

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ST ELEVASYONLU MİYOKART İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARIN
TAKİBİNDE 2D SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFİNİN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Hakan ÇAKMAK

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2013

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ST ELEVASYONLU MİYOKART İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARIN
TAKİBİNDE 2D SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFİNİN
PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Hakan ÇAKMAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ertan URAL

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2013

Etik Kurul Onay Tarihi ve Proje No: 02.05.2012 / 2012/21

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ve kliniğimizin kurucusu, bize sunduğu üstün imkanlar sayesinde bugünlere gelmemizi sağlayan, birlikte çalışma şansına da eriştiğim ve 2008 yılında sonsuzluğa uğurladığımız hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Kocaeli Üniversitesi'ne geldiğim ilk günden itibaren güler yüzünü bizden hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan, eğitimimde büyük pay sahibi olan değerli hocam Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dilek Ural'a; uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında sabır ve ilgiyle destek ve katkılarını benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ertan Ural'a; gerek ekokardiyografi eğitimimde gerekse tez çalışmalarım sırasında büyük katkıları olan Doç. Dr. Tayfun Şahin'e; uzmanlık eğitim sürecimde üzerimde sonsuz emekleri olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşmaktan çekinmeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Kardiyoloji ABD'nin değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Ahmet Vural, Prof. Dr. Güliz Kozdağ, Doç. Dr. Göksel Kahraman, Doç. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır, Doç. Dr. Teoman Kılıç, Doç. Dr. Ulaş Bildirici, Yrd. Doç. Dr. Umut Çelikyurt'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; özellikle geride kalan beş yıl içerisinde çok şey paylaştığım, geldiğim ilk günden itibaren desteğini hep yanımda hissettiğim kadim dostum Dr. Neslihan Özlem Al'a; kliniğimizin hemşirelerine; tüm yardımcı sağlık personeline ve Perihan Aliz'e teşekkür ederim.

Son olarak öğrencilik yıllarımdan bugünlere kadar hayatımın her aşamasında bana güç veren, uzmanlık eğitimim boyunca da eşsiz sabır ve fedakarlıklarla desteğini benden esirgemeyen Dr. Hale Demirtaş'a; bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan canım annem Hacer Çakmak'a, babam Nurettin Çakmak ve kardeşim Türkan Çakmak'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1	AMAÇ ve KAPSAM.....	1
2	GENEL BİLGİLER.....	3
2.1	KORONER ARTER HASTALIĞI	3
2.1.1	Koroner Arter Anatomisi	3
2.1.2	Koroner Arter Yapısı	4
2.1.3	Ateroskleroz.....	5
2.1.4	Akut Koroner Sendrom Oluşumu	15
2.1.5	ST Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü.....	22
2.1.6	ST Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsünde Ekokardiyografi.....	41
2.2	SPECKLE TRACKING EKOKARDİYOĞRAFİ	44
2.2.1	Genel bilgiler	44
2.2.2	Temel Teknik Esaslar	44
2.2.3	Terminoloji ve Tanımlar	45
2.2.4	Görüntü Alımı Ve Analiz	49
2.2.5	Klinik Uygulamalar	50
3	HASTALAR VE YÖNTEM.....	57
3.1	Hastalar.....	57
3.2	Yöntem	57
3.2.1	İki Boyutlu Görüntüleme	57
3.2.2	Speckle Tracking Ekokardiyografi	58
3.3	İstatiksel yöntem.....	59
4	BULGULAR.....	61
4.1	Temel Klinik Özellikler.....	61
4.2	Temel Laboratuvar Özellikleri	63
4.3	Temel Anjiyografik Özellikler	64

4.4	Medikal Tedavi Özellikleri.....	64
4.5	Bazal Ekokardiyografik Özellikler.....	66
4.6	Bazal GLS İstenmeyen Olay İlişkisi (Roc Curve Analizi).....	69
4.7	Bazal ve Kontrol Ekokardiyografik Özellikler.....	70
4.8	Bazal Strain Değerleri Yeniden Şekillenme İlişkisi.....	70
4.9	Yeniden Şekillenme DKY ile Hastaneye Yatış İlişkisi.....	71
5	TARTIŞMA.....	73
5.1	Çalışmamızın Kısıtlılıkları	80
6	SONUÇ	81
7	ÖZET	82
8	SUMARY	84
9	KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

KAH	Koroner arter hastalığı
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri
PKG	Perkütan koroner girişim
AKS	Akut koroner sendrom
MI	Miyokart infarktüsü
NSTEMI	ST segment elevasyonsuz miyokart infarktüsü
STEMI	ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü
EKG	Elektrokardiyografi
LV	Sol ventrikül
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
STE	Speckle tracking ekokardiyografi
PKG	Perkutan koroner girişim
LCA	Sol koroner arter
RCA	Sağ koroner arter
LMCA	Sol ana koroner arter
LAD	Sol ön inen koroner arter
LCX	Sol sirkumfleks koroner arter
PDA	Arka inen koroner arter
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
ICAM-1	İntersellüler adezyon molekülü-1
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
M-CSF	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
TGF- β	Transforming growth factor - beta
TF	Doku faktörü
TNF- α	Tümör nekroz faktör – alfa
IL-1	İnterlökin-1
GP IIb/IIIa	Glikoprotein IIb/IIIa
MMP	Matriks metalloproteinaz

IFN- γ	İnterferon - gamma
NF- κ B	Nükleer faktör - kapa b
PPAR- γ	Peroksizom aktive proliferere reseptör – gamma
PDGF	Platelet-derived growth factor
FGF	Fibroblast growth factor
ADMA	Asimetrik dimetilarginin
vWF	von Willebrand faktörü
ADP	Adenozin difosfat
PF-4	Platelet factor–4
PAF	Platelet aktive edici faktör
PGI ₂	Prostasiklin
PF	Fosfolipit
t-PA	Doku tipi plasminojen aktivatörü
u-PA	Ürokinaz tipi plasminojen aktivatörü
PAI-1	Plasminojen Aktivator İnhibitor–1
PAI-2	Plasminojen Aktivator İnhibitor–2
WHO	World health organization
CK-MB	Kreatin kinaz-MB
ESC	European Society of Cardiology
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
WHF	World Heart Federation
CABG	Koroner arter baypas greft
LBBB	Sol dal bloğu
CK	Kreatin kinaz
AST	Aspartat aminotransferaz
LDH	Laktat dehidrogenaz
Tn-I	Troponin-I
Tn-T	Troponin-T
Tn-C	Troponin-C
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
SK	Streptokinaz

r-PA	Reteplaz
TNK	Tenekteplaz
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
LMWH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
TIA	Geçici iskemik atak
WMSI	Duvar hareket skor indeksi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MHz	Megahertz
AFI	Otomatik işlevsel görüntüleme
PW	Pulse wave
CW	Continuous wave
NYHA	New York Heart Association
SPSS	Statistical Packages For The Social Science
VKİ	Vücut kitle indeksi
KB	Kan basıncı
kg/m ²	Kilogram/metrekaare
mmHg	Milimetre-civa
AD	Anlamlı değil
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
mg/dl	Miligram/desilitre
g/dl	Gram/desilitre
ng/ml	Nanogram/mililitre
ACE-I	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ASA	Asetil salisilik asit
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
IVSD	Interventriküler septum diyastolik kalınlığı
LVED	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVES	Sol ventrikül sistol sonu çapı
LA	Sol atriyum çapı
RV	Sağ ventrikül çapı
MY	Mitral yetersizliği

AY	Aort yetersizliği
E_m	Mitral anulus erken diyastolik dalga hızı
GLS	Global longitudinal strain
CS	Sirkumferansiyal strain
CSR	Sirkumferansiyal strain rate
RS	Radial strain
RSR	Radial strain rate
DKY	Dekompanse kalp yetersizliği
ROC Curve	Receiver operating characteristic curve
AUC	Area under curve



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. ESC/ACC/AHA/WHF 2012 Universal MI Tanımı	23
Tablo 2. ESC/ACC/AHA/WHF 2012 Universal MI sınıflaması	24
Tablo 3. Kardiyak Enzim Serum Seviye Zamanları	29
Tablo 4. Hemodinamik Sınıflandırmaya (Killip) Göre 30 Günlük Mortalite	30
Tablo 5. Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları	33
Tablo 6. Yeni Fibrinolitik Ajanların Temel Özellikleri	34
Tablo 7. Temel Klinik Özellikler	62
Tablo 8. Laboratuvar Özellikleri	63
Tablo 9. Anjiyografik Özellikler	65
Tablo 10. Medikal Tedavi Özellikleri	65
Tablo 11. Bazal Ekokardiyografik Özellikler	67
Tablo 12. Bazal Ekokardiyografik Özellikler Koroner Olay İlişkisi	68
Tablo 13. Bazal Ekokardiyografik Özellikler DKY İlişkisi	69
Tablo 14. Bazal ve Kontrol Ekokardiyografik Özellikler	71
Tablo 15. Bazal Strain Değerleri Yeniden Şekillenme İlişkisi	72
Tablo 16 Yeniden Şekillenme DKY ile Hastaneye Yatış İlişkisi	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal Koroner Arter Yapısı	5
Şekil 2. TEKHARF’de Ölüm Sebebi Dağılımı.....	6
Şekil 3. Aterosklerotik Plak Gelişim Süreci	13
Şekil 4. Kararlı Aterosklerotik Plak	15
Şekil 5. Kararsız Aterosklerotik Plak	15
Şekil 6. İkincil Hemostaz ile Fibrin Oluşumu	20
Şekil 7. GUSTO-I çalışmasında 30 günlük mortalitenin çok değişkenli modeli.....	30
Şekil 8. STEMI TIMI Risk Skorlaması	31
Şekil 9. Strainin Şematik Gösterimi	46
Şekil 10. Longitudinal Strain	47
Şekil 11. Radial Strain	47
Şekil 12. Sirkumferansiyal Strain	47
Şekil 13. Kalbin bazal (sol) ve apikal (sağ) rotasyon hareketleri ve torsiyon	48
Şekil 14: Anteriyor miyokart infarktüsü geçirmiş hastada longitudinal zirve sistolik strainin (LPSS) “boğa gözü” paterni görünümü	56
Şekil 15. Bazal GLS Roc Curve Analizi.....	69

1 AMAÇ ve KAPSAM

Kardiyovasküler hastalıklar endüstrileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup, 2020 yılında da durumun değişmesi beklenmemektedir (1). Bu hastalıklar arasında koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup, yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalığın prevalansı % 7 olup, yaklaşık 16.300.000 Amerikan erişkinin koroner arter hastası olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerdeki prevalans % 8,4 iken, kadınlarda % 6,1'dir. Yılda ortalama 785.000 kişide yeni koroner olay gelişmekte ve her 6 ölümden biri KAH'dan kaynaklanmaktadır (2). Ülkemizde de durum farklı değildir. TEKHARF Çalışmasının 2009 yılı verilerine göre, 1990-2008 yılları arasında Türkiye'deki ölümlerin % 42'sinden KAH sorumludur (3). Koroner arter hastalığı klinik olarak sessiz seyredebileceği gibi, kararlı angina pectoris veya akut koroner sendrom (AKS) olarak tanımlanan hayatı tehdit eden acil durumlarla da karşımıza çıkabilir. AKS başlığı altında kararsız angina pectoris, ST segment elevasyonsuz miyokart infarktüsü (NSTEMI) ve ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMI) yer almaktadır (4). AKS olgularındaki ortak patofizyolojik mekanizma hassas aterosklerotik plak yırtılması ve trombojenik aktivasyona bağlı olarak koroner kan akımının aterotrombotik materyalle azalması ve/veya kesilmesidir. Miyokardın beslenmesinin bozulması, iskemiye; uzamış iskemi ise miyokart nekrozuna neden olur (5). AKS'lerde tanı ve tedavi süreçlerini başlatan öncü belirti göğüs ağrısı olmasına rağmen, hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) dayanmaktadır. Tipik akut göğüs ağrısı ve süreklilik gösteren ST segment elevasyonu bulunan hastalar ST elevasyonu bulunan AKS olarak adlandırılır ve genellikle akut tam koroner tıkanmayı yansıtır. Bu hastaların çoğunda sonunda STEMI gelişecektir. STEMI tedavisinde amaç primer anjiyoplasti veya fibrinolitik tedaviyle hızlı, tam ve süreğen bir reperfüzyon sağlamaktır. Günümüzde ideal tedavi yöntemi primer anjiyoplastidir (4,5).

Sol ventrikül (LV) fonksiyonunun değerlendirilmesi kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde en önemli unsurlardan biridir. Sol ventriküler disfonksiyon STEMI'den sonra tek başına en önemli ölüm habercisidir (6).

