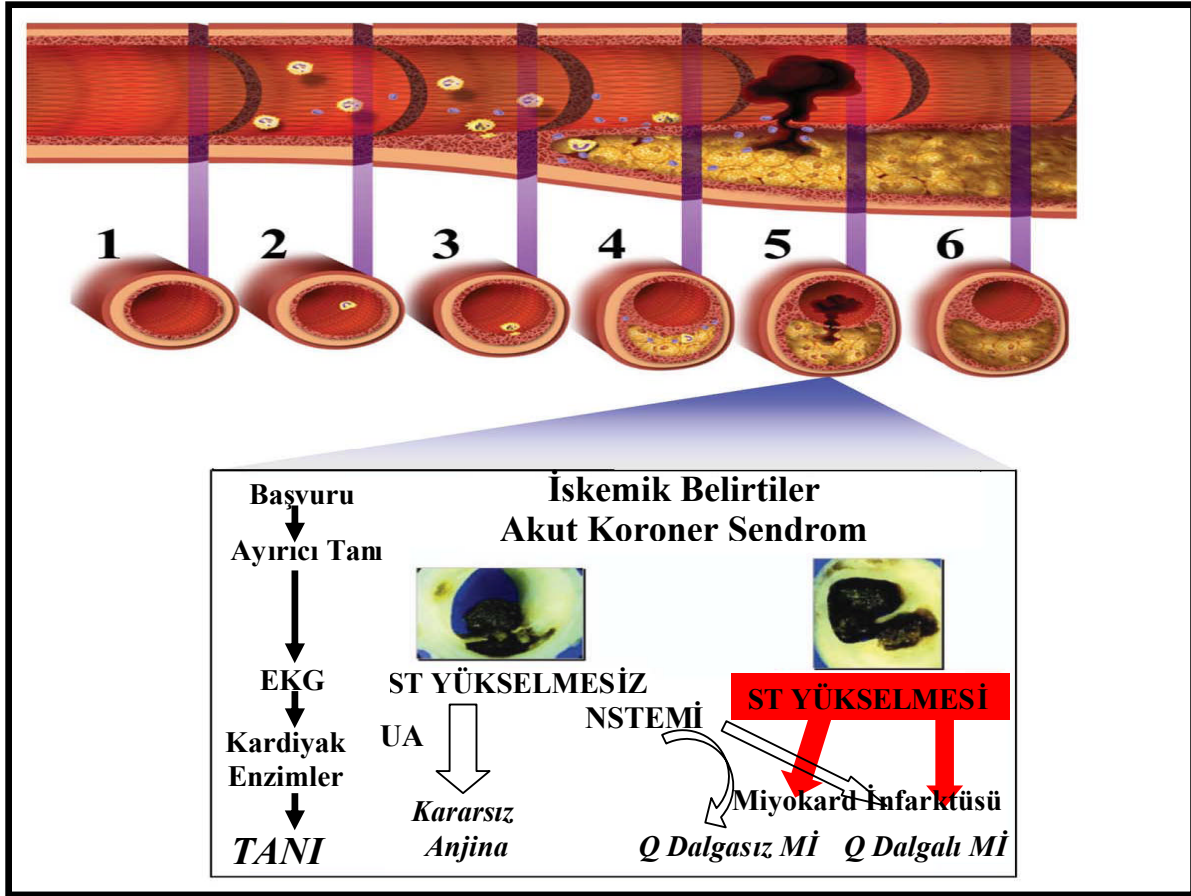
Diyet: Yüksek oranda tüketilen doymuş yağlar, kolesterol, tuz ve yüksek kalori alımı aterosklerozis oluşumunu ve ilerlemesini artıran diyetsel faktörlerdir. Günümüzde meyve-sebze, tam tahıl ve balık tüketiminin artırılması, satüre-trans yağların ve kolesterol tüketiminin azaltılarak fizik aktivite ile orantılı kalori alımı önerilmektedir.[55]

2. 1. 3. Diğer Risk Faktörleri

Düşük sosyoekonomik durum, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi protrombotik faktörlerin yüksek olması, inflamasyon markerı olan high-sensitivity CRP (hs-CRP)'nin yüksek olması, artmış homosistein ve lipoprotein(a) düzeyleri ile depresyon, stres ve sinir gibi psikolojik durumlar ile sosyal destek kayıpları diğer önemli risk faktörleridir.[56]

2. 2. Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendromlar (AKS) yaklaşık tüm olgularda aterosklerotik bir plak ve bu zeminde gelişen trombüse ikincil koroner arter kan akımında ani ve kritik azalma sonucunda ortaya çıkarlar. Bu duruma koroner vazospasm eşlik edebilir ya da olmayabilir.[3] AKS kararsız angina pectoris (UAP), Q dalgasız Mİ veya STEMİ şeklinde kliniğe yansıyabilirler. (Şekil 1) STEMİ tanısı ile gelen hastalarda yüksek olasılıkla infarkt nedeni olan arterde tam tıkanıklık mevcuttur. Yapılan anjiyografik çalışmalarda trombüs, STEMİ hastalarında %90'dan fazla, UAP veya Q dalgasız Mİ hastalarında %35–75, kararlı angina hastalarında ise %1 olarak tesbit edilmiştir.[57, 58]



Şekil-1: Akut koroner sendrom sınıflaması (UA: Kararsız anjina, Mİ: Miyokard İnfarktüsü, NSTEMİ: ST yükselmesiz Mİ)[59]

Günümüze kadar KAH fizyopatolojisi ve klinik tedavisinde ciddi gelişmeler olmuştur. AKS'nin tüm çeşitlerinde antitrombin ve antiplatelet tedavi uygulanmalıdır. ST yükselmesi olan ve devam eden hastalarda tıkalı epikardial arterin hemen reperfüzyon (farmakolojik veya kateter ile) tedavisi ile açılıp kan akımının sağlanması gereklidir. UAP veya Q dalgasız Mİ ile başvuran hastalarda ise klinik durumuna göre anti-iskemik, antitrombin-antiplatelet tedavi ile erken girişimsel tedavi uygulanabilir.

2. 2. 1. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

STEMİ son dört dekatta tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler olmasına karşın endüstrileşmiş ülkelerde halen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerde de hızla artan bir problem olmaya başlamıştır.[60] 1960' lardan günümüze STEMİ nedeni ölümlerde ılımlı bir azalma olmuştur. [61, 62] STEMİ insidansı bir miktar azalmış ancak ST yükselmesiz Mİ ve UAP artmıştır.[63, 64] Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında iskemik hastalıklar gelmektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi KAH'a bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir.[65]

Koroner arterlerdeki ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüs STEMİ' nin temel fizyopatolojisidir.[66] Hayatın erken dönemlerinde başlayan ateroskleroz hayat boyu devam eder.[67] Aterosklerotik plağın yırtılması ya da erozyonu ile açığa çıkan trombojenik maddelerin trombositleri ve trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner arterleri tıkanıcı trombüs oluşur ve STEMİ' ye neden olur.[2, 3, 68, 69] Subendokarddan subepikarda doğru gelişen iskemi giderilmediğinde ve koroner arterde açıklık ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır. Nekroz subendokardiyal miyokard ile sınırlı kalır ise Q dalgasız Mİ ve tam kat miyokard nekrotik olur ise Q dalgalı MI olarak tanımlanmaktadır.[70] İnfarktüs sonrası miyokard metabolizmasının süreci ve düzeyi, kollateral dolaşım, tıkanma süresi, hücre ölümü ve iskemik ön koşullanma gibi birçok faktör nekroz alanının yaygınlığını ve dolayısıyla mortalite oranını etkilemektedir.[7, 8]

STEMİ' ye bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu semptom başlangıcından sonraki ilk 1–2 saat içinde olmaktadır ve ventriküler fibrilasyon olmak üzere büyük çoğunluğu ritim bozukluklarına bağlı gerçekleşmektedir.[58, 71]

STEMİ' a bağlı ölümlerde hastaneye ulaşma ve hastanın tanı alıp tedaviye başlama süresi büyük rol oynamaktadır. Günümüzde hastane ulaşılabilirliğinin artması, erken tanı ve etkin tedavi uygulanmasına rağmen STEMİ hastalarının %50'si semptom başlangıcından dört saat sonrasında, %40'ı altı saat sonrasında, %9–31'i de oniki saatten fazla sürede hastaneye

başvurmaktadırlar.[21-24] Yine Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) kayıt çalışmasında %32–40 oranında hastanın reperfüzyon tedavisi almadığı, alanların belirgin bir kesiminde ise kılavuzların önerdiği zaman aralığında tedavinin uygulanmadığı belirtilmiştir. (kapı iğne zamanı < 30 dk %52, kapı-balon zamanı < 90 dk %42).[26]

STEMİ tedavisinde etkinliği artıran semptom başlangıcından sonra erken tanı ve reperfüzyon tedavisinin en kısa zamanda etkin bir şekilde uygulanmasıdır.[17, 72-76]

2. 2. 2. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi

Koroner arter hastalığının en önemli ve yaygın nedeni aterosklerozdur.[77, 78] Nadir görülen ateroskleroz dışı akut koroner sendrom nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Ateroskleroz tek başına akut koroner sendromlardan sorumlu olamaz. Aterosklerozun kliniğe AKS olarak yansıyabilmesi için aterosklerozun komplike hale gelmesi gerekmektedir. Aterosklerozun oluşturduğu plağın yırtılması, ülser olması veya komplike olmuş plak üzerinde trombüs oluşması ile klinik yansımalar meydana gelir. Bu fizyopatolojiye vazospasm eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Sonuçta miyokardiyal kanlanım bozulmaktadır.[66, 77]

<p><u>1. Ateroskleroz dışı koroner arter hastalıkları</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Arteritler</i> <ul style="list-style-type: none"> Granulomatoz arterit Poliarteritis nodosa Kawasaki sendromu Lupus eritematozis Romatoid spondilit Ankilozan spondilit • <i>Koroner arter travması</i> <ul style="list-style-type: none"> Laserasyon İatrojenik Radyasyon • <i>Koroner mural kalınlaşma</i> <ul style="list-style-type: none"> Mukopolisakkaridozlar Homosistinüri Fabry hastalığı Amiloidosis Juvenil intimal sklerosis Psödoksantoma elastikum Radyoterapi ilişkili koroner fibrosis • <i>Lümen daralmasının diğer nedenleri</i> <ul style="list-style-type: none"> Vazospazm Aort disseksiyonu Koroner arter disseksiyonu Kardiyak miksom Pardoks emboli Aort kapak papiller fibroelastomu Koroner by-pass yada kardiyak kateterizasyon ilişki. 	<p><u>2. Koroner arter embolisi</u></p> <p>İnfektif endokardit</p> <p>Mitral kapak prolapsusu</p> <p>Diğer kalp boşuklarından mural trombus</p> <p>Protez kapak embolisi</p> <p><u>3. Konjenital koroner anomaliler</u></p> <p>Pulmoner arter çıkışlı sol koroner arter</p> <p>Anterior sinüs valsalva çıkışlı sol koroner arter</p> <p>Koroner arter anevrizması</p> <p>Koroner arteriovenöz fistülleri</p> <p><u>4. Miyokard oksijen arz/talep uyumsuzluğu</u></p> <p>Aort darlığı</p> <p>Aort yetmezliği</p> <p>Karbonmonoksit zehirlenmesi</p> <p>Tirotoksikoz</p> <p>Uzamış hipotansiyon</p> <p>Takotsubo kardiyomiyopati</p> <p><u>5. Hematolojik (in situ tromboz)</u></p> <p>Polistemia vera</p> <p>Trombositosis</p> <p>Dissemine intravasküler koagülasyon</p> <p>Hiperkoagülasyon</p> <p><u>6. Diğer</u></p> <p>Kokain kullanımı</p> <p>Miyokardiyal kontüzyon</p> <p>Kardiyak kateterizasyon komplikasyonu</p> <p>Normal koroner arterde miyokard infarktüsü</p>
---	---

Tablo 1: Nadir görülen ateroskleroz dışı akut koroner sendrom nedenleri[79]

2. 2. 3 Aterosklerozis Patofizyolojisi

Aterosklerozis oluşum mekanizmaları yaklaşık 150 yıldır araştırılmaktadır. 1856'da Alman patolojist olan Rudolf Virchow bazı plazma birleşenlerinin arter duvarında inflamatuvar bir yanıt oluşturarak ateroskleroz meydana geldiğini ortaya koydu. Diğer bir patolojist olan von Rokitansky aterosklerotik lezyonların arterlerin duvarında trombüsün organize olması ile oluştuğunu savundu. Son yüzyılın başlarında Anitsjkov aterosklerotik plaklarda lipid depolarını gösterdi ve kolesterolün aterosklerotik plak oluşturabileceğini ortaya koydu. Bu tezini de kolesterolde zengin beslenen tavşanlarda gösterdi. Birkaç yıl sonrasında Rus bilimadamlarından Starokadomskij ve Sobolev aortada mekanik hasara ikincil ateroskleroz benzer lezyonların oluştuğunu gösterdiler. 1950'lerde Florey ve arkadaşları endotel hasarının arter duvarında lipid ve makrofaj birikimini arttırdığını buldular.[80]

Moleküler tıbbın gelişimi ile 1974' de Ross ve arkadaşları arteriyel hasar sonrası bu bölgeye agrege olan trombosit ve diğer lokal hücrelerden PDGF salgılandığını ve bunun da düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarak ateroskleroz oluştuğunu gösterdiler.[81] Buna benzer olarak da Benditt tarafından aterosklerozun benign tümör gibi düz kas hücrelerinin kontrol dışı proliferasyonuna ikincil oluştuğu belirtildi.[82] Günümüzde ise genetik ve moleküler araştırmaların ışığında aterosklerozisin çok etkenli bir süreç olduğunu biliyoruz.

1995 yılında Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür[83] (şekil 2'de sınıflama şematik olarak gösterilmiştir.)

Tip I lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde tip I lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunur. Bu durum, bu değişikliklere neden olan aynı gerilim faktörlerinin aterosklerotik plakların oluşumu ile de ilişkili olduğunu gösterir. Doğumdan hemen sonra, bebeklerin %45'inde tip I lezyon vardır. Bu lezyonlar çocukluğun ilk yıllarında azalır ama 10 yaş civarında tekrar artar.

Tip II lezyon makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Tip II lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır. Adaptif intimal kalınlaşma içinde bulduklarında köpük hücreleri çoğunlukla iç elastik membrana yakın olan daha derin intima bölgelerinde görülürler. **Tip IIa Lezyonlar** çoğunlukla lezyon gelişmesine eğilimli olan belli bölgelerde bulunurlar ve adaptif intimal kalınlaşma olan segmentler bu açıdan en yüksek riske sahiptir. **Tip IIb Lezyonlar** nisbeten ince intiması olan segmentlerde bulunur ve hiperlipidemi veya diğer risk faktörlerinin varlığında bile nadiren daha ileri plaklara dönüşürler.

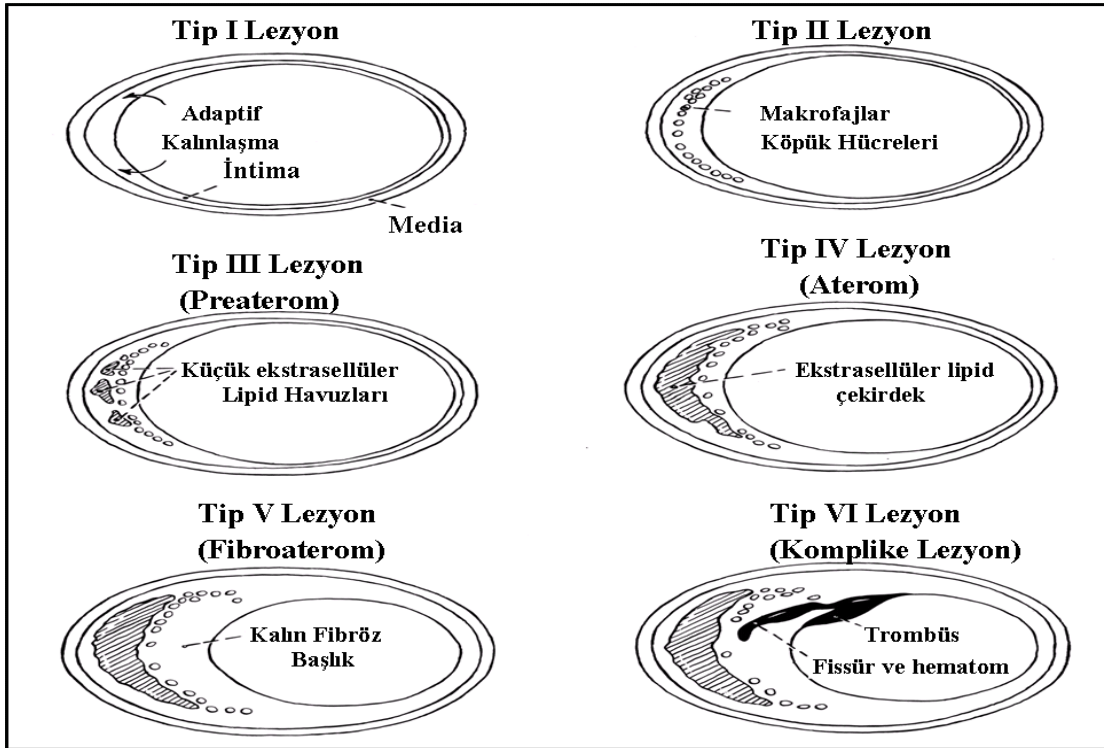
Tip III lezyon klasik patoloji tarafından aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Bu lipid makrofajlar ve T hücrelerinin altında lezyonun en derin bölgelerinde birikir. Tip III lezyonlar genç erişkinlerde tip IIa lezyonların çocuklarda bulunduğu aynı bölgelerde bulunur. Tip III lezyonların varlığının gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

Tip IV lezyonlar ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin doğrudan birikiminden kaynaklanabilir. Eski sınıflandırmaya göre, hastalık artık ilerlemiş lezyon safhasına gelmiştir. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Daha erken lezyonlarla uyumlu olarak tip IV lezyonlar başlangıçta adaptif intimal kalınlaşma bulunan aynı bölgelerde gelişirler. Tip IV lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırır. Damarın dış kontürü oval şekil alır ve sonuç olarak bu lezyonların, anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen bunların intravasküler ultrasonografi, MRI veya damar lezyonları için yüksek affiniteye sahip radyoaktif madde ile işaretlenmiş ligandlarla tanımlanması önemli olacaktır çünkü bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyelleri vardır.

Tip V lezyonlar lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis proliferen olan ve kollagen ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matris proteinlerini salgılayan

düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Kollagen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliği olmaktadır ve plak hacminin çoğundan sorumlu olabilir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompensasyon gerçekleşemez. Sonuçta lümen daralır. Bu daralmaların kontürü düz kalır ama genellikle anjiyografi ile saptanabilir. Tip V lezyonların lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri bulunan alt grubuna *Tip Vb lezyon (veya tip VII)*, ön planda kollajenden oluşan, çok az miktarda lipid içeren ve özellikle alt ekstremitelerde görülen alt grubuna da *Tip Vc (veya Tip VIII)* lezyon denir.

Tip VI lezyonlar trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip VI lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Tip VI lezyonların vaza vazorumdan plak içine ulaşan kapillerlerde kanama sonucunda olması muhtemeldir ama bu muhtemelen daha az sık görülür. Akut miyokard enfarktüs ve kararsız anjina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır.

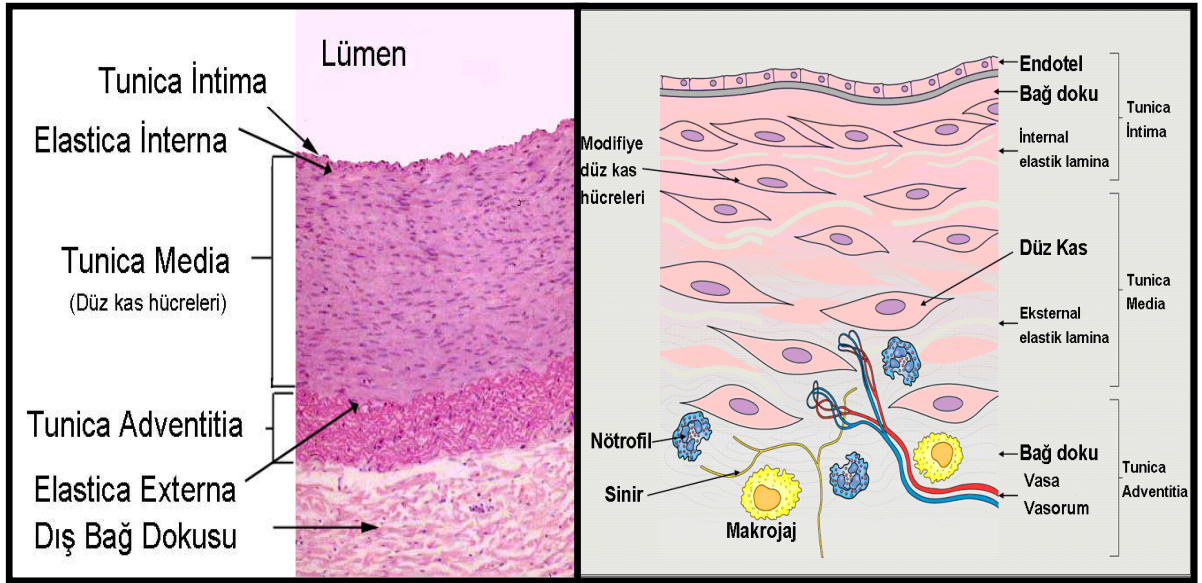


Şekil 2: Ateroseklerotik plak gelişim aşamalarının şematik çizimi[83]

2. 2. 3.1 Aterosklerozis Başlangıcı

Endotel kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik arabirimdir. (Şekil 3’de normal arter yapısı gösterilmiştir.) Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel trombojenik subendotelyal dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazoaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen karmaşık bir yapıya sahiptir.[84] Vasküler endotelin, kendisine yönelik bazı tehditlere karşı gösterdiği inflamatuar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir.

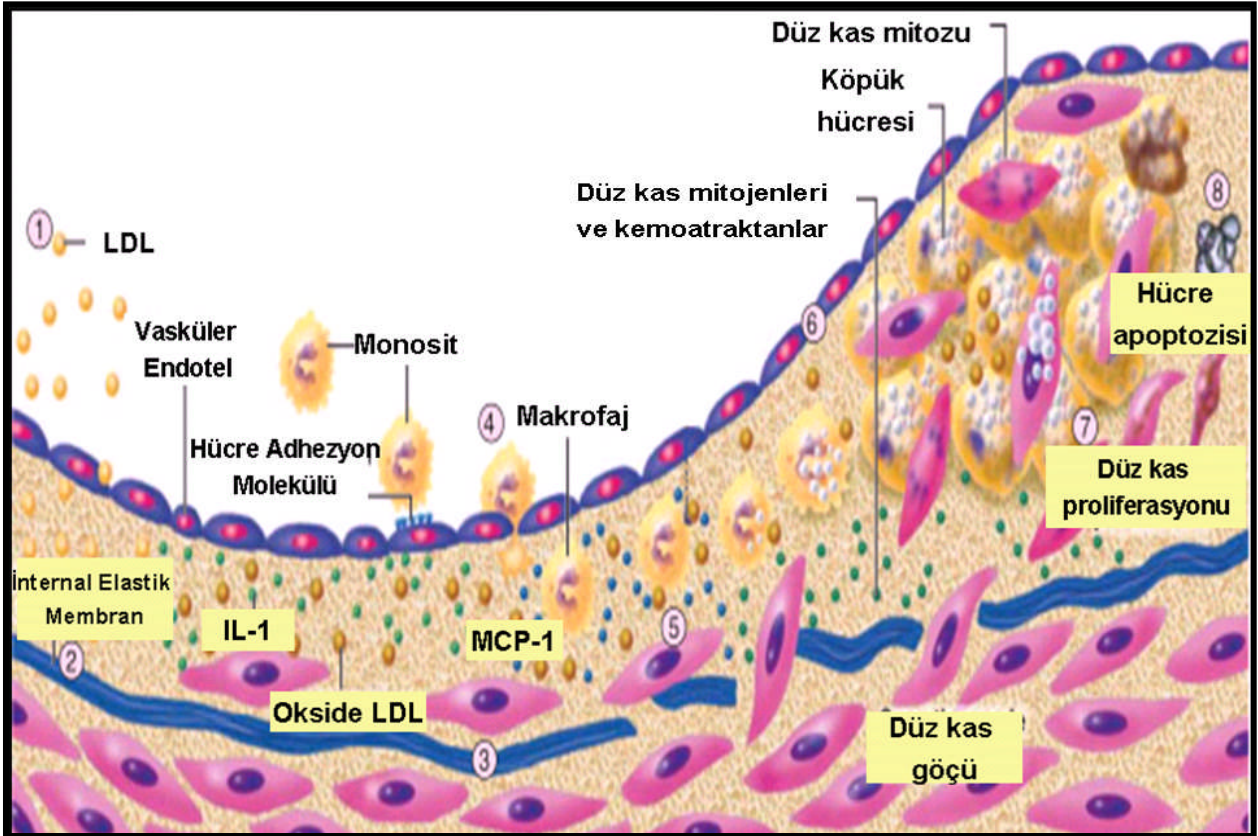
İnsandaki aterosklerozis başlangıcındaki basamaklar halen net olmamakla birlikte genç insanların dokularına ait gözlemler ve birçok hayvan deneylerinden önemli bilgiler elde edilmiştir.



Şekil 3: Normal damar duvarının mikroskopik ve şematik görünümü

2. 2. 3. 2. Ekstrasellüler Lipid Birikimi

Kolesterolden ve doymuş yağdan zengin bir aterojenik diyet ile intimada küçük lipoprotein parçaları birikmeye başlar. Bu lipoprotein parçaları proteoglikanlar ile etkileşerek intima içinde agregatlar oluştururlar.[85] Lipoproteinlerin proteoglikanlara bağlanması yeni lipoprotein partiküllerinin bağlanması ve lezyonun idamesini sağlar. Lipoprotein-proteoglikan etkileşimi lipoproteinlerin oksidatif ve kimyasal modifikasyonlara hassas hale getirir. Bu da birçok araştırmacı tarafından aterosklerozisin başlangıç döneminin önemli bileşenlerinden biri olarak kabul edilir.[86] Lezyon başlangıcının olduğu tek katlı endotel tabakası özellikle LDL kolesterole karşı daha geçirgen hale gelir. Yeni başlayan ateromada oksidatif strese vasküler hücrelerden salgılanan NADH/NAPH oksidaz, damarı infiltre eden lökositlerden salgılanan lipooksijenazlar ve miyeloperoksidazlar katkıda bulunur.[87-90] (Şekil 4 de aterosklerozis gelişimi şematik olarak gösterilmiştir.)



Şekil 4: Aterosklerotik plak gelişiminin şeması[79]

2. 2. 3. 3. Lökosit Birikimi

Aterogenezin erken döneminden itibaren başlayan önemli diğer bir bileşeni de lökosit göçü ve birikimidir.[91] Normal endotel hücreleri lökositlerin adhezyonuna karşı dirençlidir. Hiperkolesteroleminin başlamasından hemen sonra lökositler endotele yapışır ve endotel hücre birleşim bölgelerinde diapedez yaparak intimaya girerler. Bu bölgelerdeki lipidleri hücre içine alarak köpük hücrelerine dönerler. Monositler gibi T-Lenfositler de hem insanlarda hemde hayvanlardaki aterosklerotik lezyonların başlangıcından itibaren bulunurlar.

Endotel yüzeyinde salgılanan lökosit adhezyon molekülleri hem monositlerin hem de T-Lenfositlerin adhezyonundan sorumludurlar. Vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) erken dönemdeki aterom plağında bulunan T-Lenfosit ve monositlerdeki integrinler (Very Late Antigen-4, VLA-4) ile etkileşerek hücre birikimlerine neden olurlar.[92, 93] Diğer bir lökosit adhezyon molekülü de intersellüler adhezyon molekülü-1'dir (ICAM-1). ICAM-1 adhezyon molekülleri VCAM-1'e göre daha az seçici davranarak tüm lökosit alt grupları ile etkileşime girerler.[94]

Selektinler lökosit adhezyon moleküllerinin diğer önemli sınıfını oluştururlar. Endotelial Selektin (E-Selektin) bu grubun prototipidir. E-Selektinler ateroma oluşumunda çok az bir katkıya sahiptirler. Bu grup selektinler özellikle inflamatuvar süreçte polimorfonükleer lökositlerin adhezyonundan sorumludur.[95] Platelet Selektin (P-Selektin) grubu ise aterom oluşumunda asıl sorumlu selektin türüdür. P-Selektinlerin aterom plağı üzerindeki edotel tarafından salgılanması artmıştır ve lökositlerin endotel üzerindeki yuvarlanma hareketinden sorumludurlar.[96] Deneysel aterosklerozis gelişim modellerinde farelerin VCAM-1 ve P-Selektin genlerinin değiştirilmesi ile bu adhezyon moleküllerinin aterosklerozis gelişimindeki önemi gösterilmiştir.[91]

Lökositlerin endotele yapıştıktan sonra arter duvarına girmesi ve göçüne devam edebilmesi için ek uyarılara gerek vardır. Bu gruptaki uyarılar kemoatraktan sitokinler veya kemokinler olarak adlandırılmaktadırlar. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) okside lipoprotein ve diğer uyarılara ikincil olarak endotel tarafından salgılanarak monositlerdeki kemokin (C-C motif) reseptör-2 (CCR-2) reseptörlerine bağlanarak monositlerin göçünü sağlamaktadır.[97]

Aterogenesiste monositlerin göçünü sağlayan diğer kemokinler ise interlökin-8 (IL-8) ve fraktalkin'dir.[98] Aterom plağından salgılanarak lenfosit göçünü sağlayan kemokinler ise IP-10 (Interferon-inducible protein-10), MIG (monokine induced by gamma-Interferon), I-TAC (Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant) ve gamma-interferondur.[99]

2. 2. 3. 4. İntrasellüler Lipid Birikimi (Köpük Hücresi Oluşumu)

Arteriyel endotelden geçip intimaya yerleşen monositler buradaki lipid içeriği içine alarak köpük hücrelerine ya da lipid yüklü makrojfalara dönüşürler. Monositlerin lipid parçalarını alarak köpük hücrelerine dönüşmesinde scavenger reseptörleri sorumludur.[100, 101] Bu reseptörler normal lipoproteinlerden daha çok modifiye olmuş lipoproteine afinite gösterirler. Modifiye olmuş lipoproteine bağlanan diğer reseptörler ise makrosialin ve CD-36'dır. Özellikle CD-36 okside LDL için spesifiktir.[102]

İntimaya göçen ve orada köpük hücrelerine dönüşen makrofajlar bölünerek çoğalmaya başlarlar. Bölünmeyi uyaran en önemli faktör Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör'dür (M-CSF).[99] M-CSF reseptörleri fonksiyonel olmayan aterosklerozise yatkın farelerde yapılan araştırmalarda aterom plağı gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir ancak durdurulamamıştır. M-CSF dışında makrofajlar için mitojen olan diğer uyaranlar İnterlökin-3 (IL-3) ve Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör'dür (GM-CSF).[99] Yeni başlayan aterom plağı öncelikle lipid yüklü makrofajlar içerirler. Fibrozis, trombozis ve kalsifikasyon gibi kompleks birleşenler aterom başlangıcında yoktur.

2. 2. 3. 5. Aterom Plağının İlerlemesi

2. 2. 3. 5a. Aterogenesis ve İnflamasyon

Özellikle son dekatta klinik ve deneysel bulgular aterogenesis başlangıcı ve ilerlemesinde inflamasyonun rolünü göstermiştir.[84, 103-106] Arter duvarında bulunan köpük hücreleri artmış lipid yükü için bir depo görevi görürler ancak görevleri bununla sınırlı değildir. Bu hücreler sitokinler, kemokinler, eikosanoidler ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi proinflamatuvar

mediyatöler için önemli bir kaynaktırlar. Bu fagositotik hücreler aterom plağında inflamasyonu ve yıkımı artıran süperoksit anyon üretimi ve salınımından da sorumludurlar.

Aterosklerotik plak gelişiminde hem doğal bağışıklık sisteminin hemde uyarılabilir bağışıklık sisteminin önemli etkileri vardır. Aterom plağında makrofaj dışında dentritik hücreler, B ve T lenfositler, plazma hücreleri bulunmaktadır. Modifiye lipoproteinler, ısı-şok proteinleri, Beta₂ Glikoprotein 1b ve infeksiyöz ajanlar uyarılabilir bağışıklık sistemini aktive ederler. Antijen sunucu hücreler (makrofaj, dentritik hücre ve endotel) antijenlerin T-Lenfositleri uyandırabilirdiğini kontrol ederler.[103, 104]

T lenfositlerin T Hepler 1 (CD4+) alt grubu interferon gama (IFN- γ), lenfotoksin, CD40 Ligand ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) üreterek damar duvarındaki hücrelerini etkileyerek plak biyolojisi, plak stabilizasyonu ve trombojenite üzerine önemli etkiler yaparlar.[107] T Helper 2 (CD4+) hücreleri interlökin 10 (IL-10) gibi stokinleri salgılayarak aterosklerozde antiinflamatuvar özellik gösterirler.[108] Sitolitik T hücreleri (CD8+) fas ligand ve sitokin salgılayarak plakta bulunan endotel, düz kas hücresi ve makrofajlar üzerine sitolitik ve apoptotik etkiler yaparlar.[109, 110] Düzenleyici T hücreleri (CD4+, CD25+) transforming growth factor- beta (TGF- β) ve IL-10 salgılayarak antiinflamatuvar etki gösterirler.[105, 111] T lenfositlerin aterom plağı üzerindeki etkileri daha iyi bilinmesine karşın B Lenfositlerin etki ve rolleri halen net olarak bilinmemektedir.

2. 2. 3. 5b. Aterom Plağında Düz Kas Hücreleri

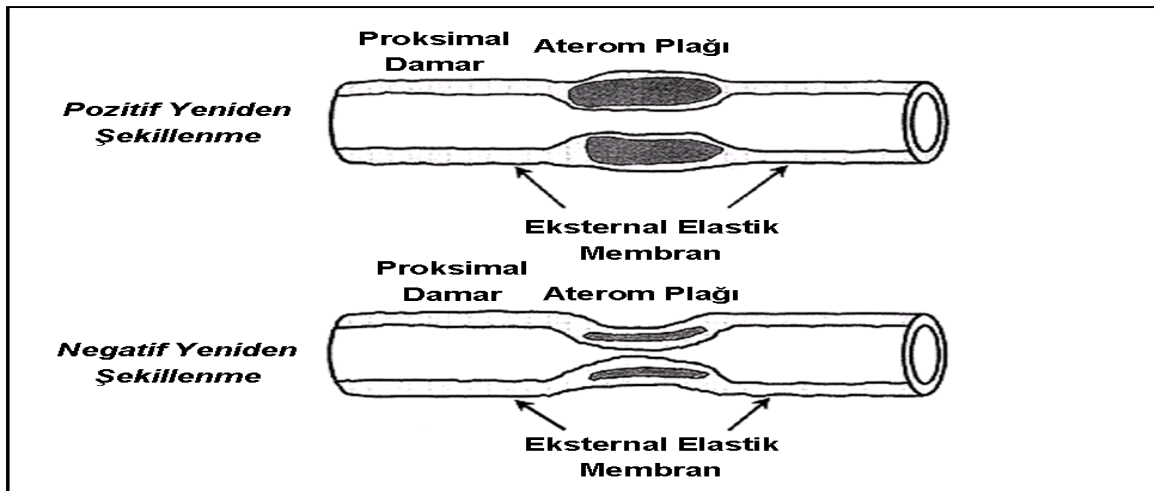
Aterom plağı gelişimindeki ilk basamaklar endotel disfonksiyonu ve lökosit göçü ve birikimi iken ileri evre ve kompleks ateroma gelişiminde ise düz kas hücre (DKH) değişimi ve birikimidir. Normal arter duvarına media tabakasında bulunan DKH'leri ile aterom plağındaki DKH'leri arasında farklılıklar vardır.[112] Aterom plağındaki DKH'leri daha immatür ve embriyonik dönem özellikleri gösterirler.[113] Yaşamın erken döneminden itibaren intima tabakasında DKH'leri bulunur ancak aterom gelişimi ile aterom plağındaki makrofaj ve diğer inflamatuvar hücrelerden salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi kemoatraktan moleküllerin uyarısı ile media tabakasından intimaya göç ederler. İntima tabakasında bulunan DKH'leri bölünmeye başlarlar. DKH'lerinin bölünmeleri lineer bir özellik göstermez,

uyaranların mevcudiyetine göre dalgalanmalar gösterirler. DKH'lerinin sayısının artmasını kontrolünde sitolitik T lenfositlerin (CD8+) önemli etkisi vardır. T lenfositler aterom plağındaki embriyonik özellikler gösteren ve nükleusları fragmente olan DKH'lerini fas ligandlar üzerinden sitoliz ve apoptozise yönlendirirler. Bu hücrelerin çoğalma ve ölmeleri aterom plağının komplike olmasına neden olurlar.[114, 115]

2. 2. 3.5c. Aterom Plağında Ekstrasellüler Matriks

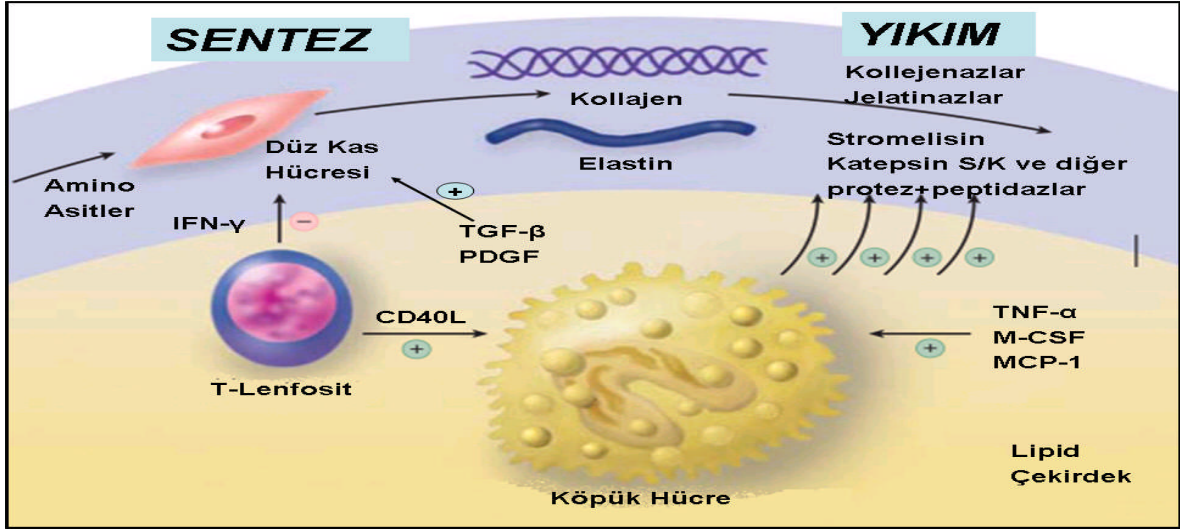
Hücreler dışında ekstrasellüler matriks ileri evre aterom plak hacminin önemli bir bölümünü oluşturur. Ekstrasellüler matriksi intersisyel kollajen (tip 1 ve tip 3) ve proteoglikanlar (versikan, biglikan, aggrekan ve dekorin) ve elastin fibrilleri oluştururlar.[116] Ekstrasellüler matriks PDGF, TGF- β , trombosit granül içerikleri ve T lenfositlerden salgılanan sitokinlerin uyarıları ile DKH'leri tarafından üretilirler.

