



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ A.B.D.

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ
HASTALARDA BAŞVURU SIRASINDA BAKILAN
KAN ŞEKERİ DÜZEYİNİN ANJİYOGRAFİK NO-
REFLOW İLE İLİŞKİSİ**

DR. HİLAL ÖZBEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ A.B.D.

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ
HASTALARDA BAŞVURU SIRASINDA BAKILAN
KAN ŞEKERİ DÜZEYİNİN ANJİYOGRFİK NO-
REFLOW İLE İLİŞKİSİ**

DR. HİLAL ÖZBEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. HALİT ACET

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sait ALAN'a, tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Halit ACET'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Prof. Dr. Sait ALAN'a, Prof. Dr. Murat ÇAYLI'ya, Doç. Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a, Doç. Dr. Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç. Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGAN'a, Doç. Dr. Habib ÇİL'e, Doç. Dr. Mehmet Ali ELBEY'e, Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, Doç. Dr. Aziz KARABULUT'a, Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Yrd. Doç. Dr. M. Ata AKIL'a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni BİLİK'e, Yrd. Doç. Dr. Murat YÜKSEL'e, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir YILDIZ'a, Yrd. Doç. Dr. Mesut AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Nihat POLAT'a ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmış ve ayrılmış saygı değer hocalarım Prof. Dr. Serdar SOYDİNÇ ve Prof. Dr. M. Sıddık ÜLGEN'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim sevgili aileme ve sevgili eşim Mehmet ÖZBEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal ÖZBEK

ÖZET

Giriş ve Amaç: Koroner arter hastalığı dünyada en yaygın ölüm nedenidir. Biz çalışmamızda STEMI'li hastalarda başvuru kan şekeri yüksekliği ile no-reflow arasındaki ilişkiyi araştırdık. Daha önceki çalışmalarda hiperglisemi ile STEMI sonrasında artmış kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ölüm riski arasındaki ilişki gösterilmiş ancak altta yatan mekanizması açıklanamamıştır.

Materyal ve Metod: Dicle Üniversitesi Kalp Hastanesi Yoğun Bakımı'na yatırılan STEMI'li 900 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Tüm hastaların yoğun bakım ünitesine kabullerinde serum kan şekeri ile birlikte diğer laboratuvar parametreleri ölçüldü. Önceki çalışmalara uygun olarak, TIMI akım derecesi ≤ 2 olanlar no-reflow fenomeni olarak değerlendirildi. Hastalar reflow ve no-reflow şeklinde gruplandırıldı. Tüm bilgiler dökümanite edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 372 hasta analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar primer PCI sonrası TIMI akımına göre sınıflandırıldığında; 70 hasta (%19) no-reflow grubuna dahil edilirken 302 hasta (%81) reflow grubuna dahil edildi. Yaş ortalaması reflow grubunda 60.9 ± 13.7 , no-reflow grubunda 66.1 ± 13.4 idi ($p=0.005$). Başvuru anındaki kan şekeri ortalaması no-reflow grubunda 199.7 ± 106.9 mg/dl, reflow grubunda 163.8 ± 71.1 mg/dl izlendi ($p=0.001$). Stepwise forward çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle yaş ($p=0.001$), Killip sınıfı ($p=0.010$), kan şekeri ($p=0.038$), MPV ($p=0.039$) ve nötrofil sayısının ($p=0.030$) no-reflowun bağımsız öngördürücüleri olduğu gösterildi.

Sonuçlar: STEMI ile gelen hastalarda başvuru kan şekeri düzeyi yüksekliği ile no-reflow fenomeni arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Başvuru kan şekeri düzeyi, no-reflow gelişmesi açısından bağımsız bir öngördürücü olarak kabul edilebilir. STEMI ile gelen hastalarda başvuru kan şekerinin düşürülmesi ile no-reflow fenomeninin azalabileceğini gösteren çalışmalar yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: STEMI, Başvuru kan şekeri düzeyi, No-reflow fenomeni.

ABSTRACT

Introduction and purpose: Coronary artery disease is the most common cause of death in the world. We investigated the association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI). Hyperglycemia is associated with increased risks of heart failure, cardiogenic shock, and death after STEMI, but its underlying mechanism remains unknown.

Materials and methods: We analyzed 900 retrospective consecutive patients admitted for STEMI to the Coronary Care Unit of Dicle University Heart Hospital. All patients in the intensive care unit admission, serum blood glucose levels with other laboratory parameters were measured. We defined angiographic no-reflow phenomenon as a coronary TIMI flow grade ≤ 2 after vessel re-canalized. Patients were grouped into reflow and no-reflow. All data were documented.

Results: A total of 372 patients who underwent p-PCI were enrolled in the study. 70 patients (19%) was included in the no-reflow group, 302 patients (81%) were included in the reflow group. The mean age was 60.9 ± 13.7 in the reflow group, the no-reflow group was 66.1 ± 13.4 years (**p=0.005**). Admission mean blood glucose level in no-reflow group was 199.7 ± 106.9 mg/dl, in the reflow group was 163.8 ± 71.1 mg/dl (**p=0.001**). By stepwise forward multivariate logistic regression analysis; age (**p=0.001**), Killip class (**p=0.010**), admission blood glucose levels (**p=0.038**), MPV (**p=0.039**) and neutrophil counts (**p=0.030**) were shown to be independent predictors of no-reflow.

Conclusions: In patients presenting with STEMI application was a significant association between a high level of blood sugar on admission with no-reflow phenomenon. High blood glucose level on admission, can be considered as an independent predictor of no-reflow phenomenon. Application in patients presenting with STEMI done studies showing no-reflow phenomenon can be reduced by lowering blood glucose level.

Key Words: STEMI, Blood glucose level on admission, No-reflow phenomenon.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ATROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ	3
2.1.1. Endotel Disfonksiyonu.....	4
2.1.2. İnflamasyon.....	5
2.1.3. Lipid Kor Oluşumu.....	6
2.1.4. Fibröz Başlık (Fibrous Cap)	10
2.2. AKUT KORONER SENDROM	11
2.2.1. Miyokard Enfarktüsü Tanımlamaları.....	12
2.3. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ	13
2.4. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ TANI YÖNTEMLERİ	14
2.4.1. Klinik Bulgular.....	14
2.4.2. Elektrokardiyografi.....	14
2.4.3. Kardiyak enzimler.....	15
2.4.3.1. Miyogloblin.....	15
2.4.3.2. Kreatinin Kinaz ve İzoenzimleri.....	15
2.4.3.3. Kardiyak Troponinler.....	16
2.5. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ TEDAVİSİ	16
2.5.1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri.....	17

2.5.1.1. Fibrinolitik Tedavi.....	17
2.5.1.2. Primer PCI.....	17
2.5.1.3. Kurtarıcı Perkütan Girişim.....	19
2.5.1.4. Balon veya Stent Uygulaması.....	19
2.5.2. Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi.....	20
2.6. NO-REFLOW FENOMENİ	22
2.7. DİYABETES MELLİTUS	25
2.7.1. Epidemiyoloji.....	25
2.7.2. Tip-2 Diyabetes Mellitusta Fizyopatoloji ve Etyoloji.....	25
2.7.2.1. İnsülin Direnci.....	25
2.7.2.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma.....	26
2.7.3. Diyabetik Komplikasyonlar.....	26
2.7.3.1. Akut Komplikasyonlar.....	26
2.7.3.2. Kronik Komplikasyonlar.....	26
2.7.4. Makrovasküler Hastalık.....	27
2.8. STEMI'DE HİPERGLİSEMİ VE NO-REFLOW İLİŞKİSİ	27
3. MATERYAL METOD	29
3.1. Çalışma Populasyonu.....	29
3.2. Kan Örnekleri ve Ekokardiyografi.....	30
3.3. Koroner Anjiyografi (TIMI Akım Değerlendirilmesi).....	30
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. KISITLILIKLAR	42
7. SONUÇ	42
8. KAYNAKÇA	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Miyokard Enfarktüsü Tanımlaması.....	13
Tablo 2. Kardiyak enzim- kan seviye zamanları.....	16
Tablo 3. STEMI Primer PTKA Endikasyonları.....	19
Tablo 4. Hastaların primer PCI sonrası TIMI akımına göre bazal demografik özellikleri.....	33
Tablo 5. Hastaların primer PCI sonrası TIMI akımına göre laboratuvar, ekokardiyografik ve anjiyografik bulguları.....	35
Tablo 6. Multivariate lojistik regresyon analizi ile no-reflowun öngördürücülerinin değerlendirilmesi	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ateroskleroz Gelişimi.....	4
Şekil 2. Lökositlerin intimaya geçişi.....	6
Şekil 3. Aterom plak oluşumu ve büyümesi.....	8
Şekil 4. Adezyon moleküllerinin inhibisyonu.....	9
Şekil 5. Lipid kor oluşumu.....	10
Şekil 6. Matriks metabolizması ve fibröz başlık incelmesi.....	11
Şekil 7. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması.....	12
Şekil 8. ROC eğrisi yöntemi ile başvuru anındaki kan şekeri düzeyi ile no-reflow ilişkisinin değerlendirilmesi	37



KISALTMALAR

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin
AKS: Akut koroner sendrom
AMI: Akut miyokard enfarktüsü
AV: Atriyoventriküler
CABG: Coronary artery bypass graft
CADILLAC: Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
CAPTIM: Comperison of primary Angioplasty and Pre-hospital fibrinolysis In acute Myocardial infarction
CETP: Kolesterol Ester Transfer Protein
CI: Güvenlik aralığı
CK: Kreatin kinaz
CRP: C-reaktif protein
DM: Diyabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EAA: Eğri Altı Alan
ESC: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)
e-selektin: Endoteliyal selektin
EKG: Elektrokardiyografi
GUSTO: Global Utilization of t-PA and Streptokinase for Occluded Coronary Arteries
HbA1c: Hemoglobin A1c
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
HT: Hipertansiyon
ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1
IFG : Bozulmuş açlık glukoza
IGT : Bozulmuş glukoz toleransı
IL: İnterlökin
KAH: Koroner arter hastalığı
KBH: Kronik böbrek hastalığı
KVH: Kardiyovasküler hastalıklar
KVS: Kardiyovasküler sistem
LCAT: Lesitin kolesterol açıl-transferaz
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LV: Sol ventrikül
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MACCE: Major Advers Cardiac and Cerebrovascular Event (major istenmeyen kardiyak ve serebrovasküler olay)
MBG: Miyokardiyal blush grade (miyokardiyal boyanma derecesi)
MCE: Myokardiyal kontrast ekokardiyografi
MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1
M-CSF: Makrofaj koloni-stimulan faktör
MERLİN: The Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction
MIR: Myocardial Infarction Registry
MITRA: Maximal Individual TheRapy in Acute myocardial infaction
MI : Miyokard enfarktüsü

MPV: Mean platelet volüm (Ortalama trombosit hacmi)
NLR: Nötrofil lenfosit oranı
NO: Nitrik Oksit
NOS: Nitrik Oksit Sentaz
NRMI: National Registry of Myocardial Infarction
NSTEMI: ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü
OR: Odds Ratio (Odds oranı)
PAMI: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
PCAT: Primary Coronary Angioplasty Trialists
PCI: Percutaneous coronary intervention (perkütan koroner girişim).
PES: Paclitacsel eluting stent
PRAGUE-2: PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis
p-selektin: Plaketalet (trombosit) selektin
PTKA: Perkütan translüminal koroner anjioplasti
REACT: Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction
SES: Sirolimus eluting stent
STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü
STOPAMI: Stent plus abciximab versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction
SVO: Serebrovasküler olay
TEKHARF çalışması: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri çalışması
TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction
TKS: TIMI kare (frame) sayısı
TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa
TRI: TIMI risk indeksi
TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
USAP: Unstabil anjina pektoris
VCAM-1: Vasküler kaynaklı hücre adezyon molekülü-1
WBC: Beyaz küre sayısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) dünyada en yaygın ölüm nedenidir (1). KAH başlıca stabil koroner arter hastalığı, Unstabil angina pectoris (USAP), Non-ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI)'nden oluşmaktadır (1).

Koroner anjiyografisi yapılan ve kalp krizinden sorumlu arterde perkütan koroner girişim (PCI) yapılmadan önce ve sonra The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) ve işlem sonrası myocardiyal blush grade (MBG) (TIMI ve MBG koroner anjiyografide kan akımına göre arter açıklık derecesini belirtir) (2-5) akımı 3 olan hastaların başlangıç ve işlem sonrası TIMI akımı 0, 1 veya 2 olan hastalarla karşılaştırıldığında TIMI 3 akımı olan hastalarda kardiyojenik şok, istenmeyen kardiyovasküler olaylar ve hem kısa dönem hem de uzun dönem mortalite daha az olarak görülmektedir (6,7). Ayrıca işlem öncesi-sonrası TIMI 3 akımı ve işlem sonrası MBG 3 olan hastaların işlem sonrası miyokard kanlanması ve TIMI 3 akım olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır (4,8,9), bu da işlem sırasında olabilecek komplikasyonların daha az olması ve hastanın hastaneden daha erken taburcu olmasını sağlayarak hastanın hastane maliyetini azaltmaktadır. Miyokard enfarktüsünde tromboliz (TIMI) risk indeksinin (TRI) KAH hastalarındaki prognostik değeri daha önce gösterilmiştir (10-13). Yapılan çalışmalarda PCI öncesi ve sonrası TIMI akım ile biyokimyasal ve hematolojik bazı parametreler arasında ilişki saptanmıştır (14-19).

Ancak literatürde başlangıçta bakılan kan şekeri seviyesi ve PCI işlemi sonrası koroner kanlanmayı gösteren TIMI akım seviyesi ile miyokardiyal kanlanmayı TIMI'den daha iyi gösteren MBG arasında ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcuttur (20). Biz de bundan hareketle STEMI hastalarında başvuru sırasında bakılan serum kan şekeri düzeyi ile PCI işlemi sonrası koroner kanlanmayı gösteren TIMI akım seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Serum kan şekeri hasta başvurusunda klinik rutinde bakılabilen parametrelerden olup bunlara bakılarak işlem yapılmadan önce koroner anjiyografide işlem sonrası TIMI akımı seviyesi tahmin edilerek hastalara daha etkili, daha yoğun tedavi başlanarak hastalarda oluşabilecek kısa ve uzun dönem mortalite, hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olayların azaltılması düşünülmektedir.

Bizim alışmamızda no-reflowun olası mekanizmalarından biri olarak diyabet tanısı olmasına bakılmaksızın kan şekeri yüksekliğinin etkisi araştırıldı.