Ekokardiyografik inceleme ile, sol ventriküle ait fonksiyonlar çeşitli parametreler kullanarak değerlendirilebilir, prognoz belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede klinisyene ışık tutan veriler elde edilebilir. LV'nin global ve bölgesel fonksiyonunun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan geleneksel ekokardiyografik yöntemler; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplaması ve segmenter duvar hareketlerinin değerlendirilmesi olarak öne çıkmaktadır. Yaygın kullanımına rağmen tecrübe gerektiren, semikantitatif, operatör bağımlı ve subjektif yöntemler olması başlıca kısıtlılıkları oluşturmaktadır (7). Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ise ilk kez 2004 yılında uygulanan; strain ve strain rate gibi miyokardiyal hız ve deformasyonların ölçülmesiyle LV'nin global ve bölgesel fonksiyonlarının daha objektif bir şekilde değerlendirildiği yeni bir ekokardiyografi yöntemidir (8). Yapılan çalışmalarda LVEF ile korelasyonu iyi bir şekilde ortaya konulmuş olmakla birlikte akut koroner sendromlu hasta popülasyonunda yapılmış olan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. AKS sonrası infarkt alanının, canlı dokunun değerlendirilmesi; sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve istenmeyen olay gelişiminin öngörülmesi bu çalışmalardan bazılarıdır (9). Speckle tracking ekokardiyografinin STEMI hastaların takibindeki prognostik değeri ise henüz net olarak ortaya konulmamıştır. Mevcut veriler küçük ölçekli çalışmalara dayanmaktadır (10).

Çalışmamızın amacı başarılı primer perkutan koroner girişim (PKG) uygulanan STEMI hastalarında speckle tracking ekokardiyografinin prognostik değerini araştırmak ve istenmeyen kardiyovasküler olayları öngördürmedeki rolünü ortaya koymaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KORONER ARTER HASTALIĞI

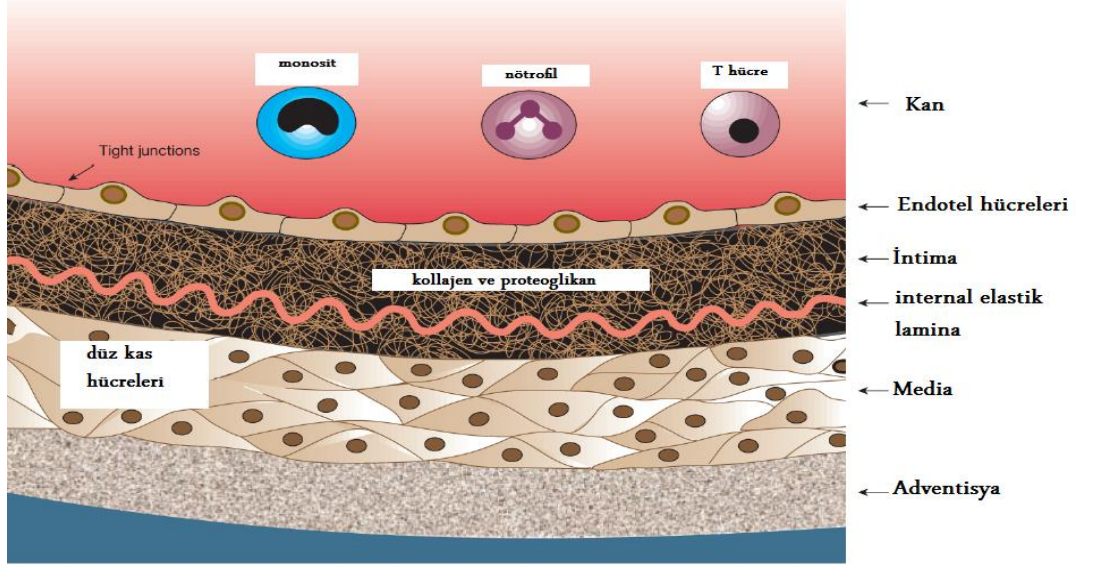
2.1.1 Koroner Arter Anatomisi

Epikardial arterler şeklinde tanımlanan major koroner arterler kendisine ait sulkuslar içinde kalbin dış yüzünde seyrederek. Ostiumları yani aorta ile bağlantıları aortik kapakçıkların hemen üstündedir. Aortik kapakçıklar isimlerini koroner arterlerle ilişkilerine göre alırlar. Sol koroner arter (LCA) lateral veya sol koroner küspisin üzerinden, sağ koroner arter (RCA) anterior veya sağ koroner küspisin üzerinden kaynaklanır. Üçüncü kapakçık posteriyorda lokalizedir ve nonkoroner küspis adını alır. Valsalva sinüsleri aortik duvarda bir kese şeklinde uzanım gösterir; koroner ostiyumların küspislerle kapanmasını engelleyerek ve kanı havuzlaştırarak koroner kan akımını artırır (11). Koroner arterler interventriküler septum ve atriyoventriküler kapak düzlemi olmak üzere iki doğrusal planda uzanırlar. LCA sol sinüs valsalvadan çıkar. Başlangıçtaki 1-2 cm'lik kısmı sol ana koroner arter (LMCA) olarak adlandırılır. Bu kısa seyirinden sonra sol ventrikül ön yüzünü besleyen sol ön inen artere (LAD) ve sol ventrikül lateral yüzeyini besleyen sol sirkumfleks artere (LCx) ayrılır. Bazen LCA sol ventrikülün lateral duvarının yüksek kısımlarını besleyen ramus intermedius dalını da vermek üzere üçe ayrılır. LAD interventriküler septumu beslemek üzere septal perforan dalları ve anterolateral duvarı beslemek üzere diyagonal dalları vererek ön interventriküler oluğa geçer. Daha sonra distalde ikiye ayrılır ve kardiyak apekte balina kuyruğu gibi sonlanabileceği gibi bazen apeksin etrafında dönerek inferiyor duvarın bir kısmını da besleyebilir. LCx sol atriyoventriküler olukta ilerler; sol atriyuma atriyal dalları ve sol ventrikülün lateral ve posterolateral duvarını besleyen marjinal dalları verir. RCA sağ sinüs valsalvadan çıkar; sağ atriyoventriküler oluğu geçerek sol ventrikül posteriyor duvarına doğru seyrederek. Atriyoventriküler olukta ilerlerken konus arter dalı, sinüs nodu arteri ve akut marjinal dallara ayrılır. Konus arter dalı sağ ventrikül çıkış yolundan LAD'ye doğru seyrederek ve LAD tıkanırsa kollateral kan akışını sağlar. Sinüs nod arteri sağ atriyumun

ve toplumun yaklaşık %60'ında sinüs nodunun kanlanmasını sağlar. Toplumun geri kalanında bu görevi LCx'in atriyal dalları üstlenir. Akut marjinal dallar ise sağ ventrikülü kanlandırır. RCA atriyoventriküler oluktan kalbin posteriyoruna döndükten sonra toplumun yaklaşık %85'inde arka inen arteri (PDA) verir. RCA, PDA'yı verirse dominant arter olarak isimlendirilir. Toplumun %10-15'i gibi az bir kısmında LCx PDA'yı verir ve sol kalp dominantlığı kazanır. PDA posteriyor interventriküler septum ve sol ventrikül diyafragmatik kısmını kanlandırır. PDA dalını verdikten sonra RCA tek veya çok sayıda posteriyor ventriküler dal şeklinde sonlanır. Bu dallar sol ventrikül inferiyor yüzünü kanlandırır (12).

2.1.2 Koroner Arter Yapısı

Koroner arterler orta büyüklükteki mürsküler yapıda arterlerdir ve farklı kalınlıkta üç tabakadan oluşmaktadır (Şekil 1). İntima tabakası (tunika intima) damarın en iç tabakasıdır ve intimanın lümenal yüzeyinde, tek katlı, trombüse dirençli, yarı geçirgen, bariyer görevi gören endotel tabakası vardır. Vazodilatasyon, vazokonstriksiyon ve daha birçok yapısal değışikliğı sağlayan faktörleri salgılaması nedeniyle endoteliyal damar fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemli görevlere sahiptir. Mediya tabakası (tunika mediya) intima tabakasının altındadır ve damarın en kalın katmanıdır. Bağ dokusu ile çevrili, spiral yapılı, çok sayıda düz kas hücre tabakalarından oluşmaktadır. Mediya tabakası arterlerde tonusu sağlar ve koroner arterlerde lümenin genişliğı, mediyadaki düz kas hücrelerinin kasılma derecesiyle düzenlenmektedir. Adventisya tabakası (tunika adventisya) en dış tabakadır ve kollajen lif bantları, elastik lifler, çok sayıda fibroblastlar ve az sayıda düz kas hücresi içermektedir. Sinir lifleri ve lenf damarları da bu tabaka içinde dağılmışlardır (13).



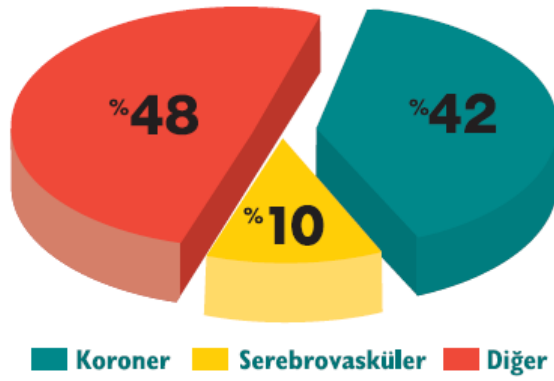
Şekil 1. Normal Koroner Arter Yapısı (14)

2.1.3 Ateroskleroz

Koroner arter hastalığının en önemli ve en yaygın nedeni olan ateroskleroz komplikasyonları ile birlikte gelişmiş dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir (2). Ülkemiz de ateroskleroz ve neden olduğu hastalıklar bakımından farklı değildir. Öbür damar yatakları konusunda elimizde ayrıntılı bilgi olmamakla birlikte TEKHARF çalışması koroner arter hastalığının Türkiye’deki durumu hakkında bilgiler vermektedir. Buna göre erişkin nüfusta koroner arter hastalığı prevalansı %3.8’dir. Çalışmanın 2009 verileri dikkate alındığında 1990 ve 2008 yılları arasındaki tüm ölümlerin %42’sinden KAH sorumludur. Serebrovasküler olaylar da dahil edildiğinde tüm ölümlerin yaklaşık yarısının ateroskleroz ve neden olduğu hastalıklardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (Şekil 2) (3).

Yirminci yüzyıl aterosklerozun patogeneziyle ilişkin belirgin bir evrime tanık olmuştur. İlk olarak Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterildi. Bu teori, lipitleri yüksek olanlardaki aterosklerozu izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için daha sonra Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı. Russel

Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini yeniden düzenleyerek endotel yaralanması veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, ateroskleroz plağın oluşumunu gösterdiler (15). Son çalışmalar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotel disfonksiyonunun ateroskleroz temelinde rol oynadığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen inflamatuvar fibroproliferatif bir yanıtıdır. Ve bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotel, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir (16-17).



Şekil 2. TEKHARF'de Ölüm Sebebi Dağılımı

2.1.3.1 Aterogeneizde Rol Alan Hücreler

2.1.3.1.1 Endotel Hücreleri

Endotel hücreleri antikoagülan ve antiinflamatuvar özellikleri ile damar sağlığının devam ettirilmesinde santral rol oynarlar. Bu özelliklerinin çoğu nitrik oksit (NO) molekülü aracılığı ile olur. NO endotel hücrelerinde NO sentaz (NOS) enzimi kontrolünde sentezlenir ve çok sayıda anti-aterosklerotik özelliklere sahiptir. NO endotel hücrelerinde güçlü platelet agregasyon inhibitörü olarak davranır. İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), P-

selektin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi inflamasyonda rol oynayan maddeleri kodlayan genlerin ekspresyonlarını kaldırarak intimaya inflamatuvar hücre girişini azaltabilir (18-20). NO'nun intimaya lipit girişini azaltabileceğine dair de bazı kanıtlar vardır (21). Aterosklerozun en erken saptanan belirtisi farmakolojik ya da hemodinamik uyarıya cevaben NO salınımında azalmadır (22). Bu ya endotel disfonksiyonuna bağlı NO üretiminde azalmaya ya da NO yıkımında artmaya bağlı olabilir. Örneğin diyabetiklerde esasen NO üretiminde azalmaya bağlı endotel disfonksiyonu ön plandayken sigara içenlerde serbest oksijen radikalleri ile NO yıkımında artmaya bağlı endotel disfonksiyonu ön plandadır (23). Aterosklerozun erken döneminde ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun diğer bir sonucu yüzeye bağlı P-selektin, ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon molekülleri ve selektinlerin ekspresyonudur. Normal endotel hücreleri bu molekülleri eksprese etmezler fakat anormal arteriyel shear stres, subendotelyal okside lipit ve arter duvarında artmış glikolizasyon ürünleri varlığında ortaya çıkışı uyarılabilir. Bu moleküller dolaşan inflamatuvar hücreleri yakalar onların subendotelyal alana girişini kolaylaştırır (22). Ateroskleroz gelişiminde selektinler ve adezyon moleküllerinin önemi bu moleküllerin ekspresyonunun olmadığı fare deneylerinde gösterilmiştir (24). Sonuç olarak endotel değişik faktörlerce hasarlanabilir ve bu endotel disfonksiyonuna yol açar, bilinmeyen mekanizmalarla subendotelyal lipit birikir. Bu durumda endotelin normal homeostatik özellikleri bozulur, endotel inflamatuvar hücreler ve trombositler için daha adeziv olur, antikoagülan özelliklerini kaybeder ve NO biyoyararlanımı azalır (22).