Ekstrasellüler matriks birikimi Matriks Metalloproteinazlar (MMP) olarak bilinen ve matriks içindeki kollajen-proteoglikanları yıkan katabolik enzimler tarafından kontrol edilir.[6, 117] Ekstrasellüler matriksin oluşum ve yıkımı arasındaki dengeler aterom plağının şekillenmesinde önemli etkiye sahiptirler. Aterom plağının erken dönemlerinde plak gelişimi dışı doğrudur. Buna pozitif yeniden şekillenme denir. İlerleyen dönemlerde ise aterom plağı genişleyerek arter lümenini daraltmaya başlar. Buna da negatif yeniden şekillenme denir. (Şekil 5)



Şekil 5: Damarda pozitif ve negatif yeniden şekillenme[83]

Hücre dışı matriksin MMP'larla yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini endotelial yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur.[6, 117] (Şekil 6)



Şekil 6: Aterogenesisisde ekstrasellüler matriks metabolizması[79]

2. 2. 3. 5d. Plaklardaki Anjiogenesis

Normal damar yapısında media tabakasında damar yoktur. Aterom plağında DKH'leri gibi endotel hücreleri de plak içine göç eder ve çoğalırlar. Endotel hücreleri plak içinde küçük damarsal bir ağ oluşturarak plak gelişimine katkıda bulunur. Endotel hücrelerini uyaran en önemli sitokinler fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PlGF) ve onkostatın-M'dir.[118, 119] Bu oluşan mikrosirkülasyon dayanıklı değildir ve plak içine kanama oluşturabilmektedir.[120]

2. 2. 3. 5e. Plak Mineralizasyonu

Aterom plakları geliştikçe içinde kalsifikasyon odakları oluşmaya başlar. Aterosklerosisin ilk mikroskopik incelemelerinde Virchow ve Rokitansky aterosklerotik plaklarda kemik oluşumu olarak yorumlamışlardır.

Aterom plağının mineralizasyonundan TGF- β analogu olan kemik morfogenetik proteinler sorumludur. Bu sitokinler DKH'lerini uyararak kalsiyum birikimini artırır.[121] Aterom plakları ayrıca gama karboksile glutamik asit kalıntıları içerirler. Bu proteinlerde kalsiyum tutulmasını ve depolanmasını artıran diğer faktördür.

2. 2. 3. 6. Tromboz ve Aterom Komplikasyonu

Aterom plağının başlaması ile klinik sorunlara neden olması arasında uzun yıllar vardır. Arter lümeninin %60 ve üzerinde daralması ve dokunun kanlanım ihtiyacının artması ile iskemik yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Birçok klinik araştırma göstermiştir ki Mİ'ların birçoğu ciddi darlık yaratmayan aterom plakları zemininde gelişmektedir. Yapılan anjiyografik çalışmaların bir değerlendirilmesinde akut Mİ geçiren olguların %15'inde aterosklerotik lezyonların %60 ve üzerinde olduğu görülmüştür.[6]

Akut koroner sendromların gelişiminde aterosklerotik plak üzerinde oluşan trombüsün sorumlu olduğu bilinmektedir. Trombüs gelişiminde altta yatan neden birçok modelde gösterildiği üzere aterom plağının fiziksel yapısındaki bozulmadır.[122] Aterom plağının fibröz başlığının yırtılması trombüs oluşumundaki en sık fizyopatolojidir ve akut Mİ olgularının üçte ikisinden sorumludur. Diğer önemli bir nedende intimal erozyondur. İntimal erozyon özellikle ani kardiyak ölümle sonuçlanan akut Mİ olgularının dörtte birinden sorumludur ve bayanlarda daha sık görülmektedir.[122]

2. 2. 3. 7 Plak Rüptürü (Hassas Plak), Yüzeysel Erozyon ve Tromboz

Koroner aterosklerotik plaklar oldukça heterojen bir yapı sergilemektedirler. Birbirine yakın komşuluğu olan plaklar bile farklı özellik göstermektedir. Koroner plakların büyük çoğunluğu klinik olarak sessiz kalmaktadır. Az sayıda plak komplike olup, akut tromboz oluşturmakta ve klinik önem kazanmaktadır. Kısa zaman içerisinde akut tromboz geliştirme riski bulunan ve AKS'a neden olabilen bu lezyonlara hassas plak denir.[123] Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10–20'sini oluştururken, AKS olanların %80–90 kadarını oluşturduğu düşünülmektedir.

Plak rüptürü plağın fibröz başlığı üzerindeki mekanik baskı ve fibröz başlığın bu baskıya karşı dayanıklılığı arasındaki dengeye bağlı oluşur. Fibröz başlığın biyomekanik mukavemetini intersiyel kollajen miktarı ve bunun metabolizması belirler. T-lenfositler İFN- γ düz kas hücrelerinin kollajen sentezini baskımlarken, trombosit granüllerinden salınan TGF- β ve PDGF gibi mediatörler kollajen sentezini arttırmırlar. Matriks metalloproteinazlar ve elastolitik katepsinler (özellikle makrofajlardan sentezlenirler) aterom plağının ekstrasellüler matriksini ve fibröz başlığı parçalayarak düz kas hücrelerinin göçünü ve arteriyal remodelingi arttırarak fibröz başlığın zayıflamasına neden olur.[124] Giderek zayıflayan aterom plağı mekanik streslere dayanamayarak genellikle omuz bölgesi olarak tanımlanan damar duvarı ile birleştiğı yerden yırtılır.

Plak erozyonunun fizyopatolojisi daha az bilinmektedir. Plak erozyonlarının klinik yansımalarını tanımak güç olmaktadır. Buna karşın ani koroner ölümlerin %30'undan ve STEMI nedeninin %25'inden sorumludur. Prevalansı kadınlarda, diyabetiklerde, hipertrigliseridemi olanlarda ve hipertansiflerde daha yüksektir.[125, 126] Endotel hücrelerinin apoptozu ve matriks metalloproteinazların bazal laminayı hasarlamasına ikincil endotelin ayrılması plak erozyonuna neden olmaktadır.[127]

	Hassas Plak	Stabil Plak
Fibröz başlık	-	+
Lipid zengin çekirdek	+	-
İnflamasyon	+	-
Neovaskülarizasyon	+	-
Kanama	+	-
Kalsifikasyon	-	+
Matriks Remodeling	+	-
Nekroz	+	-
Apoptoz	±	±

Tablo 2: Hassas ve stabil plağın ayırıcı özellikleri[122]

Damar bütünlüğünü koruyan ve antitrombotik özellik gösteren endotel tabakasının hasarlanması ile trombositleri bağlayıcı özellikleri olan kollajen, fibronektin, laminin ve subendotelial von Willebrand faktörü açığa çıkar. Trombositler integrin reseptör ailesinden glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve Gp VI aracılığı ile bu maddelere tutunurlar ve hasarlı endotel bölgesini bir sıra biçiminde örtterek ilk basamak olan adezyonu gerçekleştirirler. Adezyon ile aktive olan trombositler şekil değiştirmeye başlarlar. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde reseptör miktarı artar. Her bir trombosit yüzeyinde yaklaşık bulunan 50000–80000 Gp IIb/IIIa reseptörü 100000 adet civarına yükselir. Trombositlerin alfa ve dense granüllerinden başta Adenosin Difosfat (ADP) olmak üzere fibrinojen, fibronektin, PF-4, PAF, TGF- β ve PDGF gibi mediatörler salınırlar. Özellikle ADP diğer trombositleri uyarıcı ve aktive edici özellik gösterir. Böylelikle aktivasyon basamağı da tamamlanmış olur. Kollajen, ADP, PAF, serotonin, trombin, adrenalin ve tromboksan A2, Gp IIb/IIIa reseptörlerini uyarırlar. Uyarılmış bu reseptörlerin fibrinojen ve von Willebrand faktörünü bağlama yeteneği artar. Fibrinojen ve von Willebrand faktörünün birden fazla bağlanma yeri vardır. Bu özellikleri nedeniyle birden fazla trombosit tutunurlar ve trombositlerin kümeleşmesine neden olurlar. Bu basamak da agregasyon olarak tanımlanır.

Aterom plağının yüzeyindeki yaralanma, trombositlerin adezyon, aktivasyon ve agregasyonunun yanında pıhtılaşma kaskadını da harekete geçirir. Yaralanma ile açığa çıkan doku faktörü, faktör V ile etkileşerek ekstrinsek, kollajen ise faktör XII'yi aktive ederek intrinsek pıhtılaşma kaskadını başlatır. Her iki yol da faktör X'u aktive etmeye yöneliktir. Faktör Xa, Faktör V ile birleşerek, aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde protrombinaz kompleksini oluştururlar. Bu kompleks protrombinin (Faktör II) trombine (Faktör IIa) dönüşmesini sağlar. Trombin, trombosit aktivasyonu ile birlikte trombus oluşumunun temel ögesidir. Trombin trombosit agregasyonunun en güçlü uyarılarından biri olmanın yanında, Faktör VIII ve Faktör X'u aktive ederek pıhtılaşma kaskadını hızlandırır ki bu da sonunda daha çok trombin oluşmasına neden olur. Faktör IIa Faktör XIII' ü aktif hale getirerek fibrin polimerleri arasında çapraz bağlar oluşturarak trombusün stabilizasyonunu sağlar.

Endotel hasarı ile başlayıp yukarıda anlatılan mekanizmalar ile trombus oluşumuna karşın bazı koruma mekanizmaları da vardır. Nitrik oksit (NO), araşidonik asit metabolizmasından

üretilem prostasiklin (PGI₂), vasküler hücre kaynaklı karbonmonoksit (CO) ve yine endotelden sentezlenen ecto-adenosine diphospatase trombositlerin adhezyon, aktivasyon ve agregasyonlarını inhibe ederler ayrıca vazodilatasyon yaparlar.[128-130] Koagülasyon kaskadının baskılanmasında da trombinin güçlü inhibitörü olan antitrombin, faktör Xa' yı inhibe eden protein Z, aktive faktör V ve VIII'i inhibe eden protein C-S ve doku faktörü ile faktör VIIa'yı inhibe eden TFPI (tissue factor pathway inhibitor) gibi antikoagülan mekanizmalar bulunmaktadır. Oluşan trombüsün parçalanması plasmin ve bunu aktive eden plasminojen aktivatörleri ile gerçekleşmektedir.[131-135]

2. 3. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tanı Yöntemleri

STEMI'de erken tanı konulması ve tedavinin hemen başlatılmasıyla bu hastalıktan ölüm oranları azaltılabilmektedir. Ancak bu konudaki en büyük güçlük hastalardan kaynaklanmaktadır. Gözlemlendiği kadarıyla olguların önemli bir bölümü ağrının başlamasına karşın ilk iki saatte herhangi bir sağlık kurumuna başvurmazlar. Göz ardı edilemeyecek sayıda hastada ise bu süre 12 saate kadar uzar.

Miyokard infarktüsü tanımlaması 2007 yılında Kristian Thygesen ve arkadaşları tarafından ESC/ACC/AHA/WHF ortak kararı olarak yenilenmiş olup, 2004 STEMI AHA/ACC STEMI klavuzundaki ST yükselme tanımlaması modifiye edilmiştir. Tanımlamalar Tablo 3'de belirtilmiştir.

ESC/ACC/AHA/WHF Universal Miyokard İnfarktüs Tanımı

- 1) Miyokard hasarını gösteren enzimlerin tipik çıkışı (tercih edilen troponin) ve/veya kademeli düşmesi ve aşağıdaki miyokardial iskemiye gösteren bulgulardan en az birinin eşlik etmesi;
 - a) İskemik semptomlar
 - b) İskemi belirtisi olarak EKG değişikliklerinin olması (yeni ST-T segment değişiklikleri veya yeni tam sol dal bloğu (LBBB))
 - c) EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi
 - d) Görüntüleme ile geri dönüşümlü miyokard kaybının veya duvar hareket kusurunun gösterilmesi.

ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünün Tanısı

ESC/ACCF/AHA/WHF 2007 Universal MI tanımlama klavuzunda klinik ile uyumlu bulgularla birlikte;

- 1) ST segment yükselmesinin olması; ardışık 2 derivasyonlarda V2-V3 erkeklerde J noktasından $>0,2$ mV kadınlarda $>0,15$ mV ve/veya diğer derivasyonlarda $> 0,1$ mV yeni gelişen ST segment yükselmesinin olması
- 2) Yeni gelişen LBBB varlığı

2004 STEMI AHA/ACC STEMI Klavuzuna göre klinik ile uyumlu bulgularla birlikte hastalarda;

- 1) Yeni gelişen ardışık 2 derivasyonlarda V1-V3 derivasyonlarda $0,2$ mV ve/veya diğer derivasyonlarda $0,1$ mV yeni gelişen ST segment yükselmesinin olması
- 2) Yeni gelişen LBBB varlığı

Tablo 3: Miyokard infarktüsü ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanımlamaları[1, 59]

2. 3. 1. Klinik Bulgular

Akut miyokard infarktüsünün en önemli belirtisi iskemik göğüs ağrısıdır. Ağrı genellikle retrosternaldir ve boyuna, omuzlara, kollara, sırtta ya da epigastriyuma yayılabilir. Seyrek olarak retrosternal ögesi olmadan tek başına yayılma yerlerinden birine yerleşmiş olabilir. Sebepsiz şiddetli alt çene ağrılarında, omuz ve kol veya karın üst kadran ağrılarında, şiddetli sırtta vuran ağrılarda veya devamlı hıçkırığı olanlarda, dispnesi olanlarda ya da şokla acil servise başvuran hastaların ayırıcı tanısında ilk akla gelmesi gereken tanıların başında Mİ gelmelidir. Yerleşimindeki bu benzerliğe karşın ağrının şiddeti bakımından angina pektoristen ayrılır. Ağrı çok şiddetlidir ve genellikle hastalar tarafından dayanılmaz diye tanımlanır. Süresi uzundur ve sıklıkla 20 dakikanın üstündedir. Saatler boyu sürebilir. Hastalar tarafından ağrı ezici ya da sıkıştırıcı nitelikte, göğüste baskı ya da ağır yük varmış duygusu biçiminde tanımlanır. Ağrı dilalti nitrata cevap vermez. Olguların yaklaşık %10'nunda ağrı yoktur. Özellikle yaşlı ve diyabetli hastalarda ilk bulgu ağrı yerine akut kalp yetersizliği semptomları, hipotansiyon, senkop, hazımsızlık ya da ileri derecede halsizlik ve yorgunluk olabilir. Hastalarda halsizlik, anksiyete ve diğer vejetatif semptomlar (soğuk terleme, bulantı, kusma, subfebril ateş gibi semptom ve bulguların biri yada birkaçı) olabilir. Hastalar karşımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu hastalar genel olarak genç (25–40 yaş) veya 75 yaş üzerinde, diyabetik ve bayan hastalardır.[136]

2. 3. 2. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG akut Mİ ve diğer AKS düşünülen hastalarda akut dönemde tespit açısından en önemli tanı yöntemlerinin başında gelir. Bu nedenle ESC ve ACC/AHA kılavuzları akut göğüs ağrısı ile başvuran her hastaya 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmesi ve değerlendirilmesini önermektedir.[59, 70] Akut koroner sendromlarda ilk EKG ile hemen tanı konması her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle AKS şüphesi ile izlenen hastaların takip EKG'ler ile tekrar değerlendirilmeleri EKG'nin sensitivite ve spesifitesini artıracaktır.

Yeni gelişmiş bir ST segment yükselmesi ve eşlik eden klinik STEMİ tanısı ile transmural iskemi gösterir. 2007 ESC/ACC/AHA/WHF Universal Mİ tanımlamasında ST yükselmesi V₂₋₃

derivasyonlarda erkeklerde >2 mm, kadınlarda $>1,5$ mm ve diğerk derivasyonlarda >1 mm ST elevasyonun görölmesi şeklinde kabul edilmiştir.[1]

2. 3. 3. Kardiyak Enzimler

Miyokard hücrelerinde nekroz olduğu zaman zar bütünlükleri bozulur ve hücre içindeki makromoleküller periferik dolaşıma karışır. Bu makromoleküller kalp markerleri olarak isimlendirilmektedir. Bu markerların önemi özellikle EKG'nin net tanısıl olmadığı durumlarda önem kazanmaktadır. Bunların kalp miyositlerine spesifik olması, miyosit hasarı sırasında hızla kana salgılanabilmesi, serumda belirleyebileceğimiz süre kadar serumda bulunabilmesi ve kolay bakılabilir olması tanı koymak için gereken özelliklerdir. Kardiyak enzimlerin yükselmesi tanı koyduruculuğuna ek olarak miyokard hasarının miktarı ve prognoz açısından bilgi vericidirler. (Tablo 4)

2. 3. 3a. Myoglobin

Myoglobin kaslarda bulunan düşük moleköl ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden dolaşıma salınır. STEMI başlamasından yarım ile iki saat sonra kanda tespit edilebilir. Kalbe spesifik değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan MI tanısında sınırlı payı vardır. Göğüs ağrısının ilk 4–8 saati içerisinde myoglobin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe MI lehine yorumlanmamalıdır.

2. 3. 3b. Kreatinin Kinaz ve İzoformları

Kreatinin kinaz (CK) izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. CK'nın CK-MM, CK-MB, CK-BB şeklinde 3 izoenzimi vardır.

Miyokard hücrelerinde MB ve MM izoformları bulunur. CK-MB miyokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur.[137] CK-MB STEMI sonrası sonrası yaklaşık 2–4 saatte salınmaya başlar, 24 saatte pik yapar ve 36–72 saat sonra normale döner.

CK-MB reinfarkt ve girişimsel olmayan reperfüzyon için çok sık kullanılan bir enzimdir. Fibrinolitik tedavi sonrası erken CK-MB (12–18 saat) piki başarılı reperfüzyonu gösterir.

Miyokard infarktüsünde, CK-MB'si yüksek olanların normal olanlara göre prognozu daha kötüdür.[74]

2. 3. 3c. *Kardiyak Troponinler*

Troponin kompleksleri kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler.[138] Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır; Troponin I (TnI), Troponin T (TnT) ve Troponin C. [139]

TnT ve TnI miyokard hücreleri için CK-MB'ye göre daha spesifiktir. TnT ve TnI STEMİ'de göğüs ağrısının başlangıcından yaklaşık 3 saat sonra yükselmeye başlar. TnI MI sonrası 7–10 gün, TnT 10–14 gün kadar serumda tespit edilebilir.

Kardiyak Enzimler	İlk yükselme	Zirve Zamanı	Normal Seviye
Myoglobin	1 – 4 saat	6 – 7 saat	24 saat
Troponin I	3 – 12 saat	24 – 48 saat	7 – 10 gün
Troponin T	3 – 12 saat	12 – 48 saat	10 – 14 gün
CK-MB izoformu	2 – 6 saat	18 saat	48–72 saat

Tablo 4: Kardiyak enzimlerin yükselme, zirve ve normal seviyesine dönme zamanları [59]

2. 3. 4. *Hematolojik Bulgular*

Beyaz küre sayısı göğüs ağrısının başlangıcından 2 saat içinde yükselmeye başlar. İnfarktüsün 2–4. gününde pik yapar ve 1 hafta içinde normal seviyesine geriler. İnfarktün büyüklüğü ile orantılı olarak çok yüksek değerlere çıkabilir. Beyaz küre alt grupta ise polimorfonükleer hücre hâkimiyeti vardır. Akut koroner sendromlarda beyaz küre yüksekliğinin kötü klinik sonuçlar ile ilişkisi mevcuttur.[140]

Hematokrit hemokansantrasyonuna ikincil STEMİ'nin ilk birkaç günü yüksektir. STEMİ'de başvuru sırasındaki hemoglobin seviyesi major kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir risk faktörüdür.[141] Hemoglobin değerinin 14–15 g/dl altında olması oksijen

sunumunun azalması, 17 g/dl üzerindeki değerler ise artmış kan viskozitesi nedeni ile artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir.[141]

Eritrosit sedimentasyon hızı infarktüstten sonra 1–2 gün normal sınırlarda kalmasına karşın 4–5. gün artarak birkaç hafta yüksek kalmaya devam eder. Sedimentasyon yüksekliğine sekonder olarak yükselen fibrinojen düzeyleri ise infarktüs alanı ve prognozla ilişkisizdir.

Yüksek C-reaktif protein değerleri koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu kadar anjiyografik olarak ileri koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği ile de ilişkili bulunmuştur. Akut Mİ sonrasında CRP düzeyleri dramatik olarak artar, iki günde pik yapar ve sonrasında azalarak bazal değerlere iner. C-reaktif protein düzeyleri infarkt alanının büyüklüğü ve erken reperfüzyon ile ilişkilidir.[142, 143]

2. 3. 5. Ekokardiyografi

Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Duvar hareketleri, kalınlıkları, sistolik ve diastolik fonksiyonlar, diastol sonu basıncı yüksekliği, kapakların durumu hakkındaki bilgiler, papiller adele rüptürü, septal rüptür veya perikardiyal effüzyon gibi komplikasyonlar hakkında bilgiler elde edilir. Tanı, takip ve prognoz tahmininde son derece yararlı olabilen bir metoddur.

2. 3. 6. Nükleer-Kardiyoloji

Tanı, infarktüs alanı tayini, viabilite ve risk tayini amacıyla yapılır.

- Antimiyozin sintigrafisiyle akut miyokart infarktüsü tanısı konulabilir.
- Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS) veya SPECT-MPS ile reversible aktivite azalması alanları iskemiye, irreversible aktivite kayıpları nekroz ve skar alanlarını gösterir.
- Radyonüklid ventrikülografi; duvar hareketleri ve ejeksiyon fraksiyonunun öğrenilmesini sağlar.

- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET); miyokard metabolizmasını inceleme olanağı sağladığı için hiberne akinetik alanların infarkt dokusundan ayrımını ve revaskülarizasyonda en çok yarar görebilecek alanların belirlenmesinde yararlı olabilir.

2. 3. 7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

İnfarkt alanının tespiti, duvar hareketlerinin ve anevrizmaların, mural veya intraventriküler trombüslerin tanısında ve ejeksiyon fraksiyonunun tespitinde yararlı olabilir.

2. 3. 8. Ultra-fast Tomografi

MRI ile aynı bilgileri sağlar. Ek olarak büyük koroner damarların yapısı hakkında da bilgi sağlar.

2. 4. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tedavisi

Amerika Birleşik Devletleri'nin verilerine göre yılda 600,000 hasta ilk Mİ'nü ve 320,000 hasta tekrarlayan Mİ'nü geçirmektedir. Tüm Mİ vakalarının %30-40'nı STEMI oluşturmaktadır.[42] Yine ABD verilerine göre KAH her beş ölümün birinden sorumludur. National Registry of Myocardial Infarction (NRMİ) çalışmasına göre Mİ'ne bağlı hastane ölümleri 1990 yılındaki %11,2'den 1999 yılında %9,4'e düşmüştür.[42] Mortalitedeki bu düşme PPKG'nın yaygınlaşması ve kanıta dayalı medikal tedavilerin kullanımının artmasına bağlıdır.[144]

STEMİ tedavisinde en önemli basamak doğru tanı konulmasıdır. STEMI şüphesi olan hastalarda hızlı 12 derivasyonu (inferior Mİ' da V3R-V4R, posterior Mİ şüphesinde V7-8-9 derivasyonları ek olarak) bir EKG çekilmeli ve tanı şüphesi var ise 5-10 dk aralıklarla tekrarlanmalıdır. Hızlı bir fizik muayene yapılmalı ve vital bulgular elde edilmelidir. Kardiyak enzimler (TnT/TnI ve CK-MB), kreatinin, elektrolitler ve hemogram gibi laboratuvar örnekleri alınmalı gereği durumlarda hızlı bir şekilde gerekli görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır ancak hiçbir biyokimyasal ve radyolojik tetkikin reperfüzyon tedavisini geciktirmesine müsaade

edilmemelidir. İlk değerlendirme hastanın özgeçmişinde perkütan koroner girişim öyküsü ya da koroner bypass (CABG) öyküsünün varlığı, yeni geçirilmiş operasyonlar, kanama riski ve fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları da gözden geçirilmelidir. Koroner arter hastalığı ile ayırıcı tanıda önem gösteren ve acil tedavi gerektiren aort disseksiyonu, intrakraniyal kanama, pulmoner emboli, rüptüre abdominal aort anevrizması ve travmatik kardiyak kontüzyon gibi ayırıcı tanı gerektiren durumlar da unutulmamalıdır.

Tipik göğüs ağrısı ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş tam sol dal bloğu olup STEMİ tanısı konan hastalarda tedavi hızlı ve tamamen sağlanmış reperfüzyondur. 2004 ACC/AHA STEMİ kılavuzunda hastane temelli ölçütler vurgulanarak STEMİ tanısı konması sonrasında hemen kapı-iğne zamanı <30 dk olacak şekilde fibrinolitik tedavi veya kapı-balon zamanı <90 dk olacak şekilde PPKG yapılması önerilirken,[19] 2007 ACC/AHA STEMİ kılavuz güncellemesinde hasta temelli ölçütler vurgulanarak, hasta ile ilk medikal temas kurulması sonrasında medikal temas-iğne zamanı <30 dk olacak şekilde fibrinolitik tedavi, medikal temas-balon zamanı <90 dk olacak şekilde PPKG yapılması önerilmektedir.[15]

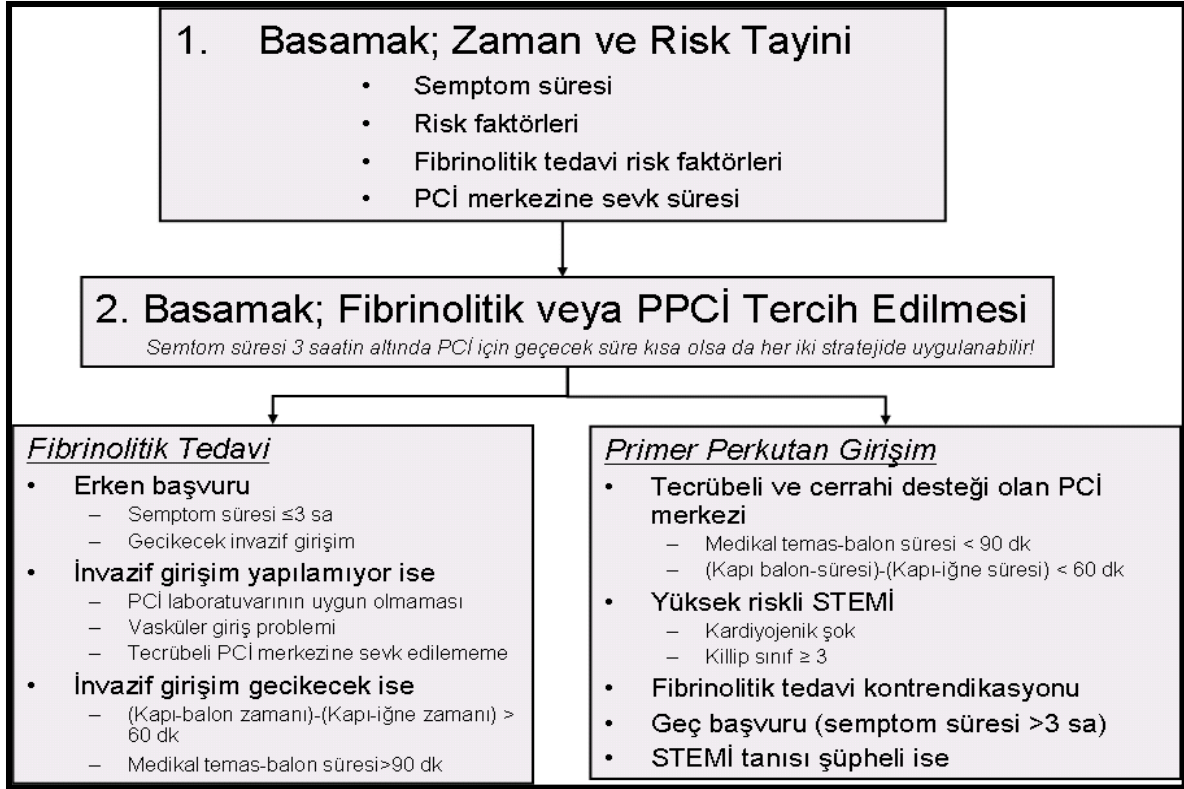
2. 4. 1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri

STEMİ tanısı konduktan sonra reperfüzyon tedavi seçeneğini etkileyen faktörler vardır. Bunlar hastaya ve tedaviyi verecek sağlık kuruluşuna bağlı faktörlerdir. (Tablo 5) Bunlar;

- Semptom başlangıcından sonraki geçen süre
- Ölüm ve major kardiyak olay riski
- Kanama riski
- PPKG yapabilecek deneyimli merkeze transfer için gerekli süredir. [15, 19]

Semptom başlamasından sonraki geçen süre ve gerek kapı-iğne zamanı gerekse kapı balon zamanı STEMİ de tedavi başarısı ve klinik sonuçlar ile doğrudan ilişkilidir. Semptom başlangıcının ilk 3 saati içinde ve özellikle ilk 60 dk içerisinde sağlanan başarılı reperfüzyon miyokard hasarını minimuma indirmektedir.[16, 17]

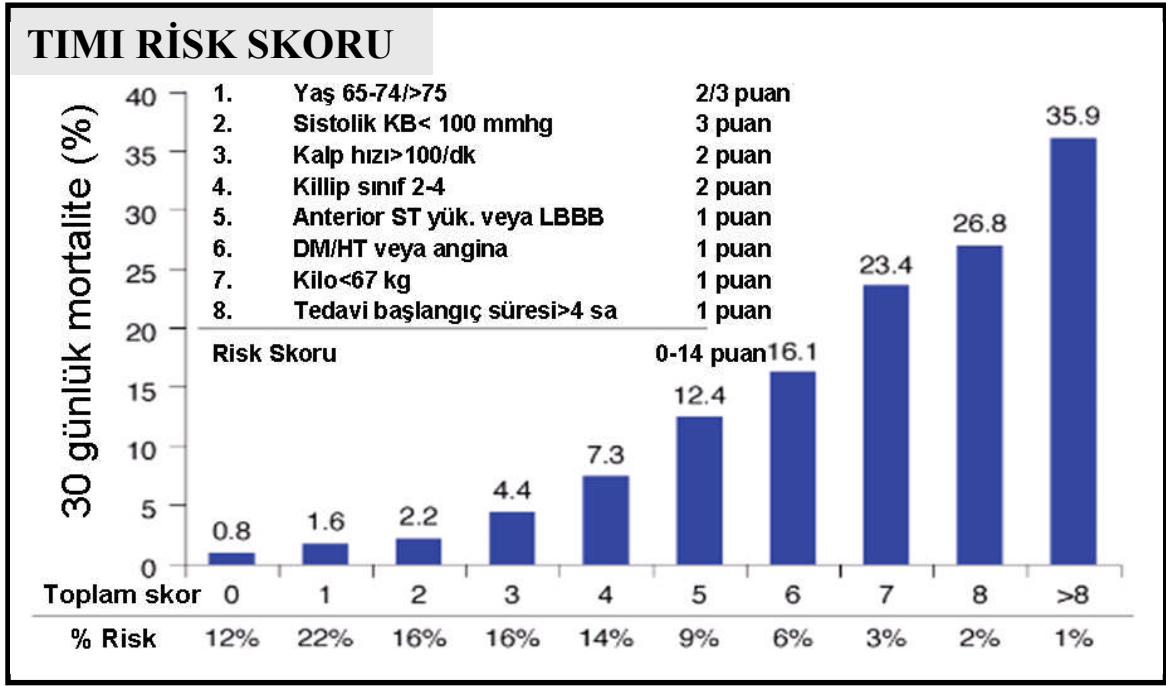
STEMİ başlangıcının ilk 12 saati içinde hızlı ve başarılı reperfüzyon tedavisi alan hastalar yarar görmektedirler. Semptom başlangıcının ilk 3 saati içinde başvuran hastalarda tedavi seçeneği PPKG yapılıncaya kadar geçecek gecikme süresidir. Eğer kapı-balon zamanından kapı-iğne zamanı çıkarıldığında süre >60 dk ise reperfüzyon seçeneğinde trombolitik tedavi öne çıkmaktadır. Günümüzde STEMİ’de gerek tanı koyma gerekse reperfüzyon tedavisinin yaygınlaşmasına rağmen STEMİ hastalarının %50 si semptom başlangıcından dört saat sonrasında, %40’ı altı saat sonrasında, %9–31’ i de oniki saatten fazla sürede hastaneye başvurumaktadırlar.[21-24] Özellikle 70 yaş üstü hastalar, diyabetikler ve bayanlar daha uzun semptom süreleri ile hastaneye başvurumaktadırlar.



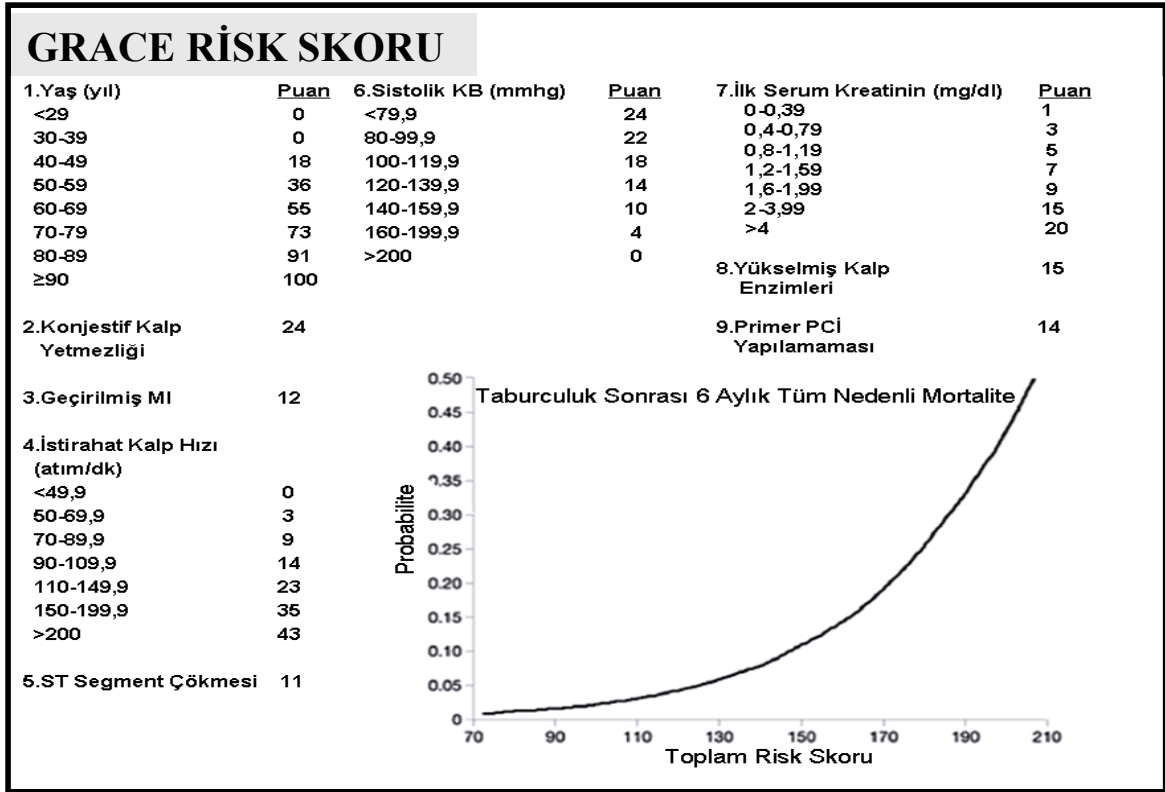
Tablo 5: STEMİ’de ilk değerlendirme reperfüzyon tedavi seçimi [59]

Hastaneye STEMİ ile başvuran hastanın reperfüzyon tedavisinin belirlenmesinde önemli bir faktör de hastanın risk durumudur. Kısa ve orta dönemde mortalite riskini öngören risk

sınıflamaları vardır. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk skorlaması STEMI sonrası ilk 30 gün içi mortaliteyi öngören 10 risk faktörü belirtir.[4] GRACE risk skorlaması ise STEMI ve NSTEMI ile başvuran hastalarda 6 aylık mortaliteyi öngören 9 değişken tanımlamaktadır. GRACE ve TIMI risk faktörleri ve mortalite ilişkileri şekil 7 ve 8'de belirtilmiştir.[5]



Şekil 7: TIMI Risk skorlaması[4]



Şekil 8: GRACE Risk skorlaması ve mortalite grafiği[5]

Yüksek riskli hastalarda (ileri yaş, kalp yetersizliği, aritmi, TIMI risk skoru>5) PPKG yararını fibrinolitik tedavinin önüne geçmektedir. Bu grup hastalarda ilk medikal temas-balon zamanı 90 dk'nın üstüne çıksa da PPKG uygulanmalıdır.[15] NRMI çalışmasında yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde Killip II ve üstündeki hastalarda PPKG ile fibrinolitik tedaviye göre ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.[145] Kardiyojenik şok hastalarının alındığı Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock? (SHOCK) çalışmasında erken dönem perkutan koroner girişim ile medikal tedavi veya geç revaskülarizasyon yapılan hastalara göre 1 yıllık mortalitede anlamlı azalma (%53-%66) saptanmıştır.[146]

Fibrinolitik tedavi özellikle yaşlı hasta grubunda olmak üzere daha yüksek kanama riski taşımaktadır.[28] Fibrinolitik tedavinin kesin ve rölatif kontrendikasyonları kanama riskine göre şekillenmiştir. PPKG ve fibrinolitik tedavilerinin her ikisinde uygulanabildiği merkezlerde kanama riski yüksek hastalarda PPKG tercih edilmelidir.