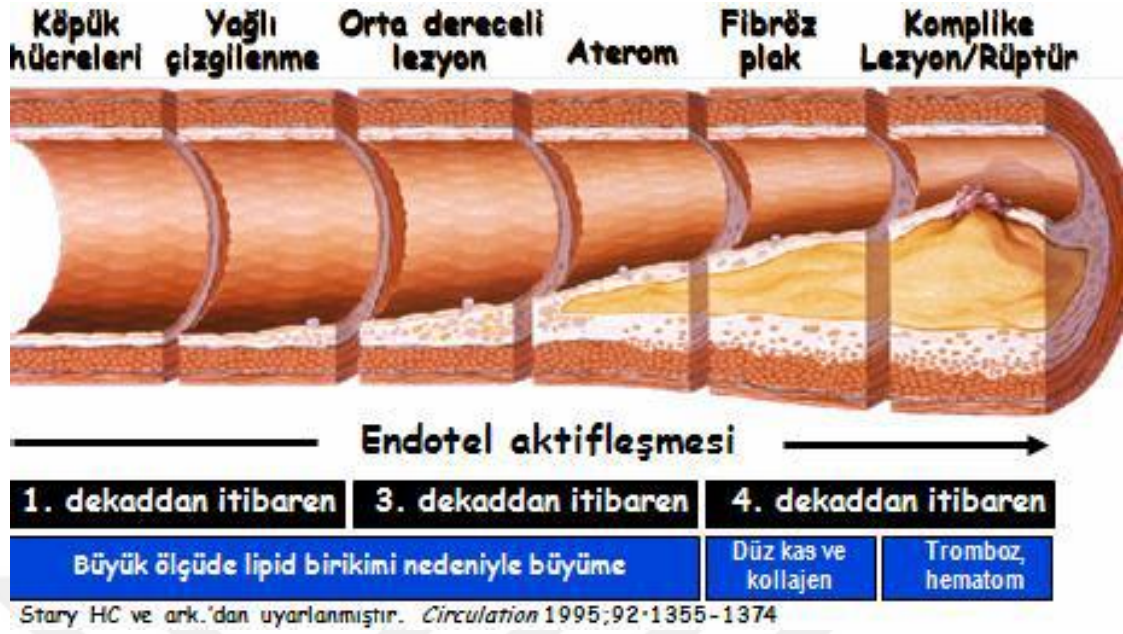


2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ

Ateroskleroz KAH'nın en önemli ve en yaygın nedenidir (21,22). Aterosklerozun hayatı tehdit eden formu olan akut koroner sendrom (AKS) daha çok aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Bu süreç genel olarak aterosklerozun oluşturduğu plağın yırtılması, ülser olması veya komplike olmuş plak üzerine trombüs birikimi nedeni ile oluşur.

Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak yıllardır çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterildi (23). Bu teori, lipidleri yüksek olanlardaki aterosklerozu izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı (23). Russel Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini yeniden düzenleyerek endotel yaralanması veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumunu gösterdiler (23). Son çalışmalar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelyal disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotel, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir (24,25).



Şekil 1 Ateroskleroz Gelişimi. Duyarlı plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu Akut Koroner Sendrom gelişir. Bu plakların; lipit içeriği fazla, düz kas hücresi az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar.

2.1.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogeneziindeki ilk temel basamağı oluşturur. Endotel kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik ara birimdir. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel olarak 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 vazoaaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen bir yapıya sahiptir (24,25). Vasküler endotelin kendisine yönelik bazı tehditlere karşı gösterdiği inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir.

Normal koşullarda endotel, damarı nispeten dilate bir durumda tutmak için çalışır. Bununla birlikte endotel shear stres gibi birçok fiziksel uyarıya cevap verme kapasitesine sahiptir. Damarlar shear strese cevap olarak genişler (akım bağımlı dilatasyon). Bu endotel bağımlı cevap endotelden salgılanan nitrik oksit (NO) ile düzenlenir. Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu NO üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte vazokonstrüktör faktörler ile aradaki dengenin bozulması ile başlar. NO, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı da

koruyucu etki gösterir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler (25). Endotel disfonksiyonu, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. Okside olmuş LDL, Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enziminin kompetitif inhibitörü olan Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)'in endotel hücresine girişini arttırarak NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikalleri de NO moleküllerine bağlanarak inaktivasyonuna yol açar.

Yine bir vazokonstrüktör olan Anjiotensin II, NO etkisine zıt etkiler gösterir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırır, proinflamatuvar sitokinler olan intrelökin-6 (IL-6), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve endotel hücreleri üzerinde vasküler kaynaklı hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artışa yol açar (26,27). CRP (C-reaktif protein)'nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur (28,29).

Sonuç olarak, risk faktörleri sonucunda endotel disfonksiyonunun başlaması ile damar duvarında monositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlar.

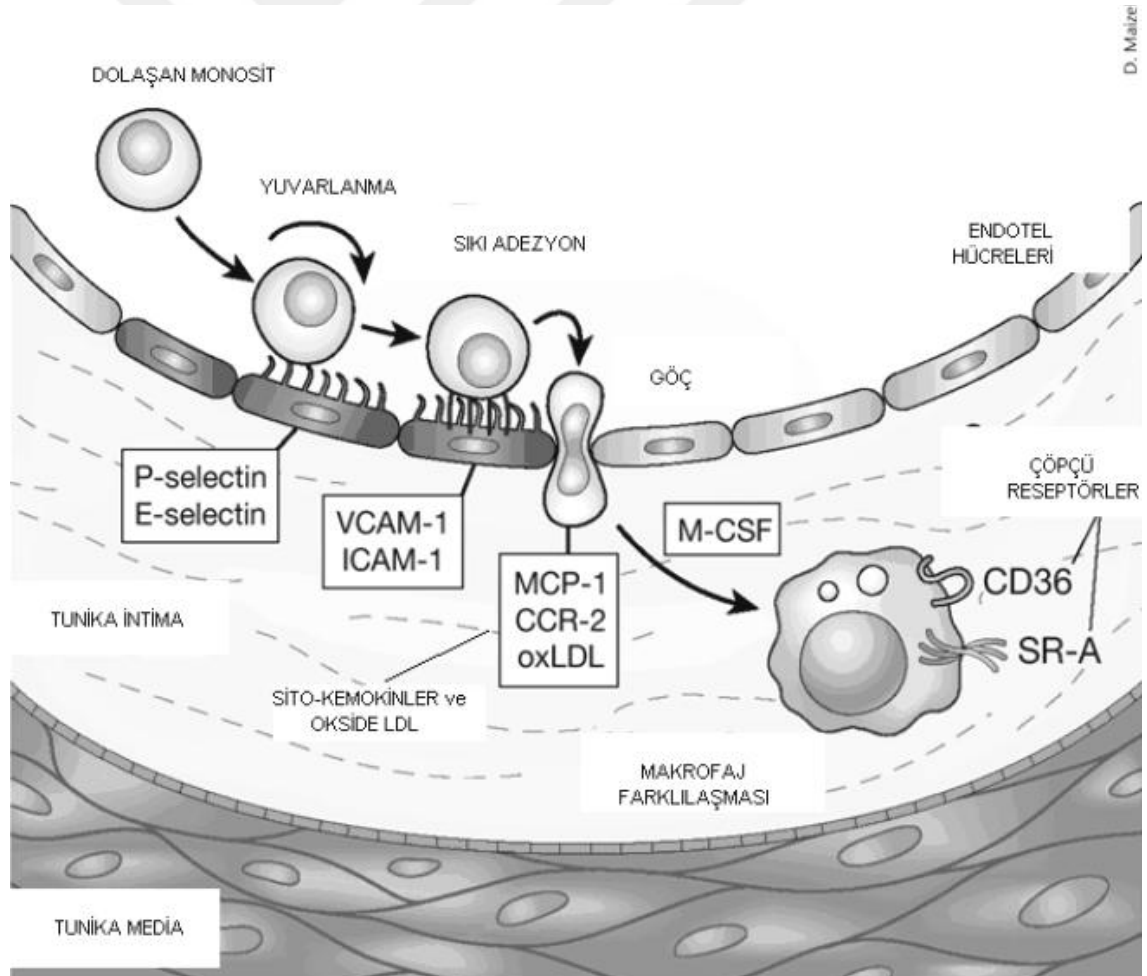
2.1.2. İnflamasyon

Aterojenik ve proinflamatuvar uyarı ile aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü-1), VCAM-1, e-selektin (endoteliyal selektin), p-selektin (platelet selektin), monositlerin ve T-lenfositlerin bölgeye göçü başlar. Proinflamatuvar sitokinler olan CRP, IL-1, okside LDL, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve CD40 ligand etkileşimi adezyon moleküllerini aktive eder.

Kan kaynaklı hücrelerin endotele adezyonu tek başına yeterli değildir, transendotelyal göç de gereklidir. Bunun için, bir veya daha fazla kemoatraktan ihtiyacı vardır. Deneysel çalışmalara göre en önemli aterojenik kemoatraktanlar okside LDL ve MCP-1'dir. MCP-1 güçlü bir kemokindir ve monosit-lökositleri etkili şekilde lezyon bölgesine çeker. Endotel hücreleri tarafından salınan adezyon molekülleri, güçlü kemokinler okside LDL ve MCP-1 monosit ve T hücrelerini güçlü bir şekilde çekerler ve endotele yapışmasını sağlarlar (26,30,31).

2.1.3. Lipid Kor Oluşumu

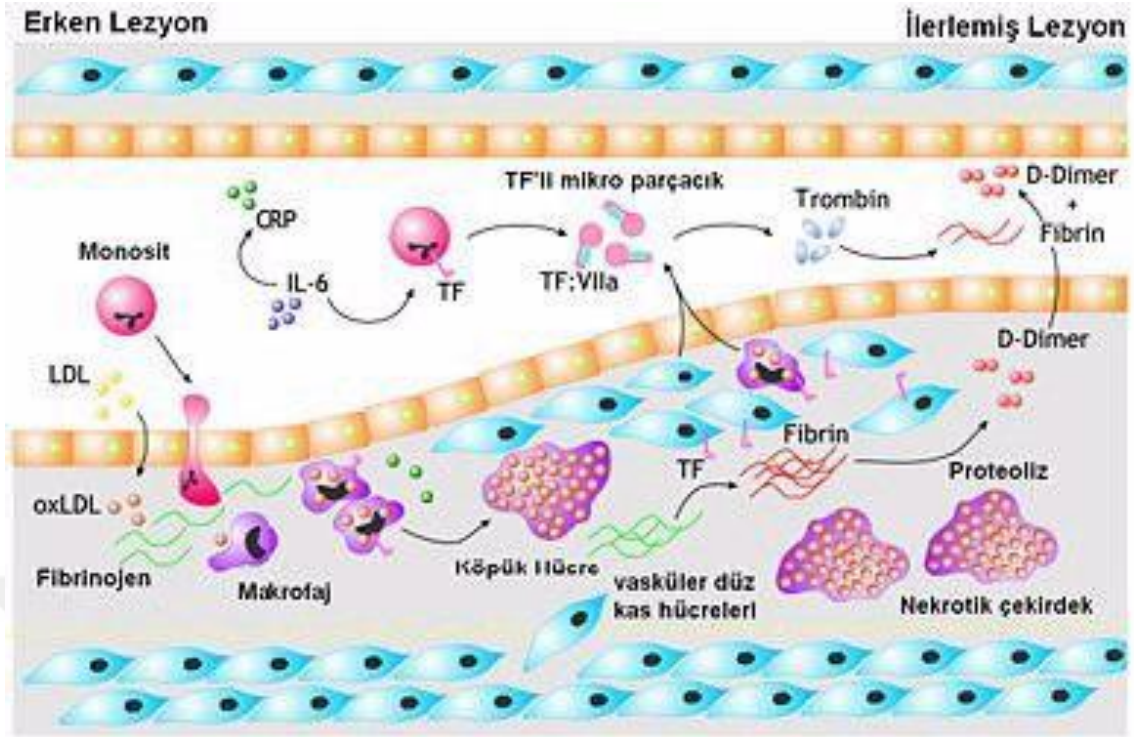
Endotel hücre aktivasyonu ile lökosit adezyon molekülleri ve selektin reseptörlerinde artış olur. Bu cevap kan damarlarının dallanma bölgelerinde biraz daha baskındır, bu bölgelerde normal laminar akımın kaybı adezyon moleküllerini baskılayan endotel kaynaklı NO üretiminde azalmaya yol açar (32-34). Lökositler endotel duvarında selektin ailesi moleküller ve reseptörler ile etkileşerek yuvarlanmaya (diapedez) başlarlar. Endotelyal 'gap junction' lar vasıtası ile subendotelyal alana geçmeden önce, endotelyal yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Adezyon büyük oranda lökositlerin hücre yüzeylerinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan endotelyal adezyon moleküllerince düzenlenir. Bu moleküllerden ICAM-1 ve VCAM-1 çeşitli sitokinlerle endotelde çoğalırlar. Daha sonra endotel hücreleri arasından geçiş olur (transmigrasyon). Bu geçişi MCP-1 ve diğer kemotaktikler kolaylaştırırlar (35) (Şekil 3).



Şekil 2 Lökositlerin intimaya geçişi

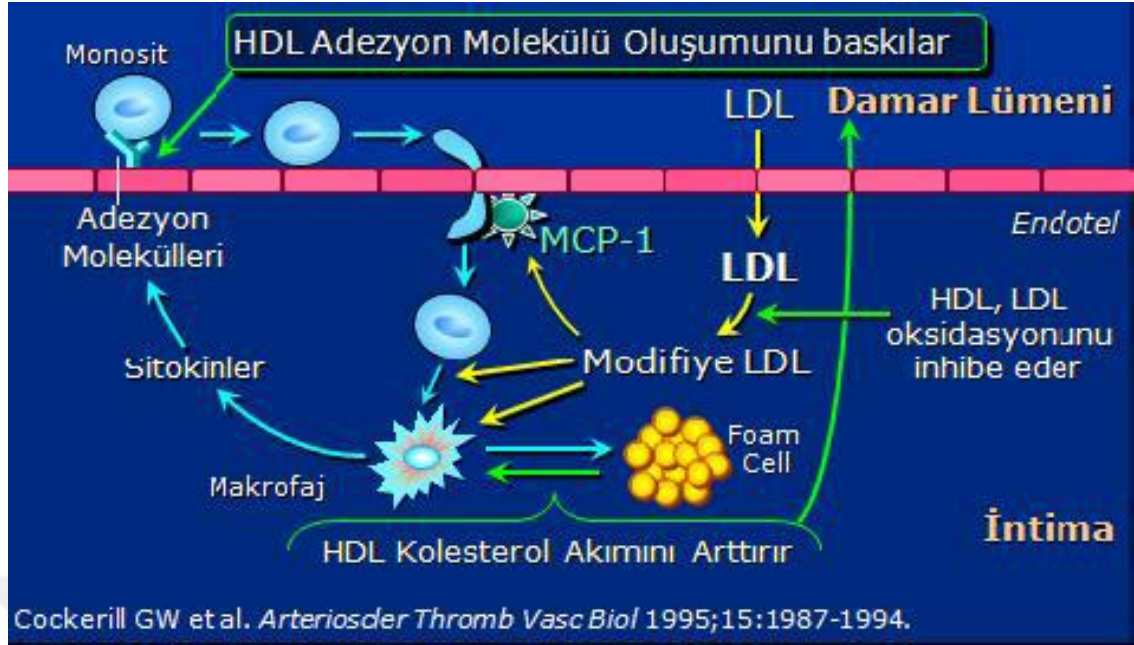
Aterom plağı oluşunu başlangıcında yuvarlanma ve adezyon safhasının önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Genetiğı değiştirilmiş fare deneylerinde; endotelial selektinler ve trombositler yoksun hayvanlarda plakların %40 daha küçük olduğu görölmüştür (36). Adezyon molekölü ve selektin üretimi plaklarda normal damar endoteline göre 2 kat fazladır (37) ve serum adezyon moleköl konsantrasyonu ile karotis-intima kalınlığının doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (38).