2.1.3.1.2 İnflamatuvar Hücreler

Dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) komşu endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinden pasif olarak difüze olabilir. Pasif difüzyon hızı dolaşımdaki LDL yüksek olduğunda artar. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri değişime uğrar. Bu olasılıkla doku makrofajlarınca salınan oksijen radikallerinin LDL'ye saldırısıyla gerçekleşir. Subendotelyal lipit birikimi özellikle okside olduğunda endotel hücrelerinin aktivasyonu ve lokal inflamatuvar reaksiyonu uyardığı düşünülmektedir. Aktive hücreler çeşitli selektinler ve adezyon moleküllerini eksprese ederler ve

subendotelyal okside LDL varlığında ekspresyonu upregüle edilen çok sayıda kemokinler özellikle de MCP-1 üretirler. Kemokinler kemoatraksiyon, migrasyon ve takiben lökosit aktivasyonundan sorumlu proinflamatuvar sitokinlerdir. MCP-1 geni olmayan farelerin normal farelerden daha küçük aterosklerotik lezyon geliştirdiği gösterilmiştir (25). İntimaya inflamatuvar hücre alımının ilk aşaması monositler ve T hücrelerin endotel tabakası üzerine selektin molekülleri (e-selektin, p-selektin) aracılığı ile sarılmasıdır. Daha sonra lökositlerin adezyon molekülleri aracılığı (ICAM-1, VCAM-1) ile endotel tabakasına sıkı adezyonu ve migrasyonu gerçekleşir. İntimaya girdiğinde monositler makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) gibi kemokinlerin etkisi ile makrofajlara dönüşür. Bu kemokinler makrofajlarda okside LDL'yi fagosite etmeyi sağlayan temizleyici reseptörlerin ekspresyonunu ve erken aterosklerotik lezyonda hakim hücre olan makrofaj köpük hücresi oluşumunu uyarırlar. Başlangıçta makrofajlar damar duvarında zararlı okside lipitleri potansiyel olarak nötralize edici olarak düşünülebilir ancak makrofaj köpük hücreleri plak gelişiminde hem yararlı hem de yıkıcı çeşitli proinflamatuvar ve büyüme faktörlerini sentezlerler. Bu faktörlerin bazıları damar düz kası hücreleri için osteopontin gibi kemoatraktan veya transforming growth factor- β (TGF- β) gibi büyüme uyarıcıdır (26). Bu sitokinlerin etkisi altında damar düz kas hücreleri medyadan intimaya göç eder ve matriks üretimi ve koruyucu fibröz kapsül oluşumunu sağlarlar (22, 27-28).

Bununla birlikte aktive makrofajlar yüksek apoptoz hızına sahiptir. Makrofajlar öldüğünde plağın çekirdeğinin bir parçası olan lipit içeriği salınır. Apoptotik hücreler pıhtılaşma kaskadının güçlü bir uyarıcısı olan doku faktörünü (TF) yüksek konsantrasyonda içerirler. (29)

2.1.3.1.3 Düz Kas Hücreleri

Sağlıklı erişkin arterlerinde damar düz kas hücreleri çoğunlukla damar tonusunu düzenledikleri medya tabakasında bulunur ve büyük oranda kontraktıl protein içerir. Bununla beraber aterosklerozda düz kas hücreleri aktive makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından üretilen sitokinlerden etkilenerek intima tabakasına

göç ederler; kontraktıl proteinlerde azalma izlenirken sentetik organellerde belirgin artış izlenir. Düz kas hücrelerinin medyadan intimaya bu göçü ve kontraktıl formdan sentetik fenotipe dönüşümü modifiye edilmiş hasara yanıt hipotezinde ateroskleroz gelişiminde kritik basamak olarak düşünülmüştür. Aterosklerotik intimadaki düz kas hücrelerinin yeni gelişen kan damarlarındaki düz kas hücrelerine büyük benzerlik gösterdiğinin saptanması intimada düz kas hücrelerinin yıkıcı etkiden ziyade onarıcı yararlı etkilerinin olabileceğini göstermektedir (30). Aterosklerozdaki kritik rolleri matriks proteinlerini özellikle de glikozaminoglikan, elastin ve tip 1 ve 3 kollejeni büyük oranda üretmeleri ve lipitten zengin çekirdek etrafında fibröz kapsül oluşturmalarıdır. Bu fibröz kapsül yüksek derecede trombojenik lipit çekirdeği dolaşımdaki trombositlerden ve koagülasyon proteinlerinden ayırır ve aterosklerotik plağın yapısal stabilitesini de sağlar. Fibröz kapsülü sentezleyebilen tek hücreler düz kas hücreleri olduğu için damar düz kas hücresi plak stabilitesinin sürdürülmesi ve aterosklerozun potansiyel ölümcül trombojenik sonuçlarına karşı korumada ana rol oynar (27-28).

2.1.3.2 Aterogenezde Rol Alan Maddeler

2.1.3.2.1 Adezyon Molekülleri

İmmünoglobulin üst ailesinden olan VCAM-1 ve ICAM-1 gibi moleküller lökositlerin entotel hücresine daha kolay tutunmasına yol açar. İnsanda henüz kanıtlanmamış olsa bile inflamasyon hücrelerinin endotele tutunup daha sonra da endotel bariyerini aşması ateroskleroza başlatan olaylardan biri olarak kabul edilmektedir. Endotel hücreleri dışında VCAM-1 ve ICAM-1'in düz kas hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir (31). Bunlar aracılığı ile lökositler ve düz kas hücrelerinin etkileşmesi sonucunda düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu uyarılır.

Selektinler diğer adezyon moleküllerinin aksine proteinler yerine karbonhidrat ve glikopeptitlere bağlanır. Endotel hücresinde bulunana E-selektin,

lökositler üzerinde bulunana L-selektin ve trombositler üzerinde bulunana P-selektin adı verilir. Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin uyarısı ile hücre üzerindeki selektin yoğunluğu artar. Bu olay lökositlerin endotel hücrelerine tutunmasını ve oradan da subendotele geçişini sağlar (32-33).

Glikoprotein yapısında olan integrinler hücrelerin birbirlerine ya da çevrelerindeki yapılara sıkıca tutunmalarını sağlar. Ayrıca hücre zarındaki konumları nedeniyle hücre dışı uyarıların hücre içi olayları başlatmasına aracılık ederler. Plak komplikasyonu sonucunda aktive olan trombositlerin endotel hücrelerine, endotel altı yapılara ve birbirlerine tutunmasını sağlayan glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptörleri integrin yapısındadır (32-33).

2.1.3.2.2 Sitokinler ve İnflamasyon Mediyatörleri

IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Bunun yanında makrofajları aktive ederek metalloproteinaz (MMP) salgılamalarını uyarırlar ki bu maddenin akut koroner sendromların oluşumundaki yeri bilinmektedir (22).

Aterom plağında olduğu gösterilen bir başka sitokin olan MCP-1 daha çok sayıda monositi plağın olduğu bölgeye çeker. MCP-1 okside LDL uyarısı ile endotel hücresi tarafından yapılır. İnsanda MCP-1 in aterosklerotik plaklarda diğer damar kesimlerine göre çok daha yoğun olduğu gösterilmiştir (34).

T lenfositlerinden salgılanan bir diğer sitokin olan interferon- γ 'nın (IFN- γ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığına inanılmaktadır (27, 35).

Aterogenezdeki diğer önemli mediyatörler nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve nükleer transkripsiyon faktörleri olan peroksizom aktive prolifere reseptörler (PPARs) özellikle de PPAR- γ 'dır (36).

2.1.3.2.3 Büyüme Faktörleri

Platelet-derived growth factor (PDGF), trombositlerin α granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve bağ doku sentezini uyarır. Fibroblast growth factor (FGF), hücre zarı hasarı sonucu endotel hücreleri düz kas hücreleri ve makrofajlardan salınır; düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Transforming growth factor $-\beta$ (TGF- β), endotel hücreleri, trombositler ve makrofajlardan salgılanır; düşük dozlarda düz kas hücre proliferasyonunu uyarırken yüksek dozlarda ise güçlü bir proliferasyon inhibitörüdür (37).

2.1.3.3 Aterogeneizde Temel Basamaklar

2.1.3.3.1 Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Fonksiyonu bozulmuş endotel hücresi koruyucu fenotipini yitirir ve proinflamatuvar, vazokonstriktif ve büyümeyi uyarıcı maddeler üretmeye başlar. Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur; endotelin düzeyi artar ve vazokonstriksiyon gelişir. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyi artar, NO sentezi inhibe olur; endotelden serbest kalan oksijen radikalleri NO aktivitesini bozar; NO yapım ve salgılanması azalır dolayısıyla trombosit agregasyonu kolaylaşır. Hücre yüzeyinde VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin düzeyi artar ve lökositlerin tutunması kolaylaşır (22, 27-28).

2.1.3.3.2 LDL Oksidasyonu ve Köpük Hücre Oluşumu

Endotel hücreleri tarafından oluşturulan bariyeri geçerek subendotelial bölgede birikmeye başlayan LDL'nin ilk modifikasyonu endotel hücresinde olur. Daha sonra makrofajlar tarafından salgılanan lipooksijenaz ve reaktif oksijen türevleri ile tekrar okside edilir. Okside LDL'nin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi scavenger (çöpçü) reseptörler aracılığı ile olur. Bu şekilde alınan LDL makrofaj içerisinde kolesterol esterlerine dönüşerek birikir ve köpük hücrelerini (foam cell) oluşturur. Okside LDL'nin aterosklerozdaki etkileri endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki göstermesi; endotel adezyon moleküllerinin üretimini uyarması; monosit ve makrofajlar için kemotaktik olması; scavenger reseptörlerce tanınarak fagosite edilmesi ve bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarması olarak özetlenebilir (27-28, 38).

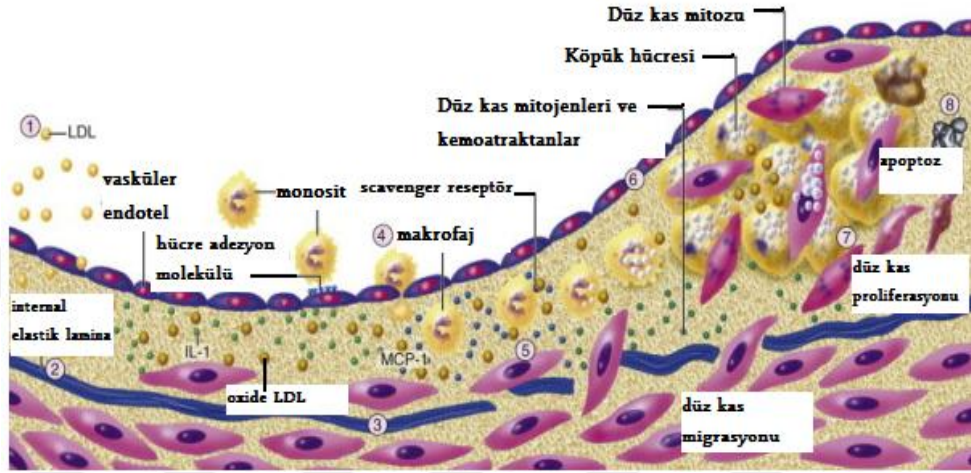
2.1.3.3.3 Lipit Çekirdeği Oluşumu

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipit birikmeye başlar. Ekstraselüler lipidin kaynağının çoğunlukla köpük hücre ölümüne bağlı olarak depolanmış kolesterol esterlerinin serbestleşmesi olduğu düşünülmektedir. Makrofajların ölümünde esas mekanizmanın apoptoz olduğu gösterilmiştir. Sonuçta oluşan lipit çekirdek kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır (27-28, 39).

2.1.3.3.4 Fibröz Başlık Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipit çekirdeğin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Fibröz başlık bir yandan düz kas hücrelerinin kollajen yapımını sürdürdüğü diğer yandan MMP'ler tarafından sürekli bir yıkımın olduğu dinamik bir yapı olup, daha önce bahsedilen çok sayıda sitokin (IL-1, TNF- α) ve büyüme faktörünün (PDGF, FGF, TGF- β) kontrolü altındadır. Lipit çekirdek ve fibröz

başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilir. Lipit çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı plağın komplikasyon gelişimine ne kadar yatkın olduğunu belirleyen esas etkindir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, ne kadar inceyse yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır (27-28, 40).