STEMİ ile başvuru alan birçok sağlık kuruluşu kardiyak PCI laboratuvarlarına sahip değillerdir ya da laboratuvar olsa bile 7/24 PPKG hizmeti vermemektedir. Gelişmiş ülkelerde dahi sürekli (24/7) PCI yapabilir merkez oranı % 20–25’ dir.[25] Eğer hasta semptom başlangıcının çok erken döneminde (<1 sa) PCI laboratuvarı olmayan bir sağlık merkezine başvurur ve fibrinolitik tedavi kontrendikasyonu yok ise fibrinolitik tedavi verilmelidir.[147] Hasta semptom başlangıcının ilk 3 saati içinde PCI laboratuvarı olmayan bir sağlık kuruluşuna başvurur ve hasta medikal temas-balon zamanı <90 dk olacak şekilde PCI laboratuvarı olan bir merkeze sevk edilebilecek ise hastanın bu tür merkezlere sevk edilmesi tercih edilmelidir ancak hızlı bir sevk sağlanamayacak ise fibrinolitik tedavi verilmelidir. Semptom süresi >3 sa olan hasta grubunda medikal temas-balon süresi <90 dk olacak şekilde PCI merkezlerine sevk edilmesi tercih edilmelidir. CAPTIM ve PRAGUE–2 çalışmalarının da desteklediği gibi iki tedavi yöntem açısından ilk 3 saat içinde benzer ve etkili şekilde infarkt alanında ve mortalitede azalma sağlanır.[148, 149] STOP-AMI 1 ve 2 çalışmalarında ilk 3 saatte dâhil olmak üzere miyokardiyal salvation index ile iki tedavi şekli incelenmiştir. İlk 3 saat içinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak 3 saat üzerinde ise primer PCI lehine anlamlı olumlu fark saptanmıştır.[150]

2. 4. 2. Farmakolojik Perfüzyon Tedavisi

Reperfüzyonun sağlanmasında kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en sık fibrinolitik tedavi uygulanır. Fibrinolitik ajanlar, 1980 ve sonrasında birçok prospektif, randomize kontrollü çalışmada açık mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında dünya çapında geniş kullanım kazanmıştır.[17, 73, 74, 151] Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama hızı ile yakından ilişkilidir.

Fibrinolitik tedavisinin etkisi fibrinolitik ajanlarının trombüsü eritmesi ve pasajın açılmasıdır. Fibrinolitik tedavinin ilk 3 saat içerisinde uygulanması ile mortalitede belirgin azalma gözlenir. Fibrinolitik tedavinin başlanması için gereken en geç zaman 30 dk’dır.[17] 22 çalışmanın meta-analizinde süre geçtikçe fibrinolitik tedavinin başarısının ve yararının azaldığı gözlenmiştir. Bununla beraber zaman ilerledikçe beklenen yarar azalmakla birlikte semptomların ilk 12 saati içinde de verilmesi ile yarar sağlanabilmektedir.[17]

Endojen fibrinolitik sistem, trombüsü spontan olarak lizise uğrattır ve 90. dakikada %20 açıklık sağlar.[152, 153] Fibrinolitik ajanlar ise direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Food and Drug Administration (FDA) kurumu tarafından onay verilen ve kullanımda olan fibrinolitik ajanlar tablo 6’da gösterilmiştir.

	Streptokinase	Alteplase (tPA)	Reteplase (rPA)	Tenecteplase (TNK)
Doz	1,5 milyon U (30–60 dk’da)	15 mg bolus 0,75 mg/kg/30 dk (maks. 50mg) 0,50 mg/kg/60dk (maks. 35 mg)	10 U Bolus x 2 (30 dk ara ile)	< 60 kg →30 mg 60–69 kg →35 mg 70–79 kg →40 mg 80–89 kg →45 mg >90 kg →50 mg
İmmünojenisite	Var	Yok	Yok	Yok
Yanılanma süresi (dk)	23	4–6	18	20
Fibrin spesifitesi	-	++	+	+++
PAI-1 Direnci	Yok	Yok	Bilinmiyor	Var
90. dk açıklık oranı	%50	%75	%60–70	%75

Tablo 6: Kullanılan fibrinolitik ajanlar ve karşılaştırılması[19]

2004 yılı ACC/AHA STEMİ kılavuzunda belirtilen fibrinolitik tedavi endikasyonları, mutlak ve görece kontrendikasyonları Tablo 7-8’de belirtilmiştir.

Sınıf I

- 1) Semptomların ilk 12 saati içinde ardışık en az 2 göğüs ve bacak derivasyonlarında 0,1 mV’den fazla ST yükselmesi olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda
- 2) Semptomların ilk 12 saati içinde yeni veya tahminen yeni gelişen LBBB varlığında ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda

Sınıf IIa

- 1) Semptomların ilk 12 saati içinde tesbit edilen true posterior tanısı ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda
- 2) Semptomların başlangıcından 12 ile 24 saat arasında olan iskemik semptomları devam eden ve ardışık en az iki göğüs ve bacak derivasyonlarında 0,1 mV’den fazla ST yükselmesi olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda

Sınıf III

- 1) Asemptomatik veya semptom başlangıcı 24 saatten fazla olan hastalarda fibrinolitik tedavi verilmemelidir.
- 2) True posterior MI dışında ST segment çökmesinde fibrinolitik verilmemelidir.

Tablo 7: Fibrinolitik Tedavi Endikasyonları[59]

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Hemorajik ve nedeni bilinmeyen inme öyküsü • Son 3 ay içinde olan ilk 3 saat haricinde iskemik inme öyküsü. • Bilinen serebrovasküler anomaliler (A-V malformasyon veya anevrizma) • Bilinen kafa içi tümör (primer veya metastatik) • Şüpheli veya bilinen aort diseksiyonu • Aktif kanama (adet kanaması hariç) • Kanama ve pıhtılaşma bozukluğu öyküsü • Son 3 ay içinde olan kapalı kafa veya yüz travma öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrol altına alınmamış kronik "ciddi" HT öyküsü • Başvuru esnasında kontrol altına alınamayan HT • 3 aydan daha eski iskemik inme öyküsü, demans • Kontrendikasyon içermeyen intrakranial patolojiler • Travmatik veya uzun sürmüş (>10 dk) CPR öyküsü • 3 haftadan kısa zamanda yapılan major ameliyat • Yeni geçirilmiş (2–4 hafta içinde) iç kanama • Gebelik veya postpartum ilk hafta • Streptokinaz (5 gün sonrası ve 2 yıl içinde) veya diğer ajanlara allerjik reaksiyon öyküsü • Aktif peptik ülser öyküsü • Oral antikoagulan kullanımı (INR >3)

Tablo 8: Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları[59]

Fibrinolitik tedavi sonrası reperfüzyon başarısı koroner anjiyografi yapılarak epikardiyal damarlarda kan akımının görülmesi ile invazif olarak saptanırken, göğüs ağrısının geçmesi, EKG takiplerinde ST segment yüksekliğinin %50'den fazla gerilemesi ve kardiyak enzimlerin erken dönemde zirve seviyesine ulaşması ile değerlendirilebilmektedir. Koroner anjiyografinin her hastanede ve her zaman yapılamaması ve göğüs ağrısının gerilemesinin subjektif bir değerlendirme olması ve analjeziklerden etkilenmesi kısıtlılıkları oluşturmaktadır. EKG' de ST segment yüksekliğindeki gerileme infarktla ilgili koroner arter açıklığının (TIMI 2–3) güvenilir bir göstergesidir, pozitif prediktif değeri %90'ın üzerindedir.[154, 155] EKG ulaşılması ve uygulanması kolay bir tetkik olması nedeniyle bu konuda en çok çalışılmış olan ve en sık kullanılan tetkiktir. Dezavantajları ise pace ritmi olan ve dal bloğu bulunan hastalarda ST gerilemesinin değerlendirilememesidir.[154, 155]

Fibrinolitik tedavi sonrasında %35–40 oranında başarısızlık gözlenmektedir.[73, 74] Fibrinolitik tedavi başarısızlığı belirgin kötü prognozla ilişkilidir, özellikle kalp yetmezliği ve rekürren iskemi ile birliktelik gösterir.[156, 157] Fibrinolitik tedavi başarısızlığında yeniden fibrinolitik verilebilir ancak major kanama belgindedir.[158] Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi başarısızlığı durumunda rescue PCI ile mortalitede ve sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır.[159]

2. 4. 3. Primer Perkutan Girişim

Primer Perkutan Koroner Anjiyoplasti STEMI'li hastada işlem öncesinde fibrinolitik ya da Gp IIb/IIIa antagonisti kullanmaksızın, acil koroner anjiyografi yapılarak infarktten sorumlu damarda mekanik olarak (balon anjiyoplasti ± stent) reperfüzyonun sağlanmasıdır.[19] PPKG STEMI tedavisinde kısa bir zaman içerisinde ve deneyimli operatörler (75< elektif PCI/ yıl ve 11< PPKG/yıl) tarafınca yüksek kapasiteli merkezlerde (400< elektif PCI/yıl ve 36< PPKG/yıl) uygulanırsa etkin bir reperfüzyon tedavisidir.[160]

STEMI tedavisinde primer PTCA ilk kez 1982 yılında uygulanmıştır. 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoronar stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir.[161] Son dekada PPKG ile reperfüzyon sağlanan STEMI'li hastaların klinik sonuçlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmektedir.[162] Bu sonuç deneyimleri artan operatör ve merkezlere, teknik gelişmeye (daha küçük sheath boyutları, daha az heparin kullanma ihtiyacı ve buna bağlı azalan giriş yeri komplikasyonları), koroner stent teknolojisindeki ilerlemeler ve kullanımın artması (restenozda azalma), ikili antiagregan tedavi ve Gp IIb/IIIa antagonistlerinin (acil hedef damar revaskülarizasyonunda azalma) kullanımının artmasına bağlıdır.[163, 164]

STEMI'de PPKG (n=3872) ile fibrinolitik (n=3867) tedaviyi karşılaştıran 23 randomize kontrollü çalışmanın kısa ve uzun dönem sonuçlarını açıklayan meta-analizde, PPKG kısa dönem ölüm, non-fatal reinfarktüs, inme ve ölüm son noktalarında, non-fatal reinfarktüs ve inmenin kombine son noktalarında fibrinolitik tedaviye üstün bulunmuştur. Uzun dönem sonuçlarda da PPKG'ın hangi tip litik kullanılırsa kullanılsın ya da hastalar PCI ya transfer edilsin ya da edilmesin trombolitik tedaviye üstün olduğu görülmüştür.[28]

ACC/AHA STEMI kılavuzuna göre PPKG, deneyimli operatörlerce ve merkezlerde (kardiyovasküler cerrahi merkezi olan) medikal temas-balon zamanı 90 dk altında olacak şekilde uygulanması durumunda sınıf 1 endikasyondur. [15, 19] ACC/AHA kılavuzuna göre PPKG endikasyonları Tablo 9’da belirtilmiştir.

Sınıf I

- 1) Kısa bir sürede yapma olanağı varsa
 - a) ST yükselmeli tüm hastalara (gerçek posterior dâhil)
 - b) Yeni gelişen LBBB
- 2) Hastaneye gelişinden sonraki 90 dakika içinde yapılabilecekse
- 3) Semptomların ilk üç saatinde kapı-balon zamanı ile kapı ilaç zamanı arasındaki fark bir saatten az ise
- 4) Trombolitik kontrendikasyonu olan hastalarda
- 5) Semptom süresi üç saatten fazla olan hastalarda (kapı-balon zamanını < 90 dk olacak şekilde)
- 6) 75 yaş altı ST yükselmesi ya da LBBB olan ve MI’ın ilk 36 saati içinde şok gelişen hastalara (şokun ilk 18 saati içinde PPKG uygun olanlarda)
- 7) Semptomun ilk 12 saati içinde kalp yetmezliği ve pulmoner ödemi (Killip sınıf 3) olan hastalara

Sınıf IIa

- 1) 75 yaş üstü ST yükselmesi ya da LBBB olan ve MI’ın ilk 36 saati içinde şok gelişen hastalara (şokun ilk 18 saati içinde PPKG uygun olanlarda)
- 2) Semptom başlangıcından sonraki 12–24 saat içinde ciddi kalp yetmezliği, hemodinamik-elektriksel instabilitesi ve devam eden iskemik semptomu olan hastalara

PPKG uygulanmalıdır.

Tablo 9: STEMI’de Primer PCI Endikasyonları[59]

Semptom başlangıcından reperfüzyon tedavisine (fibrinolitik veya PPKG) kadar geçen süre STEMI’li hastaların klinik sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Tedavinin gecikmesi

miyokardiyal infarkt alanını büyümesine dolayısıyla daha kötü klinik sonuçlara neden olmaktadır. Fibrinolitik tedavinin semptom başlangıcının ilk 1–2 saati içerisinde verilmesi etkili bir tedavi olmasına rağmen semptom süresi uzadıkça tıkaçıcı trombusun erime olasılığı azalmaktadır.[147] Semptom başlangıcının ilk 3 saati içinde başvuran hastalarda fibrinolitik tedavi kontrendikasyonu yok ise reperfüzyon tedavi seçeneğini PPKG uygulanmasına kadar geçecek süre belirlemektedir. Eğer kapı-balon zamanı ile kapı-iğne zamanı arasında 60 dk'dan az bir süre olacaksa PPKG tercih edilmelidir. Aksi durumda zaman kaybetmeden fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır.

PPKG için sevk edilen hastaların incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. PPKG için transfer etmenin etkili ve güvenilir olduğu PPKG yapılabilecek merkezlere 75 km den daha yakın olan 17 hastaneye başvuran 300 hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışma olan PRAGUE çalışmasında gösterilmiştir. Mortalite ve reinfarkt PPKG grubunda belirgin az gözlenmiştir. İnme sadece streptokinase alanlarda izlenmiştir. En önemlisi transfer olan hasta grubunda transfer sırasında ölüm yada ciddi komplikasyon gelişmemiştir.[165] PPKG uygulayamayan merkezlere başvuran 850 STEMİ'li hastada yapılan PRAGUE–2 çalışmasında primer anjiyoplasti için transferin 5 yıllık sağkalım ve re-infarkt açısından başvuru merkezlerinde fibrinolitik tedavi uygulamasına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.[166]

PTCA için transfer ile başvuru hastanesinde 100 mg tPA verilmesini karşılaştıran ilk büyük randomize çalışma DANAMI–2 dir. PPKG için transfer edilen grupta ölüm, reinfarktüs ve inme %8 oranında görülmüş ve %45 rölatif risk azalması sağlamıştır.[167] Tüm bu çalışmalar STEMİ'li hastaların ilk başvuru anında fibrinolitik tedavi verilmesine karşın primer anjiyoplasti için transferinin güvenilir olduğunu ve sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir.

PPKG'ın fibrinolitik tedaviye klinik yarar üstünlüğü yüksek riskli hastalarda (yaşlı hastalar, kalp yetmezliği ve aritmi varlığı, TIMI risk skoru>5) ön plana çıkmaktadır. Bu grup hastada medikal temas-balon zamanı 90 dk' yı fazla aşmamak üzere PPKG tercih edilmelidir.

Fibrinolitik tedavinin mutlak ve görece kontrendikasyonları kanama riskine göre belirlenmiştir. Fibrinolitik tedavi PPKG'ya göre özellikle yaşlı hasta grubunda daha yüksek

intrakraniyal kanama riskine sahiptir.[28] Eğer her iki reperfüzyon tedavisini uygulama olanağı var ise kanama riski yüksek hastalarda PPKG uygulanmalıdır.

STEMİ'de reperfüzyon tedavilerinin önemi bilinmesine karşın, fibrinolitik tedavi (kontrendikasyonlar-kanama riski) ve PPKG (uygun merkez-operatör) tedavilerinin her zaman uygun tedavi olamayacaklarını da unutmamak gereklidir. Bunlar STEMİ tedavisindeki asıl problemi oluşturmaktadırlar. Burada STEMİ'li hastalara gerek PPKG gerekse fibrinolitik tedavi yapıp yapılmaması tartışılırken önemli bir oranda (%25–40 arası) hastanın hiçbir reperfüzyon tedavisini almadığını da unutmamak gerekir.[17] PPKG yapılabilecek merkezlerin artırılması STEMI de reperfüzyon tedavi uygulanabilirliğini ve sağkalımı artıracaktır.

Eğer hedeflerimizi tüm STEMİ hastalarında semptom başlangıcının ilk 2 saatinde reperfüzyon sağlamak olarak belirlenirse bireylerin hastalık hakkında eğitilerek sağlık merkezlerine erken başvurmaları, ev ortamında yada ambulanda hızlı 12 derivasyonlu EKG ile erken tanı, hızlı transport ve geniş olanaklı merkezlerin artırılması yapılması gerekenlerdir.

3. CALISMANIN AMACI

STEMİ tedavisinde başarılı primer perkutan girişim uygulanmasına rağmen yapılan işlem dışında birçok etken hastaların mortalitesine ve kardiyovasküler istenmeyen olaylara neden olmaktadır. Geleneksel risk faktörlerinin dışında istenmeyen klinik sonuçları öngördürücü, uygulaması kolay veya modifiye edilebilir risk faktörlerinin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Başarılı PPKG uygulanan STEMİ'li hastalarda mortalite ve istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörülmesi ve müdahale edilebilenlerin düzeltilmesi kısa ve uzun dönemli sonuçları olumlu etkileyecektir. Bu nedenle bu grup hastaların mortalite ve istenmeyen kardiyovasküler olaylara etkisi olabilecek gerek PPKG öncesi acil servis değerlendirilmesinde gerekse işlem sonrası ekokardiyografik değerlendirme sonuçlarını bilmek gerekliliği mevcuttur.

Çalışmamız, STEMİ ile başvuran ve başarılı PPKG uygulanan hastalarda geleneksel risk faktörleri ve reperfüzyona kadar geçen süre (semptom ve kapı-balon süresi), acil serviste bakılan randomize kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, işlem sonrası ve izlemde yapılan ekokardiyografi sonuçlarının major kardiyak istenmeyen olay olarak belirlediğimiz reinfarktüs, kardiyovasküler nedenli hastane yatışı ve kardiyovasküler nedenli mortalite üzerine etkilerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

4. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2003 – Aralık 2007 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTF) Acil Servis ünitesine semptom sürelerinin ilk 12 saati içerisinde iskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran ve elektrokardiyografide en az iki ardışık derivasyonda $\geq 0,1$ mV yüksekliği olan veya yeni gelişen sol dal bloğu olması ile STEMİ tanısı konulan hastalar dahil edildi. Hastane kayıt bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kriterlere uyan 260 hasta araştırmamıza alındı.

Çalışmanın resmi izni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından alınmıştır.

DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ

- ST yükselmeli miyokard enfarktüsü tanısı olması
- Semptom süresi ≤ 12 saat olması
- Hastanın hastane bilgi kayıt sistemlerinde (hastane dosyası ve bilgi işlem sistemi) kayıtlarının olması

DIŞLANMA KRİTERLERİ

- ST yükselmeli miyokard enfarktüsü dışı akut koroner sendrom varlığı
- Başarısız PPKG olması (no-reflow, katater salonunda ölümle sonuçlanan olgular)
- Fibrinolitik tedavi verilmesi ya da başarısız fibrinolitik tedavi sonrası rescue koroner anjiyoplasti yapılması
- Semptom süresi ≥ 12 saat olması

Çalışma Planı

DEÜTF Kardiyoloji A.D katater laboratuvarı kayıtları incelenerek Ocak 2003 ve Aralık 2007 yılları arasında PPKG olarak kayıt edilen hastaların bilgileri alındı. Bu hastaların DEÜTF hastanesi arşivinde ulaşılabilen dosyaları incelendi. Öncelikle hastaların invazif laboratuvar katater kayıtlarından PPKG varlığı ve işlem özellikleri incelendi. Başarılı PPKG varlığı doğrulanan hastaların DEÜTF acil servis kayıtlarından, acil servis başvuru zamanları ve semptom süreleri elde edildi.

Tüm hastaların acil servis başvurularında periferik venöz yoldan alınarak DEÜTF Hastanesi biyokimya ve hematoloji laboratuvarlarında incelenen biyokimyasal ve hematolojik verilerine ulaşıldı. Biyokimyasal parametreler olarak randomize serum kan şekeri, kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K) ve klor (Cl) değerleri alındı. Hematolojik parametreler olarak ise

Beyaz Küre Sayısı (BK), Nötrofil Sayısı (PNL), Lenfosit Sayısı, Monosit Sayısı, Eozinofil Sayısı, Bazofil Sayısı, Kırmızı Küre Sayısı (RBC), Hemogloblin (Hb), Hematokrit (Htc), Mean corpuscular volume (MCV (fL)), Mean corpuscular hemoglobin (MCH(pg/RBC)), Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC (g/dL)), red cell distribution width (RDW), Trombosit sayısı ve mean platelet volume (MPV (fL)) değerleri alındı.

Hastaların PPKG sonrası koroner yoğun bakım ve servisimizde izlenirken ilk 1 hafta içinde yapılan ekokardiyografi kayıtlarına ulaşıldı. Bu kayıtlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp boşluklarının ölçüm değerleri dikkate alındı. Telefon ile ulaşılabilen ve tekrar ekokardiyografi yapılmasını kabul eden hastalara ekokardiyografi yapılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp boşluklarının ölçüm değerleri alındı.

Hastaların hastane kayıtlarından ve telefon ile iletişim kurularak aile öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus varlığı ve sigara kullanım durumları hakkında bilgilere ulaşıldı.

Hastane kayıtlarından ve telefon ile iletişim kurularak hastaların kardiyovasküler nedenli hastane yatışları, reinfarktüs geçirme durumları ve kardiyovasküler nedenli mortalite bilgileri elde edildi.

Çalışmamızda istenmeyen kardiyovasküler olay olarak reinfarktüs, kardiyovasküler hastalık nedenli hastane yatışı ve kardiyovasküler nedenli mortalite kabul edildi. Reinfarktüs, hastaneye yatış ve mortalite kendi içlerinde ayrıca birleşik son nokta olarak bütün şekilde değerlendirildi.

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hastaların tüm verileri SPSS 15.0 for Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL) istatistiksel analiz yazılımına kaydedildi. Yine bu yazılım yardımıyla verilerin analizi gerçekleştirildi. Elde edilen parametrik veriler sonlanım noktalarına göre T-Testi ile bağımsız ve non-parametrik değişkenler ise Chi-Square testi ve sağkalım analizi olan Cox Regresyon analizi ile karşılaştırıldı. Kümülatif sağkalım eğrileri Kaplan-Meier metodu ile elde edilerek Log-Rank analizi yapıldı. Reinfarkt, kardiyovasküler hastalık nedenli hastane yatış ve birleşik son nokta gruplarında Kaplan-Meier metodu ile yapılan Log-Rank analizi olaysız sağkalım olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

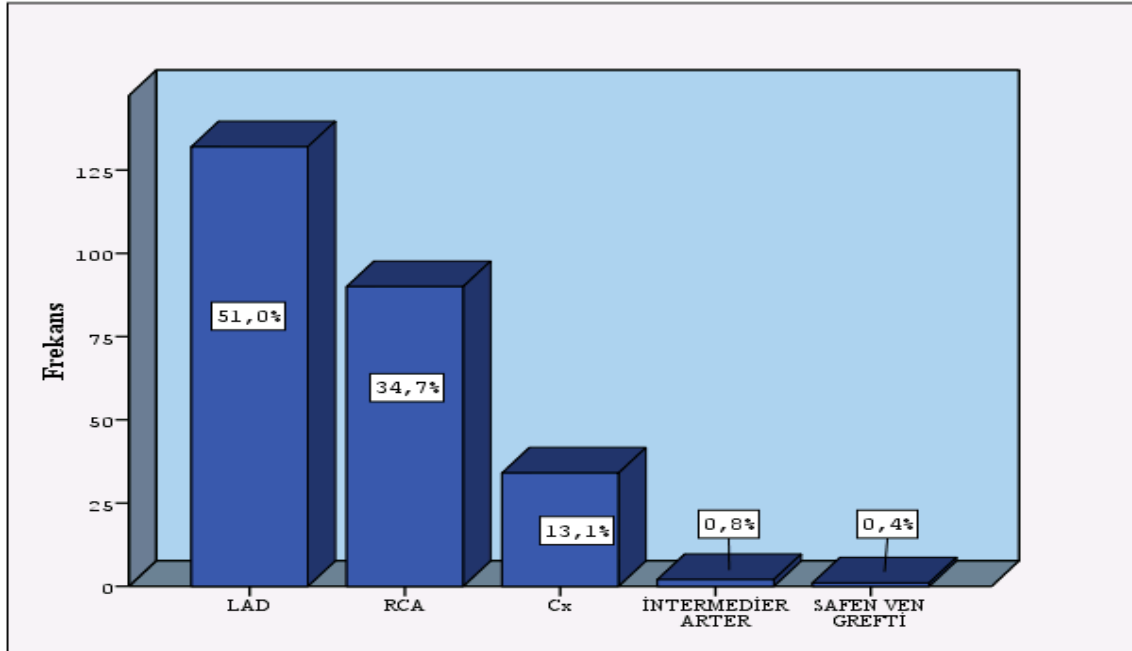
6. 1. Hasta Özellikleri ve Demografi:

Çalışmamıza ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı ile DEÜTF acil servisine başvuran yaş ortalamaları 59,3 (min: 21 maks: 89) yıl olan, 46 (%17,7) kadın ve 214 (%82,3) erkek hasta dâhil edildi. Olguların %30'u 65 yaş üstü, %70'i 65 yaş altı idi. Hastaların %34,6'sında (n:90) ailede koroner arter hastalığı öyküsü, %51,5'inde hipertansiyon (n:134), %43,8'inde (n:114) eski ya da yeni tanı hiperlipidemi (LDL> 130 mg/dl), %29,2'sinde (n:76) eski ya da yeni tanıli diabetes mellitus vardı. Sigara kullanım oranı %55,4 idi. Demografik özelliklerine tam olarak ulaşamayan 19 (%7,3) hasta mevcut idi.(Tablo 10) Hastaların ortalama 37,7 aylık (min:0,35 - maks:81,28 - std. sapma:19,6) izlem süreleri değerlendirildi.

Erkek Cinsiyet n (%)	214 (%82,3)
Kadın Cinsiyet n (%)	46 (%17,7)
Yaş (yıl)	59,3 ±11,8
Diabetes Mellitus Sıklığı n (%)	76 (%29,2)
Hipertansiyon Sıklığı n (%)	134 (%51,5)
Hiperlipidemi Sıklığı n (%)	114 (%43,8)
Sigara Sıklığı n (%)	144 (%55,4)
Ailede KAH varlığı n (%)	90 (%34,6)

Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri. KAH= Koroner Arter Hastalığı

Yapılan koroner anjiyografilerde STEMI'den sorumlu koroner arter oranları % 51,0 sol inen koroner arter (LAD), %34,7 sağ koroner arter (RCA), % 13,1 sirkumfleks arter (Cx), %0,8 intermedier arter ve %0,4 oranında safen ven grefti (SVG) olarak saptandı. (Grafik-2) Belirgin darlık yaratan (>% 50) lezyon bulunan ortalama damar sayısı 1,45 (%62,8 tek damar, %22,6 iki damar %14,6 üç damar) olarak saptandı.



Grafik 2: STEMI'den sorumlu koroner arterler ve oranları.

6.2. Genel Bulgular

Hastaların ortalama semptom süresi 166,9 dk (min: 10 dk, maks: 720 dk), ortalama kapı balon süresi ise 62,7 dk (min:15 dk maks:190 dk) olarak saptandı.(Tablo 11) PPKG sırasında stent uygulanan 242 hastada ortalama 20,8 mm (min: 8 mm, maks: 52 mm), ortalama 1,18 adet (min: 1 maks: 5 adet) stent uygulandı.

	N	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Semptom Süresi	260	166,9	163,1	120	10	720
Kapı-Balon Zamanı	260	62,7	33,0	60	15	190

Tablo 11: Hastaların semptom süresi, kapı-balon zamanı değerleri

Hastaların ortalama serum kan şekeri düzeyleri 168,2 mg/dl (std.sapma: 79,7) ve kreatinin düzeyi 1,3 mg/dl (std.sapma: 1,1) olarak saptanmıştır. Serum elektrolit verileri Tablo 12’de belirtilmiştir.

	N	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Kan Şekeri	260	168,2	79,7	144	73	525
Kreatinin	260	1,3	1,1	1,07	0,6	9,4
Sodyum	260	139,1	3,5	139	127	150
Potasyum	260	4,2	0,6	4,1	2,3	6,6
Klor	260	105,0	5,0	105	87	128

Tablo 12: Serum kan şekeri, kreatinin ve elektrolit değerleri.

Acil servis başvuru anında bakılan beyaz küre sayısı ortalama 12.500 (std. sapma: 5100) olarak saptanmış olup formül lökositte polimorfonükleer lökosit (nötrofil) hakimiyeti görülmüştür. Tam kan sayımı parametrelerinin istatistikî değerleri Tablo 13’de belirtilmiştir.

	N	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Beyaz Küre Sayısı	260	12,5	5,1	11,7	1,3	42,0
Nötrofil Sayısı	260	9,2	4,9	8,2	0,49	38,64
Lenfosit Sayısı	260	2,3	1,4	1,99	0,47	8,21
Monosit Sayısı	260	0,7	0,4	0,63	0	3,43
Eozinofil Sayısı	260	0,2	0,2	0,09	0	1,05
Bazofil Sayısı	260	0,1	1,1	0,03	0	16,61
RBC	260	4,6	0,6	4,65	2,83	6,38
Hemoglobin(g/dL)	260	14,1	1,8	14,2	7,8	19,3
Hematokrit (%)	260	40,9	5,5	41,3	11,6	57,5
MCV (fL)	260	88,2	6,0	88,7	61,5	103,4
MCH (pg/RBC)	260	30,6	4,6	30,8	10,8	86,3
MCHC (g/dL)	260	34,4	1,1	34,5	29,6	38,1
RDW	260	13,7	1,4	13,4	11,5	22,1
Trombosit (/µL)	260	261,3	93,7	252	89	1095
MPV (fL)	260	8,5	1,0	8,4	6,5	12

Tablo 13: Tam kan sayımı parametrelerinin istatistikî verileri. RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre (Beyaz küre ve alt parametreleri x 1000, RBC x milyon, trombosit x 10³/µL)

Yapılan PPKG sonrasında taburculuk öncesi ekokardiyografik değerlendirme yapılan 163 hastanın ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %48,2 (min: 25, maks:68) olarak saptanmış olup kalp boşluklarının ölçümleri ve istatistikî sonuçları Tablo 14’de belirtilmiştir.

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.
LV EF (%)	163	48,2	9,92	50	25	68
LV Sistolik Çap (cm)	163	3,5	0,69	3,4	2,2	6,0
LV Diastolik Çap (cm)	163	4,9	0,59	4,9	3,4	7,0
İnterventriküler septum (cm)	163	1,2	0,20	1,2	0,7	1,9
LV arka duvar (cm)	163	1,1	0,16	1,1	0,8	1,6
Aort (cm)	163	3,3	0,35	3,3	2,4	4,2
Sol Atriyum (cm)	163	3,8	0,52	3,8	2,6	5,9
Sağ Ventrikül (cm)	163	2,5	0,24	2,5	2	3,8

Tablo 14: STEMI sonrası yapılan ekokardiyografi parametre değerleri. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

İzlemede Mİ tarihinden sonra ortalama 34,4 ($\pm 17,8$) ay sonrası 137 hastanın yapılan kontrol ekokardiyografilerinde ortalama ejeksiyon fraksiyonu %52,1 (min:25, maks:76) olarak saptandı. Kontrol ekokardiyografi grubunda sol atriyum çaplarının dilate olduğu görüldü. (ortalama 4,2 cm) Ekokardiyografi verilerinin istatistikî verileri Tablo 15’de gösterilmiştir.

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.
LV EF(%)	137	52,1	10,43	54	25	76
LV Sistolik Çap (cm)	137	3,6	0,68	3,4	2,3	6,0
LV Diastolik Çap (cm)	137	5,0	0,57	5	3,8	7,0
İnterventriküler Septum (cm)	137	1,2	0,21	1,2	0,7	1,8
LV Arka Duvar (cm)	137	1,0	0,13	1,0	0,7	1,4
Aort (cm)	137	3,3	0,36	3,3	2,6	4,5
Sol Atriyum (cm)	137	4,2	0,54	4,1	2,7	6,2
Sağ ventrikül (cm)	137	2,5	0,30	2,4	1,8	4,4

Tablo 15: Kontrol ekokardiyografi parametre değerleri. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

6.2.1. Birleşik Son Noktada Bulgular

Çalışmamızda kardiyovasküler nedenli hastane yatışı, reinfarkt ve kardiyak mortalite sonlanım noktalarının tümü birleşik son noktada değerlendirildi. 126 hastada birleşik son nokta tespit edildi. Birleşik son nokta tespit edilen hastaların 27’si kadın (%21,4) ve 99’u erkek (%78,6) hastadan oluşmaktaydı. Birleşik son nokta olan hastaların yaş ortalaması 61,3 (min: 37 maks: 89) olmayan hastaların ise 58,2 (min:21 maks:85) olarak saptandı.

Grupların demografik özelliklerinin Chi-Square testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında DM ($p=0,334$), hiperlipidemi ($p=0,058$) görülme sıklığı açısından fark saptanmadı ancak hipertansiyon ($p<0,001$), sigara kullanımını ($p=0,007$) ve aile öyküsü ($p=0,007$) birleşik son nokta saptanan grupta anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü. (Tablo 16)

Değişken		Birleşik Son Nokta		Toplam	P değeri
		Yok	Var		
Diabetes Mellitus	Yok	64	81	145	0,334
		46,4 %	53,6%	44,1%	
	Var	31	45	76	
		39,4%	36,4%	55,9%	
Hiperlipidemi	Yok	53	58	111	0,058
		50,5%	49,5	50,7	
	Var	42	68	110	
		37,5%	62,5%	49,3%	
Sigara kullanımı	İçmeyen	30	65	95	0,007
		33,3%	66,7%	42,7%	
	İçen	65	61	126	
		52,1%	47,9%	57,3%	
Ailede KAH	Yok	67	71	138	0,007
		51,1%	48,9%	63%	
	Var	28	55	83	
		32,1%	44,9%	37%	
Hipertansiyon	Yok	57	40	97	<0,001
		61,1%	38,9%	44,1%	
	Var	38	86	124	
		31,4%	68,6%	55,9%	

Tablo 16: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları. KAH=Koroner Arter Hastalığı

Birleşik son noktada gruplar arasında yaş, semptom süresi, kapı-balon zamanı, serum kan şekeri ve elektrolitler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Birleşik son nokta olan grupta stent uzunluğu (p=0,005) ve serum kreatinin düzeyi (p=0,003) daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 17)

	Birleşik Son Nokta Yok				Birleşik Son Nokta Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
Yaş	95	58,2	11,2	57,0	126	61,3	11,5	63,0	0,078
Semptom Süresi	95	153,6	142,0	120,0	126	186,9	167,8	120,0	0,219
Kapı-balon Zamanı	95	60,5	34,4	55,0	126	63,8	33,1	60,0	0,337
Stent Uzunluğu	95	16,3	9,9	19,0	126	20,1	10,4	18,0	0,005
Kan Şekeri	95	162,1	72,1	142,0	126	178,3	90,0	148,0	0,247
Kreatinin	95	1,1	0,9	1,0	126	1,5	1,3	1,1	0,003
Sodyum	95	139,5	3,6	140,0	126	138,8	3,4	139,0	0,160
Potasyum	95	4,2	0,6	4,1	126	4,2	0,7	4,1	0,845
Klor	95	105,1	5,2	105,0	126	104,8	5,1	104,0	0,710

Tablo 17: Parametrik çeşitli değişkenlerin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.

Gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri incenlediğinde birleşik son noktaya sahip olan grubun anemik olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ortalama trombosit hacmi ise istatistiksel anlamlı düzeyde birleşik son nokta olan grupta daha düşük saptanmıştır. (Tablo 18)

	Birleşik Son Nokta Yok				Birleşik Son Nokta Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
BK. Sayısı	95	12,2	5,2	11,4	126	12,9	4,8	12,0	0,191
Nötrofil Sayısı	95	9,0	4,8	8,2	126	9,4	4,8	8,1	0,486
Lenfosit Sayısı	95	2,3	1,4	1,9	126	2,4	1,5	2,0	0,770
Monosit Sayısı	95	0,70	0,45	0,60	126	0,72	0,47	0,59	0,688
Eozinofil Sayısı	95	0,16	0,19	0,10	126	0,15	0,15	0,12	0,985
Bazofil Sayısı	95	0,08	0,28	0,04	126	0,20	1,52	0,06	0,839
RBC Sayısı	95	4,7	0,6	4,6	126	4,6	0,6	4,7	0,798
Hemoglobin	95	14,3	1,6	14,4	126	13,8	2,0	14,0	0,057
Hematokrit	95	41,5	4,7	41,4	126	40,3	6,2	40,7	0,171
MCV (fL)	95	89,0	5,4	89,4	126	87,6	6,5	88,1	0,093
MCH (pg/RBC)	95	30,6	3,1	31,3	126	30,6	5,7	30,6	0,072
MCHC (g/dL)	95	34,4	1,0	34,5	126	34,4	1,1	34,5	0,381
RDW	95	13,6	1,3	13,4	126	13,9	1,5	13,5	0,099
Trombosit	95	250,4	62,0	250,0	126	262,1	112,5	252,0	0,326
MPV (fL)	95	8,7	1,0	8,3	126	8,4	1,1	8,6	0,019

Tablo 18: Tam kan sayımı parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre (Beyaz küre ve alt parametreleri x 1000, RBC x milyon)

PPKG sonrası yapılan ekokardiyografi sonucunda birleşik son nokta saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde interventriküler septumun daha kalın (p=0,026) ve sol atriyumun daha dilate (p=0,008) olduğu saptanmıştır. (Tablo 19)

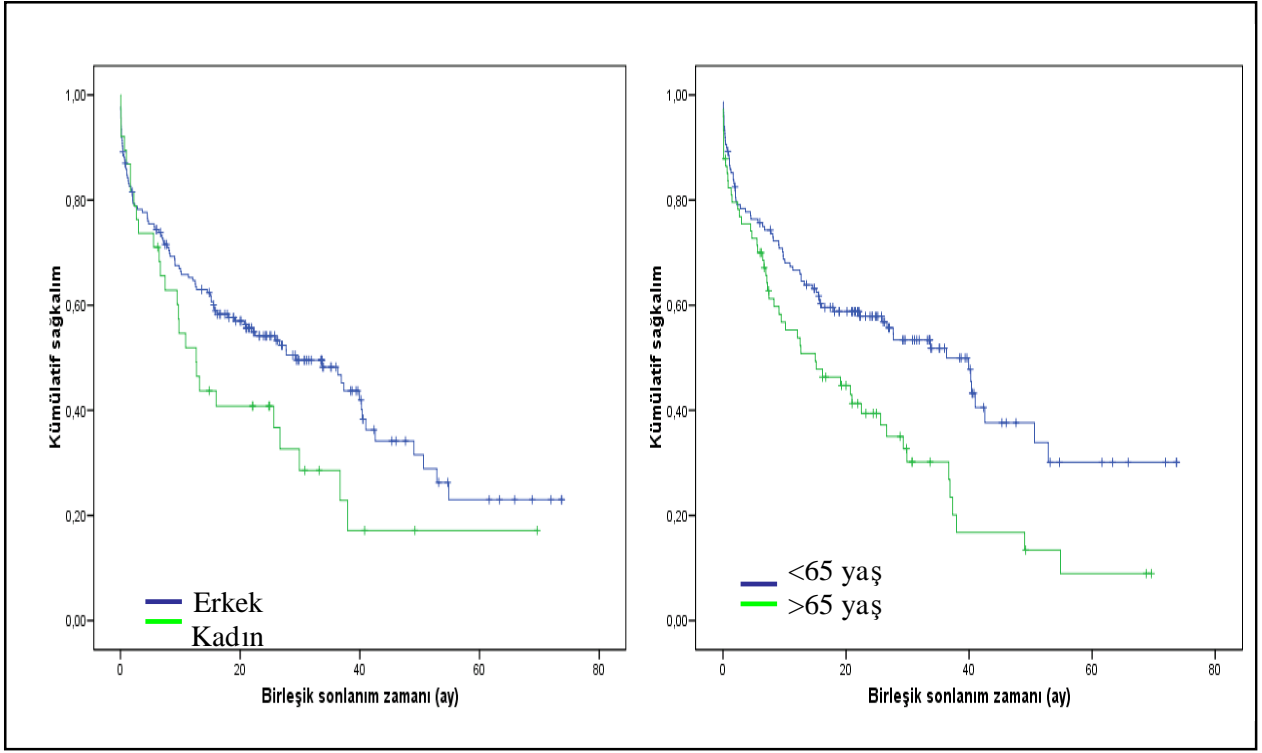
	Birleşik Son Nokta Yok				Birleşik Son Nokta Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
LV EF	60	50,1	8,9	50,0	86	47,1	10,8	48,0	0,114
LV Sis. Çap	60	3,5	0,6	3,4	86	3,5	0,8	3,4	0,713
LV Diast. Çap	60	5,0	0,5	4,9	86	4,9	0,6	4,9	0,221
İnt. Vent. Sept.	60	1,2	0,2	1,2	86	1,3	0,2	1,3	0,026
LV Arka Duv.	60	1,1	0,2	1,1	86	1,1	0,2	1,1	0,166
Aort	60	3,4	0,4	3,4	86	3,3	0,3	3,3	0,534
Sol Atriyum	60	3,7	0,5	3,8	86	4,0	0,5	4,0	0,008
Sağ Ventrikül	60	2,6	0,3	2,5	86	2,6	0,2	2,5	0,526

Tablo 19: İlk yapılan ekokardiyografi parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

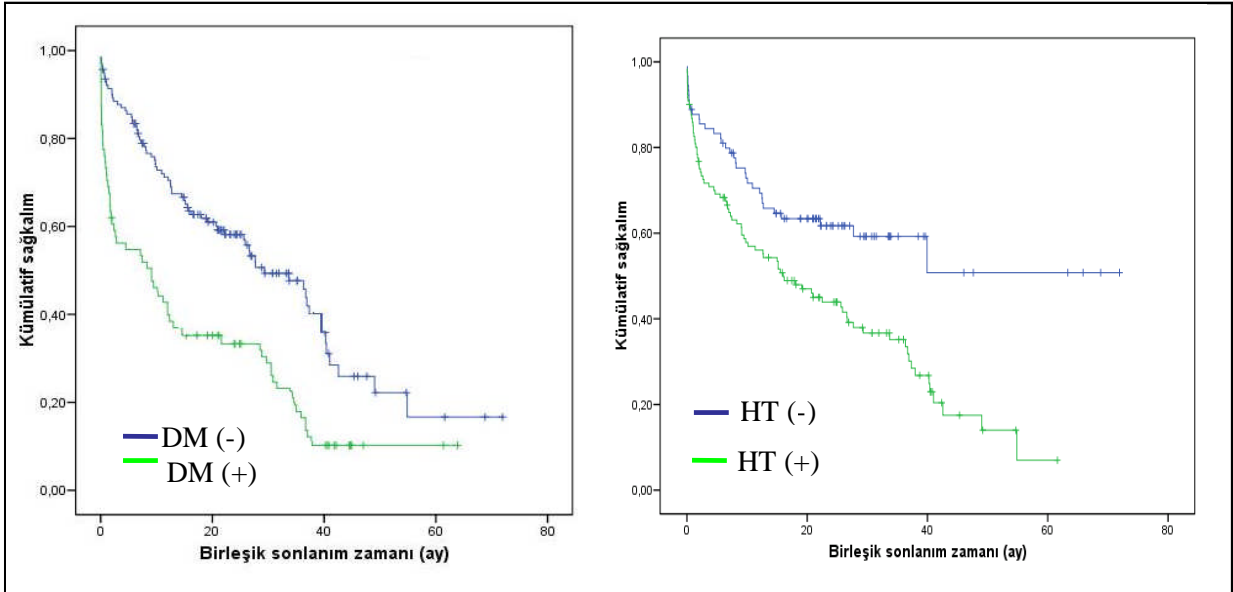
Hastalarının demografik özelliklerinin Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirmesinde birleşik son noktanın istatistiksel anlamlılığı sınırda olacak şekilde kadın cinsiyette daha fazla olduğu saptandı. (Log Rank, $p=0,056$). Hastaların genel yaş özelliklerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, 65 yaş sınır alınarak yapılan 65 yaş altı ve üstü gruplamada 65 yaş üstü hastalarda olaysız sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. (Log Rank, $p=0,003$) 65 yaş altında 1. yıl sonunda % 71 oranında olaysız sağkalım var iken bu oran 65 yaş üstünde % 44'dür. 3. yıl sonunda ise bu oran % 47'ye, % 29 olmuştur. Hiperlipideminin olaysız sağkalım üzerine etkisi istatistiksel anlamlılığı sınırda tespit edilmiştir.(Log Rank, $p=0,059$) Hipertansiyon (Log Rank, $p=0,001$), diabetes mellitus (Log Rank, $p=0,018$), sigara kullanımı (Log Rank, $p=0,004$) ve aile öyküsü olan (Log Rank, $p=0,019$) hastalarda birleşik son nokta açısından olaysız sağ kalım istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha kısa saptanmıştır. Log Rank analizi verileri Tablo 20'de ve Kaplan-Meier eğrileri Grafik 3-6'da gösterilmiştir.

	Birleşik Son Nokta Olmadan Geçen Süre	Standart Hata	%95 CI			
Erkek (n:184)	29,3	5,5	18,6	40,0		
Kadın (n:37)	12,7	2,1	8,5	16,8	Test	P
Toplam	26,6	5,9	15,1	38,1	Log Rank	0,056
Yaş≤65 (n:148)	36,3	5,2	26,1	46,5		
Yaş>65 (n:73)	15,0	5,1	5,1	24,9	Test	P
Toplam	26,6	5,9	15,1	38,1	Log Rank	0,003
HT (-) (n:97)	43,1	4,1	35,0	51,2		
HT (+) (n:124)	22,8	2,1	18,8	26,9	Test	P
Toplam	30,2	2,3	25,7	34,7	Log Rank	0,001
HL (-) (n:)	38,0	7,0	24,3	51,6		
HL (+) (n:110)	18,0	5,4	7,4	28,7	Test	P
Toplam	25,9	6,0	14,2	37,6	Log Rank	0,059
DM (-) (n:)	29,3	4,4	20,7	37,9		
DM (+) (n:76)	9,1	3,8	1,7	16,5	Test	P
Toplam	25,9	6,0	14,2	37,6	Log Rank	0,018
Sigara (-) (n:)	39,9	6,0	3,2	26,8		
Sigara (+) (n:126)	15,0	5,6	28,9	50,9	Test	P
Toplam	25,9	6,0	14,2	37,6	Log Rank	0,004
AÖ(-) (n:)	33,7	4,8	24,3	43,1		
AÖ (+) (n:83)	12,7	3,2	6,4	19,0	Test	P
Toplam	25,9	6,0	14,2	37,6	Log Rank	0,019

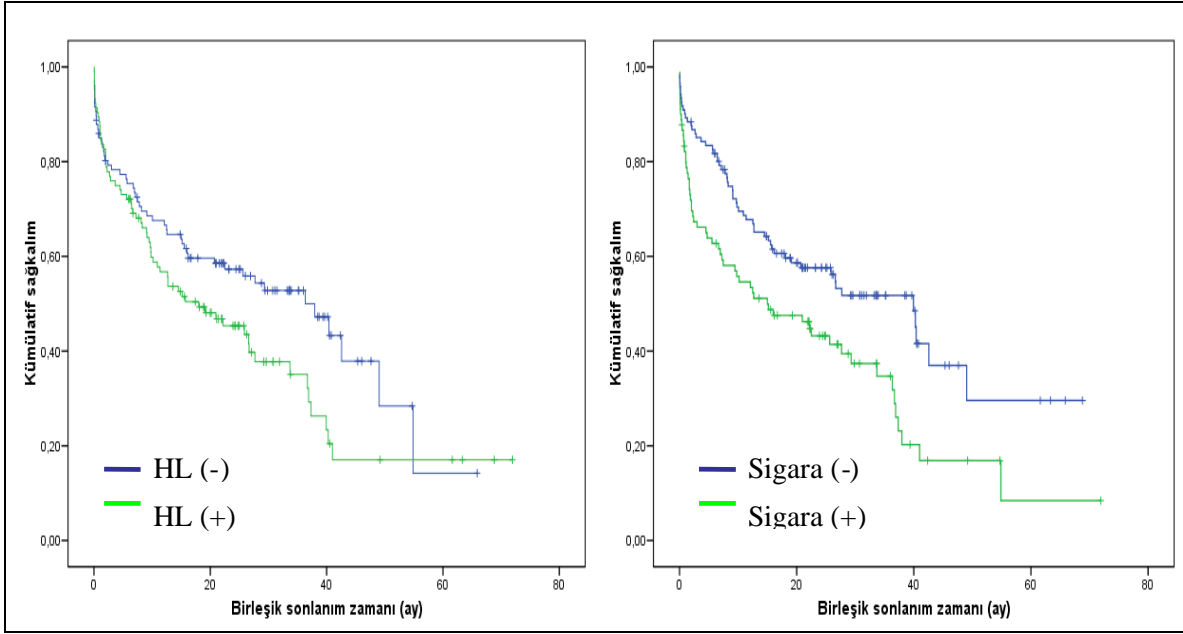
Tablo 20: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamanın Log Rank analizi sonuçları (süreler ay olarak belirtilmiştir)



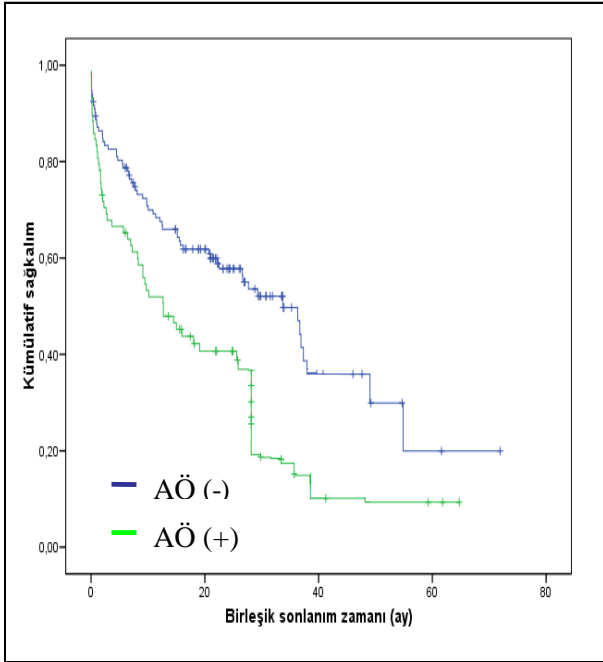
Grafik 3: Cinsiyet (Log Rank, $p=0,056$) ve 65 yaş gruplaması (Log Rank, $P=0,003$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 4: Diabetes Mellitus (Log Rank, $p=0,018$) ve hipertansiyon (Log Rank, $P=0,001$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 5: Hiperlipidemi (Log Rank, $p=0,059$) ve sigara kullanımı (Log Rank, $P=0,004$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 6: Aile öyküsü Kaplan-Meier grafiği (Log Rank, $p= 0,019$)

Değişkenlerimizin Cox Regresyon analizi ile yapılan değerlendirmesinde genel yaş özelliklerinin ve 65 yaşa göre yapılan gruplamanın birleşik son nokta ile ilişkisi gözlenmiştir. Yaşın önemi her iki cinsiyette de görülmüştür. Log Rank analizinde 65 yaş üstü hastalarda 1,71 oranında artmış risk saptanmıştır. Birleşik son nokta açısından risk değerlendirmesinde cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır. (p=0,058) Diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı ve aile de KAH varlığının birleşik son nokta için anlamlı birer risk faktörü oldukları saptanmıştır. Risk faktörleri için sırasıyla 1.57, 1.95, 1.69 ve 1.54 oranında artmış risk katsayısı saptanmıştır. (Tablo 21)

	P	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Yaş	0,001	1,05	1,027	1,095	0,021	0,046
65 Yaş Grup	0,003	1,72	1,204	2,454	0,313	0,011
Cinsiyet	0,058	0,66	0,432	1,014	---	---
HT	0,001	1,95	1,310	2,894	0,875	0,002
DM	0,019	1,57	1,077	0,019	0,045	0,098
Sigara	0,004	1,69	0,412	0,849	0,350	0,021
Aile Öyküsü	0,020	1,54	1,069	2,218	0,371	0,036

**Tablo 21: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi (Kaplan-Meier' de anlamlı çıkan).
HT= Hipertansiyon, HL= Hiperlipidemi**

Semptom süresi, semptom süresinin 120–180–240 dk olarak gruplamanın Cox Regresyon analizi ile değerlendirilmesinde birleşik son nokta ile anlamlı istatistiksel ilişkisi saptanmıştır. Semptom süresinin her bir saatlik uzamasında istenmeyen kardiyak olaylar anlamlı olarak artmaktadır. Semptom süresi 240 dk ayırımının her iki cinsiyette de anlamlılığı korunmuştur ancak semptom süresinin 240 dk altında olduğu sürede cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Semptom süresinin 120 dk üzerinde uzaması 1,39 kat, 180 dk üzerinde uzaması 1,42 kat ve 240 dk üzerinde uzaması da 1,66 kat artmış istenmeyen kardiyak olay riski oluşturmaktadırlar. Kapı-balon süresi ve kapı-balon süresinin 60–90 dk ayırımının birleşik son nokta ile ilişkisi saptanmamış olup, her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Stent uzunluğu tüm hasta grubunda birleşik son nokta için istatistiksel anlamlılığı sınırda saptanmıştır ancak erkek hastalarda stent uzunluğundaki artışın risk faktörü olduğu görülmüştür.(p=0,019) . (Tablo 22)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Stent Uzunluğu	0,056	0,98	0,966	1,000	0,50	0,019
Semptom Süresi	0,054	1,01	1,000	1,002	0,133	0,136
Semptom Süresi 60 dk	0,924	0,98	0,659	1,461	0,758	0,733
Semptom Süresi 120 dk	0,045	1,39	1,080	1,972	0,083	0,273
Semptom Süresi 180 dk	0,037	1,42	1,175	2,069	0,095	0,287
Semptom Süresi 240 dk	0,013	1,66	1,111	2,486	0,012	0,039
Kapı Balon Süresi	0,916	1,00	0,994	1,005	0,591	0,931
Kapı Balon Süresi 60 dk	0,644	0,92	0,916	1,000	0,689	0,623
Kapı Balon Süresi 90 dk	0,916	1,00	0,994	1,005	0,484	0,585

Tablo 22: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio.

Hastaların acil servis başvuru anında bakılan serum kan şekeri ($p=0,002$) ve kreatinin ($p=0,014$) düzeyleri tüm hastalarda ve her iki cinsiyette anlamlı istatistiksel fark yaratacak şekilde birleşik son nokta ile ilişkili saptanmıştır. Serum kan şekeri düzeyinin diabetes mellitusa göre tekrarlanan Cox Regresyon analizinde, serum kan şekerinin istatistiksel anlamlılığı devam etmiştir. ($p=0,050$ HR:1,003; Güven Aralığı (%95): 1,000 1,005) Serum elektrolitlerinde sodyum, potasyum ve klor için anlamlı mortalite birlikteliği gözlenmemiştir. (Tablo 23)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Kan Şekeri	0,002	1,03	1,001	1,005	0,024	0,007
Kreatinin	0,014	1,14	1,028	1,274	0,042	0,013
Sodyum	0,297	0,97	0,924	1,025	0,096	0,713
Potasyum	0,590	1,08	0,808	1,454	0,235	0,434
Klor	0,217	0,98	0,948	1,012	0,076	0,416

Tablo 23: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio

Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizinde beyaz küre ($p=0,049$), hemoglobin ($p=0,014$), hematokrit ($p=0,04$) ve MPV'nin ($p=0,009$) birleşik son nokta ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlendi. Beyaz küre ve nötrofil sayısı kadın hastalarda anlamlılığını korudu. Tam kan sayımının diğer parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. (Tablo 24)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
BK. Sayısı	0,049	1,04	1,000	1,073	0,006	0,195
Nötrofil Sayısı	0,117	1,03	0,992	1,072	0,017	0,441
Lenfosit Sayısı	0,580	1,04	0,912	1,180	0,506	0,511
Monosit Sayısı	0,496	1,14	0,781	1,666	0,193	0,193
Eozinofil Sayısı	0,341	0,58	0,185	1,791	0,326	0,326
Bazofil Sayısı	0,642	1,03	0,914	1,156	0,504	0,504
RBC Sayısı	0,175	0,81	0,594	1,099	0,302	0,302
Hemoglobin	0,014	0,89	0,814	0,977	0,657	0,068
Hematokrit	0,040	0,97	0,942	0,999	0,276	0,260
MCV (fL)	0,275	0,99	0,958	1,012	0,222	0,226
MCH (pg/RBC)	0,925	0,99	0,959	1,038	0,241	0,564
MCHC (g/dL)	0,982	1,00	0,845	1,188	0,342	0,696
RDW	0,053	1,10	0,999	1,221	0,700	0,073
Trombosit	0,371	1,00	0,999	1,002	0,948	0,939
MPV (fL)	0,009	1,26	1,060	1,495	0,447	0,619

Tablo 24: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi. HR= Hazard Ratio, BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre

Hastaların PPKG sonrası yapılan ekokardiyografi verilerinin Cox Regresyon analizinde sol ventrikül fonksiyonları ve kalp boşluk çapları gruplar arasında karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ($p=0,111$), sol ventrikül sistolik çap ($p=0,901$) ve sol ventrikül diastolik çap ($p=0,154$) ile birleşik son nokta arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi. Sol atriyum çapının ($p=0,042$) artması ve interventriküler septumun kalın ($p=0,014$) olmasının birleşik son nokta üzerine istatistiksel anlamlı düzeyde etkisi saptandı. (Tablo25)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
LV EF	0,111	0,98	0,961	1,004	0,169	0,288
LV Sist. Çap	0,901	0,98	0,711	1,351	,087	,187
LV Dias. Çap	0,154	0,75	0,508	1,113	,126	,068
İnt. Vent. Sept.	0,014	3,69	1,308	10,420	0,002	0,129
LV Arka Duv.	0,081	3,28	0,865	12,450	,091	,268
Aort	0,632	0,86	0,454	1,615	,607	,935
Sol Atriyum	0,042	1,51	0,997	2,298	0,364	0,101
Sağ Ventrikül	0,647	0,81	0,324	2,016	0,920	0,742

Tablo 25: İlk yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

6.2.2. Kardiyovasküler Hastalık Nedenli Hastane Yatışı Sonlanım Noktasında Bulgular

Çalışmamıza dâhil olan 260 hastadan 221 hastanın hastane bilgi kayıt sisteminden ve dış merkez kayıtları incelenerek kardiyovasküler nedenli hastane yatış bilgilerine ulaşıldı. Grubun 179'u erkek (%80,9), 42 tanesi kadın (%19,1) idi. 108 (%46,6) hastanın kardiyovasküler hastalık nedenli gerek hastanemizde gerekse dış merkezlerde hastane yatışı olduğu öğrenildi. Bu grupta hastaların 47'si (%43,5) kararsız angina pektoris, 20'si (%18,5) ST yükselmesiz Mİ, 12'si (%11,1) STEMİ, 11'i (10,1) koroner by-pass cerrahisi, 7'si (%6,4) konjestif kalp yetersizliği, 5'i (%4,6) serebrovasküler hastalık, 4'ü (%3,7) kararlı angina pektoris, 1'i (%0,9) atriyal fibrilasyon ve 1 (%0,9) tanesi de ventriküler fibrilasyona ikincil kardiyak arrest tanılarına sahiptiler. (Tablo 26) En sık hastane başvuru nedeni olarak kararsız anjina pektoris saptanmıştır.

	Sayı	Yüzde
Kararsız Anjina Pektoris	47	43,5
ST Yükselmesiz Mİ	20	18,5
ST Yükselmeli Mİ	12	11,1
Koroner By-Pass Cerrahisi	11	10,1
Konjestif Kalp Yetersizliği	7	6,4
Serebrovasküler Hastalık	5	4,6
Kararlı Anjina Pektoris	4	3,7
Atriyal Fibrilasyon	1	0,9
VF Arresti	1	0,9

Tablo 26: Kardiyovasküler nedenli hastane yatış nedenleri. Mİ=Miyokard İnfarktüsü, VF: Ventriküler Fibrilasyon

Hastane yatışı olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin Chi-Square testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında hiperlipidemi ($p=0,003$) ve hipertansiyon ($p=0,004$) açısından anlamlı fark saptandı. Diabetes mellitus, sigara kullanımı ve aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 27)

Değişken		KVS Yatış		Toplam	P değeri
		Yok	Var		
Diabetes Mellitus	Yok	70	75	145	0,247
		62,5%	70,1%	66,0%	
	Var	43	33	76	
		37,5%	29,9%	34,0%	
Hiperlipidemi	Yok	67	44	111	0,003
		59,8%	39,2%	50,2	
	Var	46	64	110	
		40,2%	60,8%	49,8%	
Sigara kullanımı	İçmeyen	43	52	95	0,188
		38,4%	47,4%	42,6%	
	İçen	69	56	126	
		61,6%	52,6%	57,4%	
Ailede KAH	Yok	74	64	138	0,348
		66,1%	59,8%	63,2%	
	Var	39	44	83	
		33,9%	40,2%	36,8%	
Hipertansiyon	Yok	63	34	97	0,004
		53,6%	29,9%	42,6%	
	Var	50	74	124	
		45,5%	69,1%	56,5%	

Tablo 27: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları. KAH=Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışta gruplar arasında yaş, semptom süresi, kapı-balon zamanı, stent uzunluğu, serum kan şekeri, kreatinin ve elektrolitler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 28)

	Hastane Yatışı Yok				Hastane Yatışı Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
Yaş	113	59,6	11,9	58,0	108	60,4	11,8	62,0	0,623
Semptom Süresi	113	174,7	217,5	120,0	108	183,3	156,9	110,2	0,569
Kapı-balon Zamanı	113	62,5	33,8	60,0	108	62,6	33,9	50,0	0,984
Stent Uzunluğu	103	20,0	8,3	19,0	86	21,7	7,2	18,0	0,103
Kan Şekeri	113	161,4	92,7	150,5	108	180,5	69,4	144,5	0,228
Kreatinin	113	1,2	1,5	1,1	108	1,4	0,6	1,1	0,613
Sodyum	113	139,6	3,9	140,0	108	138,7	3,0	139,0	0,064
Potasyum	113	4,2	0,6	4,1	108	4,2	0,6	4,1	0,911
Klor	113	104,8	5,5	105,0	108	105,1	4,6	105,0	0,846

Tablo 28: Parametrik çeşitli değişkenlerin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.

Gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri incelediğinde kırmızı küre MCV’de anlamlı fark saptanmış olup diğer parametrelerde anlamlılık derecesine ulaşan istatistiksel fark görülmemiştir. (Tablo 29)

	Hastane Yatışı Yok				Hastane Yatışı Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
BK. Sayısı	113	12,3	5,6	12,2	108	12,9	4,3	11,3	0,359
Nötrofil Sayısı	113	8,8	5,2	8,7	108	9,6	4,3	7,9	0,343
Lenfosit Sayısı	113	2,4	1,6	1,9	108	2,3	1,3	2,0	0,685
Monosit Sayısı	113	0,8	0,6	0,6	108	0,6	0,3	0,6	0,200
Eozinofil Sayısı	113	0,2	0,2	0,1	108	0,2	0,1	0,1	0,309
Bazofil Sayısı	113	0,1	0,3	0,0	108	0,2	1,7	0,0	0,525
RBC Sayısı	113	4,6	0,6	4,6	108	4,7	0,6	4,7	0,435
Hemoglobin	113	14,2	1,7	14,4	108	13,9	2,0	14,0	0,248
Hematokrit	113	41,2	5,1	41,4	108	40,3	6,2	40,7	0,362
MCV (fL)	113	89,0	5,8	89,5	108	87,2	6,3	87,8	0,045
MCH (pg/RBC)	113	30,5	3,0	31,2	108	30,7	6,3	30,6	0,174
MCHC (g/dL)	113	34,3	1,1	34,5	108	34,5	1,1	34,5	0,571
RDW	113	13,7	1,6	13,4	108	13,8	1,2	13,3	0,793
Trombosit	113	252,5	68,6	249,5	108	254,3	82,6	252,5	0,952
MPV (fL)	113	8,5	1,0	8,5	108	8,7	1,0	8,6	0,300

Tablo 29: Tam kan sayımı parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre (Beyaz küre ve alt parametreleri x 1000, RBC x milyon)

Gruplar arasında PPKG sonrası yapılan ekokardiyografi parametrelerinde anlamlı farklılıklar izlenmezken, kardiyovasküler nedenli hastane yatışı olanlarda yapılan kontrol ekokardiyografilerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun anlamlı (p=0,01) oranda daha düşük olduğu saptandı. (Tablo 30)

	Hastane Yatışı Yok				Hastane Yatışı Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
LV EF	66	48,7	9,8	50,0	80	48,1	10,5	50,0	0,797
LV Sis. Çap	66	3,5	0,6	3,5	80	3,6	0,8	3,3	0,112
LV Diast. Çap	66	4,9	0,5	5,0	80	5,0	0,6	4,8	0,066
İnt. Vent. Sept.	66	1,2	0,2	1,2	80	1,3	0,2	1,3	0,171
LV Arka Duv.	66	1,1	0,2	1,1	80	1,1	0,2	1,1	0,333
Aort	66	3,4	0,4	3,4	80	3,3	0,3	3,3	0,206
Sol Atriyum	66	3,8	0,5	3,8	80	4,0	0,5	3,9	0,121
Sağ Ventrikül	66	2,6	0,3	2,5	80	2,5	0,2	2,5	0,405
2. Ölçülen LV EF	73	54,2	9,8	55,0	63	49,6	10,8	50,0	0,01
LV Sis. Çap	73	3,5	0,6	3,4	63	3,7	0,8	3,4	0,276
LV Diast. Çap	73	5,0	0,5	5,0	63	5,1	0,7	5,0	0,527
İnt. Vent. Sept.	73	1,2	0,2	1,2	63	1,2	0,2	1,2	0,413
LV Arka Duv.	73	1,0	0,1	1,0	63	1,0	0,1	1,0	0,412
Aort	73	3,4	0,4	3,4	63	3,4	0,4	3,4	0,819
Sol Atriyum	73	4,1	0,5	4,1	63	4,2	0,6	4,2	0,346
Sağ Ventrikül	73	2,5	0,3	2,5	63	2,4	0,3	2,4	0,192

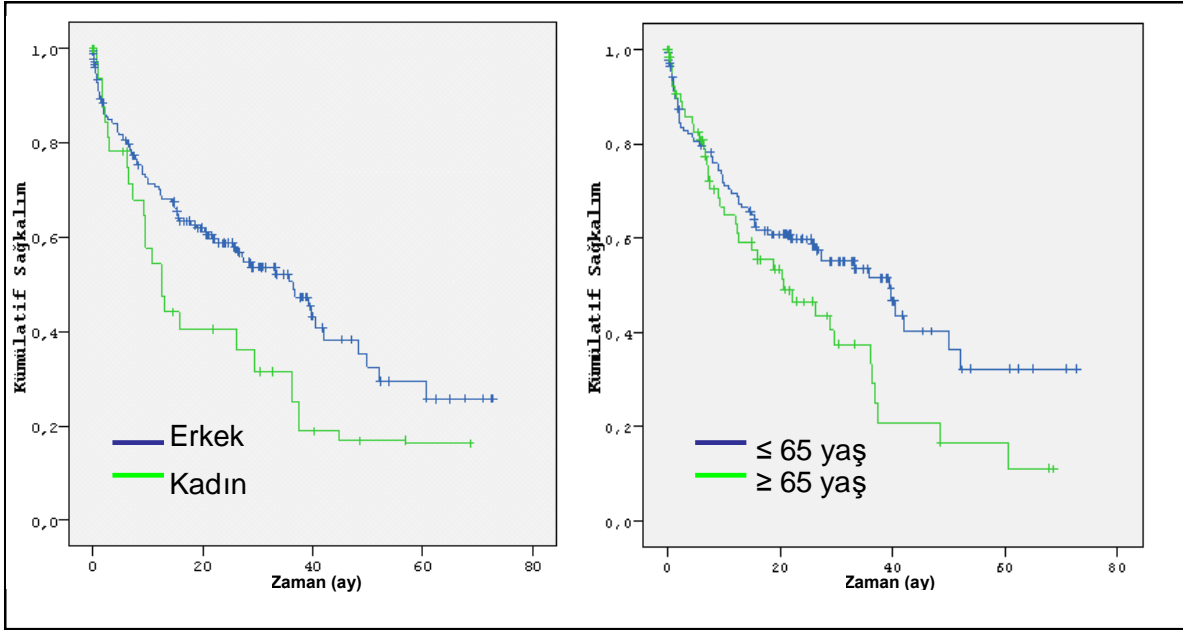
Tablo 30: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

Kardiyovasküler hastalık nedeni hastane yatışının kadın cinsiyette daha fazla olduğu saptandı. Yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizinde erkek cinsiyette daha yüksek hastaneye yatışsız (olaysız) sağkalım saptanırken kadın cinsiyette olaysız sağkalımın daha düşük olduğu görüldü. (Log Rank, p=0,035) Erkeklerde uygulanan PPKG tedavisi sonrası ortalama 36,3 ay olaysız sağkalım mevcutken kadınlarda ise bu süre ortalama 12,5 ay olmuştur. Hastaların genel yaş özelliklerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, 65 yaş sınır alınarak yapılan 65 yaş altı ve üstü gruplamada 65 yaş üstü hastalarda olaysız sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. (Log Rank, p=0,045) Hiperlipidemi ve hipertansiyon insidansı gruplar arasında farklı saptanmıştı. Her iki değişken log rank analizi ile karşılaştırıldığında da hiperlipidemik (Log Rank, p=0,006) ve hipertansif (Log Rank, p=0,002) olan hastaların olaysız sağkalımlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımında gruplar arasında anlamlı p değerine yaklaşan (p=0,054) istatistiksel sonuç olmasına karşın sigara, aile öyküsü ve diabetes mellitus için anlamlı

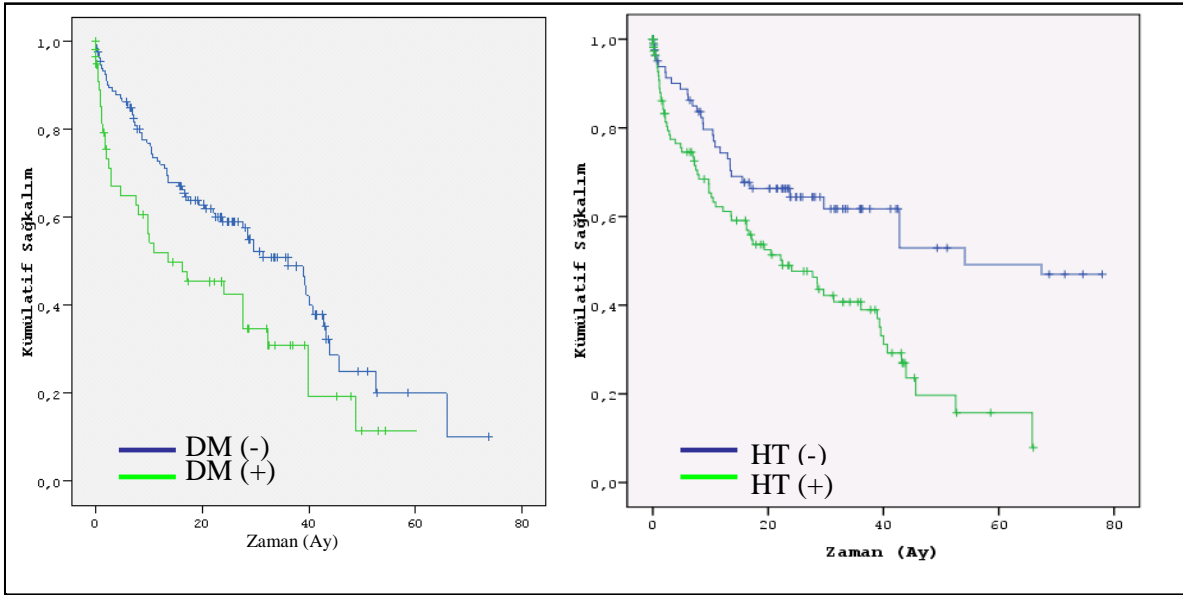
istatistiksel fark saptanamamıştır. Log Rank analizi verileri Tablo 31’de ve Kaplan-Meier eğrileri Grafik 7–10’da gösterilmiştir.