Kolesterol damar duvarında taşıyıcı proteinlere bağlanarak hareket eder. LDL (düşük dansiteli lipoprotein) apolipoprotein B'ye bağlanarak damar duvarına geçer ve lokal inflamasyon ürünü serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilir. Hücre költürü çalışmaları ve hayvan modellerinde her ne kadar oksidasyon, aterogeneze ve duyarlı plak oluşumunda kilit rol oynasa da etkileri dolaylıdır. Bir çalışmada aterosklerotik lezyonlarda ve insan plazmasında okside LDL ye karşı antikorlar bulunmuştur (39). LDL nin oksidasyonu poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlar (40,41). Okside olmuş lipidler LDL reseptörlerince tanınamazlar fakat damar duvarına geçiş yapan monositlerin çöpçü (scavenger) reseptörlerince tanınırlar. Bu reseptörler sterol bağımlı geri besleme mekanizması tarafından kontrol edilemezler. Sonuç olarak monositler kolesterolü fagosite ederek doku makrofajlarına dönüşürler. Bu değişim makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) tarafından arttırılır. Lipid ile dolu bu hücrelere köpük hücreleri (foam cells) adı verilir. Zamanla bu hücrelerin ölümleri ile aterom plağı serbest kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin hale gelir.



Şekil 3 Aterom plak oluşumu ve büyümesi (Henri MH et al. Thrombosis Journal 2004, 2:12)

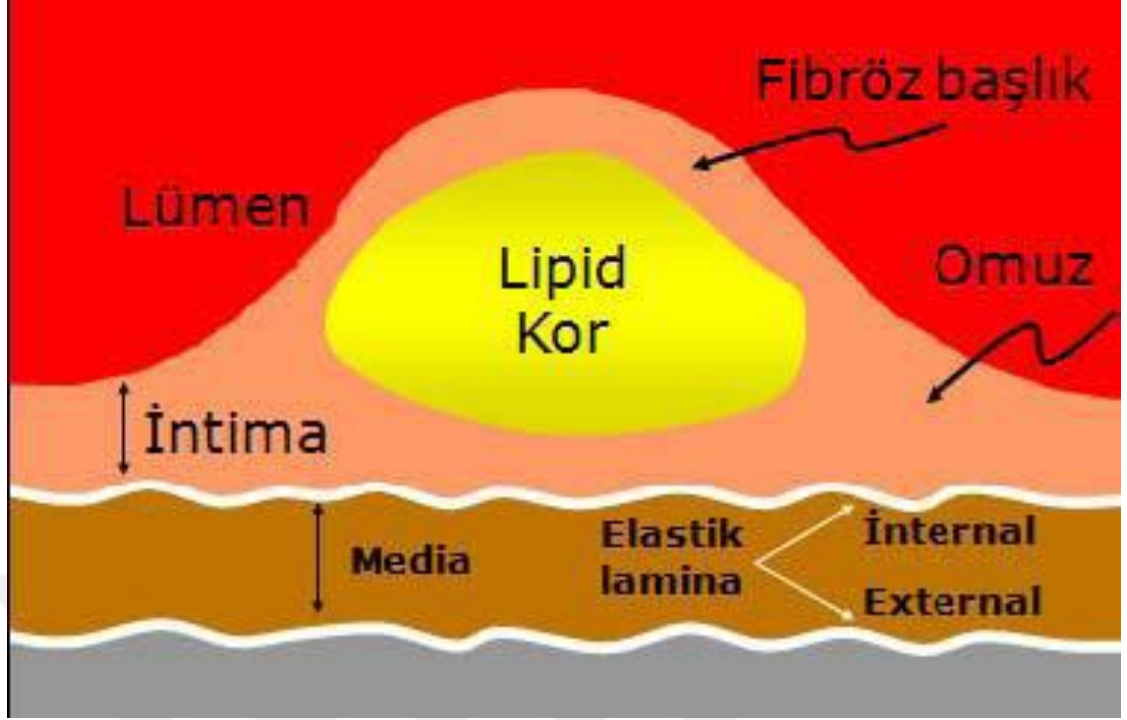
Damar duvarında lipid birikimi tek taraflı değildir. Kolesterolün damar duvarı dışına ters transportu ile dengelenir. Bu olayda lipoprotein taşıyıcılar ve transport proteinleri rol alır. Ters transport kolesterolün hücre membranından dokular arasındaki sıvıya fosfolipid kabul eden partiküllere geçişi ile başlar. Bunların en önemlisi karaciğer kaynaklı, fosfolipid ve apolipoprotein A-1 den oluşan yeni HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) (nascent HDL) parçacıklarıdır. Yeni HDL içindeki serbest kolesterol lesitin kolesterol açıl-transferaz (LCAT) enzimi tarafından kolesterol esterine çevrilir. Kolesterol Ester Transfer protein (CETP) kolesterol esterlerini trigliserid ile değiştirerek HDL nin kolesterol yükü azaltılır. Daha sonra kolesterol karaciğere taşınır ve safraya salınır (Şekil 5).



Şekil 4 Adezyon moleküllerinin inhibisyonu

Serum LDL düzeyinin artması ile ters kolesterol taşınmasında kompensatuar artış olur. Bir çalışmada plazma LDL'si yüksek hastalarda ters kolesterol transportunun %30 daha fazla olduğu bulunmuştur (42). Sonuç olarak HDL'nin adezyon moleküllerini inhibe etmesi, antioksidan özellikleri ve matriks metalloproteinazlarını bloke etmesi gibi antiaterojenik özellikleri vardır (43,44).

Lipid birikimi ters kolesterol transportunu aştığı zaman, lipid kor genişlemeye başlar ve duyarlı plak oluşumundaki ilk aşama başlamış olur. Lipid korun genişlemesi ile damar duvarı dışa doğru genişlemeye başlar. Bu olayın klinik önemi vardır: rüptür öncesi ve sonrası yapılan seri anjiyografik çalışmalarda hastaların yarısında büyük lipid kora sahip duyarlı plakların rüptür öncesi koroner kan akımını kısıtlamadığı görülmüştür. Duyarlı lezyonlar ciddi stenoz oluşturmazken anjiyografik olarak ciddi stenoz yapan lezyonlar genellikle stabildir (45) (Şekil 6).



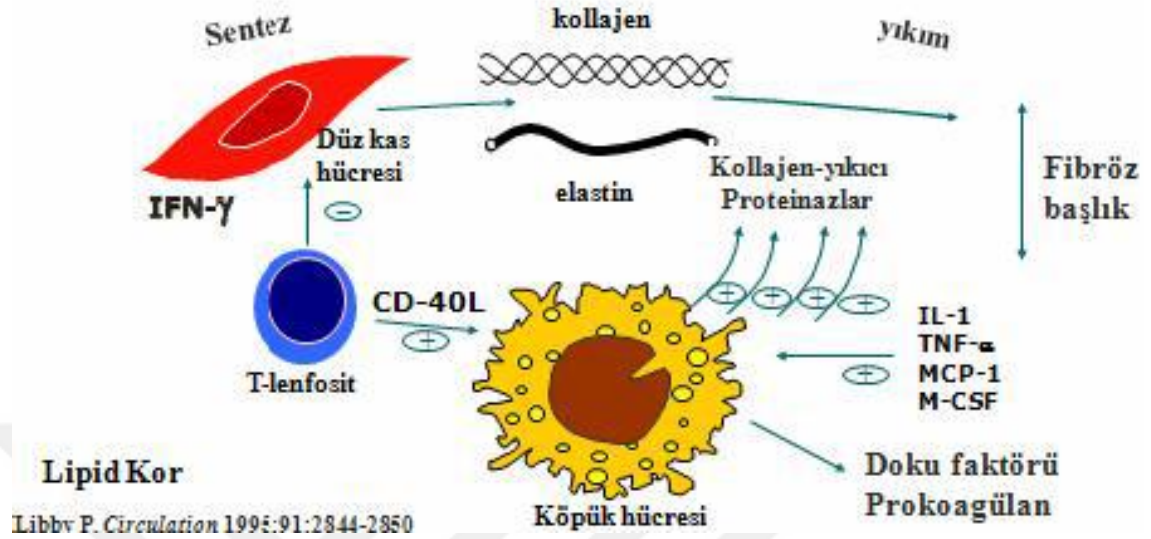
Şekil 5 Lipid kor oluşumu

2.1.4. Fibröz Başlık (Fibrous Cap)

Lipid koru çevreleyen fibröz başlığın sağlamlığını konnektif bağ dokusu ile doku sentezi ve yıkımı arasındaki denge belirler. Düz kas hücrelerinden salınan ekstrasellüler matriks proteinleri başlığın direncinde rol oynarlar. Aktive olmuş inflamasyon hücreleri (makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücreleri) ise sitokinlerle düz kas hücrelerini inhibe ederler. Makrofajlardan salınan metalloproteinazlar kollajen yıkımının baş aktörleridir (46). Metalloproteinaz üretimi LDL oksidasyonu ile de ilişkilidir. Makrofajlardaki okside LDL'ler metalloproteinazların üretimini 2 kat arttırırlar (47). Metalloproteinaz üretimi TNF-alfa ve IL-1 ile de artar (48,49). Plak duyarlılığının artmasında metalloproteinaz üretimini arttıran plazmin, klamidya ısı şok proteini ve oksijen radikallerinin de etkileri vardır (50,51). Duyarlı plakta kollajen yıkımı olması ile beraber sentezinin baskılanması da vardır. T-lenfositlerden salınan interferon gama düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar (52) (Şekil 7).

İlerlemiş lezyonlarda TNF-alfa ve interferon gamanın düz kas hücrelerinde apoptozu tetiklediği düşünülmektedir. Wallner ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlı plaklarda normal damar duvarında olmayan tenascin-c isimli hücreler arası proteinin

makrofajlarca salgılandığı görülmüştür (53,54). Tenascin metalloproteinaz salınımını stimule ederek düz kas hücrelerinde apoptozu tetikler.



Şekil 6 Matris metabolizması ve fibröz başlık incelenmesi

Fibröz başlık erozyonu plak rüptürüne sebep olur ve doku faktörü salınımı ile trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu tetiklenir. Oluşan trombüs lümeni tam olarak tıkamazsa kararsız anjina oluşurken lümenin tam tıkanması ile miyokard enfarktüsü gelişir. Plak rüptürü sıklıkla plak omuzunda (fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölge) gelişir, bu bölgede makrofajlar ve T lenfositler yoğunlukta iken düz kas hücreleri az bulunur.

Plak rüptürünün patofizyolojik sürecinin anlaşılması ile plak stabilizasyonu için 5 ana hedef belirlenmiştir; endotel aktivasyonunun geriletilmesi, agresif lipid tedavisi, LDL oksidasyonunun önlenmesi, ters kolesterol transportunun hızlandırılması ve inflamasyonun baskılanması.

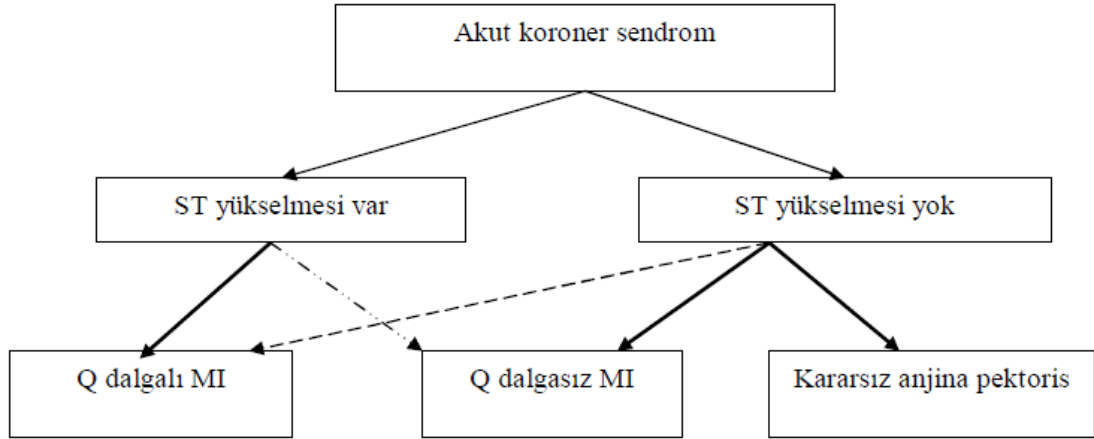
Aterosklerozun hayatı tehdit eden formu karşımıza AKS olarak çıkar.

2.2. AKUT KORONER SENDROM

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen; günümüzde ateroskleroza bağlı ölümler gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta

gelen mortalite, morbidite nedenlerindendir. KAH olan hastalarda, hastaneye yatışlar en sık AKS tanısıyla olmaktadır (55).

AKS tanım olarak, koroner arter kan akımının azalması sonucu miyokardiyal iskemiye yol açan tüm klinik durumları ifade eder. AKS; STEMI, NSTEMI ve kararsız angina pektoris içine alan klinik sendromlar yelpazesini içermektedir (56) (Şekil 7).



Şekil 7 Akut koroner sendrom sınıflandırılması

Akut koroner sendrom tanısı ile gelen hastalarda değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Antitrombin ve antiplatelet tedavi ST yükselme olsun olmasın tüm hastalarda uygulanır. Devam eden ST yükselmesi olan hastalarda tıkalı epikardiyal arterin hemen reperfüzyon tedavisi (farmakolojik veya kateter ile) ile açılıp kan akımının sağlanması gereklidir. Kararsız angina veya Q dalgasız MI ile başvuran hastalarda ise klinik durumuna göre anti-iskemik tedavi ile erken girişimsel tedavi uygulanabilir.