Şekil 3. Aterosklerotik Plak Gelişim Süreci (41)

1, İntimada lipoprotein taneciklerinin birikmesi ve modifikasyonu. Modifikasyon, oksidasyon ve glikolizasyonu içerir. 2, Oksidatif stres lokal sitokin salınımını tetikler. 3, Tetiklenen sitokinler adezyon moleküllerini ve kemoatraktan salınımını artırır. Bu moleküller sayesinde lökositler endotel hücrelerine tutunur ve intimaya doğru göçe yönlendirilir. 4, İntimaya giren kan monositleri makrofaj koloni stimulan faktör gibi uyarılara maruz kalarak scavenger reseptör ekspresyonunu artırır. 5, Scavenger reseptörleri modifiye edilmiş lipoprotein moleküllerinin hücre içine alınmasına aracılık eder ve köpük hücre gelişimine katkıda bulunur. Makrofaj köpük hücreleri hipoklorik asit, superoksit anyonu (O_2^-), ve matriks metalloproteinaz gibi sitokin ve mediyatörlerin kaynağıdır. 6, Düz kas hücreleri (DKH) mediyadan intimaya göç eder. 7, DKH'leri bölünür ve büyüyen aterosklerotik plakta ekstrasellüler matriks birikimine katılır. Bu safhada yağlı çizgilenme fibrofatty lezyona dönüşür. 8, Sonraki aşamalarda kalsifikasyonlar oluşur, fibrozis devam eder ve DKH apoptozu görülür.

2.1.3.4 Kararlı Aterosklerotik Plak

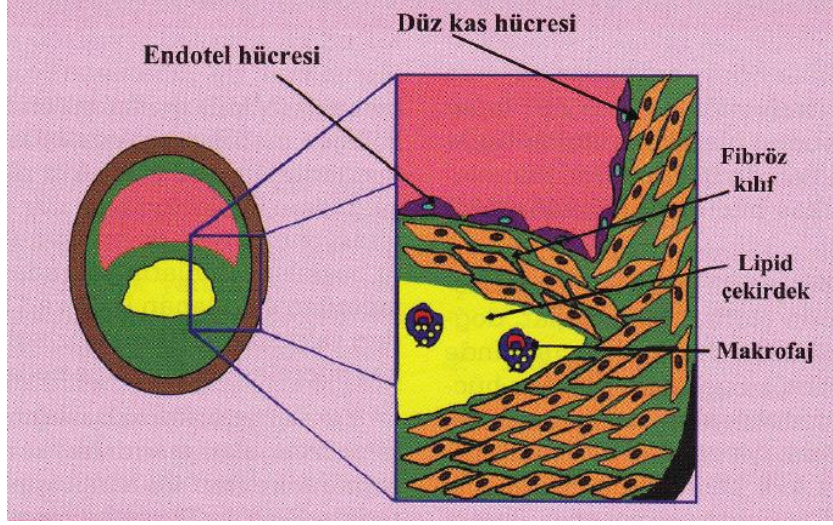
Komplike olma riski düşük plaklardır. Düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengin kalın bir fibröz başlık içerirler. Lipit çekirdek toplam plak hacminin %40'ından azdır ve lezyondaki inflamasyon hücrelerinin sayısı azdır (Şekil 4). Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın esas elamanı düz kas hücreleridir (42).

2.1.3.5 Kararsız Aterosklerotik Plak

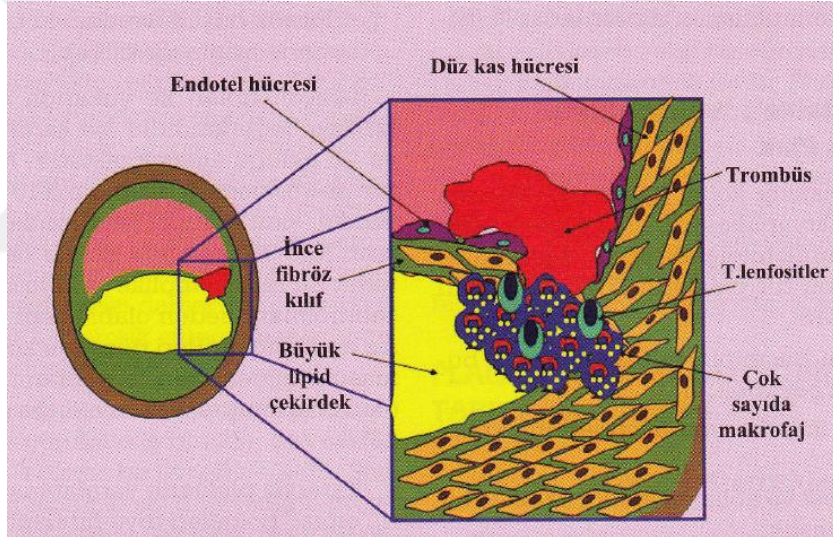
Komplike olma riski yüksek plaklardır. Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık içerirler. Lipit çekirdek toplam plak hacminin %40'ından daha büyüktür. Lezyondaki inflamasyon hücre sayısı çok fazladır (Şekil 5). Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken, akut koroner sendromlardan sorumlu olanların %80-90 oranında bunlar olduğuna inanılmaktadır. Bir plak komplike olduğu zaman akut koroner sendromlara neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. İleri düzeyde koroner daralmasına neden olan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar olduğu saptanmıştır (42-43).

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri "omuz" bölgeleri diye nitelendirilen fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir. İnflamasyon hücreleri çeşitli yollarla fibröz başlıkta yaralanmaya neden olurlar. Makrofajlar doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarırlar. Bunun yanında proteolitik enzimler de salgırlar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz) denen bu enzimler fibröz başlığın kollajen matriksini parçalarlar. Aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan IFN- γ , TNF- α , IL-1 gibi sitokinler sinerjistik etki göstererek düz kas hücre ölümüne neden olurlar (42-43).

Sonuçta yaralanarak fibröz başlığını yitirmiş olan plaktaki prokoagülan maddeler kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetiklerler (40,44). Bu da akut koroner olayların gelişimine neden olur. Bir aterom plağının komplike olması için ille de koroner arteri kritik düzeyde daraltacak kadar büyük olması gerekmez. Miyokart iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da eğer kararsız özelliklere sahiplerse yaralanarak akut koroner sendromlara neden olabilirler (45).



Şekil 4. Kararlı Aterosklerotik Plak (46)



Şekil 5. Kararsız Aterosklerotik Plak (46)

2.1.4 Akut Koroner Sendrom Oluşumu

AKS, koroner plağın incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması çoğu zaman tetikleyici bir faktör (emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon, travma) ile birlikte olmaktadır. Fakat her zaman AKS oluşumu için tetikleyici faktör bir faktör bulunmayabilir. Plağın hassas ve

büyük olması AKS oluşumu için en önemli rolü oynar. AKS sonrası iskemik olayların tekrarlama riski sıklıkla ilk üç veya ilk altı ay içerisinde görülmektedir. Bu risk sorumlu lezyonun tekrar aktive olmasına bağlansa da, otopsi ve klinik çalışmalarda AKS'li kişilerde pek çok farklı damar lokalizasyonlarında hassas plaklar saptanmıştır (47).

2.1.4.1 Plak Rüptürü ve Erozyonu

2.1.4.1.1 Plak Yırılması

Plak yırılması makrofajlardan fibröz kapsülü zayıflatan proteofibrinolitik enzimlerin sekresyonu ile başlamaktadır. Fiziksel kuvvetler ile ilgili fibröz kapsülün en zayıf ve en ince bölümüne uyan plak ile sağlam damar duvarının birleştiği noktada (plağın omuzu) meydana gelmektedir. Plak yırılmasının bağlı olduğu faktörler; çevresel duvar stressi, plağın lokalizasyonu, büyüklük, lipit içeriği ve plağın lümen yüzeyinde akımın etkileridir. Dünya genelinde yapılan 18 otopsi çalışmasında koroner trombozun nedeni ile ilgili ayrıntılı araştırmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda plak yırılması ölümcül trombotik olaylarda (AKS, ani ölüm) en önemli etken olarak gösterilmiştir. Akut koroner trombozların %76'sından plak yırılması sorumlu tutulmaktadır (48).

2.1.4.1.2 Plak Erozyonu

Plak erozyonu, plak yırılmalarının yanlarında görülen, AKS mekanizmalarından biridir. Kadınlar, diyabetikler ve hipertansif hastalarda sık görülmektedir. Koroner lümeninde yüksek derecede darlık yapan stenozların üzerinde ve sağ koronerde lokalize stenozlarda daha sık meydana gelmektedir. Ani koroner ölümden plak erozyonu prevalansı %30 oranında bildirilmiştir; STEMI' deki prevalansı ise %25 olarak bulunmuştur ve prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (48,49). Erozyon oluşumunda, trombüs plak yüzeyine yapışmakta iken plak yırılmasında trombüs plağın lipit içeriğine doğru derin tabakalarına ilerleyerek

pozitif remodellingi meydana getirmekte ve bunun sonucu olarak plağın hızlı büyümesi ve progresyonu olmaktadır (50).

2.1.4.2 Trombotik Cevap

Plak gelişimi sırasında çoğunlukla plak yüzeyinde rüptür meydana gelir. Rüptür bölgesinde daha çok rüptürü kapatan küçük mural trombüsler oluşur. Nadiren yaşamı tehdit eden lümen trombozu gelişir (50). Plak rüptürüne verilen trombotik yanıtın başlıca üç belirleyicisi vardır.

Lokal Trombojenik Substrat: Plak rüptüründen sonra plak bileşenleri kan akımına maruz kaldığında son derece trombojenik davranırlar. Aktive olmuş makrofajlar doku faktörünü eksprese eder ve lipitten zengin ateromatöz çekirdek büyük miktarda muhtemelen ölü makrofaj kaynaklı aktif doku faktörü içerir. Akut koroner sendromlardan sorumlu lezyonlar kararlı anginadan sorumlu plaklardan daha fazla doku faktörü içerir. Lipitten zengin çekirdek içindeki okside lipitler de trombosit agregasyonuna doğrudan katılabilir (51-52).

Lokal Akım Bozuklukları: Venöz trombozun aksine, koroner tromboz oluşumunda hızlı ve stres oluşturan akımlar trombosit aktivasyonunu kolaylaştırır (49).

Sistemik Trombotik Yatkınlık: Plak rüptürü sonucu açısından trombositlerin durumu (aktivasyonu), koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ilişki çok önemlidir. Hem sorumlu lezyondaki makrofajlar hem de periferik kanda aktive lökositler tarafından salınan doku faktörü önemli protrombotik rol oynamaktadır (52).

2.1.4.3 Koagülasyon Sistemi ve Trombus Oluşumu

2.1.4.3.1 Birincil Hemostaz

2.1.4.3.1.1 Adezyon

Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler endotel altında bulunan kollajen fibrillerine, kollajen reseptörleri ile yapışırlar. Bu reseptörler GP Ia/IIa ve GP VI olup integrin ailesinin üyeleridir. Kollajene bağlanan GP VI, Fc reseptörü üzerinden trombositleri aktive eden sinyal gönderir. Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı, yapışkan özellikte bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) ile sağlam hale getirilir ve böylece damar lümeni içinde var olan yüksek makas kuvvetlerine rağmen damar duvarına bağlı halde kalabilir. vWF, bu görevini, bir trombosit reseptörü olan GP Ib/IX ile kollajen lifleri arasında köprü oluşturarak yapar (53-56).

2.1.4.3.1.2 Aktivasyon

Trombositler kollajen dokuya adezyonu ile birlikte aktive olurlar ve şekil değişikliğine uğrarlar. Yüzeylerindeki kollajen reseptörleri uyarılır, alfa ve dense granüllerinden "salınım reaksiyonu" başlar. Bu sırada trombositlerden başta Adenozin Difosfat (ADP) olmak üzere birçok protein (fibrinojen, fibronektin, platelet factor-4 (PF-4), platelet aktive edici faktör (PAF), TGF- β ve PDGF) salınır. Burada ADP, diğer trombositleri de agregasyon oluşması için uyararak lezyon bölgesine çağıran faktördür. Trombosit fonksiyonlarında prostaglandinlerin de çok önemli rolleri vardır. Trombositlerin salınım ve agregasyonunda önemli ajan tromboksan A₂, siklooksijenaz enzimi varlığında tromboksan sentezi üzerinden gerçekleşmektedir. Tromboksan A₂, potent bir trombosit agregatör ve vazokonstrüktördür. Prostaglandin sentezinde bir diğer son ürün prostasiklin (PGI₂) dir. Bu madde endotel hücrelerinde prostasiklin sentetaz varlığında endoperoksitlerden sentezlenmektedir. PGI₂ de kuvvetli bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir (53-56).