	Ortalama Hastane Yatışı Olmadan Geçen Süre	Standart Hata	%95 CI		Test	p
Erkek (n:179)	36,37	4,66	27,23	45,51		
Kadın (n:42)	12,52	2,27	8,08	16,96	Test	p
Toplam	29,47	4,15	21,33	37,61	Log Rank	0,035
Yaş≤65 n:147)	39,36	6,01	27,58	51,15		
Yaş>65 (n:74)	20,67	5,92	9,07	32,27	Test	p
Toplam	29,47	4,15	21,33	37,61	Log Rank	0,045
HT (-) (n:97)	48,39	4,56	39,43	57,34		
HT (+) (n:124)	27,35	2,52	22,40	32,31	Test	p
Toplam	35,34	2,66	30,12	40,55	Log Rank	0,002
HL (-) (n:111)	39,60	3,56	32,62	45,58		
HL (+) (n:110)	28,73	3,28	22,29	35,16	Test	p
Toplam	35,34	2,66	30,12	40,55	Log Rank	0,006
DM (-) (n:145)	33,22	4,79	23,84	42,60		
DM (+) (n:76)	12,48	7,01	0,35	26,22	Test	p
Toplam	27,30	5,18	17,16	37,45	Log Rank	0,265
Sigara (-) (n:95)	38,49	3,51	31,61	45,38		
Sigara (+) (n:126)	29,41	3,54	22,47	36,35	Test	p
Toplam	35,34	2,66	30,12	40,55	Log Rank	0,054
AÖ(-) (n:138)	37,71	3,34	31,15	44,27		
AÖ (+) (n:83)	29,41	4,03	21,50	37,31	Test	p
Toplam	35,34	2,66	30,12	40,55	Log Rank	0,120

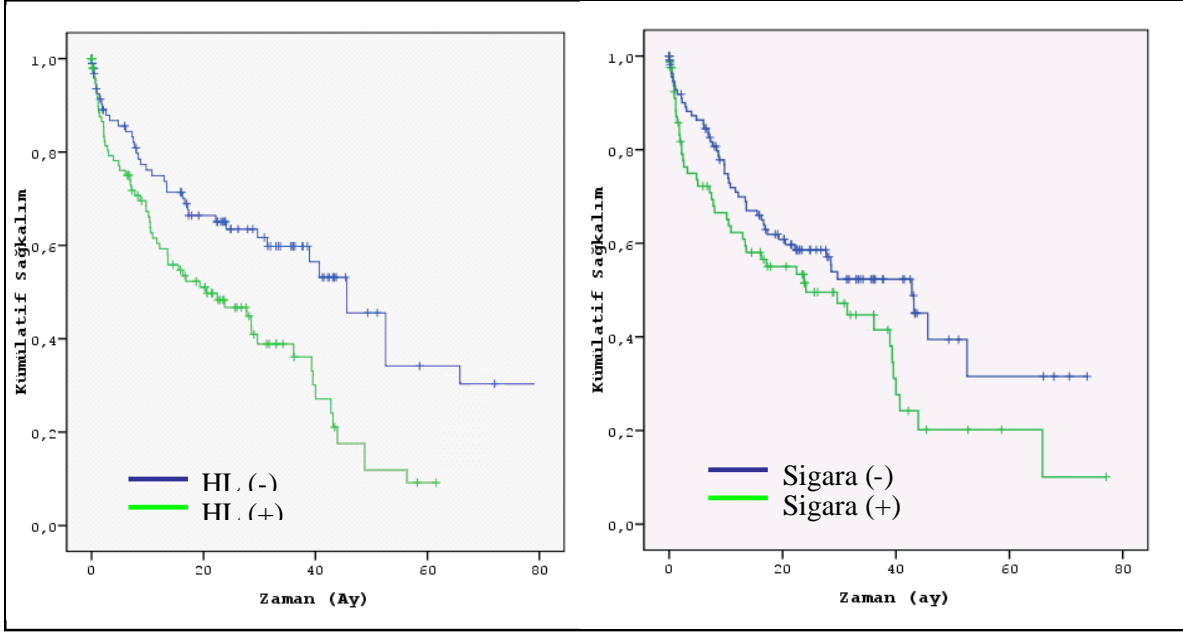
Tablo 31: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamanın Log Rank analizi sonuçları (süreler ay olarak belirtilmiştir)



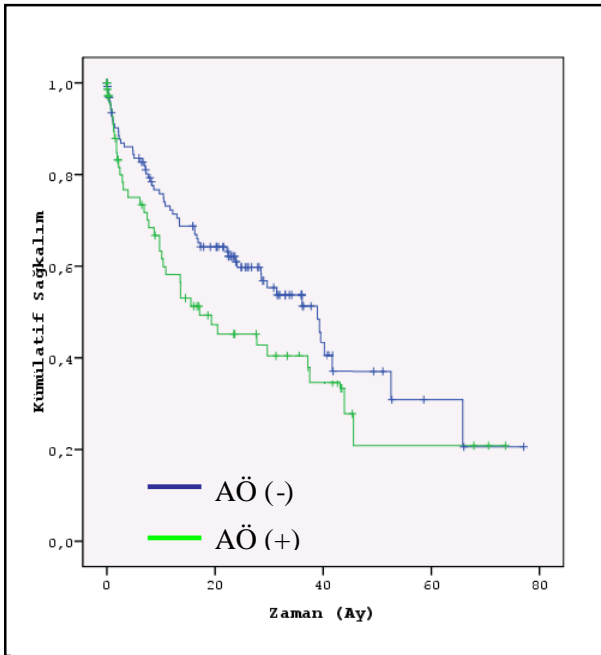
Grafik 7: Cinsiyet (Log Rank, $p=0,035$) ve 65 yaş gruplaması (Log Rank, $P=0,045$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 8: Diabetes Mellitus (Log Rank, $p=0,265$) ve hipertansiyon (Log Rank, $P=0,002$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 9: Hiperlipidemi (Log Rank, $p=0,006$) ve sigara kullanımı (Log Rank, $P=0,054$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 10: Aile öyküsü Kaplan-Meier grafiği (Log Rank, $p=0,120$)

Kardiyovasküler hastalıklar nedenli hastaneye yatan hastaların verileri Cox Regresyon analiz modelinde değerlendirildi. Yaş, stent uzunluğu, kapı-balon zamanının ve 60–90 dk olarak gruplandırılan kapı-balon zamanının hastane yatışını öngöremeyeceği ancak 65 yaş temel alınarak yapılan grupta 65 yaş üstü hastaların hastane yatış olasılığının 1,49 kat, kadın hastalarda ise 1,65 kat daha yüksek olduğu görüldü. Hipertansif hastaların 1,98 kat, hiperlipidemik hastaların ise 1,75 kat artmış hastane yatış riski olduğu saptandı. Hipertansiyon ve hiperlipidemi erkek cinsiyette istatistiksel anlamlılığını korurken kadın hastalarda anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 32–33)

	P	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Yaş	0,224	1,01	0,994	1,027	1,027	0,669
65 Yaş Grup	0,041	1,49	1,098	2,219	0,075	0,711
Cinsiyet	0,039	1,65	1,027	2,642	----	----
HT	0,002	1,98	1,278	3,058	0,993	0,003
HL	0,007	1,75	1,164	2,641	0,489	0,016

**Tablo 32: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi (Kaplan-Meier' de anlamlı çıkan).
HT= Hipertansiyon, HL= Hiperlipidemi**

Semptom süresi $p < 0,001$ derecesinde anlamlı saptandı. Semptom süresinin anlamlılığının başladığı eşik değeri bulabilmek amacıyla semptom süresi 60–120–180 ve 240 dk olacak şekilde gruplandırıldı. 60 dk esas alındığında bu sürenin belirleyici olmadığı ancak 120 dk ve üzerindeki sürelerde gruplar arasında istatistiksel anlamlılığı giderek artan istatistiksel fark görüldü. Belirlenen sürelerin altında olanlar ile üstünde olanlar arasında 120 dk'da 2,0 kat, 180 dk'da 2,3 kat, 240 dk'da ise 3,1 kat hastane yatış riskini arttığı saptandı. Gruplar arasında anlamlı ve anlamsız bulunan değişkenlerin cinsiyete göre tekralanan analizinde ise erkek ve kadın hastalar arasında fark görülmedi. (Tablo 33)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Stent Uzunluğu	0,209	0,98	0,948	1,012	1,012	0,190
Semptom Süresi	<0,001	1,01	1,002	1,004	0,351	0,457
Semptom Süresi 60 dk	0,878	1,06	0,514	2,180	0,931	0,692
Semptom Süresi 120 dk	0,033	2,02	1,059	3,840	0,292	0,274
Semptom Süresi 180 dk	0,011	2,32	1,214	4,420	0,074	0,439
Semptom Süresi 240 dk	0,001	3,15	1,641	6,052	0,051	0,258
Kapı Balon Süresi	0,734	1,00	0,992	1,011	0,214	0,989
Kapı Balon Süresi 60 dk	0,956	1,02	0,527	1,970	0,260	0,787
Kapı Balon Süresi 90 dk	0,896	0,95	0,417	2,151	0,279	0,700

Tablo 33: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio.

Biyokimyasal parametrelerin Cox Regresyon modelinde değerlendirilmesinde, acil serviste bakılan serum kan şekeri ($p<0,001$) ve kreatinin ($p<0,001$) düzeylerinin hastane yatışını öngörebildiği saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında fark gözlenmedi. Tüm hasta grubunda anlamlı çıkan serum kan şekerinin diabetes mellitus varlığına göre tekrarlanan regresyon analizinde anlamlı saptanmadı. ($p=0,937$ HR:1,000; Güven Aralığı (%95) 0,997–1,003). Serum elektrolitlerinden sodyum, potasyum ve klor düzeylerinin ise hem genel hasta grubunda hem de cinsiyetler arasında hastaneye yatış arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. (Tablo 34)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Kan Şekeri	<0,001	1,03	1,025	1,032	0,501	0,614
Kreatinin	<0,001	1,41	1,253	1,576	0,821	0,775
Sodyum	0,906	0,99	0,904	1,094	0,098	0,473
Potasyum	0,099	1,49	0,927	2,399	0,699	0,369
Klor	0,068	0,93	0,874	0,988	0,235	0,433

Tablo 34: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio

Tam kan sayımı parametreleri Cox regresyon modelinde incelendiğinde beyaz küre sayısı ($p=0,002$), nötrofil sayısı ($p=0,001$), RDW ($p<0,001$) ve MPV ($p=0,037$) değerlerindeki artışların anlamlı düzeyde hastane yatışı ile ilişkili olduğu saptandı. Cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmedi. (Tablo 35)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
BK. Sayısı	0,002	1,08	1,027	1,129	0,415	0,857
Nötrofil Sayısı	0,001	1,09	1,035	1,142	0,061	0,724
Lenfosit Sayısı	0,956	1,01	0,863	1,169	0,119	0,876
Monosit Sayısı	0,102	0,61	0,342	1,102	0,702	0,074
Eozinofil Sayısı	0,488	0,65	0,193	2,194	0,888	0,592
Bazofil Sayısı	0,529	1,04	0,924	1,166	0,553	0,460
RBC Sayısı	0,053	0,60	0,358	1,006	0,800	0,406
Hemoglobin	0,069	0,87	0,747	1,011	0,969	0,086
Hematokrit	0,114	0,96	0,903	1,011	0,471	0,336
MCV (fL)	0,080	1,05	0,994	1,119	0,789	0,307
MCH (pg/RBC)	0,722	0,99	0,911	1,067	0,776	0,754
MCHC (g/dL)	0,064	0,77	0,592	1,015	0,237	0,303
RDW	<0,001	1,32	1,158	1,507	0,626	0,644
Trombosit	0,196	1,01	0,999	1,004	0,817	0,740
MPV (fL)	0,037	1,37	1,019	1,831	0,152	0,296

Tablo 35: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi. HR= Hazard Ratio, BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre

Hastaların PPKG sonrası ve izlemlerindeki sol ventrikül fonksiyonları ve kalp boşluk çaplarının Cox Regresyon analizinde azalan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ($p<0,001$), artan sol ventrikül sistolik çap ($p<0,001$), interventriküler septum boyutu ($p=0,016$, kadınlarda $p=0,002$) ve sol atriyum çapının ($p=0,044$) hastane yatışı ile ilişkili olduğu saptandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun her birimlik azalmasında 0,9 kat risk artışı, sol atriyum çapının her birimlik yükselmesi ise 2,2 kat artmış risk gözlemlendi. Diğer ekokardiyografik parametrelerde istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi. (Tablo 36)

Hastaların izlemlerinde yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerinde hastaneye yatış riski ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p=0,012$) Sol Ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun her birimlik azalmasının 0,9 kat artmış risk oluşturduğu gözlenmiştir. İzlemlerdeki tekrarlanan ekokardiyografi verileri cinsiyete göre tekrar analiz edildiğinde kadınlarda ventrikül sistolik ve diastolik çapının hastane yatışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (Tablo 36)

	p	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
LV EF	<0,001	0,91	0,869	0,961	0,367	0,989
LV Sist. Çap	<0,001	2,63	1,548	4,485	0,569	0,098
LV Dias. Çap	0,091	1,85	0,906	3,792	0,953	0,062
İnt. Vent. Sept.	0,016	1,38	1,625	2,811	0,002	0,287
LV Arka Duv.	0,163	6,92	0,457	3,169	0,062	0,343
Aort	0,238	2,56	0,537	12,20	0,804	0,772
Sol Atriyum	0,044	2,28	1,021	5,107	0,365	0,272
Sağ Ventrikül	0,776	1,33	0,185	9,571	0,830	0,695
2. Ölçülen LV EF	0,012	0,98	0,860	0,954	0,101	0,201
LV Sis. Çap	0,259	1,21	0,868	1,694	0,047	0,395
LV Diast. Çap	0,477	1,16	0,769	1,752	0,043	0,803
İnt. Vent. Sept.	0,414	0,60	0,173	2,058	0,167	0,900
LV Arka Duv.	0,673	0,65	0,087	4,840	0,575	0,931
Aort	0,930	1,03	0,514	2,071	0,454	0,424
Sol Atriyum	0,283	1,29	0,810	2,061	0,491	0,143
Sağ Ventrikül	0,290	0,58	0,216	1,582	0,818	0,373

Tablo 36: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

6.2.3. Reinfarkt Sonlanım Noktasında Bulgular

Çalışmamıza dâhil olan 260 hastadan 221 hastanın hastane bilgi kayıt sisteminden ve dış merkez kayıtları incelenerek ST yükselmesiz Mİ ve ST yükselmeli Mİ bilgilerine ulaşıldı. Hastalardan 32 (%15,8) tanesinin izlem süreleri içinde gerek hastanemizde gerekse diğer hastanelerde reinfarkt nedeni ile tedavi gördüğü tespit edildi. Hastaların demografik özelliklerini Chi-Square testi ile karşılaştırmasında hipertansiyon (p=0,015) açısından anlamlı fark saptanırken diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 37)

Değişken		Reinfarkt		Toplam	p değeri
		Yok	Var		
Diabetes Mellitus	Yok	125 66,3%	20 64,5%	145 66,0%	0,847
	Var	64 33,7%	12 35,5%	76 34,0	
Hiperlipidemi	Yok	96 51,1%	15 48,4%	111 50,7%	0,779
	Var	93 48,9%	17 51,6%	110 49,3%	
Sigara kullanımı	İçmeyen	81 42,1%	14 45,2%	95 42,6%	0,753
	İçen	108 57,9%	18 54,8%	126 57,4%	
Ailede KAH	Yok	123 65,7%	15 48,4%	138 63,2%	0,065
	Var	66 34,3%	17 51,6%	83 36,8%	
Hipertansiyon	Yok	89 46,1%	8 22,6%	97 42,6%	0,015
	Var	100 52,8%	24 77,4%	124 56,5%	

Tablo 37: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları. KAH=Koroner Arter Hastalığı

Hastalardan reinfarkt geçiren ve geçirmeyen gruplarının yaş, semptom süresi, kapı balon zamanı ve PPKG sırasında stent kullanılan alt grubunda (n: 188) toplam stent uzunluğu açısından anlamlı istatistikî fark saptanmadı. (Tablo 38)

	Reinfarkt Yok				Reinfarkt Var				P
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
Yaş	189	59,6	11,9	58,0	32	62,0	11,2	64,0	0,266
Semptom Süresi	189	176,5	64,5	120,0	32	184,7	69,5	117,5	0,941
Kapı Balon Zamanı	189	62,1	34,0	55,0	32	64,7	32,7	60,0	0,548
Stent Uzun.	161	19,9	7,9	19,0	27	21,0	7,2	18,0	0,423

Tablo 38: Yaş, semptom süresi, kapı-balon zamanı ve stent uzunluğunun ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.

Gruplar arasında Tablo 39’da belirtildiği üzere acil servis başvurusunda bakılan serum kan şekeri, kreatinin, elektrolitler ve tam kan sayımı parametrelerinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

	Reinfarkt Yok				Reinfarkt Var				P
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
Kan Şekeri	189	168,2	84,1	146,0	32	172,2	78,5	138,0	0,992
Kreatinin	189	1,3	1,2	1,1	32	1,4	1,0	1,1	0,262
Sodyum	189	139,2	3,5	139,0	32	138,9	3,4	139,0	0,674
Potasyum	189	4,2	0,6	4,1	32	4,1	0,8	4,2	0,864
Klor	189	104,7	4,9	104,0	32	106,2	5,9	105,0	0,187

Tablo 39: Biyokimyasal değişkenlerin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.

Reinfarkt görülen hastalarda beyaz küre ve nötrofil sayı ortalamaları daha yüksek olmalarına rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlılığa ulaşmamıştır. Tam kan sayımının diğer parametrelerinde de anlamlı fark görülmemiştir. (Tablo 40)

	Reinfarkt Yok				Reinfarkt Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
Beyaz Küre Sayısı	189	11,2	5,2	12,0	32	12,9	3,3	10,4	0,072
Nötrofil Sayısı	189	7,8	5,0	8,5	32	9,5	3,1	7,5	0,098
Lenfosit Sayısı	189	2,4	1,4	2,0	32	2,4	1,5	2,0	0,859
Monosit Sayısı	189	0,7	0,5	0,6	32	0,6	0,3	0,5	0,428
Eozinofil Sayısı	189	0,2	0,2	0,1	32	0,2	0,1	0,1	0,373
Bazofil Sayısı	189	0,2	1,3	0,0	32	0,1	0,2	0,0	0,465
RBC Sayısı	189	4,5	0,6	4,4	32	4,7	0,5	4,6	0,284
Hemoglobin	189	14,1	1,9	14,2	32	13,8	1,6	14,1	0,258
Hematokrit	189	40,9	5,8	41,3	32	40,4	4,4	40,9	0,495
MCV (fL)	189	88,0	6,3	88,8	32	89,1	5,2	89,1	0,511
MCH (pg/RBC)	189	30,6	5,1	30,8	32	30,7	1,8	30,8	0,984
MCHC (g/dL)	189	34,4	1,1	34,5	32	34,3	0,8	34,5	0,399
RDW	189	13,7	1,5	13,4	32	14,0	1,3	13,3	0,298
Trombosit	189	253,4	69,0	251,0	32	249,9	104,7	231,0	0,342
MPV (fL)	189	8,5	1,0	8,5	32	8,7	1,1	8,6	0,436

Tablo 40: Tam kan sayımı parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre

Reinfarkt için gruplar arasında servis izleminde taburculuk öncesi yapılan ekokardiyografik değerlendirmede, reinfarkt grubunun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük ve sol ventrikülleri daha dilate olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İzlemde tekrarlanan ekokardiyografik değerlendirmede beklendiği üzere yaşanan reinfarktların sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu azalttığı gözlemlendi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi. (p=0,008) Sol ventrikül reinfarkt grubunda dilate olmasına karşın istatistiksel fark anlamlılık düzeyine ulaşmadı. (Tablo 41)

	Reinfarkt Yok				Reinfarkt Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
LV EF	122	49,0	9,9	50,0	25	45,1	10,8	45,0	0,103
LV Sis. Çap	122	3,5	0,6	3,4	25	3,6	0,9	3,4	0,812
LV Diast. Çap	122	4,9	0,6	4,9	25	5,0	0,8	4,8	0,529
İnt. Vent. Sept.	122	1,2	0,2	1,2	25	1,2	0,2	1,2	0,952
LV Arka Duv.	122	1,1	0,2	1,1	25	1,1	0,2	1,1	0,821
Aort	122	3,4	0,4	3,3	25	3,3	0,3	3,3	0,996
Sol Atriyum	122	3,9	0,5	3,8	25	3,9	0,5	3,8	0,940
Sağ Ventrikül	122	2,6	0,3	2,5	25	2,6	0,2	2,5	0,741
2. Ölçülen									
LV EF	120	53,0	9,7	55,0	16	45,3	13,1	40,5	0,008
LV Sis. Çap	120	3,5	0,6	3,4	16	4,0	1,0	3,8	0,063
LV Diast. Çap	120	5,0	0,5	5,0	16	5,3	0,8	5,3	0,091
İnt. Vent. Sept.	120	1,2	0,2	1,2	16	1,3	0,3	1,3	0,601
LV Arka Duv.	120	1,0	0,1	1,0	16	1,0	0,1	1,0	0,303
Aort	120	3,4	0,3	3,4	16	3,5	0,4	3,4	0,382
Sol Atriyum	120	4,1	0,5	4,1	16	4,3	0,5	4,3	0,253
Sağ Ventrikül	120	2,5	0,3	2,5	16	2,5	0,3	2,5	0,615

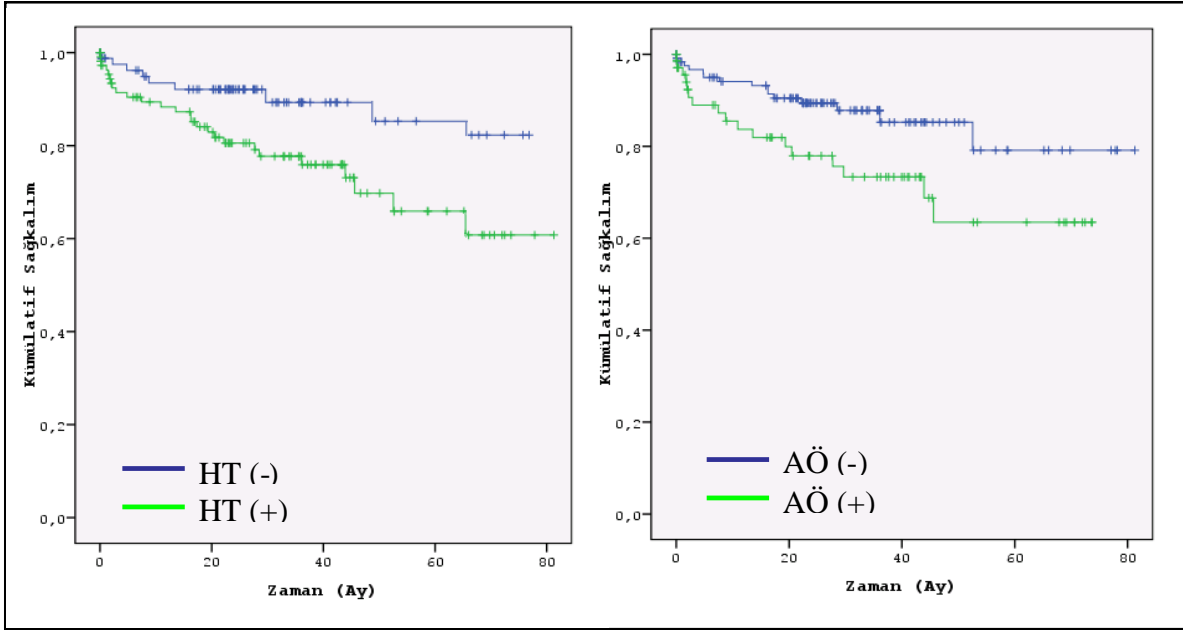
Tablo 41: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

Hastalarının demografik özelliklerinin Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirmesinde erkek ve kadın cinsiyetler arasında reinfarktsız (olaysız) sağkalım süresinde anlamlı fark saptanmadı. Hastaların 65 yaşa göre gruplandırılmasında, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara içimi varlığına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Hipertansiyon (Log Rank, p=0,02) ve aile öyküsü (Log Rank, p=0,024) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hipertansif olmayan hastaların ortalama 71,1 aylık olaysız sağkalım süreleri varken, hipertansif hastalarda bu süre 61,5 ay olmuştur. Ailesinde KAH bulunan hastalarında olaysız sağkalım süresi ortalama 54,2 ay, aile öyküsü

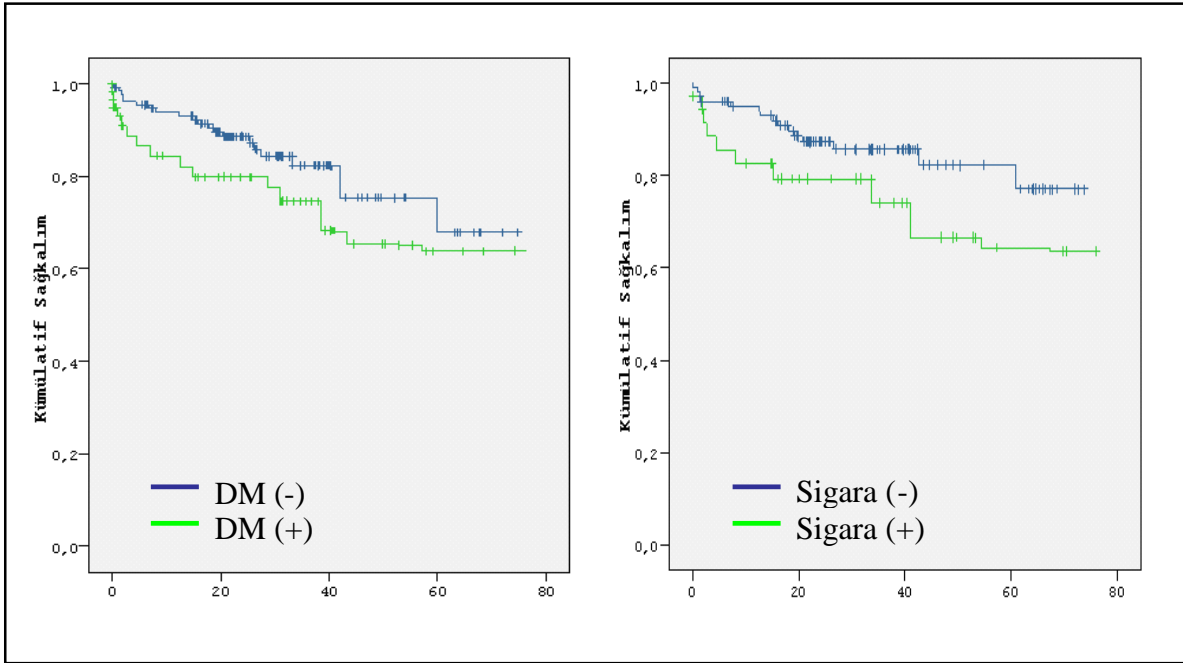
bulunmayan hastalarda ise 69,9 ay olarak saptanmıştır. Log Rank analizi verileri Tablo 42’de ve Kaplan-Meier eğrileri Grafik 11–14’de gösterilmiştir.

	Ortalama Reinfarktsız Sağkalım	Standart Hata	%95 CI			
Erkek (n:179)	63,43	2,51	58,45	68,40		
Kadın (n:42)	71,08	4,70	61,79	80,36	Test	P
Toplam	66,10	2,33	61,52	70,67	Log Rank	0,394
Yaş≤65 (n:147)	66,43	2,65	61,22	71,62		
Yaş>65 (n:74)	60,98	4,44	52,27	69,70	Test	P
Toplam	66,10	2,33	61,52	70,67	Log Rank	0,112
HT (-) (n:97)	71,146	2,55	66,13	76,15		
HT (+) (n:124)	61,55	3,40	54,87	68,23	Test	P
Toplam	66,09	2,48	61,22	70,96	Log Rank	0,02
HL (-) (n:111)	66,19	3,32	59,68	72,70		
HL (+) (n:110)	58,93	3,14	52,76	65,09	Test	P
Toplam	66,09	2,48	61,22	70,96	Log Rank	0,902
DM (-) (n:145)	66,96	2,97	61,13	72,80		
DM (+) (n:76)	60,93	4,31	52,47	69,38	Test	P
Toplam	66,09	2,43	61,22	70,96	Log Rank	0,193
Sigara (-) (n:95)	66,07	3,42	59,34	72,80		
Sigara (+) (n:126)	62,58	3,47	55,77	69,39	Test	P
Toplam	66,09	3,47	55,77	69,39	Log Rank	0,711
AÖ(-) (n:138)	69,90	2,92	64,18	75,62		
AÖ (+) (n:83)	54,20	3,98	46,39	62,00	Test	P
Toplam	66,09	2,48	61,22	70,96	Log Rank	0,024

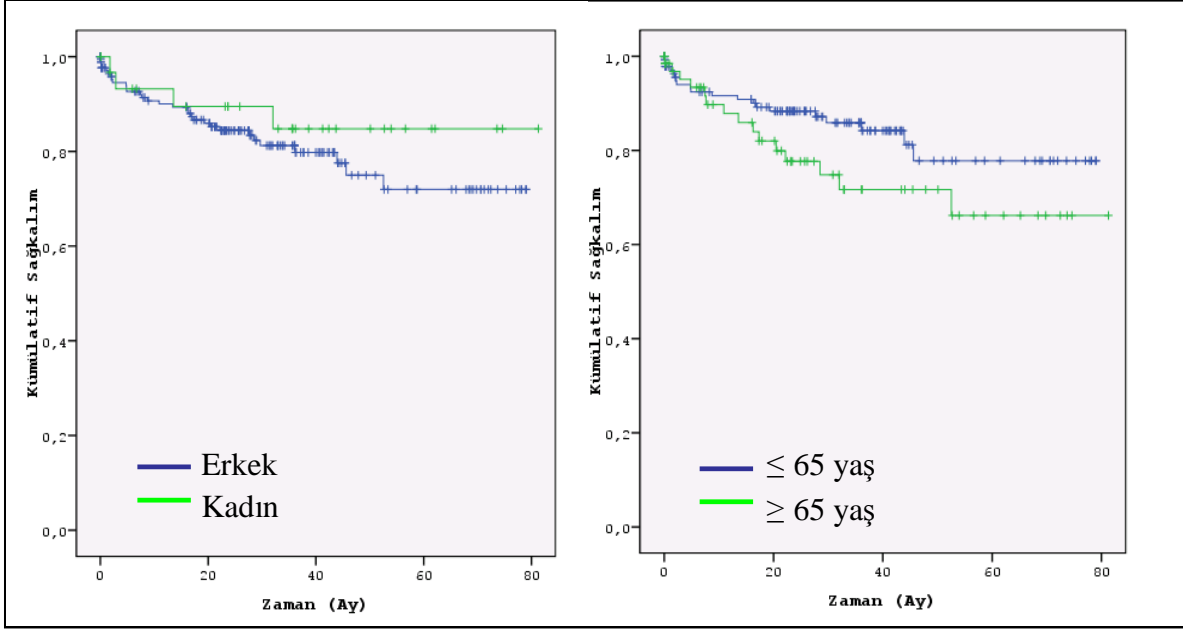
Tablo 42: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamanın Log Rank analizi sonuçları (süreler ay olarak belirtilmiştir)



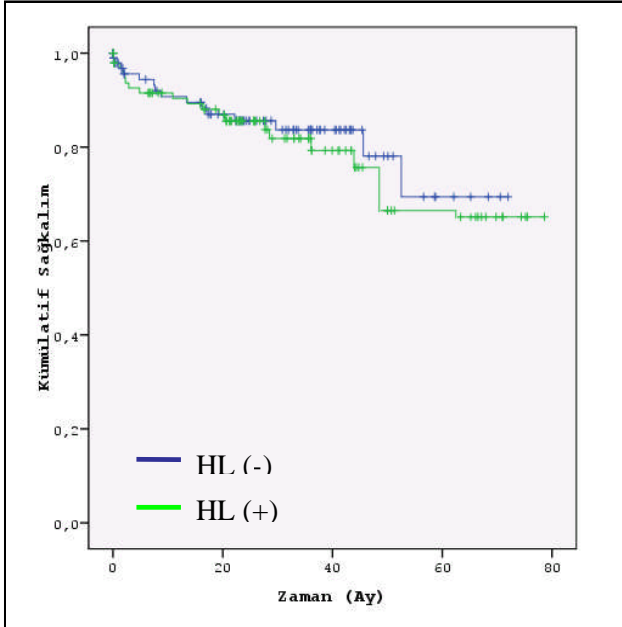
Grafik 11: Hipertansiyon (Log Rank, $p=0,02$) ve Aile Öyküsü (Log Rank, $P=0,024$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 12: Diabetes Mellitus (Log Rank, $p=0,193$) ve Sigara kullanımı (Log Rank, $P=0,711$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 13: Cinsiyet (Log Rank, $p=0,394$) ve 65 yaş gruplamasının (Log Rank, $p=0,112$) Kaplan-Meier grafikleri



Grafik 14: Hiperlipidemi (Log Rank, $p=0,902$) Kaplan-Meier grafikleri

Değişkenlerimizin Cox Regresyon analizi ile yapılan değerlendirmesinde genel yaş özelliklerinin ve 65 yaşa göre yapılan gruplamanın reinfarkt ile ilişkisi gözlenmemiştir. Log Rank analizinde anlamlı saptanan hipertansiyon ve ailede KAH varlığının reinfarkt ilişkisi tespit edilmiş olup, hipertansiyon varlığında 2,6 kat, ailede KAH varlığında 2,1 kat artmış reinfarkt geçirme riski saptanmıştır. Hipertansiyon için saptanan risk artışı erkek cinsiyette devam etmiştir ancak kadınlarda aynı anlamlılık devam etmemiştir. (Tablo 43)

	P	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek P
Yaş	0,064	1,03	0,998	1,059	0,078	0,146
HT	0,025	2,62	1,130	6,069	0,547	0,026
AÖ	0,028	2,18	1,088	4,386	0,116	0,339

Tablo 43: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi (Kaplan-Meier' de anlamlı çıkan). HT= Hipertansiyon, AÖ= Aile öyküsü.

Semptom süresinin tamamında ve 60–120–180–240 dk olarak gruplandırmasında, kapı-balon zamanı ve 60–90 dk olarak gruplandırmasında Cox Regresyon modelinde reinfarkt geçirme riski ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Cinsiyete göre tekrarlanan regresyonda da anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 44)

	P	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek P
Semptom Süresi	0,235	1,01	0,999	1,003	0,368	0,196
Semptom Süresi 60 dk	0,657	0,85	0,404	1,769	0,127	0,884
Semptom Süresi 120 dk	0,670	1,16	0,588	2,281	0,642	0,545
Semptom Süresi 180 dk	0,358	1,41	0,676	2,957	0,633	0,267
Semptom Süresi 240 dk	0,153	1,78	0,806	3,943	0,699	0,114
Kapı Balon Süresi	0,819	1,01	0,991	1,011	0,315	0,541
Kapı Balon Süresi 60 dk	0,840	1,07	0,537	2,147	0,453	0,611
Kapı Balon Süresi 90 dk	0,916	1,05	0,455	2,404	0,499	0,612
Stent Uzunluğu	0,218	0,98	0,945	1,013	0,879	0,158

Tablo 44: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio.

Acil servis başvuru anında bakılan serum kan şekeri düzeyi tüm hastala grubunda reinfarkt ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmazken cinsiyete göre tekrarlanan Cox Regresyon analizinde kadın hastalarda serum kan şekeri düzeyinin reinfarkt geçirme riski ile istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. (p=0,004) Serum kan şekeri düzeyi diabetes mellitusla tekrar analiz edildiğinde yine gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. (p=0,762 HR:1,001; Güven Aralığı (%95) 0,995–1,006). Serum kreatinin ve elektrolit düzeyleri de tüm hastalar grubunda ve cinsiyete göre tekrarlanan analizde reinfarkt ile ilişkili saptanmamıştır. (Tablo 45)

	P	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Kan Şekeri	0,282	1,02	0,998	1,007	0,004	0,779
Kreatinin	0,324	1,13	0,888	1,434	0,110	0,448
Sodyum	0,906	0,99	0,897	1,102	0,057	0,318
Potasyum	0,981	1,01	0,567	1,788	0,373	0,664
Klor	0,345	1,03	0,969	1,095	0,567	0,281

Tablo 45: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio

Acil servis ilk başvuru anında bakılan tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizinde değerlendirilmesinde sadece kırmızı küre sayısının (RBC) (p=0,044) reinfarkt geçirme riski ile ilişkisi saptanmış olup diğer kan sayımı parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 46)

	p	Hazard Ratio	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
BK. Sayısı	0,117	0,93	0,843	1,019	0,542	0,148
Nötrofil Sayısı	0,087	0,91	0,826	1,013	0,484	0,130
Lenfosit Sayısı	0,778	1,04	0,797	1,355	0,977	0,881
Monosit Sayısı	0,563	0,75	0,281	1,994	0,973	0,534
Eozinofil Sayısı	0,921	1,11	0,136	9,107	0,908	0,957
Bazofil Sayısı	0,765	0,93	0,583	1,488	0,782	0,745
RBC Sayısı	0,044	0,55	0,303	0,984	0,629	0,074
Hemoglobin	0,190	0,90	0,760	1,056	0,424	0,096
Hematokrit	0,244	0,96	0,907	1,025	0,588	0,072
MCV (fL)	0,239	1,04	0,976	1,103	0,566	0,389
MCH (pg/RBC)	0,783	0,99	0,921	1,064	0,766	0,602
MCHC (g/dL)	0,433	0,88	0,643	1,208	0,577	0,429
RDW	0,120	1,16	0,962	1,403	0,733	0,099
Trombosit	0,963	1,00	0,995	1,005	0,669	0,863
MPV (fL)	0,266	1,22	0,860	1,725	0,430	0,255

Tablo 46: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi. HR= Hazard Ratio, BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre

Hastaların PPKG sonrası yapılan ekokardiyografik incelemelerinde reinfarkt grubunun istatistiksel anlamlı fark olmamasına karşın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının daha düşük ve sol ventriküllerinin daha dilate olduğu gözlenmişti. Yapılan Cox Regresyon analizinde de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ($p=0,041$) reinfarkt ile ilişkili olduğu ve ejeksiyon fraksiyonunun her birimlik azalmasının 0,9 kat artmış risk oluşturduğu saptanmıştır. Erkeklerde istatistiksel anlamlılık devam etmiştir. Diğer parametrelerde ise reinfarkt ile anlamlı ilişki gözlenmemiştir. İzlemedeki tekrarlanan ekokardiyografik değerlendirmede reinfarkt grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olduğu ve sol ventrikül istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamak kaydıyla daha dilate oldukları saptanmıştır. Cox regresyon analizinde ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun reinfarkt ile ilişkili olduğu ($p=0,009$) ve her birimlik ejeksiyon fraksiyonunun azalmasının 0,9 katlık artmış reinfarkt riski oluşturduğu, sol ventrikül sistolik çapın da reinfarkt ile ilişkili olduğu ($p= 0,016$) ve her birimlik artışta 2,0 kat risk oluşturduğu saptanmıştır. Bu istatistiksel anlamlılık erkek hastalarda devam

etmiştir ancak kadın hastalarda izlenmemiştir. Diğer parametrelerde ise anlamlı istatistiksel ilişki gözlenmemiştir. (Tablo 47)

	P	Hazard Ratio	Güven Aralığı (%95)		Kadın P	Erkek p
LV EF	0,041	0,96	0,923	0,998	0,437	0,036
LV Sis. Çap	0,346	1,31	0,750	2,269	0,364	0,556
LV Diast. Çap	0,569	1,21	0,630	2,319	0,518	0,821
İnt. Vent. Sept.	0,640	1,59	0,228	11,054	0,071	0,646
LV Arka Duv.	0,641	1,78	0,158	20,051	0,066	0,589
Aort	0,978	1,02	0,322	3,209	0,986	0,815
Sol Atriyum	0,806	0,91	0,424	1,949	0,344	0,522
Sağ Ventrikül	0,759	1,27	0,272	5,953	0,090	0,760
2. Ölçülen Değerler						
LV EF	0,009	0,94	0,901	,985	0,598	0,004
LV Sis. Çap	0,016	2,01	1,139	3,563	0,261	0,011
LV Diast. Çap	0,055	2,02	0,984	4,159	0,481	0,055
İnt. Vent. Sept.	0,432	2,47	0,258	23,688	0,414	0,697
LV Arka Duv.	0,158	0,05	0,001	3,143	0,493	0,067
Aort	0,140	2,87	0,706	11,681	0,902	0,236
Sol Atriyum	0,202	1,76	0,738	4,210	0,563	0,218
Sağ Ventrikül	0,544	1,61	0,347	7,461	0,346	0,859

Tablo 47: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

6.2.4. Kardiyovasküler Nedenli Mortalite Sonlanım Noktasında Bulgular

Çalışmamıza dâhil olan 260 hastadan 218 hastanın hastane bilgi kayıt sistemlerinden ve/veya telefon ile iletişim kurularak kardiyovasküler nedenli mortalite bilgilerine ulaşıldı. 14 (%6,4) hastada erken dönem (<30 gün) ve 16 (%7,3) hastada geç dönem (> 30gün) toplamda 30 (%13,8) hastada kardiyovasküler nedenli mortalite tespit edildi. Hastaların demografik özelliklerini Chi-Square testi ile karşılaştırmasında diabetes mellitus (p<0,001), hipertansiyon (p=0,044), sigara kullanımı (p=0,004), aile öyküsü (p=0,044) açısından anlamlı fark saptanırken, hiperlipidemi için gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 48)

Değişken		KVS Ölüm		Toplam	p değeri
		Yok	Var		
Diabetes Mellitus	Yok	133	11	144	<0,001
		71,5%	32,1%	66,2%	
	Var	55	19	74	
		28,5%	67,9%	33,8%	
Hiperlipidemi	Yok	95	18	113	0,066
		49,2%	67,9%	51,7%	
	Var	93	12	105	
		50,8%	32,1%	48,3%	
Sigara kullanımı	İçmeyen	76	9	93	0,004
		38,5%	32,1%	42,5%	
	İçen	112	21	125	
		61,5%	67,9%	57,5%	
Ailede KAH	Yok	125	11	136	0,005
		67,0%	39,3%	63,3%	
	Var	63	19	82	
		33,0%	60,7%	36,7%	
Hipertansiyon	Yok	85	9	94	0,044
		45,3%	25,0%	42,5%	
	Var	103	21	124	
		54,7%	75,0%	57,5%	

Tablo 48: Demografik hasta karakteristiklerinin gruplar arası dağılımları. KAH=Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler nedenli mortalite izlenen hastaların diğer gruba göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yaşlı oldukları ($p=0,001$) ve semptom sürelerinin daha uzun olduğu ($p=0,046$) saptandı. Kapı-balon zamanı mortalite izlenen grupta daha uzun olmasına karşın istatistiksel fark saptanmadı ve kullanılan stent uzunluğunda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. (Tablo 49)

	KVS Ölüm Yok				KVS Ölüm Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
Yaş	188	58,7	11,3	58,0	30	67,5	12,7	69,0	0,001
Semptom Süresi	188	159,9	147,7	120,0	30	302,4	307,9	180,0	0,046
Kapı Balon Zamanı	188	62,0	34,5	52,5	30	68,5	28,6	60,0	0,141
Stent Uzun.	158	13,4	3,6	14,0	30	14,1	3,5	15,0	0,953

Tablo 49: Yaş, semptom süresi, kapı balon zamanı ve stent uzunluğunun ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.