2.2.1. Miyokard Enfarktüsü Tanımlamaları

Günümüzde MI tanısı için biyokimyasal değerler esas alınmaktadır. Biyokimyasal değerler, klinik özellikler ve EKG MI tanısında kombine olarak kullanılmaktadır. 2012 ESC STEMI klavuzuna göre MI tanımlamaları Tablo 1 de görüldüğü şekilde yapılmaktadır.

Tablo 1: Miyokard Enfarktüsü Tanımlaması

2012 ESC STEMI kılavuzuna göre; (57) Miyokard enfarktüsünün evrensel tanımı * Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması: • İskemi belirtileri, • Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni SoDB, • EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi, • Yeni oluşmuş canlı miyokart dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu, • Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoronar trombüsün tespiti.
Kardiyak biyobelirteçler için kan alınmadan ya da kardiyak biyobelirteçler yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB’nin eşlik ettiği kardiyak ölüm
Miyokart iskemisi ile birlikte kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen MI ilişkili stent trombozu
EKG: Elektrokardiyogram; SoDB: Sol dal bloğu. *Revaskülarizasyon işlemleri ile ilişkili miyokart enfarktüsü veya geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ilişkin kriterler dışlanmıştır.

2.3. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

STEMI ölümle sonuçlanabilen bir hastalık olması, genellikle toplumun üretken yaş grubunda daha sık görülmesi, akut dönem sonrası komplikasyonlara bağlı olarak ciddi sorunlara yol açması gibi çeşitli nedenlerle önemli bir toplum sağlığı sorunudur (58). Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında iskemik kalp hastalıkları gelmektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi KAH’a bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (59). TEK HARF çalışmasına göre KAH prevalansı 1990 yılında %5.4 iken, 10 yıl sonra %8.1’e yükselmiştir.

TEKHARF 2007 taramasında, Türk toplumunun 14 yıllık kardiyovasküler hastalık seyri hakkında bilgi edinildi. Ortalama yaşın 56’ya ulaştığı kohortta, tüm

nedenli ölümler 1000 kişi yılı başına 10.0, koroner ölümler binde 2.7 ile düşük düzeydeydi (60).

STEMI’de temel patofizyoloji, ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombustür (61). Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. STEMI hastalarının çoğunda altta yatan neden aterosklerotik plak yırtılması ile açığa çıkan trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner içi tıkalıcı trombus oluşması şeklindedir (62,63). Subendokardiyalden subepikarda doğru gelişen iskemi giderilmediğinde ve koroner arterde açıklık ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır.

2.4. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ TANI YÖNTEMLERİ:

2.4.1. Klinik Bulgular

En önemli semptom iskemik göğüs ağrısıdır. Miyokard enfarktüsünün teşhisi genellikle 20 dakika veya daha uzun süren, nitrogliserine cevap vermeyen ciddi göğüs ağrısına dayanır. Ağrı göğüsün merkezinde veya sternumun sol tarafında lokalizedir. Alt çene, omuz, boyun ve kola yayılabilir. Ağrının karakteristiği çok değişkenlik gösterir. Hastalar karşımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu hastalar genel olarak genç (25–40 yaş) veya 75 yaş üzerinde, diyabetik ve bayan hastalardır (64). Ayrıca hastalar semptom tarif etmeden elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından tespit edilebilir. Framingham çalışmasında, insanların %30 oranında sessiz MI geçirdiği gösterilmiştir.

2.4.2. Elektrokardiyografi

Kullanımı kolay ve maliyetinin düşük olması sebebi ile EKG akut miyokard enfarktüsü tanısında önemli bir yöntemdir. Bu nedenle akut göğüs ağrısı ile başvuran her hastanın hemen EKG’si çekilmeli ve 10 dakika içinde bir uzman tarafından değerlendirilmelidir. 12 lead EKG tanı, tedavi ve takipte kullanılan en önemli tetkik aracıdır. 2012 ESC STEMI kılavuzuna göre tipik olarak, akut miyokard enfarktüsünde, iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesi: V2-V3 derivasyonlarında; 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV veya kadınlarda ≥ 0.15 mV ve/veya cinsiyet farkı gözetmeksizin diğer derivasyonlarda

≥ 0.1 mV [sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu yokken] bulunmalıdır (57). İnferiyor miyokart enfarktüsü hastalarında, eşlik eden sağ ventrikül enfarktüsünü tespit etmek için sağ göğüs derivasyonların (V3R ve V4R) kaydedilmesi önerilir (65,66). Benzer şekilde, V1-V3 derivasyonlarında ST-segment çökmesi, özellikle de terminal T dalga pozitifliği mevcutsa (ST-yükselmesi eşdeğeri) miyokart iskemisini akla getirir ve eşlik eden V7-V9 derivasyonlarındaki ≥ 0.1 mV ST yükselmesi ile doğrulanabilir (65).

2.4.3. Kardiyak Enzimler

2.4.3.1. Miyoglobin

Miyoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül 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 bulunduğu MI tanısında sınırlı payı vardır. Göğüs ağrısının ilk 4–8 saati içerisinde miyoglobin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe miyokard enfarktüsü lehine yorumlanmamalıdır. Son klinik çalışmalar göstermiştir ki miyokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve miyoglobinin beraber kullanımı AMI'nin erken dışlanması için kullanılabilir (67).

2.4.3.2. Kreatinin Kinaz ve İzofomları

Kreatinin kinaz (CK); sitozolik bir enzimdir. Kas metabolizmasında ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatinin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın CK-MM, CK-MB, CK-BB şeklinde 3 izoenzimi vardır.

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1–2 oranında MB formunu da bulundurur (68). Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur (69). CK-MB, STEMI sonrası yaklaşık 2–4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36–72 saat sonra normale döner. Plazma CK-MB aktivitesi, Q dalgasız MI'da Q dalgalı MI'dan daha erken zirve yapar.

CK-MB dimerik bir moleküldür ve CK-MB1 ve CK-MB2 şeklinde hızla iki forma dönüşür: Çeşitli araştırmacılar CK-MB1 / CK-MB2 oranını STEMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve arkadaşları CK-MB2 >1 Ü/L veya CKMB2 / CK-MB1'in > 1,5 olması halinde ilk 4 saatte % 46'lık, ilk 6 saatte % 92'lik duyarlılık ile STEMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir (70).

2.4.3.3. Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-miyozin etkileşimini düzenler (68). Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır (71).

- **Troponin I:** Aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder.
- **Troponin T:** Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.
- **Troponin C:** Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

TnT ve TnI renal disfonksiyon dışında miyokardiyal hasarı tespit etmede eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3–4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin yaklaşık 12–16 saat sonra pik yaptığı ve STEMI sonrası 8-12 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir (72,73).

Tablo 2: Kardiyak enzim- kan seviye zamanları

Kardiyak Enzimler	İlk Yükselme	Pik Zamanı	Normal Seviye
Miyogloblin	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	3-12 saat	24 saat	48-72 saat

2.5. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ TEDAVİSİ

Epikardiyal koroner arterde rüptüre plağın sebep olduğu tıkalı tromboz ile endokarddan epikarda doğru miyokardiyal nekroz dalgası başlar ve reperfüzyon sağlanana kadar genişlemeye devam eder. Kısa zamanda reperfüzyon sağlanması transmural miyokard nekrozunun önlenmesi ve sınırlanması açısından önemlidir. Semptom sonrası perkütan girişim için gecikilen her yarım saatte bir yıllık mortalitede %8 oranında rölatif risk artışı mevcuttur (74). Bu nedenle STEMI tedavisinde esas amaç reperfüzyonun en kısa zamanda sağlanmasıdır. Enfarkt nedeni olan arterin tamamıyla açılması fibrinolitik tedavi veya primer perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ile sağlanır. Fibrinolitik ajanlar, 1980 ve sonrasında birçok prospektif, randomize kontrollü çalışmada açık mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında dünya çapında geniş kullanım kazanmıştır (75-78). Fibrinolitik tedavi ile

reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama hızı ile yakından ilişkilidir.

STEMI tedavisinde primer PTKA ilk kez 1982 yılında uygulanmıştır (79). 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoronar stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir (79). 1990'lı yıllarda stentlerin uygun implantasyonu ve ikili antitrombosit tedavi sayesinde stent trombozu sorununun büyük oranda çözülmesiyle fibrinolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda fibrinolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır.

2.5.1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri

2.5.1.1. Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Endojen fibrinolitik sistem, trombüsü spontan olarak lizise uğratar ve 90. Dakikada %20 açıklık sağlar (80). Fakat hastalarda fibrinolitik tedavi sonrasında %35 oranında başarısızlık gözlenmektedir (77,78). Fibrinolitik tedavi başarısızlığı belirgin kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle kalp yetmezliği, rekürren iskemi ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu ile birliktelik gösterir (81,82). Fibrinolitik tedavi başarısızlığında yeniden fibrinolitik verilebilir ancak major kanama belirtidir (83). Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi başarısızlığı durumunda kurtarıcı PTKA ile mortalitede ve sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır (84).

2.5.1.2. Primer PCI (perkütan koroner girişim)

Günümüzde reperfüzyon tedavisinde gold standart perkütan koroner girişimdir. Primer PTKA ile fibrinolitik tedavinin karşılaştırıldığı 23 çalışmanın meta-analizinde kısa ve uzun dönem ölüm, MI, inme, şok ve rekürren iskemi açısından primer PTKA grubunda anlamlı azalma saptanmıştır (82).

CAPTIM (Comperison of primary Angioplasty and Pre-hospital fibrinolysis In acute Myocardial infarction) ve PRAGUE-2 (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis) çalışmalarının da desteklediği gibi iki tedavi yöntemi açısından ilk 3 saat içinde benzer ve etkili şekilde infarkt alanında ve mortalitede

azalma sağlanır (85,86). STOPAMI (Stent plus abciximab versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction) 1 ve 2 çalışmalarında ilk 3 saatte dahil 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 PTKA lehine anlamlı olumlu fark saptanmıştır (87). Bu çalışmadaki bulgulara benzer olarak zaman bağımlı primer PTKA üstünlüğü PCAT (Primary Coronary Angioplasty Trialists) meta-analizi (88), MITRA (Maximal Individual TheRapy in Acute myocardial infarction) ve MIR (Myocardial Infarction Registry) kayıtlarında istenmeyen KVS olaylarında azalma ile gösterilmiştir (89). İki tedavi yönteminin arasındaki farklardan biri de inme açısından korunmadır. Primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre inme anlamlı oranda azalmıştır (90). PCAT meta-analizinde inme oranlarında ilk 2 saat içinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre %0.7, iki saatten sonra %1.2 kesin risk azalması gözlenmiştir (88).

Yüksek riskli hastalarda primer PTKA ön plandadır. NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) çalışmasında killip II ve üstündeki yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde, primer PTKA fibrinolitik tedaviye göre ölüm ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (91).

Kardiyojenik şok hastalarının alındığı SHOCK (Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) çalışmasında erken dönem perkütan koroner girişim ile medikal tedavi veya geç revaskülarizasyon yapılan hastalara göre 1 yıllık mortalitede anlamlı azalma (%53-66) saptanmıştır (92).

2012 ESC STEMI klavuzuna göre primer PTKA endikasyonları Tablo-3 te özetlenmiştir.

Tablo 3: STEMI Primer PTKA Endikasyonları

ESC 2012 STEMI Kılavuzuna Göre Primer PCI Endikasyonları (57)	
1) Reperfüzyon tedavisi, 12 saatten kısa süreli belirtileri ve ısrarcı ST-segment yükselmesi veya yeni (olduğu düşünülen) SoDB olan tüm hastalarda endikedir.	Sınıf-I, A
2) Primer PCI, deneyimli bir ekip tarafından İTT'den 120 dk. içinde uygulandığında, fibrinolize göre önerilen reperfüzyon tedavisidir.	Sınıf-I, A
3) Primer PCI amacıyla acil anjiyografi, kardiyak arrest sonrası yaşama döndürülen ve EKG'de STEMI görülen hastalarda önerilir.	Sınıf-I, B
4) Primer PCI, ağır akut kalp yetersizliği veya kardiyojenik şok hastalarında, hasta belirtiler ortaya çıktıktan sonra erken dönemde gelmiş ve PCI ile ilişkili beklenen gecikme süresi uzun olmadıkça, gerekli tedavidir.	Sınıf-I, B
5) Reperfüzyon tedavisi (tercihen primer PCI), belirtiler 12 saatten eski dahi olsa, devam eden iskemi kanıtları varsa veya ağrı ve EKG değişiklikleri geçip tekrar başlıyorsa (kekeme) endikedir.	Sınıf-I, C
6) Primer PCI amacıyla acil anjiyografi, kardiyak arrest sonrası hayatta kalan, EKG'de tanı koydurucu ST-segment yükselmesi olmayan, ama enfarktüs kuşkusunu yüksek olasılıkla devam eden hastalarda düşünülmelidir.	Sınıf-IIa, B
7) PCI ile reperfüzyon tedavisi, belirtiler başladıktan 12 ile 24 saat sonra başvuran stabil hastalarda düşünülebilir.	Sınıf-IIb, B
8) Belirtilerin ortaya çıkmasından sonra >24 saat süre geçmişse iskemi belirtileri olmayan stabil hastalarda (fibrinolitik tedavi alsın veya almasın) tamamen tıkalı arterin rutin PCI ile tedavisi önerilmemektedir.	Sınıf-III, A

İTT:İlk tıbbi temas, PCI:Perkütan koroner girişim, SoDB:Sol dal bloğu, STEMI:ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü

2.5.1.3. Kurtarıcı Perkütan Girişim:

Kurtarıcı perkütan girişim, fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda perkütan girişimle koroner akımın sağlanmasını amaçlar. Bu yöntemle ilgili son yıllarda yapılan MERLIN (The Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction) ve REACT (Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction) çalışmalarında mortalite açısından önemli fark gösterilememiş fakat hedef damar revaskülarizasyon ve 6 aylık olaysız survey açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (93,94).

2.5.1.4. Balon veya Stent Uygulaması

En büyük çalışma olan CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) çalışmasında primer koroner stent veya primer koroner balon arasında mortalite üzerine belirgin istatistiksel fark

saptanmamıştır. Bununla birlikte primer koroner stent uygulanan hastalarda miyokardiyal reinfarktta ve hedef damar revaskülarizasyonunda belirgin azalma gözlenmiştir (95). Takip süresi 5 yıl olan PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) çalışmasında ise primer koroner stent lehine mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark saptanmıştır (96). İlaç kaplı stentlerin standart girişimsel pratikte geniş yer bulmasına rağmen primer perkütan girişim açısından randomize klinik çalışmaları henüz tam olarak yeterli değildir (97-99). Bazı STEMI hastalarında (100) SES (sirolimus-eluting stents) ve PES (paclitaxel-eluting stents) lerin 2-4 yıl takiplerinde güvenli ve efektif olduğu gösterilmiştir (101,102,103,104).