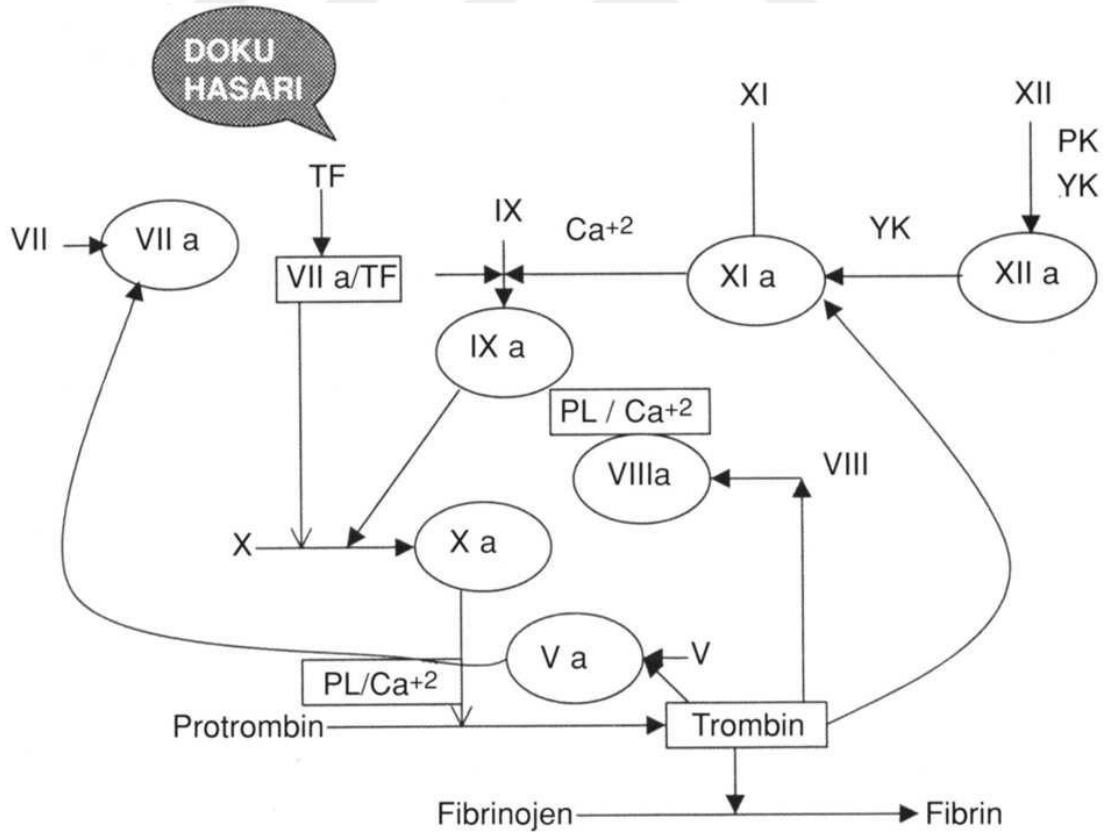
2.1.4.3.1.3 Agregasyon

Tromboksan A₂, PAF, ADP ve serotonin, trombosit agonistleri olarak trombositleri aktive eder ve daha fazla trombositin olay bölgesine gelmesine neden olurlar. Bu aktivasyon, koagülasyon kaskatında oluşan trombin aracılığı ile arttırılır. Trombosit agregasyonu özellikle trombosit yüzeyindeki GP IIb/IIIa reseptörlerini birbirine bağlayan fibrinojen ile artarak gerçekleşir. Kapillerlerde lokal vazokonstriksiyon ile birlikte trombosit agregasyonu hemostazın sağlanması için genellikle yeterlidir. Fakat daha büyük damarlarda mekanik kuvvetlerin etkisiyle trombosit tıkaçının yer değiştirmemesi için fibrin ile kuvvetlendirilmesi gereklidir. Trombositlerin bizzat kendileri yüzeylerinde güçlü prokoagülan aktiviteler oluşturarak tıkaçın pekişmesine katkıda bulunurlar. Trombosit agregasyonunu izleyen saniyeler içinde membran fosfolipitlerinde yeniden örgütlenme başlar. Normalde trombosit membranının iç lipit tabakasında yer alan, hidrofobik ve negatif yüklü olan fosfatidil serin ve fosfatidil kolin dış tabakada açığa çıkar. Özellikle K vitaminine bağımlı olan bir dizi pıhtılaşma faktörü bu fosfolipitlere bağlanır. Diğer pıhtılaşma faktörleri de (fibrinojen, FV, FVIII ve FIX) reseptörleri aracılığıyla trombositlere bağlanır. Böylece hasarlı damar bölgesinde trombositlerin yüzeyinde toplanmış pıhtılaşma faktörlerinin birbirleriyle etkileşmeleri kolaylaşır. Ayrıca bir arada toplu bulunan bu pıhtılaşma faktörleri, doğal inhibitör olan antitrombin III ve protein C'nin etkisinden de korunmuş olurlar (53-56).

2.1.4.3.2 İkincil Hemostaz

Birincil hemostaz tıkaçının oluşumu ile eş zamanda plazma pıhtılaşma proteinleri ikincil hemostazı başlatmak üzere aktive olurlar. Pıhtılaşmanın tamamlanması için fibrinojenin trombin enziminin etkisiyle fibrine dönüşmesi ve fibrinin de FXIII etkisiyle çapraz bağlar ile katı şekilde sağlam hale gelmesi gerekmektedir. Burada anahtar nokta, trombinin oluşması olayıdır. Bu seviyeye kadar normalde inaktif olan pıhtılaşma faktörlerinin, sırayla, aktifleşen bir diğer pıhtılaşma faktörü tarafından aktif hale geçmesi gereklidir. Her ne kadar pıhtılaşma

mekanizmasında iç (intrinsek) ve dış (extrinsek) kaynaklı yollar hem anlatım kolaylığı hem de laboratuvar testlerinin doğru yorumlanmasını sağlarsa da, pıhtılaşma doku faktörü tarafından başlatılır. Bir lipoprotein yapısında olan doku faktörü hemen hemen tüm hücrelerin zarında bulunur. Ayrıca iltihabi durumlarda monositler ve endotel hücrelerince de ortaya konabilir. Zedelenen doku veya damar bölgesinden doku faktörü açığa çıkması ile pıhtılaşma başlamaktadır. Ca^{++} iyonunun varlığında doku faktörü hızla FVII'yi (FVIIa) aktive etmektedir. TF/FVIIa kompleksinde hızla FX'nu aktive (FXa) etmektedir. FXa, FVa, Ca ve trombosit kaynaklı fosfolipitler (PL) tarafından oluşturulan protrombinaz kompleksi ile protrombinden trombin oluşumu sağlanır (Şekil-6). Bu oluşumla aktivasyon bitmez; aksine başlangıçtaki kısmen zayıf reaksiyonlar trombinin geri beslemesi ile çok hızlı bir seyir kazanır.(56)



Şekil 6. İkincil Hemostaz ile Fibrin Oluşumu (55)

TF/VIIa kompleksi dolaylı yoldan FIXa aracılığı ile FX'u aktive edebilir. TF/FVIIa kompleksinin FIX üzerinden başlattığı dolaylı aktivasyon FIXa-FVIIIa tarafından birlikte sürdürülür. Her iki aktivasyonun nihai hedefi olan trombin ve fibrin oluşumudur. Trombinin fibrinojene etkisi, fibrinojen molekülünden fibrinopeptid A ve B' nin ayrılması ve ortaya çıkan fibrin monomerlerinin kendiliğinden polimerize olması şeklindedir. Henüz çözelti halinde olan bu fibrin molekülü, faktör XIIIa'nın etkisiyle çapraz bağlarla birbirine bağlanır ve katı fibrin haline dönüşür. Stabilizasyon için aktif FXIII (fibrin stabilize edici faktör), trombin ve Ca⁺⁺ gerekmektedir (56).

2.1.4.3.3 Fibrinolitik Sistem

Trombüs içindeki fibrin, doku tipi plazminojen aktivasyonu için en önemli uyarıcıdır. Doku tipi plazminojen trombüs varlığı ile aktive olunca (t-PA), karaciğerde sentez edilen inaktif enzim olan plazminojen aktif enzim olan plazmine dönüşür. Ürokinaz tipi plazminojen ise fibrinden bağımsız bir şekilde aktive olur (u-PA). t-PA ve u-PA endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salınan Plasminojen Aktivatör İnhibitor-1 (PAI-1) tarafından inhibe edilebilmektedir. PAI-2 ise u-PA'yı t-PA'dan daha fazla inhibe edebilmektedir. Aktif enzim olan plazmin fibrine bağlandığında major inhibitörü olan alfa2-antiplazminin inhibe edici etkisinden kurtulabilmektedir. Fibrine bağlı plazmin çapraz bağları olan fibrini parçalıyarak fibrin yıkım ürünlerini oluşturur. Plazmin fibrin matriksi çözer ve çözünebilir fibrin peptidleri ile D-dimerleri üretir. Plazma D-dimer seviyesi artmış koagülasyon aktivasyonunun yanında dolaylı olarak ta fibrinolitik aktivasyonun seviyesini gösterir (56).

2.1.4.3.4 Aterotromboz

Ateroskleroz, orta ve geniş arterlerde kronik, birçok odakta gözlenen, immünoinflamatuvar, fibroproliferatif hücre birikimi (esas olarak lipit) ile seyreden bir süreçtir. Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerleme göstermektedir. Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her

insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz olduğu etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Herşeye rağmen, bu sürecin klinik olarak anlam teşkil etmesi için uzun yıllara ihtiyaç vardır (28). Koroner arter hastalığının ateroskleroz süreci, anjiyografik ve pato-anatomik çalışmalardan anlaşıldığı üzere iki farklı yönde gelişmektedir. Bunlardan ilki, sabit ve geri dönüşümü oldukça güç olan, uzun yıllar sonucunda (ateroskleroz) gelişen luminal daralmadır. Diğer süreç ise bu yavaş seyrin, trombüs, vazospazm gibi etkenlerle aniden hızlanması ve koroner arter tıkanmaları sonucu AKS'ye neden olması ile meydana gelen aterotromboz oluşumudur (41).

2.1.5 ST Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü

2.1.5.1 İnsidans ve Önem

Son dört dekatta tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen endüstriyel dünyada STEMI bir ana toplum sorunu olmaya devam etmekte gelişmekte olan toplumlarda gittikçe daha önemli hale gelmektedir. Kesin insidansı bilinmemekle birlikte ABD'de yılda yaklaşık bir milyon hastanın MI geçirdiği, yine bir milyondan fazla hastanın da MI şüphesi ile koroner yoğun bakımlara yatırıldığı tahmin edilmektedir (2). Avrupa ülkelerinde de durum farklı değildir. Her 6 erkekten birinin ve her 7 kadından birinin MI nedeniyle öldüğü tahmin edilmekte; ülkelere göre değişmekle birlikte muhtemelen en kapsamlı kayıtlara sahip olan İsveç'te yıllık STEMI insidansı 100 binde 66 olarak bildirilmektedir (57). STEMI gelişimi hastaların yaklaşık üçte birinde ölümcül bir hadisedir; ölümlerin yarısı ventriküler taşiaritmilerden ilk bir saat içerisinde olmakta ve başta ventriküler fibrilasyon olmak üzere büyük çoğunluğu ritim bozukluklarına bağlı gerçekleşmektedir (58). STEMI bireyi en üretken yıllarında yakalayabileceği için psikolojik ve ekonomik açıdan da derin yıkıcı etkilere sahip önemli bir toplum sorunudur. 1960 yıllarında koroner yoğun bakım ünitelerinin kurulması, 1980'li yıllarda trombolitik tedavi ve 1990'lı yıllarda da perkütan koroner girişimlerle sağlanan reperfüzyon uygulamaları hastane mortalitesini azaltmıştır. Bunun yanısıra değişik farmakolojik ajanlarla kronik medikal tedavi MI sonrası yaşam süresini önemli ölçüde uzatmıştır (58,59).

2.1.5.2 Tanım

Miyokart infarktüsü, World Health Organization (WHO) tanıma göre aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin olması durumudur (60-61).

- İskemik tipte göğüs ağrısı.
- Seri alınan EKG'lerde patolojik Q dalgalarını içeren değişiklikler.
- Serum CK-MB (kreatin kinaz-MB) seviyelerinde yükselme ve düşme.