Hastaların ilk başvuru anında bakılan serum kan şekeri ($p < 0,001$) ve kreatinin ($p < 0,001$) düzeyleri mortalite izlenen grupta daha yüksekti ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. Serum elektrolitlerinden sodyum, potasyum ve klor için gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 50)

	KVS Ölüm Yok				KVS Ölüm Var				p
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
Kan Şekeri	188	159,9	70,1	140,0	30	239,3	118,0	194,0	<0,001
Kreatinin	188	1,1	0,7	1,0	30	2,5	2,4	1,5	<0,001
Sodyum	188	139,2	3,3	139,0	30	139,2	4,5	138,0	0,461
Potasyum	188	4,2	0,6	4,1	30	4,3	0,7	4,3	0,543
Klor	188	105,1	5,0	105,0	30	103,5	6,1	104,0	0,295

Tablo 50: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri.

Mortalite grubunda tam kan sayımı parametrelerinde anlamlı istatistiksel fark olmak üzere beyaz küre, nötrofil, monosit ve RDW düzeyleri daha yüksek, hemoglobin, lenfosit, eozinofil ve MCHC düzeyleri daha düşük izlendi. Diğer tam kan sayımı parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. (Tablo 51)

	KVS Ölüm Yok				KVS Ölüm Var				
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	p
Beyaz Küre Sayısı	188	12,2	4,9	11,4	30	15,2	5,5	15,0	0,001
Nötrofil Sayısı	188	8,9	4,6	8,0	30	11,7	5,7	12,1	0,005
Lenfosit Sayısı	188	2,4	1,3	2,0	30	2,3	2,1	1,4	0,049
Monosit Sayısı	188	0,7	0,4	0,6	30	1,0	0,7	0,8	0,006
Eozinofil Sayısı	188	0,2	0,2	0,1	30	0,1	0,1	0,1	0,042
Bazofil Sayısı	188	0,2	1,3	0,0	30	0,0	0,1	0,0	0,198
RBC Sayısı	188	4,7	0,6	4,6	30	4,5	0,7	4,6	0,323
Hemoglobin	188	14,1	1,9	14,2	30	13,5	1,8	13,5	0,023
Hematokrit	188	40,9	5,6	41,3	30	39,7	5,8	39,1	0,097
MCV (fL)	188	88,1	6,0	88,9	30	88,8	7,0	88,5	0,784
MCH (pg/RBC)	188	30,7	5,1	30,9	30	30,1	2,2	29,6	0,178
MCHC (g/dL)	188	34,5	1,1	34,5	30	34,0	1,0	34,1	0,025
RDW	188	13,6	1,2	13,4	30	14,7	2,1	14,1	0,001
Trombosit	188	250,6	73,3	250,0	30	294,4	174,5	263,0	0,206
MPV (fL)	188	8,5	1,0	8,5	30	8,9	1,1	8,7	0,083

Tablo 51: Tam kan sayımı parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre

Hastaların PPKG sonrası ekokardiyografi ile değerlendirilen 146 hastanın 12'sinde mortalite tespit edilmiş olup, mortalite izlenen grupta anlamlı istatistiksel fark oluşturacak şekilde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük olduğu ($p<0,001$) ve sol ventrikül çaplarının daha geniş ($p<0,001$, $p=0,02$), sol atriyumun ($p=0,011$) daha dilate olduğu saptanmıştır. Diğer ekokardiyografik parametrelerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 52)

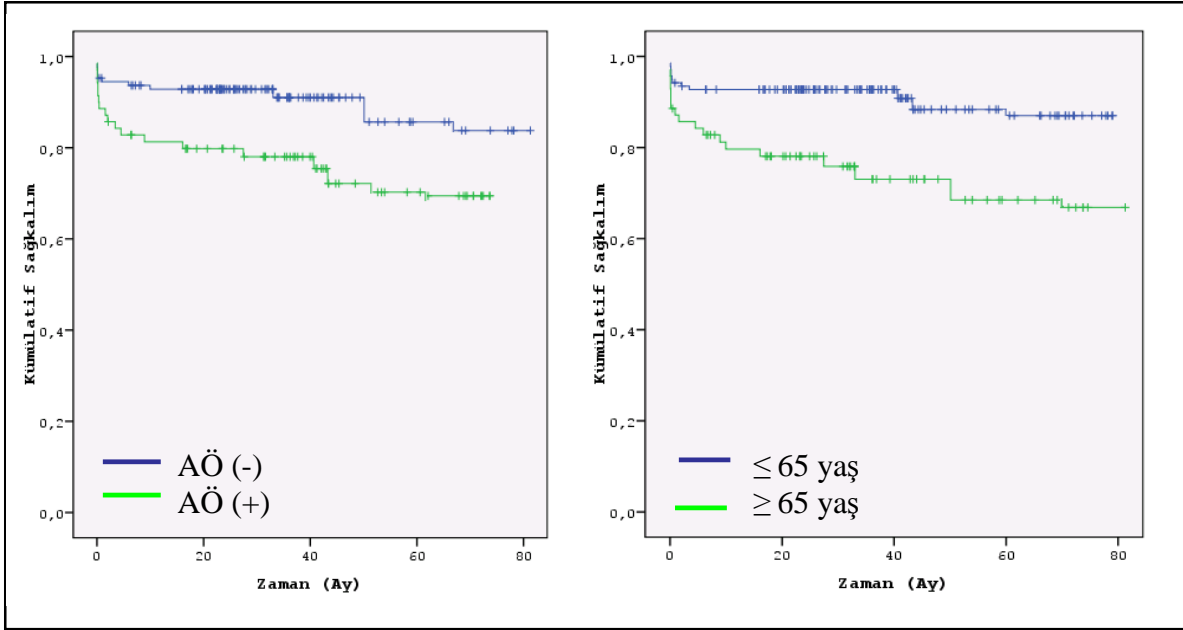
	KVS Ölüm Yok				KVS Ölüm Var				P
	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	
LV EF	134	49,6	9,6	50,0	12	35,0	6,1	34,0	<0,001
LV Sis. Çap	134	3,4	0,7	3,4	12	4,3	0,5	4,3	<0,001
LV Diast. Çap	134	4,9	0,6	4,8	12	5,3	0,6	5,3	0,020
İnt. Vent. Sept.	134	1,2	0,2	1,2	12	1,3	0,2	1,3	0,097
LV Arka Duv.	134	1,1	0,2	1,1	12	1,1	0,2	1,2	0,446
Aort	134	3,3	0,3	3,3	12	3,5	0,4	3,2	0,567
Sol Atriyum	134	3,9	0,5	3,8	12	4,3	0,5	4,3	0,011
Sağ Ventrikül	134	2,6	0,2	2,5	12	2,6	0,2	2,5	0,456

Tablo 52: İlk ve izlemde yapılan ekokardiyografi parametrelerinin ortalama, std. sapma ve ortanca değerleri ve gruplar arasındaki farkların t-testi ile saptanan anlamlılık dereceleri. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

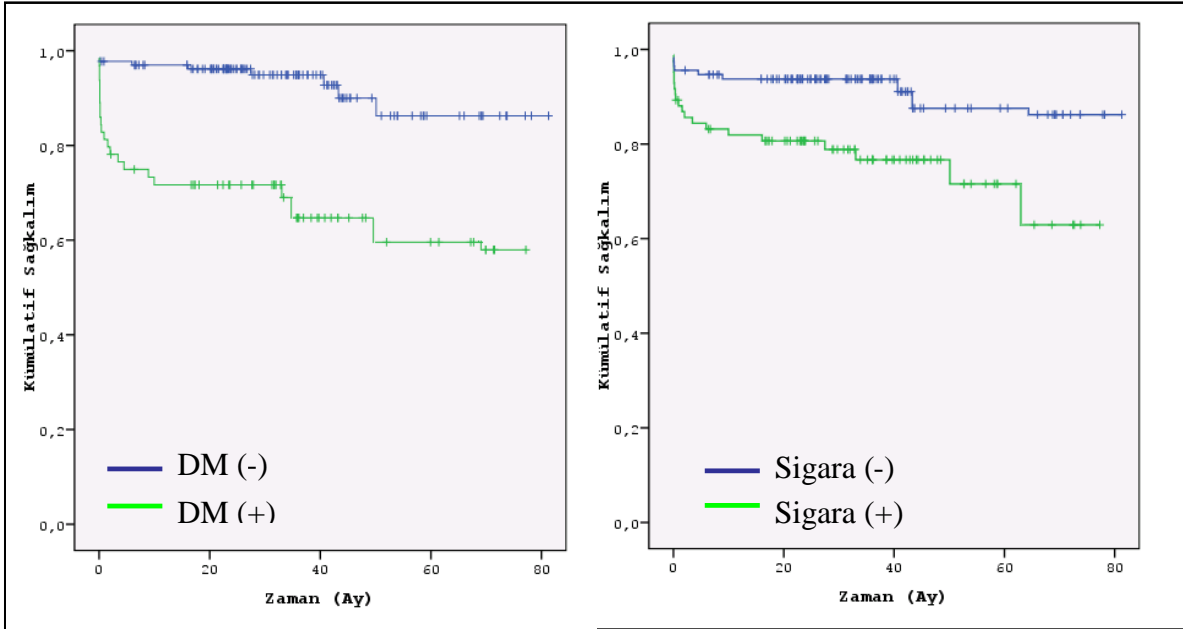
Hastalarının demografik özelliklerinin Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirmesinde cinisayet farklılığının mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Hastaların 65 yaşa göre gruplandırılmasında 65 yaş üstünde mortalite anlamlı derecede yüksek saptanmış olup bu grupta ortalama sağkalım süresi 55,8 ay olarak saptanmıştır. (Log Rank, p=0,001) Hipertansiyonun ve hiperlipideminin mortalite üzerine etkileri anlamlılık derecesine yaklaşmasında karşın anlamlı istatistiksel fark oluşturmamıştır. (Log Rank, p=0,088-Log Rank, p=0,052) Diabetes mellitus, sigara içimi ve ailede KAH varlığı mortalite ilişkili bulunmuş ve diyabetik olan grubun ortalama sağkalım süresi 51,2 ay (Log Rank, p<0,001), sigara içenlerde ortalama sağkalım 59,4 ay (Log Rank, p=0,005) ve ailesinde KAH olanlarda ise ortalama sağkalım süresi 56,7 ay (Log Rank, p=0,007) olarak tespit edilmiştir. Log Rank analizi verileri Tablo 53’de ve Kaplan-Meier eğrileri Grafik 15-18’de gösterilmiştir.

	Ortalama Sağkalım	Standart Hata	%95 CI		Test	p
Erkek (n:181)	64,21	1,92	60,46	67,97		
Kadın (n:37)	57,88	5,47	47,16	68,61	Test	p
Toplam	64,52	1,93	60,74	68,30	Log Rank	0,111
Yaş≤65 (n:146)	66,94	1,90	63,22	70,66		
Yaş>65 (n:72)	55,83	4,04	47,91	63,74	Test	p
Toplam	64,52	1,93	60,74	68,30	Log Rank	0,001
HT (-) (n:94)	71,67	2,35	67,06	76,28		
HT (+) (n:124)	66,14	2,97	60,31	71,97	Test	p
Toplam	69,08	2,16	69,84	73,32	Log Rank	0,088
HL (-) (n:113)	73,35	2,52	68,41	78,30		
HL (+) (n:105)	59,23	3,03	53,29	65,18	Test	p
Toplam	69,08	2,16	64,84	73,32	Log Rank	0,052
DM (-) (n:144)	68,94	2,18	64,67	73,20		
DM (+) (n:74)	51,22	4,23	42,93	59,50	Test	p
Toplam	64,29	2,06	60,25	68,32	Log Rank	<0,001
Sigara (-) (n:93)	73,90	2,42	69,16	76,65		
Sigara (+) (n:125)	59,43	3,56	52,4	66,4	Test	p
Toplam	69,08	2,16	64,84	73,32	Log Rank	0,005
AÖ(-) (n:136)	73,05	2,53	68,08	78,02		
AÖ (+) (n:82)	56,70	3,59	49,66	63,74	Test	p
Toplam	69,08	2,10	64,84	73,32	Log Rank	0,007

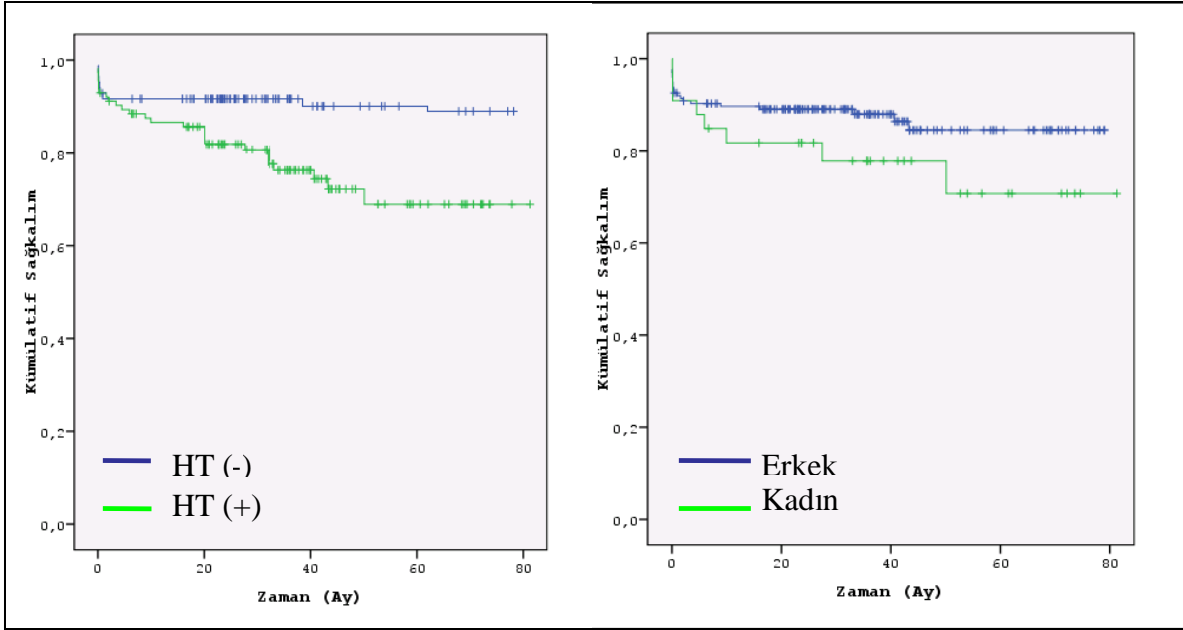
Tablo 53: Demografik verilerin ve 65 yaşa göre gruplamının Log Rank analizi sonuçları (süreler ay olarak belirtilmiştir)



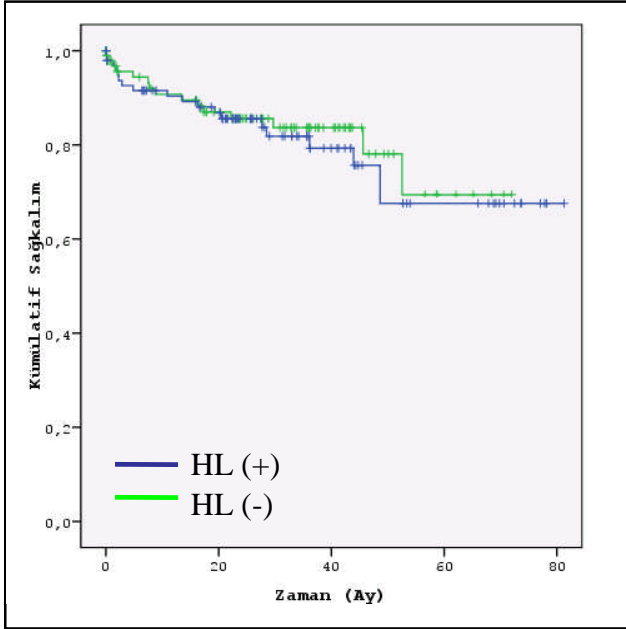
Grafik 15: Aile Öyküsü (Log Rank, P=0,007) ve 65 yaş gruplamasının (Log Rank, P=0,111) Kaplan-Meier grafikleri.



Grafik 16: Diabetes mellitus (Log Rank, P<0,001) ve sigara kullanımının (Log Rank, P=0,005) Kaplan-Meier grafikleri.



Grafik 17: Hipertansiyon (Log Rank, P=0,088) ve cinsiyetin (Log Rank, P=0,111) Kaplan-Meier grafikleri.



Grafik 18: Hiperlipideminin (Log Rank, P=0,052) Kaplan-Meier grafiği.

Değişkenlerimizin hasta grupları arasında Cox Regresyon analizi ile yapılan değerlendirmesinde yaş artışı genel hasta grubunda ve her iki cinsiyette mortalite ile ilişkili bulunmuş olup 65 yaş üstünde mortalite 3,16 kat artmaktadır. (p=0,002) Diabetes mellitus, sigara içimi ve ailede KAH varlığının mortaliteyi arttırdıkları saptanmıştır. Diabetes mellitus varlığında mortalite 4,93 kat (p<0,001), sigara içiminde 1,33 kat (p=0,007), ailede KAH varlığında 2,71 kat (p=0,01) artmaktadır. Diabetes mellitus için her iki cinsiyette de anlamlılık devam ederken, sigara ve ailede KAH varlığının mortalite üzerine istatistiksel anlamlı etkisi erkeklerde saptanmıştır. (Tablo 54)

	P	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Yaş	<0,001	1,060	1,027	1,095	0,011	0,026
65 yaş	0,002	3,169	1,526	6,584	0,160	0,079
DM	<0,001	4,939	2,233	10,925	0,020	0,001
Sigara	0,007	1,336	1,152	2,742	0,188	0,049
AÖ	0,010	2,713	1,267	5,812	0,981	0,004

Tablo 54: Demografik verilerin Cox Regresyon analizi (Kaplan-Meier' de anlamlı çıkan). DM= Diabetes Mellitus, AÖ= Aile öyküsü.

Semptom süresi, semptom süresinin 120–180–240 dk olarak gruplamasının Cox Regresyon analizi ile değerlendirilmesinde kardiyovasküler nedenli mortalite ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. Semptom süresinin her bir saatlik uzamasında mortalite anlamlı olarak artmaktadır. Yaş, semptom süresi ve semptom süresi 180–240 dk ayırımının her iki cinsiyette de anlamlılığı korunmuştur ancak semptom süresinin 120 dk ayırımının kadınlarda anlamlılığı devam etmiş, erkeklerde anlamlılığını yitirmiştir. Semptom süresinin 120 dk üzerinde uzaması 2,15 kat, 180 dk üzerinde uzaması 2,76 kat ve 240 dk üzerinde uzaması da 3,64 kat artmış mortalite riski oluşturmaktadırlar. Kapı-balon süresi ve kapı-balon süresinin 60–90 dk ayırımının mortalite ile ilişkisi saptanmamış olup, her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Stent uzunluğu tüm hasta grubunda mortalite ile ilişkisiz iken erkeklerde mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 55)

	P	HR	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Semptom Süresi	<0,001	1,003	1,002	1,004	0,008	<0,001
Semptom Süresi 60 dk	0,772	,891	,408	1,947	0,743	0,499
Semptom Süresi 120 dk	0,039	2,158	1,039	4,481	0,032	0,385
Semptom Süresi 180 dk	0,006	2,763	1,345	5,678	0,011	0,032
Semptom Süresi 240 dk	<0,001	3,647	1,766	7,533	0,014	0,008
Kapı Balon Süresi	0,390	1,004	0,994	1,015	0,568	0,491
Kapı Balon Süresi 60 dk	0,430	1,338	0,650	2,756	0,202	0,736
Kapı Balon Süresi 90 dk	0,933	1,039	0,425	2,543	0,857	0,978
Stent Uzunluğu	0,634	0,961	0,926	1,997	0,395	0,045

Tablo 55: Stent uzunluğu, semptom süresi ve kapı-balon sürelerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio.

Hastaların acil servis başvuru anında bakılan serum kan şekeri ($p<0,001$) ve kreatinin ($p<0,001$) düzeyleri tüm hastalarda ve her iki cinsiyette anlamlı istatistiksel fark yaratacak şekilde mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Serum kan şekeri düzeyinin diabetes mellitusa göre tekrarlanan Cox Regresyon analizinde, serum kan şekerinin mortalite ilişkisinin istatistiksel anlamlılığı devam etmiştir. ($p=0,001$ HR:1,006; Güven Aralığı(%95) 1,002–1,010) Serum elektrolitlerinde sodyum, potasyum ve klor için anlamlı mortalite birlikteliği gözlenmemiştir. (Tablo 56)

	P	Hazard Ratio	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Kan Şekeri	<0,001	1,008	1,005	1,011	0,042	<0,001
Kreatinin	<0,001	1,407	1,238	1,600	0,031	<0,001
Sodyum	0,640	1,018	0,943	1,099	0,674	0,563
Potasyum	0,234	1,387	0,810	2,377	0,364	0,230
Klor	0,058	0,935	0,872	1,002	0,531	0,085

Tablo 56: Serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinin Cox Regresyon analizi. HR: Hazard Ratio

Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizinde beyaz küre ($p=0,001$), nötrofil ($p=0,001$), monosit sayısı ($p<0,001$), MCHC ($p=0,041$), RDW ($p<0,001$) ve trombosit sayısındaki ($p=0,027$) artışların istatistiksel anlamlı düzeyde mortaliteyi arttırdığı izlendi. Beyaz küre ve nötrofil sayısı her iki cinsiyette anlamlılığını korudu. MCHC ve RDW cinsiyete göre tekrarlanan analizde erkeklerde mortalite birlikteliği devam ederken kadınlarda bu

birliktelik izlenmedi. MPV (p=0,02) için tüm grupta istatistiksel anlamlı fark görülmez iken erkek cinsiyette anlamlı mortalite ilişkisi saptandı. (Tablo 57)

	P	Hazard Ratio	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
Beyaz Küre Sayısı	0,001	1,08	1,033	1,138	0,035	0,001
Nötrofil Sayısı	0,001	1,09	1,037	1,150	0,031	0,002
Lenfosit Sayısı	0,820	0,97	0,735	1,276	0,059	0,459
Monosit Sayısı	<0,001	2,35	1,502	3,678	0,861	0,742
Eozinofil Sayısı	0,119	0,09	0,004	1,868	0,115	0,413
Bazofil Sayısı	0,439	0,09	0,000	43,167	0,400	0,584
RBC Sayısı	0,169	0,66	0,371	1,190	0,123	0,641
Hemoglobin	0,071	0,86	0,725	0,154	0,435	0,244
Hematokrit	0,146	0,95	0,896	1,016	0,352	0,539
MCV (fL)	0,447	1,02	0,962	1,093	0,225	0,539
MCH (pg/RBC)	0,432	0,95	0,838	1,078	0,156	0,223
MCHC (g/dL)	0,041	0,73	0,544	0,987	0,438	0,004
RDW	<0,001	1,33	1,151	1,543	0,900	<0,001
Trombosit	0,027	1,00	1,000	1,005	0,081	0,697
MPV (fL)	0,085	1,34	0,961	1,867	0,239	0,020

Tablo 57: Tam kan sayımı parametrelerinin Cox Regresyon analizi. HR= Hazard Ratio, BK= Beyaz Küre, RBC= Kırmızı Küre Sayısı, MCV= Mean Corpuscular Volume, MCH= Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW= Red Cell Distribution Width, MPV= Mean Platelet Volume, fL=femtolitre, pg=pikogram, µL= mikrolitre

Hastaların PPKG sonrası yapılan ekokardiyografi verilerinin Cox Regresyon analizinde sol ventrikül fonksiyonları ve kalp boşluk çapları gruplar arasında karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olmasının (p<0,001), sol ventrikül sistolik çap (p<0,001), sol ventrikül diastolik çap (p=0,05) ve sol atriyum çapının (p=0,031) yüksek olmasının mortalite ilişkili olduğu görülmüştür. Ekokardiyografi verileri cinsiyete göre tekrar analiz edildiğinde bu değişkenlerin her iki cinsiyette de mortalite ile ilişkili olduğu gözlemlendi. (Tablo 58)

	P	Hazard Ratio	Güven Aralığı (%95)		Kadın p	Erkek p
LV EF	<0,001	0,87	0,815	0,931	0,033	0,001
LV Sis. Çap	<0,001	3,26	1,796	5,914	0,008	0,003
LV Diast. Çap	0,05	2,22	1,002	4,910	0,046	0,038
İnt. Vent. Sept.	0,073	9,75	0,809	117,643	0,824	0,732
LV Arka Duv.	0,817	1,50	0,049	46,166	0,520	0,931
Aort	0,269	2,80	0,450	17,447	0,109	0,254
Sol Atriyum	0,031	2,67	1,096	6,596	0,045	0,020
Sağ Ventrikül	0,334	2,66	0,365	19,336	0,314	0,467

Tablo 58: İlk yapılan ekokardiyografi parametrelerinin Cox Regresyon analizi. LV= Sol Ventrikül, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu

7.TARTISMA

Çalışmamızda kardiyovasküler hastalıklar nedenli hastane yatışı, reinfarkt, kardiyovasküler nedenli mortalite ve birleşik son nokta olarak tümü istenmeyen kardiyovasküler olaylar olarak irdelendi. Artan yaşın ve STEMI'ye eşlik eden kronik hastalıkların (DM ve HT) istenmeyen kardiyovasküler olaylar üzerine etkisi saptandı. Semptom süresindeki uzamanın mortalite ve hastane yatışı için önemli bir risk faktörü olduğu görüldü. STEMI'de yapılan PPKG'lerde kapı-balon süresinin kısa olmasının istenmeyen kardiyovasküler olayları engelleyebileceği görüldü. Hastaların ilk başvuru anında bakılan ve yüksek saptanan kan şekeri, kreatinin ve beyaz küre düzeylerinin önemli birer risk faktörü oldukları bulundu. Metabolizma, böbrek fonksiyonları ve inflamatuvar göstergelerin klinik sonuçlar üzerine önemi görüldü. Sol ventrikül fonksiyonlarındaki azalma ve sol atriyum dilatasyonunun mortalite ve birleşik son nokta üzerine olumsuz etkileri saptandı. Aşağıda çalışmamızda değerlendirilen tüm değişkenlerin sonlanım noktaları arasındaki ilişkileri ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

7.1. Reperfüzyona Kadar Geçen Süresinin Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar ve Birleşik Son Nokta Arasındaki İlişki

STEMI tedavisinde özellikle son dekatta gerek medikal gerekse girişimsel tedavilerde önemli ilerlemeler olmuştur. Hastanın sağkalımı birçok faktöre bağlıdır. Hastanın göğüs ağrısının başlamasından itibaren hızlı bir şekilde en yakın sağlık kuruluşuna nakli ve tedaviye en kısa sürede başlanması STEMI'ye bağlı ölümleri büyük oranda azaltmaktadır. En önemlisi en kısa zamanda ve kalıcı olarak antegrad koroner kan akımının sağlanmasıdır.

Reperfüzyon tedavisine kadar geçen süreyi belirleyen en önemli unsurlardan biri hastanın iskemik yakınmalarının başlamasından sonra medikal temas kurmasına kadar geçen süredir. ACC/AHA STEMI kılavuzunda STEMI'li hastaların semptom başlangıcından ortalama iki saat sonrasında medikal temas kurdukları ve bu sürenin son dekatta sabit kaldığı belirtilmiştir.[59] 1999–2001 yılları arasında 14 ülkede yapılan Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) registry çalışmasının STEMI'li 3693 hastalık grubunda bu süre ortalama 4,7 saat, median 2,3 saat olarak saptanmış, hastaların sadece %41'lik kesimi ilk iki saat içinde hastaneye başvurmuşlardır.[168] Çalışmamızda bu süre ortalama 166,9 dk (2,7 sa) median 120 dk (2 sa) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %57,3'ü 2 saatin altında hastaneye başvurmuşlardır.

Hastaların semptom sürelerinin belirlemiş olduğumuz istenmeyen kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerine bakıldığında kardiyovasküler hastalıklar nedenli hastaneye yatışta, grupların semptom süreleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p=0,569$) Semptom sürelerinin birbirine yakın olmasına rağmen yapılan Cox Regresyon analizinde semptom süresindeki uzamanın hastane yatışı ile ilişkili olduğu görüldü. ($p<0,001$) Semptom süresinde belirli bir eşik değeri belirleyebilmek için semptom süresi bir ile dört saat arasında gruplandırıldı. Semptom süresinin ilk bir saati içinde başvuru ile hastane yatışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,878$). İkinci saatte ($p=0,033$), üçüncü saatte ($p=0,011$) ve dördüncü saatte ($p=0,001$), her bir saatlik süre artışında istatistiksel değeri artarak devam eden hastane yatışı ile anlamlı bir ilişki saptandı.

Reinfarkt grup analizinde grup içinde semptom sürelerinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p=0,941$) Yapılan Cox Regresyon analizinde de semptom süresinin reinfarkt ile ilişkisi saptanmadı. ($p=0,235$) Bir ve dört saat arasında yapılan semptom süre gruplamasında da grupların reinfarkt üzerine etkileri gözlenmemiştir.

İzlemde kardiyovasküler nedenli mortalite gelişen grupta semptom süresi istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun saptandı. ($p=0,046$) Cox Regresyon analizinde semptom süresindeki uzamanın STEMI sonrasında ilk 30 gün içindeki kısa ve 30 gün sonrasındaki uzun dönemlerin tamamında mortalite ile ilişkili olduğu gözlemlendi. ($p<0,001$) Kısa ve uzun dönemli mortalite ayrı ayrı analiz edildiğinde ise anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi. Semptom süresinin bir ile dört saatlik gruplamasında tüm dönemdeki mortalite ile ikinci saatte ($p=0,039$), üçüncü saatte ($p=0,006$) ve dördüncü saatte ($p<0,001$), yine her bir saatlik zaman artışında istatistiksel anlamlılığı artan mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bir saatin altındaki semptom süresi ile mortalite ile anlamlı istatistiksel ilişki gözlenmemiştir. ($p=0,772$) Semptom süresi ve 2–4 saatlik gruplamasının mortalite ile ilişkisi her iki cinsiyette de anlamlı bulundu. Erken (≤ 30 gün) dönem mortalitede semptom süresi ile mortalite arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır. ($p=0,639$)

Semptom süresi birleşik son nokta olan grupta semptom süresi daha uzun olmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. ($p=0,219$) Yapılan Cox Regresyon analizinde semptom süresi ile birleşik son nokta arasında anlamlılığı sınırda olan bir ilişki saptandı. ($p=0,056$) Semptom

süresinin 120 dk ve üzerindeki her bir saatlik artışın birleşik son nokta için istatistiksel anlamlılığı artacak şekilde ilişkili olduğu görüldü. Birleşik son nokta için semptom süresinin 120 dk üzerinde olması 1,39 kat, 180 dk üzerinde 1,42 ve 240 dk üzerinde 1,66 kat artan risk oluşturduğu saptandı.

Toplam iskemi süresi semptom süresi ve hastanede reperfüzyona kadar geçen sürenin toplamı olarak tanımlanır. Toplam iskemi süresinin %60-70'lik önemli kesimini hastane öncesindeki semptom süresi oluşturmaktadır.[169] Sürenin uzaması miyokardın iskemiye maruz kaldığı süreyi artırmakta ve dolayısıyla miyokard kaybı artarak kötü klinik sonuçlar oluşturmaktadır.[10] STEMİ tedavi kılavuzlarında ve yapılan çalışmalarda da iskemi süresi hedef alınarak, bu sürenin kısaltılması için birçok önerilerde bulunmaktadır.[59, 70, 169]

Bizim çalışmamızda iskemi süresinin önemli bir kısmını oluşturan semptom süresi istenmeyen kardiyovasküler klinik sonuçlarla ilişkili bulundu. Semptomunun ilk bir saati içinde hastaneye başvuran hastalar arasında kardiyovasküler nedeni hastane yatışı, reinfarkt, kardiyovasküler nedeni mortalite ve birleşik son nokta için fark saptanmadı. Bu sonuç toplam iskemi süresininin minimum olması ile ilişkili olduğu düşünüldü, keza hastalarımızın %61,9'una kapı-balon zamanı 60 dk ve altında olacak şekilde başarılı PPKG uygulanmıştır. Dolayısıyla maksimal miyokardiyal koruma sağlanmış ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar önlenmiştir. Semptom süresinin 120 dk ve üzerindeki her bir saatlik artış gerek kardiyovasküler nedeni hastaneye yatışta gerekse kardiyovasküler nedeni mortalitede ortalama 2-3 kat artan bir risk oluşturduğu saptandı. Erken dönemdeki gerçekleşen mortalite ile semptom sürelerinin anlamlı ilişki göstermemesi grup içindeki mortalite saptanan hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

ACC/AHA ve ESC'in STEMİ tedavisinde yayınlamış oldukları güncel tedavi kılavuzlarında reperfüzyon stratejilerinde gerek trombolitik gerekse PPKG tedavilerinde tedaviye başlama süresi vurgulanmaktadır. PPKG'nin kapı-balon zamanı < 90 dk olacak şekilde yapılması önerilmektedir.[59, 70] Gelişmiş ülkelerde dahi sürekli (7/24) PPKG yapabilir merkez oranı % 20-25' dir.[25] GRACE registry çalışmasının 1999-2006 yılları arasındaki STEMİ tanılı hastaların verilerinin değerlendirilmesinde %32-40 oranında hastanın reperfüzyon tedavisi almadığı, alanların belirgin bir kesiminde ise kılavuzların önerdiği zaman aralığında tedavinin uygulanmadığı belirtilmiştir. (kapı-iğne zamanı <30 dk %52, kapı-balon zamanı <90 dk

%42).[26] Kapı-balon zamanındaki her 30 dk'lık artış 1 yıllık mortalitede %8 rölatif risk artışına neden olmaktadır.[170] National Registry of Myocardial Infarction (n = 29,222; 1999–2002) NRMİ çalışmasında hastane içi mortalite kapı-balon zamanı ≤ 90 dk'da %3, 91–120 dk'da %4,2, 121–150 dk'da %5,7 ve > 150 dk da ise %7,4 olarak tespit edilmiştir.

DEÜTF Hastanesi Kardiyoloji Merkezi yaklaşık 3,7 milyon nüfusu olan bir bölgede sürekli (7/24) PPKG uygulanan ve yüksek kapasiteli (>400 elektif PCI/yıl, >36 PPKG/yıl, >11 PPKG operatör vaka/yıl) hizmet veren bir merkezdir. Bizim çalışmamızda kapı-balon süresi ortalama 62,7 dk, ortanca 60 dk olarak tespit edilmiştir. Hastaların % 61,9'una 60 dk altında PPKG uygulanmıştır. Bu süre birçok araştırmada tespit edilen sürenin altındadır.

Kapı balon süresi hastane yatışı (p=0,984), reinfarkt (p=0,548), mortalite (p=0,141) ve birleşik son nokta (p=0,337) olan ve olmayan gruplar arasında birbirine yakın sürelerde saptandı ve istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Yapılan Cox Regresyon analizinde kapı balon süresi 60 ve 90 dk olarak gruplandırıldı. Tüm kapı balon süresi, 60–90 dk gruplamada istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile anlamlı istatistiksel ilişkili saptanmadı. Cinsiyete göre düzeltilmiş Cox Regresyon analizinde de anlamlı bulunmadı. Erken (≤ 30 gün) ve geç (≥ 30 gün) mortalite üzerine de anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. (p=0,548, p=0,810)

Kapı-balon süresinin çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde istenmeyen kardiyovasküler sonuçlar ile ilişkisinin gösterilememesi, kliniğimizde uygulanan PPKG'larda kapı-balon süresinin %61,9'unun 60 dk altında, % 81,2'sinde ise 90 dk altında olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca hasta populasyonunun sayısının az olması da etkili olabilmektedir.