2.5.2. Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi

Reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi ve uygulanan rejimlerin karşılaştırılması için koroner akımın tanımlaması yapılmıştır. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir. Bu sınıflamaya göre (2):

- **TIMI 0 akım:** Lezyon sonrasına kontrast madde geçişi yani antegrad akım hiç yoktur.
- **TIMI 1 akım:** Lezyon sonrasına kontrast madde geçişi yani antegrad akım var, fakat distal koroner yatak tam olarak dolmaz.
- **TIMI 2 akım:** Lezyon sonrası distal koroner yatak tam fakat gecikmeli olarak dolar.
- **TIMI 3 akım:** Lezyon sonrası normal koroner akım mevcuttur.

TIMI akım sınıflamasının değerlendirilmesinde filmi okuyanlar arasında belirgin uyum sorunu olduğu için TIMI kare (frame) sayısı (TKS) yönteminin kullanılmasının daha doğru olacağı ileri sürülmektedir. TIMI kare sayısı yöntemi Gibson ve arkadaşları (105) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde opak maddenin koroner artere girişinden belirli distal alanlara ulaşmasına kadar geçen kare sayısı hesaplanmaktadır. STEMI’de hastane içi mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.

Akut miyokard enfarktüsünde başarılı anjiyografik reperfüzyon TIMI akım 3 olarak tanımlanır.

GUSTO-1 çalışmasına göre Akut STEMI sonrasında ilk 6 saatte başvuran hastalarda 90. dakikada bakılan EKG’de ST segment elevasyonunda %50 ve üzerindeki azalma başarılı reperfüzyon, %70 ve üzerindeki azalma ise komplet miyokardiyal perfüzyon göstergesi olarak kabul edilmiştir (107).



2.6. NO-REFLOW FENOMENİ

Reperfüzyon rejimlerindeki gelişmelerle STEMI’de esas amaç normal epikardiyal kan akımıyla birlikte miyokardiyal perfüzyonun yeniden sağlanmasıdır. İlk defa beyinde gösterilen no-reflow olayının miyokardda da olabileceği 1966 yılında deneysel modeller üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir (108). Patofizyolojik olarak, koroner arterde ileri doğru akım sağlanmasına rağmen miyokard dokusunda yeterli perfüzyonun sağlanamaması durumu no-reflow olarak tanımlanmaktadır (109). Anjiyografik olarak disseksiyon, mekanik engel veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesidir. (110,111) Bazı durumlarda ise koroner akım zamanında sağlanmış olsa bile, miyosit düzeyinde yeterli reperfüzyon olmaması, miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanmaktadır. Anjiyografide TIMI 3 akım sağlanmasına rağmen, görüntüleme yöntemleri ile canlı doku gösterilememiştir. Anjiyografide yavaş akımın bile olmadığı durumlarda da mikrovasküler düzeyde no-reflow gözlenebilir (112).

No-reflow gelişen bölgelerin mikrovasküler yapısı elektron mikroskopuyla incelendiğinde; endotelde şişme, endotel hücrelerinde pinositik veziküllerin kaybolması, lümen içine doğru endotelyal uzantılar, membrana bağlı lümen içi cisimcikler, fibrin kümeleri ve trombositler gözlenmiştir. Hayvan deneylerinde iskemi süresi uzatıldıkça no-reflow gelişme olasılığı artmaktadır (113).

No-reflow’un patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu olay karmaşık ve nedenleri birçok faktöre bağlıdır. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte; mikrovasküler yapının bozulması, endotelde ödem ve lümene doğru uzantılar, nötrofilin lümeni tıkaması (endotel, trombosit ve miyositler ile reaksiyon), serbest oksijen radikalleri, hızlı miyosit ödemi sonucu damarın kompresyonu sorumlu tutulmaktadır (113). Tehdit altındaki dokuda mikrovasküler direnç artışı, trombosit kümelenmesi, fibrin embolileri, mikroembolik olaylar, endotel hasarı ve vazospazm diğer olası nedenlerdir.

Hayvan deneylerinde no-reflow alanlarında mikrovasküler yatakta lökosit sayısında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (113). Ancak lökositlerin no-reflow oluşumunda mutlaka gerekli olmadığı fakat no-reflow’u şiddetlendirebileceği anlaşılmaktadır. Mikrovasküler yatağın lökositler tarafından mekanik olarak tıkanması yanı sıra endotel hücreleri, trombositler ve miyositler ile etkileşimler söz konusudur.

Nötrofiller, reaktif oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ve lökotrien gibi trombosit ve endotel fonksiyonlarını etkileyen maddeler salgılamaktadırlar. İntersellüler adezyon molekülü-1 ve P-selektin gibi adezyon molekülleri, NO, prostasiklin, endotelin, trombosit aktifleştirici faktör gibi maddeler ile endotel hücreleri de lökosit fonksiyonlarına etki edebilirler. Benzer şekilde tromboksan A2, trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, lipooksijenaz ürünleri, proteazlar ve adenoazin salınımıyla trombositler de lökositlere etki edebilirler.

Mikrovasküler akımın düzeltilmesinde vazodilatörlerin etkinliği ile ilgili çalışmalar, mikrovasküler konstrüksiyonun AMI'de bozulmuş reperfüzyona önemli derecede katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (114). Bu tür konstrüktif cevap için trombosit aktivasyonu sonucu ortaya çıkan serotonin salınımı, plak rüptürü süresince plaktan veya reperfüze olan iskemik miyokard dokusundan endotelin-1 salınımı gibi mekanizmalar sayılabilir (115).

Trombositler arteryel hasar bölgesine yapışıp agregatlar oluşturup bir takım trombosit kaynaklı mediyatörler salgılayarak no-reflow gelişiminde rol almaktadır. Trombosit büyüklüğünü gösteren ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit aktivitesini dolaylı olarak yansıtmaktadır. Büyük trombositler küçüklere göre daha aktif ve daha yoğun granüller içerirler (116). Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak MPV'nin de yükseldiği gösterilmiştir.

Birden çok mekanizmanın sorumlu olduğu no-reflow gelişiminde inflamasyon da suçlanmaktadır. Serum yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyi koroner arter hastalığında aterom plağındaki inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Direkt olarak vasküler incilebilirliği etkilemektedir. İnflamasyon koroner kan akımını yavaşlatmakta ve bu yavaşlama inflamasyon şiddetlendikçe daha fazla olmaktadır. Perkütan girişim öncesi inflamasyonun baskılanması, işlem sonrası no-reflow gelişimini baskılayabilir.

No-reflow fenomeni, koroner anjiyografi dışında diğer yöntemlerle de gösterilebilir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile no-reflowun değerlendirilmesi en hassas yöntemlerdendir (117,118). No-reflow; sintigrafi, nükleer manyetik görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, intrakoroner basınç ölçümü ve koroner arter akım hızı ile saptanabilir (119, 120). İntravasküler ultrasonografi ile değerlendirmede büyük, heterojen, fibröz yağdan zengin, kireçtaşı görünümlü plakların

anjiyografik no-reflow gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (121). Görülme sıklığı AMI'li olgularda %10-20, elektif PCI'larda %2-5, safen ven greftlerine yapılan girişimde %4 oranındadır (111,122,123). AMI sonrası no-reflow gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde no-reflow'un geriye dönebilir olduğu gösterilmiştir (124). Bu hastalarda bölgesel duvar hareketlerinde iyileşme olmamasına karşın sol ventrikül hacimlerinin artmadığı gözlenmiştir. No-reflowun devam ettiği hastalarda ise sol ventrikülün progresif olarak genişlediği gözlenmiştir. No-reflow AMI geçiren hastalarda kardiyak prognozu etkilemektedir. Anjiyografik no-reflow gelişen hastalarda önemli kardiyak olay gelişmesi ve kardiyak mortalite artmaktadır (125,126). Bu nedenle no-reflow fenomeninin önlenmesi ve tedavisi önem kazanmaktadır.

2012 ESC STEMI kılavuzu ışığında; işlem sonrası Miyokard Enfarktüsünde TIMI akımı <3 veya TIMI akımı 3 ise, MBG indeksi 0 veya 1 veya işlem sonrası 4 saat içinde ST rezolüsyonu <%70 olduğunda no-reflow tanısı konur (127).

2.7. DİYABETES MELLİTUS

2.7.1. Epidemiyoloji

Diabetes mellitus (DM), bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. DSÖ tahminlerine göre, dünya diyabetli nüfusu halen 200 milyon civarındadır ve bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.

Tüm diyabet olgularının %90-95'i tip 2 diyabetlidir. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde DM prevalansı hızla artmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinin bahsedilmektedir. Dünyada tip 2 DM prevalansının önümüzdeki on yıl içinde yaklaşık olarak %40 artarak 150 milyondan 210 milyona ulaşması beklenmektedir. *Thrifty* (tutumlu) genotip hipotezinde ileri sürülen genlerin modern yaşam tarzının gerektirdiği şartlara adapte olamaması ya da *thrifty* fenotip teorisinde ileri sürüldüğü gibi intrauterin malnütrisyon ortamına göre ayarlanmış metabolizmanın ileri yaşlardaki zengin beslenme tarzına adapte olamaması veya basitçe enerji alımının enerji tüketimini aşması bu epidemiden sorumlu olduğu sanılan başlıca mekanizmalardır (128).

Ülkemizde 1997-98 yıllarında 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üzerinde 24788 kişiyi kapsayan TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre Tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) sıklığı %6.7'dir. Bu oranlara dayanarak son nüfus sayımına göre ülkemizde 2.6 milyon üzerinde diyabetli ve 2.4 milyon civarında IGT' linin yaşadığı tahmin edilmektedir (129).

2.7.2. Tip 2 Diabetes Mellitusta Fizyopatoloji ve Etyoloji

2.7.2.1. İnsülin Direnci

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

2.7.2.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

2.7.3. Diyabetik Komplikasyonlar

2.7.3.1. Akut Komplikasyonlar

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

2.7.3.2. Kronik Komplikasyonlar

A. Makrovasküler komplikasyonlar

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

B. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

C. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları

2.7.4. Makrovasküler Hastalık (Hızlanmış Ateroskleroz)

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak gelişirler. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlilerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 DM'de hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür.

2.8. STEMI' DE HİPERGLİSEMİ VE NO-REFLOW İLİŞKİSİ

Hipergliseminin; akut MI sonrasında kalp yetmezliği, kardiojenik şok ve ölüm riskinde artış ile ilişkisi gösterilmiş ancak mekanizması net olarak anlaşılamamıştır.

Retrospektif bir çalışmada diyabetik olmayan hastalarda başvuru glukoz değerinin her 18 mg/dl artışı %4 mortalite artışı ile ilişkili bulunmuş (130).

Şimdiye kadarki en geniş retrospektif çalışmada kan şekeri düzeylerine göre 30 günlük mortalitede %13'ten %77'ye kadar, 1 yıllık mortalitede ise %7'den %46'ya kadar artış gösterilmiştir (131).

Başka bir çalışmada ise 30 günlük mortalite; en düşük kan şekeri ile başvuran grupta %6.6, en yüksek kan şekeri ile başvuran grupta %14 olarak gözlenmiş (132).

Christopher Nielson ve arkadaşlarının (133) çalışmasında hastalar sabah bazal glukoz düzeyi ölçülerek randomize edilmişler. Kan şekeri düzeyinin 100-126 mg/dl arasında olması ile 100 mg/dl'nin altında olması karşılaştırıldığında %53.9 daha fazla AMI, %18.6 daha fazla AKS insidansı, %26.4 daha fazla nitrat ihtiyacı gözlenmiş. Akut MI insidansı kan glukozu 100 mg/dl'nin altında olan hastalarda yıllık 1000 hastada 2.1 iken 100-125 mg/dl arasında olan grupta yıllık 1000 hastada 3.2 olarak gözlenmiş ($p<0.05$). Angina ve AKS insidansı kan glukozu 100 mg/dl'nin altında olan hastalarda yıllık 1000 hastada 11.9 iken 100-125 mg/dl arasında olan grupta yıllık 1000 hastada 14.1 olarak gözlenmiş ($p<0.05$). Yeni nitrat ihtiyacı olması insidansı kan glukozu 100 mg/dl'nin altında olan hastalarda yıllık 1000 hastada 22.6 iken 100-125 mg/dl arasında

olan grupta yıllık 1000 hastada 28.6 olarak gözlenmiş ($p<0.05$). Alt grup analizlerinde kan glukozu düzeyi <90 mg/dl, 90-100 mg/dl arasında, 100-110 mg/dl arasında, 110-125 mg/dl arasında olması gibi değişik gruplar belirlendiğinde 100-110 mg/dl arasında olması ve 110-125 mg/dl arasında olması durumunda anlamlı olarak diğer iki gruptan daha fazla KAH insidansı ile karşılaşmış. Diğer risk faktörleri eklenerek yapılan çok değişkenli analizlerde de glukoz düzeyi yüksekliği daha yüksek mortalite ve morbidite insidansı ile ilişkilendirilmiş.

No-reflow ile hiperglisemi arasındaki ilişkiyi ise açıklayan bir kaç mekanizma var :

- Yağ asidi ve glukoz homeostazisinin etkisiyle oluşan katekolamin salınımı büyük enfarktlarla ilişkilidir.
- Akut hiperglisemi; p-selektin ve intersellüler adezyon molekül-1 salınımını artırır, bu durum kapillerlerde lökositlerin bağlanması artışına ve mikrovasküler düzeyde tıkaç oluşumunun başlamasına sebep olur (134).
- Hiperglisemi trombüs formasyon oluşumunu da artırıyor olabilir. Yapılan bir çalışmada mikrotrombüsün no-reflowda önemli bir rol aldığı gösterilmiştir (135).
- Hiperglisemi reperfüzyon hasarı ile ilişkili görülmüştür. Rat kalbinde hiperglisemi; reperfüzyon sonrasında lökosit adezyon molekül artışı ve serbest radikal oluşumunun artışıyla ilişkili görülmüştür (136).
- Başka bir çalışmada ise hipergliseminin, risk altındaki koroner kollateral kan akımını azaltarak noreflow gelişimine öncülük edebileceği belirtilmiş (137).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Populasyonu

Retrospektif olarak Ocak 2012 ile Şubat 2014 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine başvuran primer PCI uygulanan 900 STEMI hastası çalışmaya alındı. STEMI tanısı 2012 ESC STEMI kılavuzuna göre tipik olarak, AMI'de, iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesi: V2-V3 derivasyonlarında; 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV veya kadınlarda ≥ 0.15 mV ve/veya cinsiyet farkı gözetmeksizin diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV [LV hipertrofisi veya sol dal bloğu (SoDB) yokken] olması veya yeni gelişen SoDB olarak kabul edildi (57). Başvuran 900 hastadan dışlama kriterleri sonrası 372 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Semptom başlangıcından itibaren 12 saat içinde primer PCI uygulanan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama Kriterleri;

- Malignite,
- Kanama diyatezi,
- Hematolojik hastalık,
- Ciddi karaciğer bozukluğu,
- Otoimmün hastalık,
- Ciddi düzeyde kapak hastalığı,
- Enflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olanlar,
- Kortikosteroid, sitotoksik ilaç, trombolitik tedavi, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve diüretik kullanımı olanlar,
- Femoral yaklaşım dışında primer PCI yapılanlar,
- PCI ile tedavi edilmeyen, takip kan tahlili yapılamayan ya da kötü ekokardiyografik pencereleri olup ekokardiyografi yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların anamnezi alınıp fizik muayenesi yapıldı ve koroner risk faktörleri değerlendirildi. Ayrıca, tüm hastaların Killip sınıfı değerlendirildi.