CK-MB'nin miyokart nekrozu için duyarlı olmaması, klinik uygulamada birçok hastada eksik ve gecikmiş tanıya neden olmuştur. Miyokart hasarı için çok spesifik olan troponin T ve I belirteçlerinin önem kazanması, yeni gelişen görüntüleme teknikleri ile European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Cardiology (ACC), MI tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü artırmaya yönelik 2000 yılında yeni bir tanımlamaya gitmiştir. Bu tanımlama 2007 yılında tekrar gözden geçirilmiş, en son 2012'de üçüncü ve son şeklini almıştır (Tablo 1). Bu yeni kriterler ile MI tanısı WHO kriterlerine göre %23 artış göstermiştir (62-63).

Tablo 1. ESC/ACC/AHA/WHF 2012 Universal MI Tanımı

Akut MI Tanı Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Kardiyak biyomarkerlardaki (tercihen kardiyak troponin) tipik artış ve/veya düşüş ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması<ol style="list-style-type: none">a) İskemik semptomlarb) Miyokart iskemisini gösteren EKG değişiklikleri (Yeni ST-T değişikliği veya yeni gelişen sol dal bloğu)c) EKG'de Q dalgalarının gelişimid) Yeni gelişen miyokart canlılığı kaybının veya duvar hareket bozukluğunun görüntüsel kanıtıe) Anjiyografi veya otopsi ile intrakoronar trombüsün saptanması

2.1.5.3 Sınıflama

ESC/ACC/AHA/WHF 2012 konsensusuna göre miyokart infarktüsü beş alt sınıfa ayrılmış olup Tablo 2’de gösterilmiştir (63).

Tablo 2. ESC/ACC/AHA/WHF 2012 Universal MI Sınıflaması

Universal MI Sınıflaması
Tip I: Spontan miyokart infarktüsü
Tip II: İskemik imbalansa sekonder miyokart infarktüsü
Tip III: Miyokart iskemisini düşündüren semptomlar ve EKG değişiklikleri varlığında henüz kardiyak markerlar sağlanamadan veya yükselmeden meydana gelen ölüm ile ilişkili miyokart infarktüsü
Tip IVa: Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokart infarktüsü
Tip IVb: Stent trombozu ile ilişkili miyokart infarktüsü
Tip V: Koroner arter baypas greft (CABG) ile ilişkili miyokart infarktüsü

2.1.5.4 Patofizyoloji

Akut MI uzun süren iskemiye bağlı gelişen miyokart nekrozudur. Oksijen sunu ve isteği arasındaki dengesizlik iskemi yaratır. Olguların çoğunda iskemi, oksijen sunusunu azaltan daha önce ayrıntılı olarak tartışılan ateroskleroz zemininde gelişen koroner arterlerin akut trombotik oklüzyonu ile ilgilidir. Oklüzyon 30 dakikadan fazla sürerse geri dönüşsüz miyokart hasarı olur ve 6 saatten uzun süren oklüzyon tehdidi altındaki bölgeyi tamamen nekrotik hale getirir (58).

İnfarktüs sonrası miyokart metabolizmasının süreci ve düzeyi, kollateral dolaşım, oklüzyon süresi, hücre ölümü ve iskemik ön koşullanma gibi birçok faktör nekroz alanının yaygınlığını ve dolayısıyla mortalite oranını etkilemektedir (64). %8'lik miyokart dokusu kaybı sadece erken diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olurken %25'lik doku kaybı klinik kalp yetersizliğine, %40'luk bir doku kaybı ise kardiyojenik şoka neden olmaktadır (65).

2.1.5.5 Tanı

Akut MI subjektif ve objektif parametrelere sahip bir klinik sendromdur. Akut MI'nin tanısı semptomların kombinasyonuna, EKG bulgularına ve enzim anormalliklerine dayalı olarak konulmaktadır.

2.1.5.5.1 Hikaye

Akut MI'nin klasik semptomu şiddetli, baskı tarzında retrosternal göğüs sıkıntısı ile beraber ölüm korkusudur. Göğüste ağırlık veya yanma hissi, çene, boyun, omuz, sırt, sol kol veya iki kola yayılım ile de karşılaşılabılır. Hazımsızlık sıktır ve özellikle inferiyor MI'de görülür. Bulantı ve kusma olabilir. Yoğun terleme de sık görülen bir bulgudur. Ağrı tamamen kol ve omuza lokalize olabilir. Şikayetler sadece hazımsızlık ve bulantı tarzında olabilir. Hastayı doktora gitmeye sevkeden ağrılar sıklıkla devamlı (20 dakikadan uzun süren) ağrılardır, bazen gelip geçen sonra tekrarlayan ağrılar olabilir. İleri yaştaki hastalarda tipik göğüs ağrısı olmayabilir. Dispne, terleme, senkop ve konfüzyon gibi semptomlar olabilir. Dispne kalp yetersizliğine bağlıdır veya anksiyete sonucudur. Çarpıntı veya senkop sık gözlenmez. Baş dönmesi ve presenkop hikayesi vagotoni veya bradikardilere bağlı olabilir. Hasta senkop geçirmiş veya hastane dışında arrest olmuş ise ventriküler taşikardi olasılığı düşünülmelidir. Aort diseksiyonu, perikardit, özofajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Bunlardan en önemlisi aort diseksiyonudur. Bu durumda trombolitik tedavi kontrendikedir (66).

2.1.5.5.2 Fizik Muayene

Hasta stres içinde ve soluktur. Nabız genellikle düzenlidir, bazen ekstrasistol bulunabilir. Bradikardi veya taşikardinin varlığı iletim sistemine etki, vagal tonus ve risk altındaki miyokardın yaygınlığı konularında bilgi verebilir. Nabız 120/dakika üzerinde ise sıklıkla yaygın MI göstergesidir. Ancak hiperdinamik hastalarda küçük MI alanına rağmen de gözlenebilir. Kan basıncı ağrıya cevap olarak yükselebilir. Vagotoni, dehidratasyon, sağ ventrikül MI veya kalp yetersizliği nedeniyle hipotansiyon olabilir. Başlıca muayene bulguları; boyun ven dolgunluğu, apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, S2 de çiftleşme, S3 ve S4 varlığı, mitral yetersizlik üfürümüdür. Akciğerde raller olabilir. Ekstremiteler ve periferik nabızların muayenesi önemlidir. S3 ile birlikte akciğerde yarıya kadar rallerin bulunması yaygın ön duvar infarktüsünü düşündürür. Muayenenin normal olması MI'nin küçük olduğunu veya yaygın miyokard hasarının henüz olmadığını gösterir (66).

2.1.5.5.3 Elektrokardiyografi

Normal 12 derivasyonlu EKG epikardiyal damarlarda oklüzyonu ekarte ettirir. Hiperakut dönemde yüksek T dalgaları akut koroner oklüzyonun ilk belirtisidir, fakat sıklıkla hastaneye başvuran hastalarda görülmemektedir. Lezyon akımını gösteren temel özellik ST segment yüksekliğidir ve kontralateral derivasyonlarda resiprok depresyon ile birlikte (66). Hastaya ilk tıbbi temas sonrası mümkün olduğunca erken tercihen ilk 10 dk içerisinde 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir (63).

2012 ESC/ACC/AHA/WHF Universal MI tanımlamasında akut iskemi gösteren ST segment yükselmesi; birbirini takip eden en az iki derivasyonda olmak üzere, J noktasından itibaren V2–3 derivasyonlarında 40 yaş üzeri erkeklerde $\geq 0,2$

mV, 40 yaş altı erkeklerde $\geq 0,25$ mV, kadınlarda $\geq 0,15$ mV ve diğer derivasyonlarda $\geq 0,1$ mV ST elevasyonun görülmesi şeklinde kabul edilmiştir (63).

Geçirilmiş MI'nin EKG bulguları ise V2-3 derivasyonlarında 0,02s'den geniş Q dalgası veya QS formasyonu oluşması; birbirini takip eden diğer derivasyonlarda ise 0,03s'den geniş ve 0,1 mV'den derin Q dalgası veya QS formasyonu oluşması olarak tanımlanmıştır (63).

Akut MI belirtilerinin başlaması ile beraber yeni gelişmiş LBBB proksimal LAD'yi içeren geniş, ön duvar akut MI'sini gösterir ve akut STEMI gibi davranılmalıdır (63).

2.1.5.5.4 Kardiyak Hasar Belirteçleri

Miyosit hasarı oluştuğu zaman, sarkolemmal zarın bütünlüğü bozulmakta ve hücre içindeki makromoleküller önce interstisyuma daha sonra da mikrosirkülasyon ve lenfatikler yolu ile dolaşıma karışmaktadır. Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler miyogloblin, kreatin kinaz (CK) ve CK-MB, troponinler (I ve T), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH)'dir. Kardiyak troponinler yüksek duyarlılıkları nedeniyle tercih edilirler. Troponin ölçümü mümkün değilse CK-MB en iyi alternatiftir. Total CK, AST ve LDH tayinleri artık önerilmemektedir. Enzim tayini için hastaneye başvuruda, 6-9. saatlerde ve ilk sonuçlar negatif ve klinik şüphe yüksek ise 12-24. saatlerde kan örnekleri alınmalıdır (67).

Miyogloblin: Düşük molekül ağırlıklı hem proteindir, kalp ve iskelet kasında bulunur. İnfarktüs bölgesinde CK-MB'ye göre daha hızlı salınır, ancak renal klerensi yüksektir. MI sonrası 2 saatte yükselme olabilmektedir, ancak kalbe spesifik olmadığı için CK-MB ve troponinlerle kontrolü gerekmektedir (67,68).

Kreatinin Kinaz ve İzoenzimleri: Kreatin kinaz, herbiri 43000 dalton ağırlığında iki monomerden oluşan bir enzimdir. İki M monomerinin (CK-MM) oluşturduğu enzim kas dokusunda, iki B monomerinin oluşturduğu enzim (CK-BB) beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde, bir M ve bir B monomerinin oluşturduğu CK-MB enzimi ise kalp dokusunda daha çok bulunur. Miyokarddaki CK'nın %15'i

CK-MB formundadır, bu da AMI tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğe sebep olur. Bazı araştırmacılar normal yetişkin iskelet kasında da bir miktar CK-MB bulmuşlardır. Ayrıca ince bağırsak, dil, diyafram, uterus ve prostatta da küçük oranlarda CK-MB izoenzimi bulunur (69). MI tanısında yaygın olarak kullanılmakla beraber kalp için özgün olmaması nedeniyle ideal bir belirteç değildir. MI sonrası 3-12. saatlerde serumda görülmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saat içinde normale döner. MI sonrası troponinlere göre daha erken normale dönmesi reinfarktüslerin tespitinde CK-MB'yi daha değerli kılar. Reperfüzyon olan hastalarda hızla serum seviyesi artar ve hızla dolaşımdan temizlenir. Başarılı reperfüzyonlarda pik erken olur. Ayrıca MI büyüklüğü ve yaygınlığını belirlemede faydalıdır. CK-MB'nin iki izoformu olduğu gösterilmiştir. CK-MB2 izoformunun mutlak değerinin 1 U/L'den fazla veya CK-MB2 / CK-MB1 oranının 1,5'ten fazla olması, geleneksel CK-MB saptanmasına göre ilk 6 saatte MI tanısının duyarlılık ve özgüllüğünü artırmaktadır.(70-73)

Troponinler: Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-miyozin etkileşimini düzenler. Troponin kompleksi içinde 3 subünite vardır; bunlardan troponin-I (Tn-I) aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin-T (Tn-T) tropomiyozine bağlanır ve troponin-C (Tn-C) kalsiyuma bağlanır. Tn-T ve Tn-I iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle kardiyak Tn-T (cTn-T) ve kardiyak Troponin-I (cTn-I) kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir. Buna karşılık cTn-C ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda olduğu için, cTn-C'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Bugünkü modern ölçümlerle cTn-T ve cTn-I kalp için eşit özgüllükte kabul edilmektedir (74). MI sonrası 3-12. saatlerde yükselmeye başlar, yaklaşık 24. saatte pik yaparlar; cTn-T 5-14 gün, cTn-I 5-10 gün yüksek kalabilir. Kardiyak troponinler (cTn-T ve cTn-I) miyokart hücre hasarına işaret eden en duyarlı ve özgül laboratuvar belirteçleri olması nedeniyle, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde MI tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler (75). Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin koroner arter hastalığı dışı miyokart hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gözardı edilmemelidir.