7.2. Demografik Özellikler İle Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar ve Birleşik Son Nokta Arasındaki İlişki

Yaşın ilerlemesi ile koroner arter hastalığının ve yandaş metabolik hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır.[41] İleri yaş STEMI'nin mortalitesini ve tedavi başarısını azaltan önemli bir faktördür ayrıca reperfüzyon stratejisini belirlemede önemli bir etkidir.[19, 70, 171, 172] 2005 yılında Amir Haklin ve arkadaşlarının the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) çalışması (n=2082) ile the Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (Stent-PAMI) çalışmasının (n= 900) verilerinin tekrar

incelemesi ile yaptıkları bir çalışmada 65 yaş üzerinde 4,5 katlık 1 yıllık mortalite artışı saptamışlardır.[173] Bernd Waldecker ve arkadaşlarının PPKG uygulanan 392 STEMİ hastasının 1 yıllık mortalite analizlerinde 75 yaş üzerinde 2,5 kat artış saptamışlardır.[174]

Bizim çalışmamızda kardiyovasküler nedenli mortalite izlenen grubun yaş ortalaması daha yüksek idi. ($p=0,001$) Yaş artışı ile yüksek mortalite ilişkisi tüm hasta grubunda ($p<0,001$) ve her iki cinsiyette ayrı ayrı anlamlı saptanmıştır (erkek $p=0,026$, kadın $p=0,011$). 65 yaş üzerinde kardiyovasküler nedenli mortalite 65 yaş altına göre anlamlı olarak daha fazladır. (Log Rank, $p=0,001$) 65 yaş üzerinde 1. yılda %79,3 sağkalım saptanırken bu oran 65 yaş altında %92,7 olmuş ve 4. yılda ise %67,7' ye %88,4 olarak saptandı. 65 yaş üzerinde kardiyovasküler nedenli mortalite 3,16 kat daha yüksek bulundu. ($p=0,002$) Bu bulgularımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda erken dönem mortalite üzerine yaşın etkisi izlenmedi. ($p=0,940$) 65 yaşa göre yapılan gruplamada da erken dönem mortalitede anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. (Log Rank, $p=0,501$) TIMI risk skorlamasında ve Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) çalışmalarının tümünün ($n=3252$) 2004 yılında Srinivas Addala ve arkadaşları tarafından yeniden analiz edilmesi ile oluşturulan PAMI risk skorlamasında ileri yaş ile mortalitenin artışı gösterilmiştir. 65 yaş üzerinde risk artışları vurgulanmış ve özellikle 75 yaş üzerinde olmanın gerek hastane içi gerekse 6 aylık mortalitenin en önemli bağımsız belirteçlerinden biri olduğu belirtilmiştir.[71, 175] Bu aşamada çalışmamızın erken dönem mortalite ile yaş ilişkisi literatür ile uyumsuz saptanmıştır.

Kardiyovasküler hastalık nedenli hastane yatışı olan ve olmayan grupların yaş ortalamaları birbirine yakın idi. ($p=0,623$) 65 yaş üzerinde olanların hastane yatışı 65 yaş altında olan gruba göre anlamlı derecede fazla idi. 1. yıl sonunda 65 yaş üzerinde %37,1 oranında hastane yatışı izlenirken 4. yıl sonunda ise bu oran %62,7 olarak saptandı. 65 yaş altı grupta ise 1. yıl sonunda %30,5 4. yıl sonunda ise %48,5 olarak saptandı ve ilerleyen yıllarda aradaki farkın giderek açıldığı gözlemlendi. (Log Rank, $p=0,045$) Yaşın Cox Regresyon analizinde kardiyovasküler nedenli hastane yatışı ile ilişkisi gözlenmedi ancak 65 yaş gruplamasında 65 yaş üzerinde olmanın hastane yatışını istatistiksel olarak anlamlı olarak arttırdığı gözlemlendi. ($p=0,041$) Hastalarımızın hastane yatış nedenlerinin %73,1'i kararsız anjina pectoris, STEMİ ve ST yükselmesiz Mİ

oluşturmaktaydı. Mevcut nedenler düşünüldüğünde çalışmamızda yaşın kardiyovasküler nedenli hastane yatışı ile ilişkisi literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Hastalarımızın %29,6 sında STEMİ ve ST yükselmez Mİ olmak üzere toplam 32 reinfarkt olgusu saptanmıştı. Reinfarkt geçiren ve geçirmeyen grupların yaş ortalamaları birbirine yakın saptandı. (p=0,266) Yapılan Cox Regresyon analizinde de yaş ile reinfarkt p değeri anlamlılığa yakın olmasına karşın ilişkisiz olduğu görüldü. (p=0,064 HR:1,028 Güven Aralığı;0,998–1,059) Yaşın cinsiyetler arasında da reinfarkt ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. 65 yaşa göre yapılan sağkalım analizinde de gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Log Rank, p=0,112)

Birleşik son nokta olan grubun yaş ortalaması daha yüksek idi ancak istatistiksel fark saptanmadı. (p=0,078) Cox Regresyon analizi ile yapılan risk değerlendirmesinde ise yaş artışının birleşik son nokta için önemli bir risk faktörü olduğu saptandı. (p=0,001) Çalışmamızda 65 yaş üzerinde birleşik son noktadaki istenmeyen kardiyovasküler olaylar daha sık gözlemlendi. Olaysız sağkalım 65 yaş üzerinde 1. yıl sonunda %44, 3. yıl sonunda %29 olarak izlendi. (Log Rank, p=0,003) Yaş artışı ile hastaların eş zamanlı kronik hastalıkları artmaktadır, daha fazla ve ciddi düzeyde koroner arter hastalığı gözlenmektedir. Tedavi uyumsuzluğu da yaşlı hastalarda tedavi başarısını azaltan önemli bir nedendir. Çalışmamızda istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile yaş artışı arasındaki ilişki anlamlı düzeyde saptanmış ve önemi vurgulanmıştır.

STEMİ de cinsiyetler arasında görülme sıklığı ve tedavi uygulamalarında bazı farklar mevcuttur. Acute myocardial infarction in Switzerland (AMIS) registry çalışmasında 20.290 hasta incelenmiş ve hasta grubunda erkek popülasyon daha fazla olmasına karşın reperfüzyon erkeklerde daha sık ve hızlı uygulandığı, bayanların ise daha az reperfüzyon tedavisi aldıkları, reperfüzyona kadar geçen sürenin daha uzun ve mortalitenin de daha fazla olduğu saptanmıştır.[176] Bayanlarda STEMİ' de başarılı reperfüzyon tedavisi uygulanmasına karşın istenmeyen kardiyak olaylar erkeklere göre daha sık olmaktadır.[177]

Çalışma popülasyonumuzun 46'sı kadın (%17,7), 214'ü erkek (%82,3) hastalardan oluşmaktaydı. Kardiyovasküler nedenli hastane yatış sıklığı bayanlarda daha sık saptandı. 1. yıl sonunda bayanlarda %45,7, erkeklerde ise %29,9 oranında, 4. yıl sonunda ise bayanlarda %81,1, erkeklerde %61,7 oranında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde

hastane yatışı saptandı. (Log Rank, $p=0,035$) Cox Regresyon analizinde de bayanların hastane yatış risklerinin daha yüksek olduğu ve bayanlarda 1,48 kat artmış risk gözlemlendi. ($p=0,041$)

Cinsiyet farklılıkları reinfarkt sonlanım noktasında saptanmadı. Her iki cinsiyette de olaysız sağ kalım süreleri birbirine yakın izlendi. 1. yıl sonunda erkeklerde %9,3, kadınlarda %6,4 oranında 4. yıl sonunda ise erkeklerde %24,4, kadınlarda %17,7 oranında reinfarkt saptandı. İstatistiksel olarak fark saptanmadı. (Log Rank, $p=0,394$)

Çalışmamızda kardiyovasküler mortalite kadın hastalarda daha fazla olma eğilimi saptandı ancak fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. Erkeklerde 1. yıl sonunda %89,6 ve 4. yıl sonunda %84,5'lik bir sağ kalım saptanırken bu dönemlerdeki mortalite oranları kadın hastalarda %81,1 ve %69,4 olarak saptanmıştır. (Log Rank, $p=0,111$) Erken dönemli (<30 gün) mortalite de cinsiyetler arasında anlamlı mortalite farkı izlenmedi. (Log Rank, $p=0,529$)

Birleşik son nokta için olaysız sağ kalım kadın hastalarda daha az saptandı ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. (Log Rank, $p=0,056$) Risk analizinde de cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,058$)

Mevcut bulgularlar cinsiyetler arasında istenmeyen kardiyovasküler olaylarda literatür bulgularına yakındır ancak mortalite ve reinfarkt kadın cinsiyette daha fazla olma eğilimi göstermesine karşın anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

Diabetes Mellitus KAH için en önemli risk faktörlerinden biridir ve KAH ile eşdeğer risk faktörü olarak kabul edilmektedir.[44] Diabetes Mellitus KAH riskini arttırmakla beraber diğer metabolik hastalıklarla eş zamanlı görülme sıklığı da artmaktadır.[50] Diyabetik hastaların daha kötü klinik karakteristiklere sahip oldukları bilinmektedir ayrıca diyabetik hastalarda daha uzun semptom süresi, daha uzun kapı-balon zamanı, çok damar hastalığı ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahiptirler. Kishore J. Harjai ve arkadaşlarının PAMI çalışma verilerinin DM'a göre analizinde hastane içi ve 6 aylık mortalite, reinfarkt ve iskemi nedenli hedef damar revaskülarizasyonu karşılaştırılmış ve diyabetik hastalarda mortalite daha yüksek saptanmış ancak reinfarkt ve hedef damar revaskülarizasyonunda anlamlı fark bulunmamıştır.[178] DM'un 6. ay mortalitede bağımsız risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Diyabetiklerde hastane içi mortalite de daha fazla görülmesine karşın temel karakteristikler ile beraber analiz edildiğinde hastane içi mortalite üzerine DM'un etkisi saptanmamıştır.[178] Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI) Registry çalışmasında 4,366 hasta verisi incelendiğinde

diyabetiklerde daha yüksek hastane içi mortalite izlenmesine karşın hastane içi mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmamıştır.[179] Bunun tersi olarak da Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) ve New York State Registry çalışmalarında DM hastane içi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.[145, 180]

Çalışmamızda 76 (%29,2) hastada Diabetes Mellitus mevcut idi. Kardiyovasküler nedenli hastane yatışı olan ve olmayan gruplar arasında DM sıklığı benzer olduğu görüldü. (p=0,247) DM hasta grupları arasında hastane yatış açısından olaysız sağkalım üzerine etkisiz saptandı. (Log Rank, p=0,265)

Reinfarkt grupları arasında da DM sıklığı benzer idi (p=0,847) ve reinfarkt için olaysız sağkalım üzerine etkisiz olduğu saptandı. (Log Rank, p=0,193)

Kardiyovasküler nedenli mortalite saptanan olgularda DM sıklığı daha fazla idi. (p<0,001) DM varlığı Kaplan-Meier sağkalım analizinde anlamlı derecede sağkalımı azalttığı saptandı. DM varlığında 1. yıl sonunda %20,7 4. yıl sonunda ise %32,3 oranında mortalite, DM olmayanlarda ise bu oranlar 1. yıl sonunda %7,3 4. yıl sonunda ise %11,6 olarak tespit edildi. (Log Rank, p<0,001) Cox Regresyon modelinde ise DM'un mortalitenin önemli bir belirteci olduğu ve 4,93 oranında mortalite riski oluşturduğu saptandı. (p<0,001) Erken dönem mortalite ile DM arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.(p=0,314)

Birleşik son noktada DM varlığının olaysız sağkalımı azalttığı (Log Rank, p=0,018) ve birleşik son nokta için 1,57 katlık artan bir risk oluşturduğu saptandı. (p=0,019)

DM için çalışmamızda elde edilen veriler mortalite için önemli derecede literatür ile uyum gösterdi. Diğer sonlanım noktalarımızda literatür ile uyumlu olacak şekilde ilişki tespit edilmedi ancak birleşik son noktada yine DM'un önemi saptandı. DM olan hastalardaki en önemli mortalite nedeni KAH'dır ve KAH nedenli ölenlerde de önemli oranda DM mevcuttur. DM'un birleşik son noktada üzerine olan etkisi mortalite ile olan ilişkisine bağlı olduğu düşünüldü.

Hipertansiyon (HT) KAH için önemli bir risk faktörüdür.[48] STEMİ sonrası istenmeyen kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk oluşturmaktadır. TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) çalışmasının 6676 hastasının 4-6 yıllık izlemi sonrasında değerlendirmede HT varlığının özellikle 65 yaş altında mortalite ve reinfarkt için önemli bir risk oluşturduğu gösterilmiştir.[181] Bu risk her iki cinsiyette ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak saptanmıştır.[181] Yine benzer sonuçlar İsveçli araştırmacı olan Herlitz J. ve arkadaşları

tarafından yapılan iki çalışmada da vurgulanmış, HT'un reinfarkt ve mortalite için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.[182, 183]

HT kardiyovasküler hastalıklar nedenli hastane yatışı bulunan grupta ($p=0,004$), reinfarkt grubunda ($p=0,015$) ve mortalite grubunda ($p=0,044$) istatistiksel anlamlı derecede daha fazla saptandı.

Hastane yatışı (Log Rank, $p=0,002$) ve reinfarkt (Log Rank, $p=0,02$) için olaysız sağkalım HT olan grupta istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Cox Regresyon modeli ile risk analizinde ise hastane yatışı için ($p<0,002$) ve reinfarkt için ($p=0,025$) HT varlığının önemli bir risk faktörü olduğu saptandı. Mevcut sonuç tüm hasta grubunun cinsiyete göre tekrarlanan analizde erkeklerde yine anlamlı çıkarken kadın hastalarda istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Kardiyovasküler nedenli mortalite için değerlendirmemizde ise mortalite olan grupta HT daha sık gözlenmesine karşın Kaplan-Meier sağkalım analizinde HT anlamlı istatistiksel fark oluşturmadı (Log Rank $p=0,088$) ve Cox Regresyon modeli ile risk analizinde ise literatürden farklı olarak mortalite için risk saptanmadı. ($p=0,096$)

HT sıklığı birleşik son nokta olan grupta belirgin daha yüksek idi. ($p<0,001$) HT varlığının olaysız sağkalımı istatistiksel anlamlı düzeyde azalttığı (Log Rank $p=0,001$) ve birleşik son nokta için 1,95 oranında risk oluşturduğu saptandı. ($p=0,001$) Mevcut bilgilerimiz dahilinde HT için çalışmamızda saptadığımız sonuçlarımız mortalite dışında literatür ile uyumludur. Mortalite için istatistiksel fark anlamlılık düzeyine yaklaşmış ancak anlamlılığa ulaşmamıştır. HT varlığının mortalite için önemli risk faktörü olarak tanımlayan çalışmalarda hasta sayısının bizim çalışmamıza göre daha fazla olması mevcut literatür uyumsuzluğunu açıklayabilir.

KAH için birinci derece akrabalarda KAH varlığı yüksek risk teşkil etmektedir. Özellikle genç yaşlarda başlayan koroner arter hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında risk daha da artmaktadır. [44] Sigaranın koroner arter hastalığını artırdığı takip eden yıllarda sigara içiminin bırakılmasının ateroskleroz gelişimini azalttığı hatta bırakanların bırakmayanlara göre ateroskleroz gelişimini 10 yıl geciktirdiği bilinmektedir.[45] Sigara kullanımının metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır. Sigara kardiyoprotektif HDL azalmasına, aterojenik lipid partiküllerinin artmasına neden olmaktadır. Kolesterol düzeyinin artmasının koroner arter hastalığı ile önemli bir ilişkisi vardır. Toplam kolesterolün 150 mg/dl üzerine çıkması mortaliteyi

artırmaktadır. LDL seviyeleri aterojeniktir ve yeni gelişen Mİ ile direkt ilişkilidir. NECP ve ATP III LDL kolesterolü birincil tedavi hedefi olarak göstermektedir.[44]

Kardiyovasküler hastalık nedenli hastane yatışı olan grupta Hiperlipidemi (HL) daha fazla ($p=0,003$), sigara kullanımı ($p=0,188$) ve aile öyküsü ($p=0,348$) benzer sıklıkta izlendi. Aile öyküsü (Log Rank, $p=0,120$) ve sigara kullanımı anlamlı düzeye yaklaşmasına rağmen olaysız sağkalımda etkisiz saptandı.(Log Rank, $p=0,054$) HL ise olaysız sağkalıma etkili saptandı (Log Rank, $p=0,006$) ve Cox Regresyon modelinde risk analizi yapıldığında hastane yatışı için önemli bir risk faktörü olduğu gözlemlendi. ($p=0,007$)

Reinfarkt olan grupta HL ($p=0,779$) ve sigara kullanımı ($p=0,753$) sıklığı benzer sıklıkta izlendi. Ailede KAH öyküsü varlığı reinfarkt grubunda daha fazla izlenmesine ve anlamlı değere yaklaşmasına karşın istatistiksel fark saptanmadı.($P=0,065$) Reinfarkt açısından aile öyküsü varlığında olaysız sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu (Log Rank, $p=0,024$), HL (Log Rank, $p=0,902$) ve sigara kullanımının (Log Rank, $p=0,711$) ise olaysız sağkalıma etkisiz oldukları saptandı. Cox Regresyon modelinde ile risk analizinde aile öyküsünün reinfarkt için önemli bir risk faktörü olduğu saptandı. ($p=0,028$)

Kardiyovasküler mortalite saptanan grupta HL için anlamlı istatistiksel fark izlenmezken ($p=0,066$), sigara kullanımı ($p=0,004$) ve aile öyküsü ($p=0,005$) istatistiksel anlamlı derecede daha fazla izlendi. Kaplan-Meier sağkalım analizinde HL mortalite için anlamlı saptanmazken (Log Rank, $p=0,052$), sigara kullanımı (Log Rank, $p=0,005$) ve aile öyküsü olanlarda (Log Rank, $p=0,007$) mortalite istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla izlendi. Cox Regresyon modelinde risk analizinde ise sigara kullanımının ($p=0,007$) ve aile öyküsünün ($p=0,01$) önemli birer mortalite göstergeleri oldukları saptandı. Erkek hastalarda sigara ve aile öyküsü risk faktörü olarak saptanırken kadınlarda istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. ($p=0,188$, $p=0,981$)

Birleşik son nokta olan ve olmayan gruplar arasında HL için anlamlı istatistiksel fark izlenmezken ($p=0,058$), sigara kullanımı ($p=0,007$) ve aile öyküsü ($p=0,007$) birleşik son nokta olan grupta istatistiksel anlamlı derecede daha fazla izlendi. Kaplan-Meier sağkalım analizinde HL olaysız sağkalımda anlamlı saptanmazken (Log Rank, $p=0,059$), sigara kullanımı (Log Rank, $p=0,004$) ve aile öyküsü olanlarda (Log Rank, $p=0,019$) olaysız sağkalım istatistiksel

anlamli düzeyde daha düşük izlendi. Cox Regresyon analizinde sigara kullaniminin ($p=0,004$) ve aile öyküsünün ($p=0,02$) birlesik son nokta için önemli birer risk faktörü oldukları saptandı.

Sigara ve ailede birinci derece akrabalarda KAH varlığının önemli birer risk faktörü oldukları literatür ile benzer şekilde saptanmıştır. HL'nin KAH fizyopatolojisindeki ve istenmeyen kardiyak olaylar üzerine önemi bilinmektedir. Çalışmamızda HL'nin sonlanım noktalarımız üzerine etkisinin anlamlılığı ulaşamaması hasta sayımız ve olay sıklığı ile ilgili olduğu düşünöldü.

7.3. Biyokimyasal ve Tam Kan Sayımı Parametreleri İle Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar ve Birleşik Son Nokta Arasındaki İlişki

Bozulmuş böbrek fonksiyonlarının KAH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. STEMI'de uygulanan reperfüzyon tedavi sıklığını ve başarısını etkilemekte ve kısa-uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olaylara neden olmaktadır.[184, 185] Junichi Yamaguchi ve arkadaşları tarafından Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction (HJAMI) Registry çalışmasının başarılı PPKG uygulanan grubuna ($n=1359$) yapılan analizde hastaların ilk başvuru anındaki serum kreatinin düzeyleri değerlendirilmiştir. Ortalama 39 aylık bir izlem yapılmış ve sonuç olarak başvuru anındaki yüksek serum kreatinin düzeyinin uzun dönem kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. [186] ZHANG Qi ve arkadaşları tarafından ilaç kaplı stent uygulanan 619 STEMI'li hastanın başvuru anındaki serum kreatinin düzeyleri incelenmiş ve 30 günlük izlemde ölüm, ölümcül olmayan reinfarktüs ve hedef damar revaskülarizasyonu serum kreatinini $\geq 115 \mu\text{mol/L}$ olanlarda yüksek saptanmıştır.[187]

Diabetes Mellitus önceki bölümlerde tartışıldığı üzere KAH için ve sonrasındaki takip dönemlerinde mortalite ve diğer istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. DM'dan bağımsız olarak ve diyabetik olmayanlardaki serum kan şekeri düzeyi de istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olabilmektedir. Jorik R Timmer ve arkadaşlarının Zwolle çalışmasındaki diyabetik olmayan hasta ($n=356$) verilerini tekrar incelemelerinde başvuru anındaki yüksek kan şekeri düzeyinin artmış infarkt boyutu ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.[188] Yine başka bir araştırmada, diyabetik olmayan PPKG uygulanan STEMI'li hastada ($n=188$) serum kan şekeri düzeyinin ölüm, akut kalp yetmezliği, reinfarkt, kararsız anjina

pektoris ve indüklenabilir iskemi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.[189] Japonya’da yapılan bir çalışmada da (n=1253) PPKG uygulanan STEMI’li hastalarda akut hipergliseminin (>198 mg/dl) hem diyabetilerde hemde diyabetik olmayanlarda hastane içi mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada DM hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmamıştır.[190]

Serum sodyum, potasyum ve klor düzeylerinin STEMI’de başarılı reperfüzyon tedavisi uygulanması sonrası istenmeyen kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerini gösteren net bir araştırma bulunamamıştır. Literatürde STEMI ek tedavisinde glukoz-insülin-potasyum infüzyonu ile ilgili araştırmalar mevcuttur ancak tedavi başarısını artıran yada mortaliteyi azaltan net bir sonuç elde edilememiştir.

Koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromların fizyopatogenezinde inflamasyon önemli bir role sahiptir. Dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin (lökosit) özellikle nötrofil alt grup hücrenin değerlendirilmesi inflamatuvar durum hakkında önemli bilgi veren değerlendirmesi kolay ve ucuz olan bir yöntemdir. Lökositozun kararlı ve kararsız koroner sendromlarda istenmeyen kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[191, 192] CADILLAC çalışmasında 1268 PPKG uygulanan STEMI’li hastanın değerlendirilmesinde bazal lökositozun artmış 1 yıllık mortalite ve miyokardiyal nekroz büyüklüğünü gösteren bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.[32] PPKG uygulanan 623 STEMI’li hasta ile yapılan bir çalışmada ölüm, inme, kalp yetmezliği, ölümcül olmayan reinfark ve anjina pektoris nedenli hastane yatışı istenmeyen kardiyovasküler olaylar olarak belirlenmiş ve nötrofil düzeyinin prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada serum lenfosit ve monosit düzeylerinin koroner ateroskleroz ciddiyetini gösterdikleri saptanmıştır.[193]

1932’de Wintrobe kırmızı kan hücre sayısı (RBC), hemoglobin (Hb) konsantrasyonu ve hematokrit (Hct) verilerini kullanarak kırmızı kan hücrelerinin boyut ve hemoglobin içeriğini hesaplayan formüller geliştirdi.[194] Mevcut bu formüller hemoglobin miktarına ek olarak kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobin konsantrasyonu ve anemi türü hakkında bilgi vermektedir.

Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) — dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin ortalama hacmi (femtolitre, fL) $MCV (fL) = 10 \times Hct(\%) \div RBC (milyon/\mu L)$

Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH) —dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin ortalama hemoglobin içeriği (pikogram) $MCH (pg/RBC) = Hb (g/dL) \times 10 \div RBC (milyon/\mu L)$

Ortalama Eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) — 100 mL kırmızı kan hücresi içerisindeki hemoglobin konsantrasyonudur. $MCHC (g/dL) = Hb (g/dL) \times 100 \div Hct (\%) (gr/100 mL RBC)$

Miyokard perfüzyonunun sağlanması ve idamesinde kırmızı kan hücresi ve hemoglobin miktarı önem taşımaktadır. AMİ’de bozulmuş olan koroner kan akımına aneminin eşlik etmesi prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Anemiye sıklıkla eşlik eden böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar da düşünüldüğünde aneminin önemi artmaktadır. AMİ’ne anemi sıklıkla eşlik etmektedir. Bu oran çalışmalarda belirlenen anemi düzeyine bağlı olarak %6,4–43 arasında değişmektedir. Hemoglobin değerinin 14–15 g/dl altında olması oksijen sunumunun azalması, 17 g/dl üzerindeki değerler ise artmış kan viskozitesi nedeni ile artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir.[141] Yapılan birçok çalışmada aneminin AMİ sonrası 30 günlük–1 yıllık mortalite, kalp yetmezliği, reinfakt ve diğer istenmeyen kardiyak olaylar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[195-197] STEMI’de başvuru sırasındaki hemoglobin seviyesi major kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir risk faktörüdür.[141]

Kırmızı kan hücre dağılım hacmi (RDW) dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin hacim dağılım farklılığını belirten sayısal bir değerdir. RDW’nin kalp yetmezliğinde, koroner girişim yapılan hastalarda kötü prognoz belirteci olduğu ve AMİ’de troponin ile birlikte kullanımında tanıya yardımcı olduğu belirtilmektedir.[198, 199] Başarılı PPKG uygulanan STEMI’li hastaların prognozuna yönelik yapılmış net bir çalışma yoktur.

Akut koroner sendromların fizyopatolojisinde trombositlerin önemli bilinmektedir. Trombositler trombüs oluşumunun ana elemanı olmasının yanında STEMI’de yapılan tedavilerin ana hedefini oluşturmaktadır. STEMI’de PPKG uygulaması sonrası işlem başarısı ve işlem sonrası prognozu belirlemede önemli bir etkidir. CADILLAC çalışmasının tam kan sayımı verileri incelenerek yapılan bir çalışmada (n=2021) başvuru sırasındaki trombosit sayısının PPKG sonrası 1. yıl mortalite ve reinfakt için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.[38] TIMI (n=10.793) çalışma verilerinin Hung Q. Ly ve arkadaşları tarafından yapılan analizinde

STEMİ ile başvuru anındaki trombosit yüksekliği 30. gün ölüm, Mİ ve kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur. Erken dönem kötü klinik sonuçlar için trombosit yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.[200]

Ortalama trombosit hacmi (MPV-fL) dolaşımdaki trombosit hacimlerinin geometrik ortalaması ile elde edilen bir değerdir. Trombositlerin fonksiyon ve sayısı hakkında bilgi verebilmektedir. MPV ile AKS arasındaki bağlantı hakkında birçok araştırma yapılmıştır. 16 çalışmanın (n=2809) yapılan bir meta-analizinde MPV'nin Mİ, Mİ sonrası mortalite ve restenoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[201] Zenon Huczek ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada STEMİ ile başvuran ve PPKG uygulanan hastalarda (n=398) MPV yüksekliğinin bozulmuş koroner arter akımı ve artmış 6 aylık mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[39]

Çalışmamızda hastaların acil serviste ilk başvuru anında venöz yoldan randomize olarak alınarak incelenen biyokimyasal parametrelerden serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitlerinden sodyum, potasyum, klor ve yine acil servis başvuru anında alınan tam kan sayımı tüm parametre olarak değerlendirmeye alındı. Bu parametrelerin istatistiksel sonuçları Tablo 12 ve 13 de belirtilmiştir.

Kardiyovasküler nedenli hastane yatışında incelediğimiz serum kan şekeri ve kreatinin değer ortalamaları hastane yatışı olan grupta daha yüksek olmasında karşın gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında serum elektrolitleri için de anlamlı fark izlenmedi.

Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde ise cinsiyetler arasında anlamlı fark olmaksızın tüm hasta grubunda serum kan şekeri ($p<0,001$) ve kreatinin düzeyi ($p<0,001$) hastane yatışı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde risk oluşturdukları saptandı. Serum elektrolitleri ile hastane yatış riski arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Tam kan sayımında gruplar arasında sadece mean corpuscular volum (MCV) hastane yatışı olan grupta daha düşük izlendi. ($p=0,045$) Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Cox regresyon modelinde yapılan risk analizinde ise özellikle kadın hastalarda belirgin olmak üzere beyaz küre sayısı hastane yatışı için risk oluşturdukları saptandı. ($p=0,002$) Nötrofil sayısı da beyaz küre ile benzer şekilde tüm grupta hastane yatışı açısından risk oluşturduğu izlendi. ($p=0,001$) Kırmızı küre sayısı ($p=0,053$) ve hemoglobinde ($p=0,069$) ise hastane yatış

riski için eğilim saptandı ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Red Cell Distribution Width (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) artışı istatistiksel anlamlı düzeyde hastane yatış riski oluşturdukları saptandı. (RDW için $p < 0,001$ - MPV için $p = 0,037$)

Reinfarkt için değerlendirmemizde reinfarkt olan grupta serum kan şekeri ve kreatinin düzeyleri daha yüksek olmasına karşın serum elektrolit değerleri ile birlikte gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Cox regresyon modelinde yapılan risk analizinde sadece kadınlarda serum kan şekeri artışının reinfarkt riski oluşturduğu saptandı. ($p = 0,004$) Tüm grupta serum kan şekeri, kreatinin ve serum elektrolitleri için hastane yatışı ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

Tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre ($p = 0,072$) ve nötrofil sayısı ($p = 0,098$) reinfarkt izlenen grupta istatistiksel anlamlılığa yaklaşan şekilde daha yüksek değerlerde saptandı ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Diğer tam kan sayımı parametrelerinde de gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde ise sadece kırmızı küre sayısının artması tüm grupta reinfarkt ile ilişkili risk artışı saptanmıştır. ($p = 0,044$) Diğer tam kan sayımı parametrelerinde reinfarkt için risk artış ilişkisi saptanmamıştır.

Kardiyovasküler nedenli mortalitede saptanan grupta serum kan şekeri ($p < 0,001$) ve kreatinin ($p < 0,001$) düzeyleri mortalite olmayan gruba göre belirgin ve istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandı. Serum elektrolitleri için gruplar arasında fark izlenmedi.

Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde her iki cinsiyette ve genel tüm grupta serum kan şekeri ($p < 0,001$) ve kreatinin ($p < 0,001$) düzeyleri kardiyovasküler nedenli mortalite için önemli birer risk faktörü oldukları saptandı. Erken dönem mortalite için tekrarlanan risk analizinde de kan şekeri ($p = 0,009$) ve kreatinin ($p = 0,038$) yüksekliğinin erken dönem mortalite içinde risk faktörü olduğu belirlendi. Geleneksel risk faktörleri (cinsiyet, DM, HT, HL, Sigara, Aile öyküsü) ile yapılan çok değişkenli Cox Regresyon analizinde kan şekeri ($p = 0,008$) ve kreatinin ($p < 0,001$) yüksekliğini mortalite için bağımsız birer risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre ($p = 0,001$), nötrofil ($p = 0,005$), monosit ($p = 0,006$) ve RDW ($p = 0,001$) düzeyleri mortalite grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, lenfosit ($p = 0,049$), eozinofil ($p = 0,042$), hemoglobin ve MCHC ($p = 0,025$) düzeyleri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Cox Regresyon modelinde risk analizinde beyaz küre ($p=0,001$), nötrofil ($p=0,001$) ve monosit ($p<0,001$) yüksekliği mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. Beyaz küre ve nötrofil miktarının artması her iki cinsiyette de anlamlılığını korurken monosit düzeyi için cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Hemoglobin düzeyi mortalite grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptanmıştı ancak mevcut hemoglobin düzeyindeki düşme regresyon modelinde anlamlılık düzeyine yaklaşmasına karşın mortalite ile ilişkili saptanmadı. ($p=0,071$) Kırmızı küre hemoglobin konsantrasyonunu belirten MCHC mortalite grubunda daha düşük saptanmıştı ve hemoglobin konsantrasyonunun düşmesi mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. ($p=0,041$) Eozinofil düzeyi de mortalite grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmıştı ancak hastanın eozinofil düzeyi ile mortalite arasında anlamlı istatistiksel risk ilişkisi gözlenmedi. Trombosit ve ortalama trombosit hacim (MPV) miktarları mortalite izlenen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştı ancak yapılan risk analizinde trombosit ($p=0,027$) düzeyindeki artışın mortalite ile ilişkili olduğu, erkek hastalarda da MPV artışının mortalite ile ilişkili olduğu saptandı ($p=0,02$). Bayan hastalarda ise MPV-mortalite ilişkisi saptanmadı. ($p=0,239$) RDW düzeyinde artışının da özellikle erkek hastalarda ve tüm hasta grubunda mortalite riskini arttırdığı saptandı. ($p<0,001$)

Birleşik son noktaya sahip olan grupta serum kreatinin düzeyi anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,003$) ancak kan şekeri düzeyleri arasında fark yoktu. ($p=0,247$) Tam kan sayımı parametrelerinden ise MPV daha yüksek saptandı. ($p=0,019$) Cox Regresyon analizindeki değerlendirmede serum kan şekeri ve kreatinin düzeylerindeki artışın birleşik son nokta için anlamlı risk oluşturdukları saptandı. ($p=0,002$ ve $p=0,014$) Beyaz küre ve MPV düzeylerindeki artışların, hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki azalmanın birleşik son noktada istatistiksel anlamlı düzeyde risk oluşturdukları bulundu. (sırasıyla $p=0,049$, $p=0,009$, $p=0,014$, $p=0,04$)

Çalışmamızda incelediğimiz serum kan şekeri ve kreatinin düzeyleri gerek erken dönem gerekse geç dönem mortalitede önemli bağımsız risk faktörleri olduğu ayrıca kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hastane yatışları için risk oluşturdukları saptanmıştır. Bu sonuç STEMI'de metabolizmanın ve renal sistemin kardiyovasküler sistem üzerine net etkilerini göstermektedir. Serum elektrolitlerinden sodyum, potasyum ve klor düzeylerinin STEMI'de prognozu göstermesine yönelik literatürde yapılmış belirgin bir çalışma yoktur. Araştırmamız serum

elektrolitleri ile istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki saptamamıştır ancak bu konuda yapılmış ilk araştırma sayılabilir.

Tam kan sayımı ucuz, ulaşılması kolay ve hızlı yapılan bir tetkiktir. Çalışmamızda göstermiştir ki tam kan sayımı değerlendirmesinde beyaz küre, nötrofil, hemoglobin, kırmızı küre sayısı, RDW, trombosit sayısı ve trombosit hacmi istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile ilişkili saptanmıştır. Bu sonuç STEMI fizyopatolojisindeki inflamasyon, trombosit fonksiyonları ve miyokardın iskemiden korunmasında hemoglobin miktarının önemini vurgulamaktadır. Mevcut bulgularımız literatür ile uyumludur.

7.4. Ekokardiyografi Bulguları İle Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar ve Birleşik Son Nokta Arasındaki İlişki

Ekokardiyografi AMİ tanısında ve sonrasında prognostik değerlendirmede kullanılan düşük maliyetli, güvenilir, tekrarlanabilen, yatak başında yapılabilen bir tetkiktir. Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonu, infarkt boyutu, iskemi durumu, miyokardın viabilitesi, diğer kalp boşlukları ve kapak fonksiyonları etkin ve güvenilir şekilde değerlendirilebilir.

ACC/AHA STEMI kılavuzu MI sonrası tüm hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının hasta taburcu olmadan değerlendirilmesini sınıf 1 endikasyonla önermektedir. AMİ sonrası koroner girişim planlanası açısından hastanın taburcu olması öncesi ya da taburculuktan hemen sonra stres ekokardiyografi yapılmasını yine sınıf 1 endikasyonla önermektedir.[59]

AMİ sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması kısa ve uzun dönemde en önemli kötü prognoz belirteçlerinden biridir.[59, 202-204] Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu reperfüzyon tedavisinin başarısı ve miyokardiyal nekrozun büyüklüğü ile ilişkilidir.

Sol atriyum hacmi AMİ sonrası sol ventrikül bozulmuş dolum dinamiklerinden etkilenerek artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda artmış sol atriyum hacminin STEMI sonrası uzun dönem kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.[205, 206] Sol ventrikül hipertrofisi AMİ sonrasında, özellikle 70 yaş üstü hastalarda kalp yetmezliği ve artmış mortalite ile birlikte dir.[207] Bir başka çalışmada erken ve uzun dönem bağımsız bir mortalite göstergesi olduğu saptanmıştır. [208] Sol ventrikül hipertrofisinin PPKG ile tedavi edilen STEMI'de prognozu nasıl etkilediğini gösteren

net bir çalışma yoktur. STEMI sonrası sağ ventrikül fonksiyonu da kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.[59]

Çalışma hastalarımızın PPKG yapılması sonrasında hastane yatışları sırasında yapılan 163 ve izlemde yapılan 137 ekokardiyografi kaydına ulaşıldı. Ekokardiyografi verilerinin frekans bilgileri tablo 14–15’ de belirtilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hastane yatışı için yapılan değerlendirmede, hastane yatışı olan grupta hastane izleminde yapılan ekokardiyografilerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları daha düşük, sol ventrikül ve sol atriyumları daha dilate ve sol ventrikül daha hipertrofik izlenmesine karşın aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. (Tablo 20) İzlemde yapılan ekokardiyografilerde ise hastane yatışı olan hasta grubunun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Hastane yatış nedenlerine baktığımızda en sık nedenin AKS’lar olması nedeni ile tekrarlayan iskemi kayıplarının sol ventrikül EF’sinin düşmesine katkısı olduğu düşünülmüştür.

Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde ise sol ventrikül EF’sinde azalma ($p<0,001$) ile sol ventrikül sistolik çapındaki artışın ($p<0,001$) hastane yatış riskini artırdığı saptanmıştır. Her iki cinsiyet arasında fark izlenmemiştir. İnterventriküler septum kalınlığının artışı özellikle kadın hastalarda olmak üzere tüm grupta ($p<0,016$) ve yine sol atriyal genişleme hastane yatış riski ile istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi. ($p=0,044$)

Reinfarkt için yapılan değerlendirmede reinfarkt geçiren grubun sol ventrikül EF’lerinin daha düşük ($p=0,103$) ve sol ventriküllerinin dilate olduğu görüldü ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Diğer verilerde ise fark izlenmedi.

İzlemde yapılan ekokardiyografilerde ise reinfarkt geçiren grubun izlemde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının istatistiksel anlamlı düzeyde düştüğü saptandı. ($p=0,008$) Sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları reinfarkt grubunda anlamlı düzeye yaklaşan düzeyde geniş saptanmasına karşın yine istatistiksel fark izlenmedi. (LVs $p=0,063$, LVd $p=0,091$) Sol atriyal çaplar da istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmayacak şekilde geniş izlendi.

Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon fraksiyonunda azalmanın reinfarkt geçirme için risk faktörü olduğu saptandı. ($p=0,041$) Mevcut

risk durumu kadınlarda saptanmazken ($p=0,437$) erkek hastalarda anlamlılığı devam etti. ($p=0,036$) Diğer ekokardiyografi bulguları ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Kardiyovasküler nedenli mortalite için yapılan değerlendirmede mortalite saptanan sadece 12 hastanın ekokardiyografi sonuçları elde edildi, 18 hastanın ekokardiyografi verilerine ulaşılamadı. Mevcut hasta sayısı ile yapılan değerlendirilmelerde mortalite saptanan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının daha düşük ($p<0,001$), sol ventrikül sistolik ($p<0,001$) ve diastolik çaplarının ($p=0,02$) ve sol atriyum boyutunun daha geniş ($p=0,011$) oldukları istatistiksel anlamlı düzeyde saptandı.

Cox Regresyon modelinde mortalite riski analizinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması ($p<0,001$), sol ventrikül sistolik ($p<0,001$) ve diastolik çaplarının ($p=0,05$) ve sol atriyum boyutunun geniş ($p=0,031$) olması istatistiksel anlamlı düzeyde mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalma erken dönem mortalitede anlamlı düzeyde ilişkili saptandı. ($p=0,038$) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun mortalite üzerine etkisi Cox Regresyon modeline geleneksel risk faktörlerinin dâhil edilmesi sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun bağımsız bir mortalite göstergesi olduğu saptandı. ($p<0,001$)

Birleşik son noktaya sahip grupta sol atriyum istatistiksel anlamlı düzeyde daha geniş ($p=0,008$) saptanmış olup Cox Regresyon analizinde önemli bir risk faktörü olduğu bulundu. ($p=0,042$) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diğer kalp boşluklarının birleşik son noktaya etkisi izlenmedi.

Çalışmamızda 2D-Ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmenin gerek erken dönem gerekse uzun dönem istenmeyen olayları öngörmeye önemli bir yol olduğu saptanmıştır. Burada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun, sol ventrikül çaplarının ve sol atriyum boyutlarının önemli kötü prognoz göstergeleri olduğu saptanmıştır. Mevcut bulgularımız literatürden farklı olarak sol atriyum hacim değerlendirilmesinden daha basit bir yöntem olarak sadece sol atriyal çapın ölçülmesinin de önemli prognostik değer taşıdığını göstermiştir.

7.5. Diğer Bulgular

Günümüzde yapılan perkutan koroner girişimlerin %90'dan fazlasında koroner stentler kullanılmaktadır. Stent kullanımı ile işlem sırasında oluşabilecek recoil ve koroner disseksiyon ya da koroner rüptür gibi komplikasyonlar tedavi edilebilmekte dolayısıyla acil cerrahi müdahale

oranı azalmaktadır. Stent kullanımının ilk dönemlerinde önemli bir sorun olan stent trombozu da ikili antitrombositer tedavi ile önemli oranda azalmıştır. Günümüzde stent kullanımında en önemli sorun restenoz ve nadiren de stent trombozudur. Restenoza katkısı olan birçok risk faktörü mevcuttur. Bunlardan en önemlileri küçük damar çapı, uzun lezyon ve DM olarak sayılabilir. STEMI'de PPKG sırasında yapılan stent implantasyonunun prognoza etkisi önemli oranda restenoz ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır.[79, 125]

Çalışmamızda PPKG yapılan hastaların 242 tanesine stent implantasyonu yapılmıştır. Ortalama 20,8 mm (min. 8 mm, maks. 52 mm) stent kullanılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hastane yatışında gruplar arasında kullanılan stent boyutunda fark yoktu. (p=0,103) Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde stent uzunluğu ile hastane yatışı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0,209) Cinsiyetler arasında da anlamlı fark izlenmemiştir.

Reinfarkt geçiren ve geçirmeyen gruplarda stent uzunluğu benzer saptandı.(p=0,423) Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde stent uzunluğu ile reinfarkt arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0,218) Cinsiyetler arasında da anlamlı fark izlenmemiştir.

Kardiyovasküler mortalite için de kullanılan stent uzunluğu her iki grupta da benzer saptandı. (p=0,953) Cox Regresyon modelinde yapılan risk analizinde stent uzunluğu ile mortalite arasında erkek hastalarda istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. (p=0,045) Tüm grupta ve kadın hastalarda anlamlı risk ilişkisi saptanmamıştır. (p=0,634)

Birleşik son noktaya sahip grupta ortalama stent uzunluğu istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. (p=0,005) Yapılan risk değerlendirilmesinde stent uzunluğunun birleşik son noktaya etkisi tüm hasta grubunda istatistiksel anlamlılık sınırında kaldı. (p=0,056) Erkek hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde ise stent uzunluğundaki artışın birleşik son nokta için anlamlı risk oluşturduğu izlendi. (p=0,019)

Stent uzunluğundaki artış restenoz riskini artırmaktadır. Restenoz perkutan koroner girişim sonrasında istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Çalışmamızda erkek hastalarda stent uzunluğunun artması mortalite ve birleşik son noktada anlamlı saptanmıştır. Kadın hastaların çalışma popülasyonunda az olması ve istenmeyen olayların daha az görülmesi aradaki farkı açıklayabilir.

8.SONUC

Çalışmamızda STEMI’de başarılı PPKG ile reperfüzyon sağlanması sonrasındaki prognoza etkisi olabilecek etkenleri ortaya çıkarmayı amaçlamıştık. Burada geleneksel risk faktörlerine ek olarak hastaların ilk başvuru anında rutinde sık uygulanan ancak kardiyovasküler prognoza etkilerini net bilmediğimiz parametreleri de değerlendirmeye çalıştık.

Kadın cinsiyetin, 65 yaş üstü olmanın, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığının kardiyovasküler hastalık nedeni hastane yatışını belirleyen önemli risk faktörleri olduğunu gördük. Diabetes Mellitus, ailede KAH varlığının ve sigara kullanımının hastane yatışına etkisi olmadığını saptadık. Semptom süresi, serum kan şekeri, kreatinin, beyaz küre-nötrofil sayısının, kırmızı kan hücre hacim dağılımının, trombosit hacminin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol atriyum çapının kardiyovasküler hastalık nedeni hastane yatışında önemli birer risk faktörü olduklarını saptadık. Literatürde üzerinde çok durulan ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar üzerine etkisi net bilinen kapı-balon zamanının etkisi izlenmedi.

Çalışmamızda sonlanım noktalarından reinfarkt için hipertansiyon ve ailede KAH varlığının önemli risk göstergeleri olduğu saptanırken, diabetes mellitus, yaş, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi diğer geleneksel risk faktörlerinin etkisi gözlenmedi. Tam kan sayımı parametrelerinden kırmızı kan hücresi, ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol atriyum çapının reinfarkt için birer risk faktörü olduğunu saptadık. Semptom ve kapı-balon süresinin reinfarkt riski üzerine etkisi saptanmadı.

65 yaş üstü olma, Diabetes Mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı ve ailede KAH varlığı kardiyovasküler mortalite için önemli risk faktörü oldukları görüldü. Semptom süresinin önemli bir risk faktörü olduğu saptanırken kapı-balon süresinin etkisi izlenmedi. Serum kan şekeri ve kreatinin düzeylerinin erken ve geç dönemdeki kardiyovasküler mortalite için önemli bağımsız birer risk faktörü olduğunu saptadık. Tam kan sayımı parametrelerinden beyaz kan hücresi, nötrofil ve trombosit yüksekliğinin de önemli birer risk faktörü olduğunu gördük. STEMI sonrası en önemli prognoz belirteçlerinden olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalmanın, sol ventrikül genişlemesi ve sol atriyal genişlemenin de mortalite üzerine önemli risk faktörü olduklarını da saptadık.

Çalışmamızda serum elektrolitlerinin istenmeyen kardiyovasküler olaylar üzerine etkisini görmedik. Sten uzunluğunun da sadece erkek hastalarda mortalite ile ilişkisini saptadık.

Çalışmamızda birçok parametre inceledik ve birçoğunun literatür ile uyumlu olacak şekilde istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile işkilerini saptadık ancak özellikle kapı-balon süresi literatürden farklı olarak istenmeyen kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gözlenmedi.

9. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi retrospektif bir çalışma olmasıdır. Retrospektif çalışmalarda veri kayıpları olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da veri kayıpları olmuştur. Çalışmamızda veri kayıpları nedeni ile benzer çalışmalara göre hasta sayımız azdır. Ekokardiyografik değerlendirmelerde farklı ekokardiyografi cihazlarının kullanılması ve inter-observer farklılıklarının olabilmesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

10. ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamız, STEMİ ile başvuran ve başarılı PPKG uygulanan hastalarda geleneksel risk faktörleri ve bunlara ek olarak reperfüzyona kadar geçen süre (semptom ve kapı-balon süresi), acil serviste bakılan randomize kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, işlem sonrası ve izlemde yapılan ekokardiyografi sonuçlarının major kardiyak istenmeyen olay olarak belirlediğimiz reinfarktüs, kardiyovasküler nedenli hastane yatışı ve kardiyovasküler nedenli mortalite üzerine etkilerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereçler ve Yöntem: Araştırmamıza Ocak 2003 ve Aralık 2007 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran ve STEMİ tanısı ile DEÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalında başarılı primer perkutan girişim yapılan 21–89 yaş aralığında 260 hasta alındı. Hastaların ortalama 37,7 aylık izlem süreleri değerlendirildi. Bu hastaların DEÜTF hastanesi arşiv ve bilgi işlem kayıtlarından semptom ve kapı balon süreleri elde edildi. Acil servis başvurularındaki biyokimyasal ve hematolojik verilere ulaşıldı. Biyokimyasal olarak

randomize serum kan şekeri, kreatinin, sodyum, potasyum ve klor değerleri alındı. Hematolojik olarak ise tam kan sayımının 15 alt parametre değerleri alındı. Hastaların PPKG sonrası ekokardiyografi kayıtlarına ulaşıldı. Bu kayıtlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp boşluklarının ölçüm değerleri dikkate alındı. Hastalara izlemde tekrar ekokardiyografi yapılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp boşluklarının ölçüm değerleri alındı. Çalışmamızda istenmeyen kardiyovasküler olaylar olarak reinfarktüs, kardiyovasküler hastalıklar nedeni hastane yatışı ve kardiyovasküler nedeni mortalite kabul edildi. Mevcut verilerimizin istenmeyen kardiyovasküler olaylar ve birleşik son nokta üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Kardiyovasküler hastalıklar nedeni hastane yatışı olan grupta hiperlipidemi ve hipertansiyon daha sık izlendi. PPKG sonrası yapılan ekokardiyografik parametrelerde de anlamlı fark saptanmadı ancak kontrol ekokardiyografide saptanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı derecede düşük saptandı. Yapılan sağkalım analizinde kadınlarda, 65 yaş üstü olanlarda, hipertansiyonu ve hiperlipidemisi olanlarda olaysız sağkalım anlamlı düzeyde az saptandı. Semptom süresinin, serum kan şekeri ve kreatinin yüksekliğinin hastane yatışında risk faktörü oldukları saptandı. Kapı-balon süresinin etkisi izlenmedi. Bakılan tam kan sayımında yüksek beyaz küre ve nötrofil sayısının risk faktörü olduğu saptandı. Ekokardiyografik incelemelerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ventrikül ve sol atriyum çapında artmanın hastane yatışı için risk oluşturdukları saptandı.

Reinfarkt için gruplar arasında hipertansiyon dışında anlamlı fark izlenmedi. Reinfarkt geçiren grubun kontrol ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı düzeyde daha düşük izlendi. Semptom, kapı-balon süreleri, biyokimyasal ve hematolojik bulgularda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Hipertansiyon, aile öyküsü, kırmızı kan hücre sayısı ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun reinfarkt için risk faktörleri oldukları saptandı.

Kardiyovasküler mortalite olan grupta diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı ve aile öyküsü daha sık saptandı. Mortalite olan grubun daha yaşlı oldukları daha uzun semptom süresine sahip oldukları, serum kan şekeri, kreatinin seviyelerinin, beyaz küre, nötrofil sayılarının daha yüksek ve hemoglobin düzeyinin daha düşük olduğu saptandı. Mortalite olan grubun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük, sol ventrikül ve sol atriyumun daha

geniş oldukları izlendi. Sağkalım analizinde yaş, diabetes mellitus, sigara içimi ve aile öyküsünün mortalite için risk oluşturdukları saptandı. Semptom süresi, serum kan şekeri, kreatinin, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve trombosit sayısının mortalite için risk faktörleri oldukları saptandı. Yapılan ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül ve sol atriyum dilatasyonunun mortalite ile ilişkili oldukları saptandı.

Birleşik son noktada (reinfarkt, hastane yatış ve mortalite) hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, aile öyküsü ve 65 yaş üzeri olmanın olaysız sağkalımı azalttığı saptandı. Risk analizinde bunların birleşik son nokta için anlamlı birer risk faktörü oldukları gözlemlendi. Semptom süresinin 120 dk ve üzerindeki sürelerde birleşik son nokta için risk oluşturduğu ancak kapı-balon zamanının etkisiz olduğu saptandı. Serum kan şekeri, kreatinin ve beyaz küre düzeylerindeki artışın birleşik son noktada anlamlı birer risk faktörü oldukları saptandı.

Sonuç: Araştırmamızda STEMİ'de PPKG ile başarılı reperfüzyon tedavisi uygulanması sonrasında geleneksel risk faktörlerinin erken ve uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olaylar üzerine etkileri ortaya konmuştur. İskemi süresini belirleyen semptom süresi, hastaların başvuru anında bakılan serum kan şekeri, serum kreatinin düzeyleri ile tam kan sayımı istenmeyen kardiyovasküler olaylar için alışlagelen risk faktörlerinin dışında önemli birer risk faktörü belirteçleridir.

Anahtar kelimeler: ST yükseklikli Mİ, primer perkutan girişim, istenmeyen kardiyovasküler olay

11. SUMMARY

Aim and Rationale: The purpose of the study is to determine conventional risk factors in patients who referred to hospital with STEMI that we performed successful PPKG. Additionally the study aims to determine the effect of the time period to reperfusion (symptom and door-to-balloon time); serum glucose level, renal function tests, full blood count checked in emergency service and echocardiographic results on major adverse cardiac events. Reinfarction, cardiovascular related hospitalization, mortality and composite end point were defined as major adverse cardiac events.

Method and Material: We included 260 patients into the study who applied to “Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital (DEÜTF)” emergency service between January 2003 and December 2007 with STEMI and performed successful PPCI by DEÜTF Department of Cardiology. The patients age range between 21 and 89. Median follow-up time is 37,7 months. The patients data, symptom and door-to-balloon time retrospectively noted from archive records of DEÜTF Medical Faculty Hospital. From the emergency service data serum blood glucose level, serum creatinin, sodium, potassium and chlor levels and 15 parameters of full blood count are recorded. Left ventricle ejection fraction, cardiac chamber diameters considered in echocardiographic examinations. Reinfarction, cardiovascular related hospitalization and cardiovascular related mortality accepted as major cardiac adverse events. We investigated the effects of the datas on major cardiac adverse events and composite endpoint.

Results: In cardiovascular related hospitalization group hyperlipidemia and hypertension are more frequent. We couldn't find statistically significant difference in parameters obtained in echocardiographic examination made after PPCI but in control echocardiographic examination left ventricle ejection fraction found significantly decreased. In females, older than 65 years-old, whom have hypertension and hyperlipidemia the survival determined significantly decreased. We found that symptom time, serum blood glucose level and creatinin level, white blood cell and neutrophile levels in full blood count are risk factors for hospitalization and we didn't find any effect of door-to-balloon time on hospitalization. In echocardiographic examinations decreased

left ventricle ejection fraction, increased left ventricle and left atrium diameters found as a risk factors for hospitalization.

In reinfarction group there was no significant difference beside hypertension. In echocardiographic examination of the patient who have and haven't reinfarction; left ventricle ejection fraction of the patients who have reinfarction determined significantly decreased. Between these groups there was no significant difference in symptom and door-to-balloon time, biochemical and hematological parameters. Hypertension, family history, red blood cell count, low left ventricle ejection fraction determined as risk factors for reinfarction.

In cardiovascular related mortality group diabetes mellitus, hypertension, smoking and family history determined more frequent in patients who suffered cardiovascular related mortality. Patients who suffered cardiovascular related mortality were more elder, have longer symptom time, have higher serum glucose, creatin levels and higher white blood cell, neutrophil, hemoglobin levels. Their left ventricle ejection fraction were lower and left ventricle and atrium were larger. In survival analysis age, diabetes mellitus, smoking, family history, symptom time, serum glucose, creatin level, white blood cell, neutrophil and thrombocyte levels are determined as risk factors for cardiovascular related mortality. In echocardiographic examinations left ventricle ejection fraction, left ventricle and atrium dilatation found related to cardiovascular mortality. At the composite endpoint (reinfarction, hospitalization, mortality) hypertension, diabetes mellitus, smoking, family history, age more than 65 years-old reduces survival free from event. In risk analysis these factors determined as significant risk factors for composite endpoint. Symptom time more than 120 minutes is also a significant risk factor for composite endpoint but door-to-balloon time is inefficient. Serum glucose, creatin, increase in white blood cell found significant risk factors for composite endpoint.

Conclusion: The effect of conventional risk factors in patients with STEMI who treated successfully with PPCI on cardiovascular adverse events in short and long term manifested in this study. Symptom time which determines ischemic period, serum glucose, creatin levels and full blood count are important risk factors besides conventional risk factors.

Key Words: ST segment elevation myocardial infarction, primary percutaneous intervention, cardiovascular adverse event.

12.KAYNAKLAR

1. Thygesen K., J.S. Alpert, and H.D. White, Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007. 28(20): p. 2525-38.
2. Libby P., Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001. 104(3): p. 365-72.
3. Davies, M.J., The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 2000. 83(3): p. 361-6.
4. Morrow D.A., et al., TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*, 2000. 102(17): p. 2031-7.
5. Eagle K.A., et al., A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*, 2004. 291(22): p. 2727-33.
6. Libby P. and P. Theroux, Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005. 111(25): p. 3481-8.
7. Hasche E.T., et al., Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation*, 1995. 92(4): p. 710-9.
8. Reimer K.A., et al., The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 1977. 56(5): p. 786-94.
9. Kleinschmidt K, B.W., Acute coronary syndromes: an evidence-based review and outcome-optimizing guidelines for patients with and without procedural coronary intervention (PCI). Part III: fibrinolytic therapy, procedural coronary intervention, multimodal approaches, and medical prophylaxis with low molecular weight heparins. In: *Hospital Medicine Consensus Reports*, in American Health Consultants. 2001: Atlanta, Georgia.
10. Gersh B.J., et al., Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA*, 2005. 293(8): p. 979-86.
11. Huber K., et al., Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2005. 26(19): p. 2063-74.
12. Gersh B.J. and E.M. Antman, Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? *Eur Heart J*, 2006. 27(7): p. 761-3.
13. Rogers W.J., et al., Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*, 1994. 90(4): p. 2103-14.
14. Goodman S.G., et al., Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. 133(6 Suppl): p. 708S-775S.
15. Antman E.M., et al., 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2008. 117(2): p. 296-329.

16. Boersma E., et al., Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*, 1996. 348(9030): p. 771-5.
17. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*, 1994. 343(8893): p. 311-22.
18. Bassand J.P., et al., Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005. 26(24): p. 2733-41.
19. Antman E.M., et al., ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(3): p. 671-719.
20. Van de Werf F., et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2003. 24(1): p. 28-66.
21. McGinn A.P., et al., Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from 1987-2000. *Am Heart J*, 2005. 150(3): p. 392-400.
22. Gurwitz J.H., et al., Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 1997. 126(8): p. 593-9.
23. Eagle K.A., et al., Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*, 2002. 359(9304): p. 373-7.
24. Grzybowski M., et al., Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA*, 2003. 290(14): p. 1891-8.
25. Boden W.E. and V. Gupta, Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol*, 2008. 23(6): p. 613-9.
26. Eagle K.A., et al., Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J*, 2008. 29(5): p. 609-17.
27. Nallamothu B.K., et al., Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMIs)-3/4 analysis. *Circulation*, 2005. 111(6): p. 761-7.
28. Keeley E.C., 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*, 2003. 361(9351): p. 13-20.
29. Anderson J.L., et al., Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2007. 99(2): p. 169-74.
30. Furman M.I., et al., Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1996. 78(8): p. 945-8.

31. Nunez J.E., et al., Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation. *Heart*, 2005. 91(8): p. 1094-5.
32. Prasad A., et al., Relation between leucocyte count, myonecrosis, myocardial perfusion, and outcomes following primary angioplasty. *Am J Cardiol*, 2007. 99(8): p. 1067-71.
33. Smit J.J., et al., Successful reperfusion for acute ST elevation myocardial infarction is associated with a decrease in WBC count. *J Lab Clin Med*, 2006. 147(6): p. 321-6.
34. Takahashi T., et al., Relationship of admission neutrophil count to microvascular injury, left ventricular dilation, and long-term outcome in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ J*, 2008. 72(6): p. 867-72.
35. Hong Y.J., et al., Relationship between peripheral monocytosis and nonrecovery of left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction complicated with acute myocardial infarction. *Circ J*, 2007. 71(8): p. 1219-24.
36. Frangogiannis N.G., C.W. Smith, and M.L. Entman, The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 2002. 53(1): p. 31-47.
37. Nunez J., et al., Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008. 101(6): p. 747-52.
38. Nikolsky E., et al., Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *Am J Cardiol*, 2007. 99(8): p. 1055-61.
39. Huczek Z., et al., 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(2): p. 284-90.
40. Thompson, J. B. Primary prevention for patients with intermediate Framingham risk scores *Curr Cardiol Rep*, 2006.8(4) p.261-6
41. Bounhoure J.P., D. Carrie, and J. Puel, [Coronary syndromes in the elderly]. *Bull Acad Natl Med*, 2006. 190(4-5): p. 807-16; discussion 816, 873-6.
42. Rosamond W., et al., Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2008. 117(4): p. e25-146.
43. Mosca L., et al., Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*, 2007. 115(11): p. 1481-501.
44. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-421.
45. Feeman W.E., Jr., The role of cigarette smoking in atherosclerotic disease: an epidemiologic analysis. *J Cardiovasc Risk*, 1999. 6(5): p. 333-6.
46. Chelland Campbell S., R.J. Moffatt, and B.A. Stamford, Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*, 2008. 201(2): p. 225-35.
47. Gordon D.J., et al., High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 1989. 79(1): p. 8-15.
48. Chobanian A.V., et al., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003. 289(19): p. 2560-72.

49. Engelgau M.M., et al., The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med*, 2004. 140(11): p. 945-50.
50. Rosenzweig J.L., et al., Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(10): p. 3671-89.
51. Huang P.L., A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2009. 2(5-6): p. 231-7.
52. Mozaffarian D., P.W. Wilson, and W.B. Kannel, Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*, 2008. 117(23): p. 3031-8.
53. Haskell W.L., et al., Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 2007. 116(9): p. 1081-93.
54. Pearson T.A., et al., AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*, 2002. 106(3): p. 388-91.
55. Lichtenstein A.H., et al., Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*, 2006. 114(1): p. 82-96.
56. Yusuf S., et al., Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*, 2001. 104(22): p. 2746-53.
57. de Feyter P.J., et al., Early angiography after myocardial infarction: what have we learned? *Am Heart J*, 1985. 109(1): p. 194-9.
58. Boersma E., et al., Acute myocardial infarction. *Lancet*, 2003. 361(9360): p. 847-58.
59. Antman E.M., et al., ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 2004. 110(9): p. e82-292.
60. Yusuf S., M. Vaz, and P. Pais, Tackling the challenge of cardiovascular disease burden in developing countries. *Am Heart J*, 2004. 148(1): p. 1-4.
61. Goldberg R.J., et al., Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J*, 2006. 151(2): p. 501-7.
62. Kamalesh M., et al., Similar decline in post-myocardial infarction mortality among subjects with and without diabetes. *Am J Med Sci*, 2005. 329(5): p. 228-33.
63. Anderson J.L., et al., ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(7): p. e1-e157.
64. Ergin A., et al., Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med*, 2004. 117(4): p. 219-27.

65. Onat A. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı 2000, Ohan Matb. Ltd şti. İstanbul.
66. Saffitz J.E. and C.J. Schwartz, Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin*, 1987. 5(1): p. 21-30.
67. Tuzcu E.M., et al., High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*, 2001. 103(22): p. 2705-10.
68. DeWood M.A., et al., Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1980. 303(16): p. 897-902.
69. Dahlback B., Blood coagulation. *Lancet*, 2000. 355(9215): p. 1627-32.
70. Van de Werf F., et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008. 29(23): p. 2909-45.
71. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med*, 1985. 312(14): p. 932-6.
72. De Luca G., et al., Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*, 2004. 109(10): p. 1223-5.
73. Maggioni A.P., et al., Cerebrovascular events after myocardial infarction: analysis of the GISSI trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *BMJ*, 1991. 302(6790): p. 1428-31.
74. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*, 1993. 329(10): p. 673-82.
75. Caldwell M.A., E.S. Froelicher, and B.J. Drew, Prehospital delay time in acute myocardial infarction: an exploratory study on relation to hospital outcomes and cost. *Am Heart J*, 2000. 139(5): p. 788-96.
76. De Luca G., et al., Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(6): p. 991-7.
77. Schwartz C.J., et al., Thrombosis and the development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. *Semin Thromb Hemost*, 1988. 14(2): p. 189-95.
78. Fuster V., et al., The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*, 1992. 326(4): p. 242-50.
79. By Peter Libby M., Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, FACC and Douglas P. Zipes, MD ed. *Braunwald's Heart Disease*. 8 ed. 2008, Elsevier. 1209.
80. Poole J.C. and H.W. Florey, Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol*, 1958. 75(2): p. 245-51.
81. Ross R., et al., A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974. 71(4): p. 1207-10.
82. Benditt E.P. and J.M. Benditt, Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1973. 70(6): p. 1753-6.

83. Stary H.C., et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. 15(9): p. 1512-31.
84. Libby P. and P.M. Ridker, Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*, 2004. 116 Suppl 6A: p. 9S-16S.
85. Kruth H.S., Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol*, 2002. 13(5): p. 483-8.
86. Williams K.J. and I. Tabas, Lipoprotein retention--and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(8): p. 1536-40.
87. Heinecke J.W., Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 2003. 91(3A): p. 12A-16A.
88. Griendling K.K., ATVB in focus: redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(2): p. 272-3.
89. Griendling K.K., Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. *Heart*, 2004. 90(5): p. 491-3.
90. Lyle A.N. and K.K. Griendling, Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. *Physiology (Bethesda)*, 2006. 21: p. 269-80.
91. Cybulsky M.I., D. Won, and M. Haidari, Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol*, 2004. 20 Suppl B: p. 24B-28B.
92. Nakashima Y., et al., Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. 18(5): p. 842-51.
93. Luster A.D., Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*, 1998. 338(7): p. 436-45.
94. Blankenberg S., S. Barbaux, and L. Tiret, Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003. 170(2): p. 191-203.
95. Ley K., The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*, 2003. 9(6): p. 263-8.
96. Molenaar T.J., et al., P-selectin as a candidate target in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol*, 2003. 66(5): p. 859-66.
97. Tacke F., et al., Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 2007. 117(1): p. 185-94.
98. Charo I.F. and R.M. Ransohoff, The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*, 2006. 354(6): p. 610-21.
99. Libby P., Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002. 420(6917): p. 868-74.
100. Miller Y.I., et al., Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol*, 2003. 14(5): p. 437-45.
101. van Berkel T.J., et al., Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol*, 2005. 16(5): p. 525-35.
102. Hu Q., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma1 gene therapy attenuates atherosclerosis and stabilizes plaques in apolipoprotein E-deficient mice. *Hum Gene Ther*, 2008. 19(3): p. 287-299.
103. Hansson G.K., et al., Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*, 2002. 91(4): p. 281-91.

104. Binder C.J., et al., Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med*, 2002. 8(11): p. 1218-26.
105. Hansson G.K., Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005. 352(16): p. 1685-95.
106. Hansson G.K. and P. Libby, The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 2006. 6(7): p. 508-19.
107. George J., Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008. 5(9): p. 531-40.
108. Pinderski L.J., et al., Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res*, 2002. 90(10): p. 1064-71.
109. Geng Y.J. and P. Libby, Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. 22(9): p. 1370-80.
110. Littlewood T.D. and M.R. Bennett, Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2003. 14(5): p. 469-75.
111. Hansson G.K. and A.K. Robertson, TGF-beta in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(6): p. E137; author reply E137-8.
112. Mulvihill E.R., et al., Atherosclerotic plaque smooth muscle cells have a distinct phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(7): p. 1283-9.
113. Manabe I. and R. Nagai, Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep*, 2003. 5(3): p. 214-22.
114. Boyle J.J., P.L. Weissberg, and M.R. Bennett, Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(9): p. 1553-8.
115. Clarke M.C., et al., Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nat Med*, 2006. 12(9): p. 1075-80.
116. Wight T.N. and M.J. Merrilees, Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican. *Circ Res*, 2004. 94(9): p. 1158-67.
117. Crawford MH, D.J.e.C., ed. *Pathogenesis of Atherosclerosis*. 1st edition ed., ed. H. GK. 2003, Mosby International Ltd. England.
118. Pipp F., et al., VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism. *Circ Res*, 2003. 92(4): p. 378-85.
119. Moulton K.S., Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol*, 2006. 17(5): p. 548-55.
120. Kolodgie F.D., et al., Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*, 2003. 349(24): p. 2316-25.
121. Doherty T.M., et al., Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(20): p. 11201-6.
122. Virmani R., et al., Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(8 Suppl): p. C13-8.
123. Schaar J.A., et al., Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*, 2004. 25(12): p. 1077-82.

124. Halvorsen B., et al., Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis*, 2008. 51(3): p. 183-94.
125. Fuster V A.R., O' Rourke RA, ed. *Hurst's the Heart. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques*, ed. S.P. Falk E, Fuster V. 2004, New York: McGraw-Hill. 1123–1139.
126. Virmani R., et al., Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(5): p. 1262-75.
127. Sugiyama S., et al., Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(7): p. 1309-14.
128. Searles C.D., Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006. 291(5): p. C803-16.
129. Durante W. and A.I. Schafer, Carbon monoxide and vascular cell function (review). *Int J Mol Med*, 1998. 2(3): p. 255-62.
130. Smyth E.M. and G.A. FitzGerald, Human prostacyclin receptor. *Vitam Horm*, 2002. 65: p. 149-65.
131. Quinsey N.S., et al., Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. 36(3): p. 386-9.
132. Broze G.J., Jr., Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost*, 2001. 86(1): p. 8-13.
133. Mannhalter C., [Molecular biology and haemostasis]. *Hamostaseologie*, 2008. 28(5): p. 272-88.
134. Lwaleed B.A. and P.S. Bass, Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol*, 2006. 208(3): p. 327-39.
135. Castellino F.J. and V.A. Ploplis, Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost*, 2005. 93(4): p. 647-54.
136. Weaver W.D., et al., Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. The MITI Project Group. *J Am Coll Cardiol*, 1991. 18(3): p. 657-62.
137. Tsung S.H., Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem*, 1976. 22(2): p. 173-5.
138. E, I.T. ed. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. ed. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification, ed. O.E. Newby LK, Christenson RH 2001, New York. Marcel Dekker 329–332.
139. Perry S.V., The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans*, 1979. 7(4): p. 593-617.
140. Sabatine M.S., et al., Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial)substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(10): p. 1761-8.
141. Sabatine M.S., et al., Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2005. 111(16): p. 2042-9.

142. Berton G., et al., C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*, 2003. 145(6): p. 1094-101.
143. Ziakas A., et al., In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology*, 2006. 57(3): p. 283-93.
144. Ford E.S., et al., Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*, 2007. 356(23): p. 2388-98.
145. Wu A.H., et al., Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(8): p. 1389-94.
146. Hochman J.S., et al., Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 1999. 341(9): p. 625-34.
147. Taher T., et al., Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 Trial Electrocardiographic Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(1): p. 38-43.
148. Steg P.G., et al., Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*, 2003. 108(23): p. 2851-6.
149. Widimsky P., et al., Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*, 2003. 24(1): p. 94-104.
150. Hausleiter J., et al., Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from the STOPAMI 1 and 2 trials): Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 2003. 91(3): p. 341-3.
151. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1988. 2(8607): p. 349-60.
152. Broze G.J., Jr., The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol*, 1992. 29(3): p. 159-69.
153. Basic principles and clinical practice Hemostasis and thrombosis, ed. S.E. Colman RW, Hirsh J et al. . 1994, JP Lippicott Company: Philadelphia. 81–93.
154. Jurlander B., et al., "Mirror-lake" serial relationship of electrocardiographic and biochemical indices for the detection of reperfusion and the prediction of salvage in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2003. 146(5): p. 757-63.
155. de Lemos J.A., et al., ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol*, 2000. 85(3): p. 299-304.
156. Ellis S.G., et al., Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J*, 2000. 139(6): p. 1046-53.
157. Sutton A.G., et al., A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the

- Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(2): p. 287-96.
158. Meyer J., et al., Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation*, 1982. 66(5): p. 905-13.
 159. Ellis S.G., et al., Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*, 1994. 90(5): p. 2280-4.
 160. Smith S.C., Jr., et al., ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(1): p. e1-121.
 161. Puel J., et al., [Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1987. 80(8): p. 1311-2.
 162. Zahn R., et al., Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(7): p. 2064-71.
 163. Grines C.L., et al., Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(26): p. 1949-56.
 164. Eisenberg M.J. and S. Jamal, Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in the setting of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(1): p. 1-6.
 165. Widimsky P., et al., Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*, 2000. 21(10): p. 823-31.
 166. Widimsky P., et al., Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J*, 2007. 28(6): p. 679-84.
 167. Andersen H.R., et al., A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003. 349(8): p. 733-42.
 168. Goldberg R.J., et al., Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol*, 2002. 89(7): p. 791-6.
 169. Luepker R.V., et al., Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA*, 2000. 284(1): p. 60-7.
 170. Faxon D.P., Early reperfusion strategies after acute ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of timing. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005. 2(1): p. 22-8.
 171. Califf R.M., et al., One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation*, 1996. 94(6): p. 1233-8.

172. Maggioni A.P., et al., Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). *N Engl J Med*, 1993. 329(20): p. 1442-8.
173. Halkin A., et al., Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(9): p. 1397-405.
174. Waldecker B., et al., Long-term follow-up after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 32(5): p. 1320-5.
175. Addala S., et al., Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol*, 2004. 93(5): p. 629-32.
176. Radovanovic D., et al., Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*, 2007. 93(11): p. 1369-75.
177. Anand S.S., et al., Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(10): p. 1845-51.
178. Harjai K.J., et al., Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003. 91(9): p. 1041-5.
179. Grassman E.D., S.A. Johnson, and R.J. Krone, Predictors of success and major complications for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. An analysis of the 1990 to 1994 Society for Cardiac Angiography and Interventions registries. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(1): p. 201-8.
180. Hannan E.L., et al., Short- and long-term mortality for patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(4): p. 1194-201.
181. Gustafsson F., et al., Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. TRACE study group. *Eur Heart J*, 1998. 19(4): p. 588-94.
182. Herlitz J., A. Bang, and B.W. Karlson, Five-year prognosis after acute myocardial infarction in relation to a history of hypertension. *Am J Hypertens*, 1996. 9(1): p. 70-6.
183. Herlitz J., et al., Prognosis in hypertensives with acute myocardial infarction. *J Hypertens*, 1992. 10(10): p. 1265-71.
184. Muntner P., et al., Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(3): p. 745-53.
185. Nakamura K., et al., Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J*, 2006. 70(8): p. 954-9.
186. Yamaguchi J., et al., Serum creatinine on admission predicts long-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing successful primary angioplasty: data from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction (HIJAMI) Registry. *Circ J*, 2007. 71(9): p. 1354-9.
187. Zhang Q., et al., Impact of admission creatinine level on clinical outcomes of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation. *Chin Med J (Engl)*, 2008. 121(23): p. 2379-83.

188. Timmer, J.R., et al., Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004. 148(3): p. 399-404.
189. Corrada E., et al., Admission glycemia and markers of inflammation are independent outcome predictors in primary PCI in non-diabetic patients. *Minerva Cardioangiol*, 2008. 56(5): p. 445-52.
190. Ishihara M., et al., Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*, 2005. 150(4): p. 814-20.
191. Horne B.D., et al., Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(10): p. 1638-43.
192. Madjid M., et al., Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(10): p. 1945-56.
193. Huang G., et al., Significance of white blood cell count and its subtypes in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest*, 2009. 39(5): p. 348-58.
194. Ward P.C., The CBC at the turn of the millennium: an overview. *Clin Chem*, 2000. 46(8 Pt 2): p. 1215-20.
195. Aronson D., et al., Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007. 28(11): p. 1289-96.
196. Archbold R.A., et al., Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. *Am Heart J*, 2006. 152(6): p. 1091-5.
197. Cavusoglu E., et al., Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2006. 98(5): p. 580-4.
198. Poludasu S., et al., Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost*, 2009. 102(3): p. 581-7.
199. Cavusoglu E., et al., Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol*, 2009.
200. Ly H.Q., et al., Association of platelet counts on presentation and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (from the TIMI Trials). *Am J Cardiol*, 2006. 98(1): p. 1-5.
201. Chu S.G., et al., Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2009.
202. Zaret B.L., et al., Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II study. The TIMI Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 26(1): p. 73-9.
203. Kambara H., et al., Long-term prognosis after myocardial infarction: univariate and multivariate analysis of clinical characteristics in 1,000 patients. Kyoto and Shiga Myocardial Infarction (KYSMI) Study Group. *Clin Cardiol*, 1993. 16(12): p. 872-8.
204. Dutcher J.R., et al., 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(4): p. 436-41.

205. Mollema S.A., G. Nucifora, and J.J. Bax, Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart*, 2009.
206. Moller J.E., et al., Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2003. 107(17): p. 2207-12.
207. Yotsukura M., et al., Prognosis following acute myocardial infarction in patients with ECG evidence of left ventricular hypertrophy prior to infarction. *J Electrocardiol*, 1998. 31(2): p. 91-9.
208. Behar S., et al., Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with left ventricular hypertrophy on the electrocardiogram. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol*, 1992. 69(12): p. 985-90.