3.2. Kan Örnekleri ve Ekokardiyografi

Venöz kan örnekleri; primer PCI öncesi acil servise veya koroner yoğun bakım ünitesine hasta kabulünde alındı. Otomatik hematoloji analiz sistemi kullanılarak hematolojik endeksler hesaplandı (Abbott Cell-Dyn 3700; Abbott Laboratory, Abbott Park, Illinois). Mutlak hücre sayımları daha sonraki analizleri yapmak için kullanılmıştır. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) kabulde alınan aynı kan numunesinden elde edilen nötrofil ve lenfosit sayılarından otomatik olarak hesaplandı. Total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit ve kreatinin düzeyleri Abbott Architect C16000 otoanaliz sistemi (Abbott Laboratuvarı) ile ölçüldü. Açlık lipit panelleri bir gece açlıktan sonra elde edildi. Koroner yoğun bakım ünitesine kabulde transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü (Vivid S6, GE Medical Systems, USA).

3.3. Koroner Anjiyografi (TIMI Akım Değerlendirilmesi)

Tüm hastalara Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. PCI prosedürleri 7 Fr kılavuz kateter kullanılarak standart femoral yaklaşımla gerçekleştirildi. Primer PCI sonrası koroner kan akım paternleri TIMI akımının 0, 1, 2 ve 3 şeklinde sınıflandırılması temelinde, kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutuldu. Sonuç TIMI akım derecesi standart yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Daha önceki çalışmalarda da kabul edildiği şekliyle anjiyografik no-reflow fenomeni rekanalizasyon sonrası koroner TIMI akım derecesi ≤ 2 olarak tanımlandı. Tüm çalışma hastalarında sadece tek bir enfarkt ilişkili arter tespit edildi. KAH ana koroner arterlerin birinde % 50'den daha fazla stenoz olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS sürüm 18.0 ile yapıldı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Reflow ve no-reflow grupları arasında kategorik ve sürekli değişkenler arasındaki karşılaştırmalar sırasıyla χ^2 veya Fischer's exact testi ve bağımsız örneklem T-testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık 0.05'den daha düşük bir p-değeri olarak tanımlandı.

Çok değişkenli stepwise forward lojistik regresyon analizi işlem sonrası enfarktla ilişkili arter açıklığının TIMI akımına göre bağımsız belirleyicilerini değerlendirmek için kullanıldı. Tüm anlamlı değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edildi ve sonuçlar % 95 güven aralığında elde edildi ve odds oranı (OR) olarak ifade edildi.

Başvuru kan şekeri değerinin no-reflowu öngördürmedeki sensitivite ve spesifitesini tespit etmek amaçlı ROC analizi yapıldı.

Çalışma protokolü, çalışmaya başlamadan önce Helsinki Bildirgesi uyarınca Etik Kurul tarafından gözden geçirildi ve onaylandı.



4. BULGULAR

Toplam 372 hasta analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar primer PCI sonrası TIMI akımına göre sınıflandırıldığında; 70 hasta (%19) no-reflow grubuna dahil edilirken 302 hasta (%81) reflow grubuna dahil edildi. Hastaların primer PCI sonrası TIMI akımına göre bazal demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Yaş ortalaması no-reflow gözlenen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.005$). Çalışma hastalarının %73'ü erkek idi.

Hastaların daha önceki öykülerinde HT, DM, hiperlipidemi, geçirilmiş PCI, geçirilmiş CABG, geçirilmiş SVO, KBH öyküsü pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Hastane öncesi alınan ilaçlara bakıldığında; aspirin, beta blokör, ACE inhibitörü, statin, enoxaparin kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Reflow grubunda 154 (%51), no-reflow grubunda ise 26 hasta (%37) hastane öncesi klopidoğrel almıştı ($p=0.046$).

Hastalar başvuru sırasındaki Killip sınıflamasına göre 4 grupta değerlendirildi (Killip I, II, III, IV). No-reflow grubundaki hastaların Killip sınıfı daha yüksek idi ($p<0.001$).

Başvuru sırasında no-reflow grubunda ortalama sistolik kan basıncı değeri daha düşük idi ($p=0.046$). Başvuru sırasındaki kalp hızı, göğüs ağrısının başlamasından başvuruya kadar geçen süre ve hastanede yatış süresi no-reflow grubunda daha fazla olmakla birlikte her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Akut MI lokalizasyonu açısından da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 4: Hastaların primer PCI sonrası TIMI akımına göre bazal demografik özellikleri

Değişkenler	Reflow	No-reflow	P Değeri
Yaş, yıl	60.9±13.7	66.1±13.4	0.005
Cinsiyet, erkek, s (%)	223(74)	47(67)	0.298
Önceki öykü			
Hipertansiyon, s (%)	105(35)	26(37)	0.781
DM, s (%)	67(22)	20(29)	0.274
Sigara, s (%)	172(57)	30(43)	0.045
Hiperlipidemi, s (%)	19(6)	4(6)	0.558*
Aile öyküsü, s (%)	60(20)	12(17)	0.737
Geçirilmiş MI ya da KAH, s (%)	19(6)	0(0)	0.017*
Geçirilmiş PCI, s (%)	17(6)	4(6)	0.582*
Geçirilmiş CABG, s (%)	7(2)	2(3)	0.529*
Geçirilmiş SVO	14(5)	4(6)	0.449*
KBH öyküsü	3(1)	2(3)	0.238*
Hastane öncesi ilaç alımı			
Aspirin, s (%)	232(77)	52(74)	0.642
Klopidogrel, s (%)	154(51)	26(37)	0.046
Beta blokör, s (%)	27(9)	9(13)	0.368
ACE inhibitörü, s (%)	30(10)	6(9)	0.826
Statin, s (%)	19(6)	5(7)	0.483*
Enoksaparin, s (%)	270(89)	65(83)	0.508
Killip sınıfı, s (%)			
I-II	286(95)	55(79)	<0.001
III-IV	16(5)	15(21)	
Başvuru sistolik KB (mm Hg)	127.9±23.7	120.7±27.2	0.046
Başvuru kalp hızı (bpm)	82.9±16.1	86.5±21.9	0.125
Göğüs ağrısı süresi (saat)	5.6±4.2	6.2±3.7	0.216
Hastanede yatış süresi, gün	5.2±4.7	5.6±6.1	0.552
STEMI lokalizasyonu			
Anterior, s (%)	136(45)	35(50)	0.506
Anterior olmayan, s (%)	166(55)	35(50)	

CABG:Koroner arter by-pass greft, DM:Diyabetes Mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, KBH:Kronik böbrek hastalığı, MI:Miyokard enfarktüsü, PCI:Perkütan koroner girişim, s:Sayı, STEMI:ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, SVO:Serebrovasküler olay, *:Fisher's exact test

Hastaların primer PCI sonrası TIMI akımına göre laboratuvar, ekokardiyografik ve anjiyografik bulguları Tablo 5’te gösterilmiştir. Başlangıç laboratuvar bulguları açısından iki grup karşılaştırıldığında no-reflow grubunda WBC sayısı daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.088$). Lenfosit sayısı no-reflow grubunda anlamlı olarak daha düşük iken ($p=0.018$), nötrofil sayısı no-reflow grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.013$). No-reflow grubunda NLR daha yüksek saptandı ($p=0.002$).

Başvuru sırasındaki platelet sayısı no-reflow grubunda reflow grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.042$).

Başvuru anındaki kan şekeri düzeyi no-reflow grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.001$).

Başvuru ürik asit düzeyi no-reflow grubunda daha yüksek idi ($p=0.016$). Lipit paneli açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Aynı şekilde sodyum, potasyum ve kreatinin açısından da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Pik troponin ve pik CK-MB değerleri no-reflow grubunda daha yüksek olmakla birlikte her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

Başvuru sırasındaki ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu no-reflow grubunda daha düşük idi ($p=0.001$). No-reflow grubunda çoklu damar hastalığı %66 iken, reflow grubunda %56 olarak tespit edildi ancak her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.141$).

Tablo 5: Hastaların primer PCI sonrası TIMI akımına göre laboratuvar, ekokardiyografik ve anjiyografik bulguları

Başlangıç Laboratuvar Bulguları	Reflow	No-reflow	P Değeri
WBC sayısı , K/uL	13.5±5.1	15±6.8	0.088
RBC, M/uL	4.9±0.6	4.9±0.6	0.794
Hemoglobin, g/dL	13.9±1.6	13.6±1.6	0.180
RDW, (%)	15.9±1.5	16.3±1.6	0.103
PDW, NULL	17.8±1.2	18.1±1.7	0.136
Platelet sayısı, K/uL	254.7±65.5	237.9±60.8	0.042
Lenfosit sayısı, NULL	2.0±1.2	1.6±1.1	0.018
Monosit sayısı, NULL	0.7±0.3	0.6±0.4	0.309
Nötrofil sayısı, NULL	10.7±4.8	12.7±6.0	0.013
Bazofil sayısı, NULL	0.1±0.1	0.2±1.4	0.041
MPV, fL	8.1±1.4	8.6±1.9	0.063
NLR	7.5±6.0	9.5±4.6	0.002
Sodyum, mmol/L	136.2±3.4	136.2±4.0	0.977
Potasyum, mmol/L	4.0±0.5	4.0±0.6	0.666
Başvuru kreatinin, mg/dL	0.9±0.5	1.0±0.4	0.156
Başvuru kan şekeri, mg/dL	163.8±71.1	199.7±106.9	0.001
Ürik asit, mg/dL	6.7±2.6	7.6±2.8	0.016
Total kolesterol, mg/dL	180.7±43.3	174.3±36.9	0.212
LDL, mg/dL	115.8±31.5	113.9±28.3	0.617
HDL, mg/dL	35.2±9.3	35.4±11.6	0.914
Trigliserit, mg/dL	150.8±90.8	138.6±96.9	0.343
Pik CK-MB	187.3±112.9	211.2±104.7	0.093
Pik Troponin	57.0±37.9	62.4±34.8	0.254
Ekokardiyografik Bulgular			
Başvuru LVEF (%)	44.2±9.7	39.7±12.4	0.001
Daralan Koroner Arter Sayısı			
1 damar, s (%)	134(44)	24(34)	0.141
>1 damar, s (%)	168(56)	46(66)	

HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu , MPV:Ortalama trombosit hacmi, NLR:Nötrofil lenfosit oranı, PDW:Trombosit dağılım genişliği, RBC:Kırmızı kan hücresi, RDW:Eritrosit dağılım genişliği, WBC:Beyaz kan hücresi

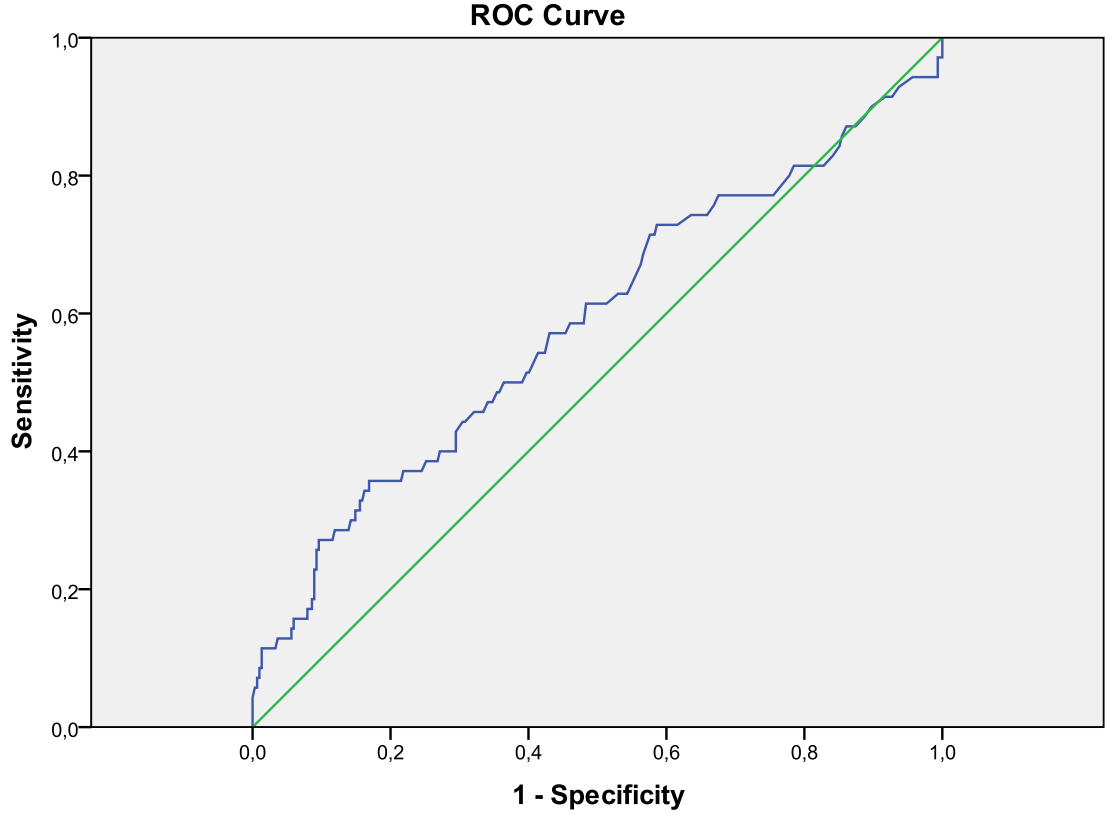
Tablo 6: Multivariate lojistik regresyon analizi ile no-reflowun öngördürücülerinin değerlendirilmesi

Parametre	OR	%95 CI	P
Klopidogrel alımı	0.562	0.315-1.002	0.051
Yaş	0.966	0.945-0.987	0.001
Killip III-IV	3.087	1.309-7.277	0.010
Kan şekeri	0.996	0.993-1.000	0.038
MPV	0.835	0.704-0.991	0.039
Nötrofil sayısı	0.945	0.897-0.995	0.030

CI: Güvenlik aralığı, MPV:Ortalama trombosit hacmi , OR: Odds oranı,

Tablo 6’da gösterildiği gibi yapılan çok değişkenli stepwise forward lojistik regresyon analizinde ileri yaş (**p=0.001**), Killip sınıfı (**p=0.010**), kan şekeri (**p=0.038**), MPV (**p=0.039**) ve nötrofil sayısının (**p=0.030**) no-reflowun bağımsız öngördürücüleri olduğu gösterildi.