Tablo 3. Kardiyak Enzim Serum Seviye Zamanları (71)

Kardiyak Enzim	İlk Değerlendirme Zamanı	Pik Değere Ulaşma Zamanı	Normale Dönüş Zamanı
Miyoglobin	1-4 sa	6-7 sa	24 sa
CK-MB	3-12 sa	24 sa	48-72 sa
cTn-I	3-12 sa	24 sa	5-10 gün
cTn-T	3-12 sa	12-48 sa	5-14 gün

Ağır konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon krizleri, taşikardi veya bradikardiler; miyokardit, aort diseksiyonu, aort kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiopati, kalp kontüzyonu, ablasyon, pacing, kardiyoversiyon, endomiyokardiyal biyopsi, apikal balonlaşma sendromu gibi kardiyak nedenlerle; kronik ya da akut böbrek işlev bozukluğu, akciğer embolisi, ağır pulmoner hipertansiyon, hipotiroidi, inme ve SAK başta olmak üzere akut sinir sistemi hastalıkları, infiltratif hastalıklar (örn: amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz), ilaç zehirlenmesi (örn: adriyamisin, 5-florourasil, herseptin), vücut yüzeyinin %30'dan fazlasını etkileyen yanıklar, rabdomiyoliz, kritik hastalıklar (örn: solunum yetersizliği, sepsis) gibi non-kardiyak nedenlerle de troponin yüksekliği olabileceği akılda tutulmalıdır (4).

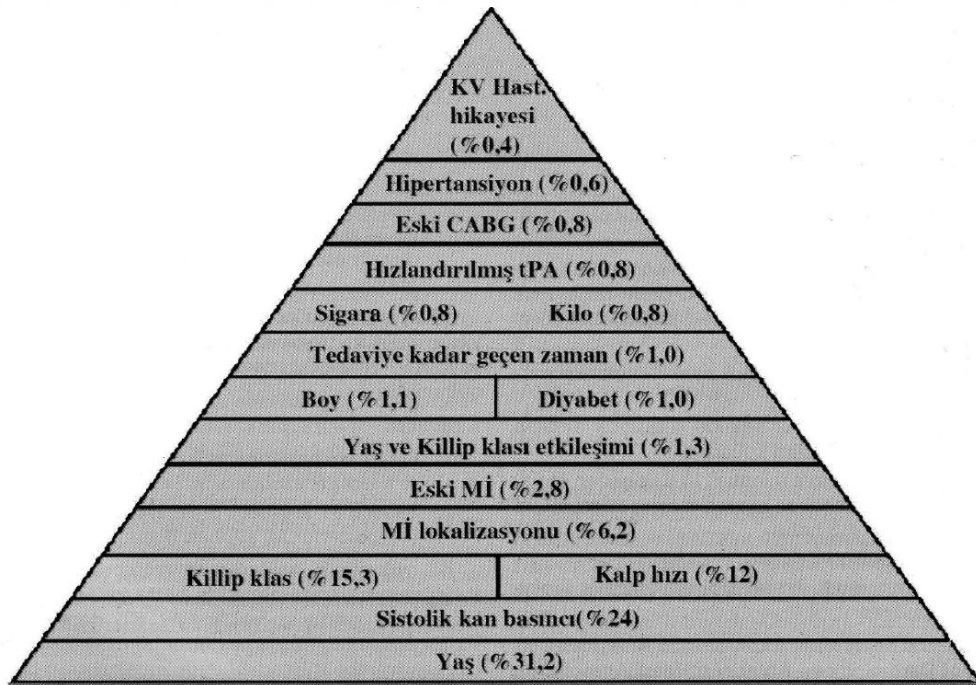
2.1.5.6 Risk Sınıflaması

Akut MI hastasında ölüm riskini tahmin etmek mümkündür. Bu tahmin tedavi kararında, önerilerin yapılmasında, hasta ve ailelerine danışmanlık verilmesinde yardımcı olur. Otuz günlük mortalite için %90'ın üzerinde prognostik bilgi sağlayacak beş basit temel parametre bildirilmiştir. Bu özellikler azalan önem

sırasına göre yaş, sistolik kan basıncı, Killip sınıflaması (Tablo 3), kalp hızı ve MI yerleşimidir (Şekil 7). Distal RCA veya LCx dal oklüzyonuna bağlı gelişen küçük inferiyor MI'lerde 30 günlük mortalite % 4,5 iken; proksimal LAD'nin tutulduğu yaygın anterior MI'lerde bu oran % 19,6'lara kadar yükselebilmektedir (76).

Tablo 4.Hemodinamik Sınıflandırmaya (Killip) Göre 30 Günlük Mortalite (76)

Killip Sınıflaması	Özellik	Hastalar (%)	Mortalite Hızı (%)
I	KKY bulgusu yok	85	5,1
II	Bazal ral veya S3	13	13,6
III	Pulmoner ödem	1	32,2
IV	Kardiyojenik şok	1	57,8



Şekil 7. GUSTO-I çalışmasında 30 günlük mortalitenin çok değişkenli modeli.

Akut MI sonrası mortalite belirlenmesinde TIMI ve Ontario risk skorları geliştirilmiştir (77-78). NRMI-3 (National Registry Myocardial Infarction-3) çalışmasında da TIMI risk skoru kullanılmıştır. Risk skorlarının kullanımı karmaşık olmakla birlikte prognostik bilgilerin çoğu ileri yaş, düşük kan basıncı, yüksek kalp hızı gibi birkaç parametreden sağlanmaktadır (Şekil 8).

STEMI TIMI Risk Skoru		Risk Skoru	30 Günlük Ölüm Oranı
Kriterler		0	0.1 (0.1-0.2)
Yaş 65-74	2 puan	1	0.3 (0.2-0.3)
≥ 75	3 puan	2	0.4 (0.3-0.5)
DM/HT veya angina	1 puan	3	0.7 (0.6-0.9)
SKB < 100	3 puan	4	1.2 (1.0-1.5)
KH >100	2 puan	5	2.2 (1.9-2.6)
Killip II-IV	2 puan	6	3.0 (2.5-3.6)
Ağırlık < 67 kg	1 puan	7	4.8 (3.8-6.1)
Anteriyor STE/LBBB	1 puan	8	5.8 (4.2-7.8)
Tedavi Süresi > 4 saat	1 puan	>8	8.8 (6.3-12)
Risk Skoru: Toplam (0 -14)			

Şekil 8. STEMI TIMI Risk Skorlaması (77)

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı, KH: Kalp hızı, Anteriyor STE: Anteriyor ST Elevasyonu, LBBB: Sol dal bloğu

2.1.5.7 Tedavi

STEMI tedavisinde başlıca amaç mümkün olduğunca çabuk reperfüzyon tedavisi uygulamaktır. Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran, ısrarcı ST-segment elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu saptanan tüm hastalara erken evrede mutlaka reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır (Sınıf-I, Kanıt düzeyi A). Halen süren iskemiye işaret eden klinik veya elektrokardiyografik kanıt bulunması durumunda 12 saatten daha uzun bir süre

geçmiş olsa bile reperfüzyon tedavisi üzerinde durulmalıdır (Sınıf-I, Kanıt düzeyi C). STEMI’de reperfüzyon tedavisi fibrinolitik ajanlarla farmakolojik veya perkütan koroner girişim (PKG) ile mekanik olarak yapılmaktadır (5).

2.1.5.7.1 Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavinin yararı çok iyi bilinmektedir. Tedavi edilen her 1000 hastayla yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir. Tedavinin yararı cins, diyabet varlığı, kan basıncı, kalp hızı veya önceden MI hikayesinden bağımsızdır. Ancak anteriyor MI, diyabet, düşük kan basıncı, yüksek kalp hızı durumlarında faydası daha fazladır (79). Fibrinolitik tedavi ne kadar erken verilirse o kadar yararlı olur. Ancak 12 saate kadar verilme durumunda da mortaliteyi azaltıcı etkisi devam etmektedir (80-81). Yetmişbeş yaş üzerinde yaşlı hastalarda genç hastalara göre mortalitede nisbi azalma daha az olmakla birlikte faydalı olduğu gösterilmiştir (82).

Endikasyonlar: Fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonların yokluğunda, tavsiye edilen süre içerisinde primer PKG yapılamıyorsa mutlaka fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır (Sınıf-I, Kanıt düzeyi A). Burada primer PKG için tavsiye edilen süre, primer PKG imkanı bulunmayan bir hastaneye müracaat edilmişse ilk tıbbi teması takiben en çok 120 dk, primer PKG imkanı olan bir hastane ise ilk tıbbi teması takiben en geç 90 dk içinde müdahale yapılmış olmalıdır. Fibrinolitik tedavi için tavsiye edilen süre ilk tıbbi temas sonrası en geç 30 dk içerisinde uygulamadır (Sınıf-I, Kanıt düzeyi B). Günümüzde fibrin spesifik ajan kullanımı önerilmektedir (Sınıf-I, Kanıt düzeyi B). Kontrendikasyonlar Tablo 5’de gösterilmiştir (5).

Komplikasyonlar: Fibrinolitik tedavinin en ciddi komplikasyonu intraserebral kanamadır ve fibrinolitik tedavi alanların yaklaşık % 0,9 ila % 1’inde görülür. İntraserebral kanama açısından ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, cinsiyetin kadın olması, serebrovasküler hastalık öyküsü ve hastaneye yatışta sistolik ve diyastolik hipertansiyon varlığı riski artıran işaretlerdir (83,84).

Fibrinolitik Ajanların Karşılaştırılması: Alteplaz (doku plasminojen aktivatörü, t-PA) ve streptokinaz (SK)’ın mortalite üzerindeki etkilerinin

karşılaştırıldığı üç büyük çalışma vardır. Bunlardan GISSI-2 ve ISIS-3'te mortalite açısından bu iki ajan arasında fark saptanmazken, GUSTO-I çalışmasında iv heparin + hızlandırılmış t-PA rejiminin, iv / subkutan heparin + SK veya iv heparin + t-PA + SK kombinasyonuna göre 30 günlük mortaliteyi belirgin oranda azalttığı tespit edilmiştir. Yarar bütün alt gruplarda görülürken, en yüksek riskli hastalar en fazla yarar görmüşlerdir (85-87).

Tablo 5. Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">➤ Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme➤ Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme➤ Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi➤ Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/kafa travması (son 3 hafta içinde)➤ Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama➤ Bilinen kanama bozukluğu➤ Aort diseksiyonu➤ Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)
Göreceli kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">➤ Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak➤ Oral antikoagülan tedavisi➤ Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum➤ Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)➤ İlerlemiş karaciğer hastalığı➤ Enfektif endokardit➤ Aktif peptik ülser➤ Uzamış ya da travmatik resüsitasyon

Yeni fibrinolitik ajanlar doğal t-PA'nın mutantları olan reteplaz (r-PA) ve tenekteplaz (TNK)'dir. Uzun yarıömürleri ve bolus olarak kullanılabilmeleleriyle dikkat çeken bu ajanların temel özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Bu ajanlardan r-PA INJECT çalışmasında SK ile karşılaştırılmış ve küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı faydaları ortaya konulmuştur (88). Daha sonra 15,072 kişinin katıldığı

GUSTO-III çalışmasında t-PA ile karşılaştırılmış ve iki grup birbirine eşdeğer bulunmuştur (84). Bir diğer yeni ajan olan TNK günümüzde fibrine en spesifik ajandır. Tek bolus olarak kullanılan TNK; ASSENT-2 çalışmasında hızlandırılmış t-PA ile karşılaştırılmış ve 30 günlük mortalite oranlarının t-PA ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir (83).

Tablo 6. Yeni Fibrinolitik Ajanların Temel Özellikleri

Özellikler	Alteplaz (t-PA)	Reteplaz (r-PA)	Tenekteplaz (TNK)
İmmünojenisite	-	-	-
Plasminojen Aktivasyonu	Direkt	Direkt	Direkt
Fibrin Özgüllük	++	+	+++
Plazma Yarı Ömrü	4-6 dakika	18 dakika	20 dakika
Doz	15 mg bolus ve 85 mg 90 dakika infüzyon	2x10 milyon ünite çift bolus (30 dk arayla)	0,5 mg/kg tek bolus

Eş Zamanlı Antitrombosit Tedavi: ISIS-2 çalışmasında akut MI'de aspirinin mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmiş; SK ile birlikte kullanımının ilave yarar sağladığı da ortaya konulmuştur (89). Aspirinin ilk doz 150-300 mg olarak çiğneyerek alınmalı, 75-100 mg/gün idame tedavi şeklinde devam edilmelidir (Sınıf-I, Kanıt düzeyi B) (5). Oral alamayan hastalara daha düşük dozlarda (80-150 mg) i.v. olarak verilebilir. Bir diğer antitrombosit ajan olan klopidogrelın STEMI'de kullanımını COMMIT ve CLARITY çalışmalarından elde edilen mortalite yararına

dayanmaktadır (90-91). Klopidoğrel en az 300 mg yükleme dozuyla başlanmalı, 75 mg/gün idame dozuyla devam edilmelidir (Sınıf-I, Kanıt düzeyi A) (5). Fibrinolitik tedaviyle birlikte kullanımını destekleyen çalışma olmadığı için prasugrel ve ticagrelor verilmemelidir (5). Glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin fibrinolitik ajanlarla birlikte kullanımı GUSTO-V ve ASSENT-3 çalışmalarında değerlendirilmiştir (92-93). Kombinasyon tedavisi tek başına fibrinolitik tedaviye göre mortalitede azalma sağlamamış, buna karşın kanama komplikasyonlarında artış izlenmiştir. Rutin tedavi olarak önerilmemektedir (5).