Şekil 8: ROC eğrisi yöntemi ile başvuru anındaki kan şekeri düzeyi ile no-reflow ilişkisinin değerlendirilmesi



Diagonal segments are produced by ties.

Yapılan ROC analizinde başvuru kan şekeri düzeyinin >140 mg/dl cut-off değeri no-reflowu %58 sensitivite, %52 spesifite ile öngörüyordu (EAA:0.586, %95 CI:0.506-0.667, $p=0.024$).

5. TARTIŞMA

Hipergliseminin; STEMI sonrasında kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ölüm riskinde artış ile ilişkisi gösterilmiş ancak mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Daha önceki çalışmaların çoğunda STEMI ile başvuran hastalarda kan şekeri yüksekliğinin morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte no-reflow ile başvuru kan şekeri yüksekliği ilişkisini gösteren çalışma sayısı kısıtlıdır.

Tehlike altındaki miyokardın koroner akımının hızla düzeltilmesi STEMI sonrası tedavinin önemli bir parçası haline gelmiştir ve primer PCI bu hastaların sağkalımını anlamlı olarak arttırmıştır (138). Hedef damar revaskülarizasyonu sağlanmasına rağmen koroner mikrovasküler düzeyde tıkanıklık olması enfarkt alanına kan akımını azaltabilir ve bu no-reflow fenomeni olarak bilinir (139). STEMI hastalarında no-reflow fenomeni ile morbidite ve mortalite arasında çok güçlü bir ilişki mevcuttur (140).

No-reflow fenomeninin patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır. Multifaktöryel bir etyoloji düşünülmüştür. No-reflow oluşumunda etkili mekanizmalardan bazıları şunlardır; distal aterotrombotik embolizasyon, mekanik mikrovasküler lökosit ve trombosit plakları, iskemik endotelial ödem ve hasar, vazospazm, serbest oksijen radikalleri, koroner mikrodolaşımda hasara yatkınlık olmasıdır (141,142).

İnflamasyon, pıhtılaşma ve ateroskleroz progresyonu arasındaki yakın ilişki yoğun bir araştırma alanı haline gelmiştir. STEMI ortamında artmış inflamatuvar aktivite no-reflow mekanizmalarından biri olabilir.

Akut STEMI’de daha önceki çalışmalar HbA1c düzeyi ve DM olup olmamasından bağımsız olarak başvuru stresi hiperglisemisinin kısa ve uzun dönemli mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Bir çalışmada başvuru anında hiperglisemisi olan non-diyabetiklerde, diyabetik hastalara göre kısa süreli (30 günlük) mortalitede anlamlı artış saptanmıştır (143). Bir diğer çalışmada ise başvuru anındaki hiperglisemi 6 aylık mortalitede anlamlı artış ile ilişkili saptanmıştır (144).

George Lazaros ve arkadaşlarının çalışmasında başvuru anı hiperglisemisi için cut-off değeri 200 mg/dl olarak hesaplanmış. Hastalar DM olup olmamasına ve başvuru hiperglisemisine göre 4 gruba ayrılmış. Non-diyabetik başvuru hiperglisemisi olan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak uzun dönem kötü prognoz saptanmış. 1 yıllık takipte non-diyabetik başvuru hiperglisemisi olan hastalarda diğer tüm gruplara göre daha fazla primer son nokta olayı saptanmış (145).

R. Sanjuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada STEMI ile başvuran hastalarda stres hiperglisemisi ile hastane mortalitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Koroner yoğun bakım ünitesine kabulü yapılan 834 STEMI hastası takip edilmiş. Hastalarda stres hiperglisemi için eşik glukoz değeri 140 mg/dl olarak belirlenmiş. 89 hasta (%10.9) ölmüş. Stres hiperglisemisi daha yüksek malign ventriküler aritmi (%28'e karşı %18, $p=0.01$), dal bloğu (%5'e karşı %2, $p=0.005$), yeni AV Blok (%9'a karşı %5, $p=0.05$), hastane içi mortalite (%15'e karşı %5, $p<0.001$) ile ilişkili bulunmuş. Kan şekeri düzeyi için mortalite belirleyicisi olması açısından en iyi cut-off değeri 140 mg/dl olarak belirlenmiş. 140 mg/dl'nin üzerinde kan şekeri ile başvuran hastalarda mortalite %15 iken 140 mg/dl'nin altındaki grupta %5 olarak hesaplanmış. Kan şekeri düzeyi 140 mg/dl'nin üstünde olan grupta diyabetik ve non-diyabetik grupta mortalite oranları benzer bulunmuş (146).

Anna Tomaszuk-Kazberuk ve arkadaşlarının çalışmasında ilk başvurudaki hangi kan şekeri düzeyinin PCI sonrasında kısa ve uzun dönem mortalite belirleyicisi olduğunun belirlenmesi açısından araştırma yapılmıştır. AKS ile PCI sonrasında 794 hasta takip edilmiş. Hastaların %1'i hastane yatışı sırasında, %10'u da 2 yıllık takipte kaybedilmiş. Tüm popülasyonda ortalama glisemik değer 115 ± 36 (6.32 ± 1.98 mmol/l) olarak saptanmış. Hastanede ölen hastaların ortalama glisemik değeri 194 ± 71 mg/dl (10.67 ± 3.91 mmol/l), eve gönderilen hastaların ortalama glisemik değeri 114 ± 35 mg/dl (6.27 ± 1.93 mmol/l) olarak saptanmış ($p<0.001$). 2 yıllık takipte ölen hastaların glisemik ortalaması 145 ± 48 mg/dl (7.98 ± 2.64 mmol/l), yaşayan hastaların glisemik değer ortalaması 112 ± 31 mg/dl (6.16 ± 1.71 mmol/l) olarak saptanmış ($p<0.001$). ROC eğrisinde glisemik düzeyin 205 mg/dl'nin üzerinde olmasının yüksek sensitivite ve spesifite ile geç mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Daha önceki birçok çalışmada hiperglisemi düzeyi olarak cut-off değeri 140 mg/dl belirlenmesine rağmen bu

çalışmadaki hastalarda geç mortalite göstergesi olarak en iyi cut-off değeri başvuru glukoz düzeyi için 205 mg/dl olarak belirlenmiştir (148).

Bizim çalışmamızda no-reflow için başvuru kan şekeri düzeyi cut-off değeri 140 mg/dl olarak alındı. ROC eğrisi ile tespit ettiğimiz üzere başvuru kan şekeri düzeyinin >140 mg/dl cut-off değeri no-reflowu %58 sensitivite, %52 spesifite ile öngörüordu (EAA:0.586, %95 CI:0.506-0.667, p=0.024).

Retrospektif bir çalışmada diyabetik olmayan hastalarda başvuru glukoz değerinin her 18 mg/dl artışı %4 mortalite artışı ile ilişkili bulunmuş (130).

Şimdiye kadar ki en geniş retrospektif çalışmada kan şekeri düzeylerine göre 30 günlük mortalitede %13'ten %77'ye kadar, 1 yıllık mortalitede ise %7'den %46'ya kadar artış gösterilmiştir (131).

Başka bir çalışmada ise 30 günlük mortalite; en düşük kan şekeri ile başvuran grupta %6.6, en yüksek kan şekeri ile başvuran grupta %14 olarak gözlenmiş (132).

Daha önceki çalışmalarda diyabetin KAH için risk faktörü olduğu gibi non-diyabetiklerdeki hipergliseminin de koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olduğu gösterilmiş (147).

Bizim çalışmamızda da başvuru kan şekeri düzeyi no-reflow grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Killip sınıfı 3-4 olanlarda daha yüksek oranda no-reflow fenomeni gözlemlendi. Yine aynı şekilde başvuru sırasındaki sistolik kan basıncı düşük olan grupta daha yüksek oranda no-reflow fenomeni gözlemlendi. Regresyon analizinde ise başvuru kan şekeri yüksekliği ile killip sınıfının no-reflowu öngördürücü olduğu gösterildi.

İwakura ve arkadaşları 146 akut MI hastasında semptomlar başladıktan sonraki 24 saat içerisinde başarılı reperfüzyon sağlanan hastaların intrakoroner miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MCE) ile 1. gün ve 3 ay sonraki duvar hareket skorları değerlendirilmiş. 49 (%33.6) hastada MCE ile no-reflow saptanmış. Hastaneye başvuru anındaki glukoz değeri no-reflow gözlenen hasta grubunda 209 ± 79 mg/dl, no-reflow gözlenmeyen grupta ise 159 ± 56 mg/dl olarak saptanmış ($p < 0.001$). Her iki grupta HbA1c düzeyi ve diyabet insidansı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş. No-reflow fenomeni; kan şekeri düzeyi 160 mg/dl'nin üzerindeki hiperglisemik hastalarda,

hiperglisemik olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiş (%52'ye karşı %14.1, $p<0.001$). Hiperglisemik hastalarda daha yüksek pik CK düzeyi ve MCE ile daha düşük duvar hareket skoru gözlenmiş (20).

Bizim çalışmamızda ise başvuru pik CK ve pik troponin düzeyi ile no-reflow arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda hastaların ekokardiyografik olarak değerlendirilen LVEF'lerini incelediğimizde no-reflow grubunda anlamlı olarak daha düşük LVEF değeri tespit edildi.

Iwakura ve arkadaşlarının çalışmasına göre hiperglisemi; akut MI sonrasında bozulmuş mikrovasküler fonksiyon, daha büyük enfarkt ve kötü fonksiyonel iyileşme ile ilişkili görülmüş. Akut MI sonrasında anjiyografik olarak revaskülarizasyon sağlanmasına rağmen MCE ile hastaların %25-30'unda no-reflow saptanmış. Reperfüzyon sonrasında ST re-elevasyonu, kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkili bulunmuş ve hiperglisemik grupta daha fazla ST re-elevasyonu görülmüştür (20).

Li Dong-bao ve arkadaşları AKS'li hastalarda yaptıkları çalışmada hastaları koroner anjiyografi sonrasında normal akım paterni gösteren TIMI-3 hastalar ve yavaş akım/no-reflow akım paterni gösteren ($\text{TIMI} \leq 2$) hastalar olarak gruplamış. Yavaş akım/no-reflow 6 aylık MACCE'nin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmiş. Yavaş akım/no-reflow grubunda yüksek trombus yükü mevcutmuş ve akut hiperglisemili hastalarda anlamlı olarak daha çok görülmüş ($p<0.05$). Çok değişkenli analizlerde yavaş akım/no-reflow için hiperglisemi (≥ 10 mmol/Lt), reperfüzyon zamanı (≥ 6 h) ve yüksek trombus yükünün anlamlı derecede bağımsız risk göstergesi olduğu gösterilmiş (149).

Çalışmamızda göğüs ağrısı başlangıcından hasteneye başvuruya kadar geçen süre yani reperfüzyon zamanı ile no-reflow arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Çalışmamızda yaş ortalamaları karşılaştırıldığında daha önceki çalışmalarla benzer şekilde no-reflow grubunda reflow grubuna göre yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında daha önceki çalışmalarla benzer şekilde NLR daha yüksek olan hastalarda, daha yüksek oranda no-reflow fenomeni gözlemlendi.

6. KISITLILIKLAR

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Öncelikle hasta sayımız az olmakla birlikte hastalar sadece tek merkezden toplandı. Çalışmamız retrospektif bir çalışmaydı. Prospektif ve takibinde morbidite ve mortalitenin de yapıldığı bir çalışma yapılabilirdi. Çalışma hastalarımızın çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı. Kadın sayısının artırılmasıyla sonuçlarda değişiklik gözlenebilirdi.

Biz çalışmamızda STEMI ile gelen hastalarda no-reflowu primer PCI sonrası TIMI akımına göre sınıflandırdık. Oysaki no-reflow fenomeni TIMI akımına ilave olarak MBG'ye veya EKG kriterlerine göre de değerlendirilebilirdi.

7. SONUÇLAR

STEMI ile gelen hastalarda başvuru kan şekeri düzeyi ile no-reflow fenomeni arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. Başvuru kan şekeri düzeyi, no-reflow gelişmesi açısından bağımsız bir öngördürücü olarak kabul edilebilir. Bizim çalışmamızdan edindiğimiz bilgiye göre STEMI ile gelen hastalarda başvuru kan şekerinin düşürülmesi ile no-reflow fenomeninin azalabileceğini gösteren çalışmalar yapılabilir.

8. KAYNAKÇA

1. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
2. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
3. Jose P.S. Henriques, Felix Zijlstra, Arnoud W.J. van 't Hof, Menko-Jan de Boer, Jan-Henk Dambrink, Marcel Gosselink, Jan C.A. Hoorntje and Harry Suryapranata. Angiographic Assessment of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction by Myocardial Blush Grade Circulation. 2003;107:2115-2119; originally published online April 14, 2003.
4. Italo Porto, Francesco Burzotta, Marta Brancati, Carlo Trani, Antonella Lombardo, Enrico Romagnoli, Giampaolo Niccoli, Luigi Natale, Lorenzo Bonomo, and Filippo Crea . Relation of Myocardial Blush Grade to Microvascular Perfusion and Myocardial Infarct Size After Primary or Rescue Percutaneous Coronary Intervention *Am J Cardiol* 2007;99:1671–1673.
5. Nihat Sen , Baris Afsar, Firat Ozcan, Eyup Buyukkaya, Ahmet Isleyen, Adnan Burak Akcay, Huseyin Yuzgecer, Mustafa Kurt, Mehmet Fatih Karakas, Nurcan Basar, Edjon Hajro, Mehmet Kanbay. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention *Atherosclerosis* 228 (2013) 203e210.
6. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85:13–18.
7. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001; 104:636–641.

8. Cura FA, L'Allier PL, Kapadia SR, et al. Predictors and prognosis of suboptimal coronary blood flow after primary coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:124-8.
9. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1739-46.
10. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and-4: a simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:783-9.
11. Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk index for predicting early mortality in a population-based cohort of STEMI and non-STEMI patients. *Can J Cardiol* 2007;23:51-6.
12. Santos ES, Aguiar Filho Lde F, Fonseca DM, Londero HJ, Xavier RM, Pereira MP, et al. Correlation of Risk Scores with Coronary Anatomy in Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2013;100:511-7.
13. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;93:813-6.
14. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, et al. Relation of neutrophil/ lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012 May.
15. Durmuş Yıldırım Şahin, Mustafa Gür, Zafer Elbasan, Ali Yıldız, Zekeriya Kaya Yahya Kemal İçen, Ali Kıvrak, Caner Türkoğlu, Remzi Yılmaz, Murat Çaylı. Predictors of preinterventional patency of infarct-related artery in patients with ST-segment

elevation myocardial infarction: Importance of neutrophil to lymphocyte ratio and uric acid level *Exp Clin Cardiol* Vol 18 No 2 2013.

16. Estévez-Loureiro R, Salgado-Fernández J, Marzoa-Rivas R, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2009;124:536-40.

17. Christian TF, Milavetz JJ, Miller TD, Clements IP, Holmes DR, Gibbons RJ. Prevalence of spontaneous reperfusion and associated myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:421– 427.

18. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005;59:1276-82.

19. Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R, Gur M, Bas MM, Erel O. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. *Coron Artery Dis* 2007;18:607-13.

20. Katsuomi Iwakura, Hiroshi Ito, Masashi Ikushima, Shigeo Kawano, Atsushi Okamura, Katsuaki Asano, Tadashi Kuroda, Koji Tanaka, Tohru Masuyama, Masatsugu Hori, Kenshi Fujii. Association Between Hyperglycemia and the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 41, No. 1, 2003.

21. Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA. Thrombosis and development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:189 –195.

22. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326: 242–250.

23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362: 314–488.

24. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281–295.

25. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48–78.

26. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, 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: 842–851.
27. Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998. 338: 436–448.
28. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106: 913–919.
29. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–1896.
30. Hansson GK, Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
31. Libby P, Pathophysiology of coronary artery disease *Circulation* 2005; 111: 3481–3498.
32. Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of Vascular Endothelial Genes Differentially Responsive to Fluid Mechanical Stimuli: Cyclooxygenase-2, Manganese Superoxide Dismutase, and Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase are Selectively Up-Regulated by Steady Laminar Shear Stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10417–10422.
33. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric Oxide Decreases Cytokine-Induced Endothelial Activation: Nitric Oxide Selectively Reduces Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60–68.
34. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear Stress Selectively Upregulates Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Cultured Human Vascular Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1994;94:885–891.
35. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Atherosclerosis: Studies of Osteopetrotic Mice. *Am J Pathol* 1997;150:1687–1699.
36. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, et al. The Combined Role of P and E-Selectins in Atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102(1):145–152.
37. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ. Adhesion Molecules on the Endothelium and

- Mononuclear Cells in Human Atherosclerotic Lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427–1433.
38. Rohde L, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating Cell Adhesion Molecules Are Correlated with Ultrasound-Based assesment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 ;18:1765-70.
 39. Avogaro P, Bigitolo BG, Cassolato G. Presence of a Modified Low Density Lipoprotein in Humans. *Arteriosclerosis* 1998;8:79–87.
 40. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963–20966.
 41. de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, et al. A Cell Culture System of Screening Human Serum for Ability to Promote Cellular Cholesterol Efflux. *Arteriosclerosis, Thrombosis* 1994;14:1056–1065.
 42. Woollett LA, Kearney DM, Spady DK. Diet Modification Alters Plasma HDL Cholesterol Concentrations but not the Transport of HDL Esters to the Liver in the Hamster. *J Lipid Res* 1997;38:2289–2302.
 43. Barter PJ. Inhibition of Endothelial Cell Adhesion Molecular Expression by High Density Lipoproteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24(3/4):286–287.
 44. Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Beaudeux JL, et al. High density lipoproteins (HDL) and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(10):939–948.
 45. Forrester JS, Shah PK. Lipid lowering vs. revascularization: An idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 1997;96(4):1360–1362.
 46. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic Plaque Caps are Locally Weakened When Macrophage Density is Increased. *Atherosclerosis* 1991;87:87–90.
 47. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-beta Selectively Induce Expression of 92-kDa Gelatinase by Human Macrophages. *J Immunol* 1996;157:4159–4165.
 48. Rajavashisth, TB, Xu X-P, Jovinge S, et al. Membrane Type 1 Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Expression in Human Atherosclerotic Plaques: Evidence for Activation by ProinflammatoryMediators. *Circulation* 1999;99(24):3103–3109.

49. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, et al. Reactive Oxygen Species Produced by Macrophage-Derived Foam Cells Regulate the Activity of Vascular Matrix Metalloproteinases in Vitro: Implications for Atherosclerotic Plaque Stability. *J Clin Invest* 1996;98:2572–2579.
50. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial Heat Shock Protein 60 Localizes in Human Atheroma and Regulates Macrophage Tumor Necrosis Factor- α and Matrix Metalloproteinase Expression. *Circulation* 1998;98:300–307.
51. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of Human Vascular Smooth Muscle Cells Derived from Normal Vessels and Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Clin Invest* 1995;95:2266–2274.
52. Henderson EL, Geng Y-J, Sukhova GK, et al. Death of Smooth Muscle Cells and Expression of Mediators of Apoptosis by T Lymphocytes in Human Abdominal Aneurysms. *Circulation* 1999;99:96–104.
53. Wallner K, Li C, Shah PK, et al. Tenascin-C is Expressed in Macrophage-Rich Human Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 1999;99(10):1284–1289.
54. LaFleur DW, Chiang J, Fagin JA, et al. Smooth Muscle Cells Interact with Tenascin Through its Fibrinogen-Like Domain. *FASEB* 1998;12(4):A479.
55. Chockalingam A, Balaguer Vintro I. Impending Global Pandemic of Cardiovascular disease; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. Barcelona, Prous Science, 1999.
56. Fox KA. Acute coronary syndromes: Presentation-clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93.
57. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (European Heart Journal 2012;33(15):doi:10.1093/eurheartj/ehs 215).
58. Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 365–366.
59. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd şti. İstanbul, 2000.

60. Onat A, Dursunoğlu D, Küçükdurmaz Z, Kaya Z, ve ark. TEKHARF çalışması 2007 taraması: mortalite ve koroner mortalitede azalma eğilimi sürüyor Türk Kardiyo Derneği Arş 2008; 36: 77-81.
61. Saffitz JE, Schwartz CJ. Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin.* 1987; 521–530.
62. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 365–372.
63. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83. 361–366.
64. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al, for the MITI Project Group. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 657- 662.
65. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538.
66. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273-1279.
67. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury MB creatine kinase the choice for the 1990. *Circulation* 1993; 88: 750–763.
68. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329–332.
69. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22: 173–174.
70. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561–566.
71. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans* 1979;7: 346–357.

72. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, et al. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:326–330.
73. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Wybenga DR, et al. Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin-I to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A. *Am Heart J* 1997;134:622–630.
74. De Luca G et al. Time-delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute counts. *Circulation* 109: 1223, 2004.
75. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1994;343:311–312.
76. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
77. Maggioni AP, Franzosi MG, Farina ML, et al, for the Gruppo italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico GISSI). Cerebrovascular events after myocardial infarction: analysis of the GISSI trial. *BMJ* 1991;302:1428–1431.
78. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing 4 thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329: 673–682.
79. Puel J, Joffre F, et al. Endo-protheses coronariennes auto-expansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987;8, 1311–1312.
80. Colman RW, Salzman EW, Hirsh J et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 81–93.
81. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, 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;139:1046–1053.

82. Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, et al. the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 287–296.
83. Meyer J, Merx W, Erbel R, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Circulation* 1982;66: 905–913.
84. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis. *Circulation* 1994;90: 2280–2284.
85. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, 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: 2851–2856.
86. Widimsky P, Budesinsky T, Vorác D, 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: 94–104.
87. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from STOPAMI 1 and 2 trials): *The American Journal of Cardiology* 2003; 91, 341–343.
88. C. Grines, A. Patel, F. Zijlstra, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145: 47–57.
89. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, et al. for the Myocardial Infarction Registry (MIR) and Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Groups. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. *Am J Cardiol* 2001; 87: 782–785.
90. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361,13.
91. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, for the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart

- failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1389–1394.
92. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Investigators.. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.
93. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, 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; 44:287.
94. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al: Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353:2758.
95. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al: Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 297-301.
96. Mehta RH, Harjai KJ, Cox DA, et al: Comparison of coronary stenting versus conventional balloon angioplasty on five-year mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96:901.
97. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al: Final results of the TYPHOON study: A multicenter randomized trial comparing the use of sirolimus-eluting stents to bare metal stents in primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:50B.
98. Menichilli M: Randomised trial of Sirolimus stent vs bare metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI). Presented at Paris Course on Revascularization, Paris, May 15, 2006.57.
99. Dirksen M: PASSION: Randomized comparison of paclitaxel-eluting stent versus conventional stent in STEMI. Presented at the Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Atlanta, March 13, 2006.
100. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706–2713.

101. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al: Four-year follow-up of TYPHOON (trial to assess the use of the CYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with Balloon angioplasty). *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Jan;4(1):14-23. doi: 10.1016/j.jcin.2010.10.007.
102. Mehran R¹, Brodie B, Cox DA, et al. The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: study design and rationale. *Am Heart J.* 2008 Jul;156(1):44-56. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.008.
103. Di Lorenzo E, De Luca G, Sauro R, et al. The PASEO (Paclitaxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Jun;2(6):515-23. doi: 10.1016/j.jcin.2009.03.012.
104. Ankur Sethi, Amol Bahekar, Rohit Bhuriya, et al. Zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Archives of Cardiovascular Disease* (2012) 105, 544—556.
105. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
106. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade: Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302-2306.
107. Robert M. Califf, Harvey D. White, Frans Van de Werf, et al. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. *Circulation.* 1996; 94: 1233-1238.
108. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966;19:57–62.
109. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
110. Morishima I, Sone T, Mokuno S, et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995; 130: 239-43.

111. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
112. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of microvascular no-reflow phenomenon using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 898-903.
113. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-68.
114. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, et al. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2154-59.
115. Taylor AJ, Bobik A, M. Berndt MC, et al. Serotonin blockade protects against early microvascular constriction following atherosclerotic plaque rupture. *European Journal of Pharmacology* 2004;486:85–9.
116. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
117. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated by direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:932–37.
118. Leclercq F, Messner-Pellenc P, Descours Q, et al. Combined assessment of reflow and collateral blood flow by myocardial contrast echocardiography after acute reperfused myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 62-7.
119. Schofer J, Montz R, Mathey D. Scintigraphic evidence of the no-reflow phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:593–98.
120. Iwakura K, Hiroshi I, Shin T et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269–75.
121. Nakamura T, Kubo N, Ako J, et al. Angiographic No-Reflow Phenomenon And Plaque Characteristics By Virtual Histology Intravascular Ultrasound In Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Interven Cardiol* 2007;20:335-39.

122. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. For the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949–56.
123. Maillard L, Hamon M, Khalife K, et al. for the STENTIM-2 Investigators. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1729–36.
124. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization. *Heart* 2003;89:731-7.
125. Resnic FS, Wainstein M, Lee MKY, et al. No reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42- 6.38.
126. Brosh D, Assali RA, Mager A, et al. Effect of No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction on Six- Month Mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442-5.
127. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-674.
128. Zimmet P. Challenges in Diabetes epidemiology –from west to the Rest. *Diabetes Care* 1992, 15:232-52.
129. Satman İ, Şengül AM, Uygur S, Salman S, Baştar İ, Sargın M, Tütüncü Y, Karşıdağ K, Dinççağ N, et al. The TURDEP group. *Diabetologia* 2000 supp11-1.
130. Stranders ı, diamant m, van gelder r, spruijt h, twisk jwr, heine rj, et al.admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *arch intern med.*2004;164:982–8.
131. Kosiborod m, rathore ss, inzucchi se, masoudi fa, wang y, havranek ep, et al. admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acutemyocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *circulation.* 2005;11:3078–86.

132. Metha sr, yusuf s, diaz r, zhu j, pais p, xavier d, et al. effect of glucose-insulinpotassium infusion on mortality in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction: the create-ecla randomized controlled trial. *jama*. 2005;293:437–46.
133. Christopher nielson,theodore lange, nicholas hadjokas, blood glucose and coronary artery disease in nondiabetic patients *DIABETES CARE*, volume 29, number 5, may 2006 998-1001.
134. Marfella R, Esposito K, Giunta R, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000;101:2247–51.
135. Montalescot g, barragan p, wittenberg o, et al. platelet glycoprotein 11b/111a inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *n engl j med* 2001;344:1895–903.
136. McDonagh PH, Hokama JY, Copeland JG, Reynolds JM. The blood contribution to early myocardial perfusion injury in amplified indiabetes. *Diabetes* 1997;46:1859–67.
137. Iwakura K, Ito H, Kawano S, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:472–7.
138. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. the primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med*. 1993;328(10):673-9.
139. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):499-506.
140. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R 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):284-90.
141. Galasso G, Schiekofer S, D'Anna C, Gioia GD, Piccolo R, Niglio T et al. No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives [published online January 29, 2013]. *Angiology*. 2013.

142. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-92.
143. Petursson p, herlitz j, caidahl k, et al. admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *int j cardiol*. 2007; 116: 315-320.
144. Ainla t, baburin a, teesalu r, rahu m. the association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *diabet med*. 2005; 22: 1321-1325.
145. George Lazaros, Dimitris Tsiachris, Charalambos Vlachopoulos, Christina Chrysohoou, Anastasios Milkas, Nikos Papageorgiou, Dimitris Tousoulis, Christodoulos Stefanadis Distinct Association of Admission Hyperglycemia with One-Year Adverse Outcome in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Acute ST-Elevation Myocardial April 12, 2012; Accepted: January 16, 2013 *Infarction Hellenic J Cardiol* 2013; 54: 119-125.
146. Rafael Sanjuan, Julio Nunez, M. Luisa Blasco, Gema Minana, Helena Martinez-Maicas, Nieves Carbonell, Patricia Palau, Vicente Bodí and Juan Sanchis Prognostic Implications of Stress Hyperglycemia in Acute ST Elevation Myocardial Infarction. Prospective Observational Study *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(3):201–207.
147. Levitan eb, song y, ford es, liu s: isnondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? a meta-analysis of prospective studies. *Arch intern med* 164:2147–2155, 2004.
148. Anna Tomaszuk–Kazberuk, Marcin Kożuch, Jolanta Małyszko, Hanna Bachórzewska–Gajewska, Sławomir Dobrzycki, Urszula Kosacka, Włodzimierz J. Musiał What level of hyperglycaemia on admission indicates a poor prognosis in patients with myocardial infarction treated invasively? *Kardiologia Polska* 2012; 70, 6: 564–572.
149. Li Dong-bao, MD; Hua Qi, MD; Liu Zhi, MD; Wang Shan, MD; Jin Wei-ying, MD Predictors and Long-term Prognosis of Angiographic Slow/No-Reflow Phenomenon During Emergency Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevated Acute Myocardial Infarction *Clin. Cardiol*. 33, 12, E7–E12 (2010).