Eş Zamanlı Antikoagülan Tedavi: Heparin fibrinolitik öncesinde ve sonrasında özellikle t-PA ile birlikte yaygın olarak kullanılmış ve tedaviyi izleyen saatlerde ve günlerde daha iyi bir koroner açıklık sağladığı, geç açıklığı arttırdığı gösterilmiştir (94). SK ile kullanıma dair çok az kanıt bulunmaktadır ve damar açıklığı açısından belirgin bir yarar sağlanamamıştır (95). GUSTO-I çalışmasının geniş veritabanından elde edilen verilere göre fibrinolitik tedavi ile kombine olarak kullanıldığında 60u / kg bolus ve takiben 12u / kg 24-48 saat iv infüzyon şeklinde uygulanır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 50-70 sn arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Daha agresif heparin dozları özellikle artmış intraserebral kanama olmak üzere artmış kanama komplikasyonları ile ilişkilidir (95). Fibrin spesifik ajanlarla birlikte (t-PA, r-PA, TNK) kullanımı Sınıf-I, kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir (5).

STEMI tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) Eikelboom ve ark. meta analizini yaptığı beş çalışmada incelenmiştir. Beşbin dörtüzdenden fazla hastayı içeren bu analizde STEMI'de LMWH ile kanama riskinde bir artış olmadan tekrarlayan infarktta azalma gözlenmiştir (96). ASSENT 3 çalışmasında (n=6095) TNK'ya eklenen enoksaparinin unfraksiyone heparine üstün olduğu gösterilirken, ASSENT 3 PLUS çalışmasında (n=1639) aynı doz enoksaparinle yaşlı hastalarda intrakraniyal kanamalarda artış ile karşılaşmıştır (93,97). Yaşlı ve bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalara daha düşük dozda enoksaparin tedavisinin uygulandığı EXTRACT çalışması ile daha geniş bir bilgiye ulaşılmış; unfraksiyone heparin ile enoksaparin 20,506 hastada karşılaştırılmıştır. Bu çalışma artmış non-serebral kanama ataklarına rağmen enoksaparinin unfraksiyone heparine üstün olduğu

yönünde kesin kanıtlar sağlamıştır (98). Enoksaparin, fibrinolitik tedaviyle birlikte ilk doz iv bolus 30 mg, ardından 15 dk sonra başlamak kaydıyla taburcu olana kadar subkutan yoldan 12 saatte bir 1 mg/kg olacak şekilde uygulanır. Fibrin spesifik ajanlarla birlikte kullanımı (t-PA, r-PA, TNK) sınıf-I, kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir (5).

OASIS-6 çalışmasında faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux, fibrinolitik alan STEMI hastalarında unfraksiyone heparin ile karşılaştırılmış; ölüm ve reinfarktüsü önlemede özellikle SK alanlarda olmak üzere heparine üstün olduğu gösterilmiştir (99). Fibrinolitik tedaviyle birlikte (SK alanlarda) iv bolus 2,5 mg ardından taburcu olana kadar subkutan yoldan günde bir kez 2,5 mg olarak kullanımı tavsiye sınıfı IIa, kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir (5).

Direkt trombin inhibitörü bivalirudin HERO-2 çalışmasında SK alan hastalarda heparinle karşılaştırılmış mortalite yönünden fark saptanmamıştır (100). Fibrin spesifik ajanlarla birlikte araştırılmamış olan bivalirudin rutin tedavi olarak önerilmemektedir (5).

2.1.5.7.2 Perkütan Koroner Girişimler

STEMI'yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları; primer PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan kurtarıcı (rescue) PKG olmak üzere üçe ayrılabilir.

Primer PKG: Primer PKG daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanmaktadır. Uzun yıllardır hangi reperfüzyon tedavisinin seçileceği konusundaki aktif tartışmalar fibrinolitik tedavi ve primer PKG'yi karşılaştıran randomize çalışmalarla günümüzde netliğe kavuşmuştur. Yirmiüç randomize çalışmanın (n=7739) meta-analizinde deneyimli merkezlerde uygulanan primer anjiyoplasti ile damarların daha etkili bir şekilde açıldığı, yeniden tıkanma olasılığının daha düşük olduğu, rezidüel sol ventrikül işlevlerinin daha iyi ve

mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (101). Bu 23 çalışmadaki hastaların çoğuna balon anjiyoplasti uygulanmıştır ancak son yıllarda stent kullanımı katetere dayalı reperfüzyonda balon anjiyoplastinin yerini almıştır. Pratikteki bu değişiklik akut MI'deki stent ile balon anjiyoplastiyi karşılaştıran çalışmaların sonuçları ile pekiştirilmiştir. Primer stentleme balon anjiyoplastiye göre tekrarlayan infarkt ve tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonunda azalmaya yol açarak belirgin avantaj sağlamaktadır (102-104). Katetere dayalı reperfüzyonun fibrinolitikler üzerindeki avantajları hastaların PKG yapılabilen merkezlere transferini içeren randomize çalışmaların sonuçlarıyla iyice belirginleşmiştir. DANAMI-2 çalışması hem refere edilen hastanede hem de invaziv tedavi merkezlerinde bileşik ölüm, tekrarlayan infarkt veya inmede azalma sağlanarak belirgin avantaj elde edildiğini göstermiştir. Bu çalışmada katetere dayalı tedavi uygulanan hastaların %93'üne stent uygulanmıştır. Benzer formattaki PRAGUE-2 ve Air PAMI çalışmalarıyla DANAMI-2 nin sonuçları doğrulanmış ve pekiştirilmiştir (105-107). Mevcut veriler ışığında primer stentleme balon anjiyoplastiye tercih edilen tedavidir (Sınıf-I, Kanıt düzeyi A). Yapılan çalışmalarda primer PKG sırasında ilaç salınımlı stent kullanımı çıplak metal stentlere göre hedef damar revaskülarizasyon oranlarını düşürmüştür; çok geç stent trombozu ve tekrarlayan infarktüslerde izlenen artmış risk ise endişe yaratmıştır (108). Ancak son dönemde yapılan çalışmalarla uzun süreli takiplerde ilaç salınımlı stent kullanımının artmış ölüm, MI ve stent trombozuyla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (109). İkili antiagregan tedaviye hasta uyumu ve tolerabilite ilaç salınımlı stentlerde temel sorunu teşkil etmekte, uyum sorunu ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda tercih edilebilir görünmektedir (5).

STEMI tedavisinde primer PKG, deneyimli bir ekip tarafından mümkün olduğunca çabuk uygulanması durumunda tercih edilen tedavidir (Sınıf-I, Kanıt düzeyi A). Anjiyoplastiye kadar geçen maksimum süre bütün olgularda 2 saatten az, yaygın infarktla erken dönemde başvuran hastalarda ise 90 dk'dan az olmalıdır (Sınıf-I, Kanıt düzeyi B). Verilen süreler primer PKG'nin fibrinolitik tedaviye üstün olduğu maksimum zaman dilimini ifade etmekte, hedef düzeyler ise daha da kısa olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer PKG planlanan tüm hastalarda hedef süre 90 dk'nın, yaygın infarktla erken dönemde başvuran hastalarda 60 dk'nın altında olmalıdır. İlk tıbbi temas sonrası hastanın tanısı konulup, hasta direkt olarak PKG

yapılan merkeze yönlendirilebiliyorsa hedef süre 60 dk'nın altında olmalıdır. Fibrinolitik tedavi kontrendike olanlarda ve şoktaki hastalarda ise tercih edilen tedavidir. (Sınıf-I, Kanıt düzeyi B) (5).

Kolaylaştırılmış PKG: Planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu uygulama için tam doz fibrinolitik tedavi, yarım doz fibrinolitik tedavi + glikoprotein IIb/IIIa antagonisti kombinasyonu ve tek başına glikoprotein IIb/IIIa kullanımı çeşitli çalışmalarda test edilmiştir (110). Anlamli klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiş; fibrinolitik tedavi alanlarda artmış kanama komplikasyonlarıyla karşılaşmıştır. Rutin tedavi olarak önerilmemektedir.

Kurtarıcı (Rescue) PKG: Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Kurtarıcı PKG'nin verimli sonuç verdiği ve görece güvenli olduğu gösterilmiştir. Özellikle MERLIN ve REACT çalışmalarında yüksek riskli ve kanama riski düşük hastalarda mortalitede azalma eğilimi ile birlikte reinfarkt ve kalp yetersizliği gelişiminde anlamlı düşme saptanmasından sonra kılavuzlardaki öneriler değişmiştir (111-112). Klinik bulgular ve ST-segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz (fibrinolitik tedavi sonrası 60-90. dk'da ST segment rezolüsyonununun %50'den az olması) olması temelinde fibrinolizin başarısız olduğu hastalarda (Sınıf-I, Kanıt düzeyi A) veya başarılı fibrinolizi takiben reoklüzyon veya reinfarktüsü düşündüren EKG kanıtı varlığında (Sınıf-I, Kanıt düzeyi B) hasta acil anjiyografi ve kurtarıcı PKG işlemine alınmalıdır. (5).

Eş Zamanlı Antitrombotik Tedavi: STEMI geçiren tüm hastalarda olduğu gibi mümkün olan en kısa sürede 150-300 mg çiğnenebilir aspirin tablet olarak başlanır; oral alamayan hastalara i.v. olarak 80-150 mg uygulanabilir. İdame tedavi olarak 75-100 mg/gün dozunda devam edilir (Sınıf-I, Kanıt düzeyi B). ADP reseptör antagonisti olarak daha hızlı etkili ve daha güçlü ilaçlar olan prasugrel ve ticagrelor son dönemdeki büyük çalışmaların sonuçlarıyla klopidogrelle üstün olduklarını kanıtlamış ve STEMI tedavisinde tercih edilen tedavi olmayı başarmışlardır (113-114). TRITON-TIMI 38 çalışmasında klopidogrel ile karşılaştırılan prasugrel birleşik

sonlanım noktası olan kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI ve inme oranlarında klopidogrele oranla anlamlı düşüş sağlamış ve çalışmanın STEMI alt grubunda bunu baypas cerrahisi ile ilişkili olmayan kanama oranlarını artırmadan başarmıştır (115). Prasugrel inme veya geçici iskemik atak (TIA) öyküsü olanlarda kontrendike olup; 75 yaş üzeri veya 60 kilonun altındaki hastalarda ise genellikle önerilmemektedir. STEMI ile başvuran primer PKG planlanan hastalarda aspirine ilave olarak 60 mg yükleme dozunu takiben 10 mg/gün idame doz şeklinde kullanımı Sınıf-I, Kanıt düzeyi B endikasyonla önerilmektedir. PLATO çalışmasında akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrel ile karşılaştırılan ticagrelor birleşik sonlanım noktası olan kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI ve inme oranlarında klopidogrele oranla anlamlı düşüş sağlamış; çalışmanın STEMI alt grubunda bu fayda baypasla ilişkili olmayan kanama oranlarındaki artışa karşın devam etmiştir (116). STEMI ile başvuran primer PKG planlanan hastalarda aspirine ilave olarak 180 mg yükleme dozunu takiben günde iki kez 90 mg olarak kullanımı Sınıf-I, Kanıt düzeyi B endikasyonla önerilmektedir. Prasugrel ve ticagrelor temin edilemediğinde veya bu ajanların kontrendike olduğu durumlarda klopidogrel kullanımı önerilmektedir. Özellikle CURE ve CREDO çalışmalarından elde edilen veriler temelinde PKG uygulanan STEMI hastalarına mümkün olduğunca çabuk klopidogrel uygulanmalıdır (117-118). OASIS-7 çalışmasında klopidogrelin 600 mg'lık yükleme dozuyla daha hızlı trombosit agregasyonu sağlandığı ve 300 mg yükleme dozuna üstün olduğu gösterilmiş ve güncel kılavuzlarda 600 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün idame dozuyla aspirine ilave olarak devamı prasugrel ve ticagrelor yokluğunda Sınıf-I, Kanıt düzeyi C endikasyonla önerilmiştir (5,119). İkili antiagregan tedavide aspirin+prasugrel veya aspirin+ticagrelor kullanımı aspirin+klopidogrele Sınıf-I, Kanıt düzeyi A endikasyonla tercih edilen tedavi olmalı ve stent implantasyonu yapılanlarda Sınıf-I, Kanıt düzeyi C, stent implantasyonu yapılmayanlarda Sınıf-IIa endikasyonla 12 ay boyunca ikili antiagregan tedavi kullanılmalıdır (5).

Eş Zamanlı Antitrombin Tedavi: Primer PKG girişim planlanan STEMI hastalarına mutlaka antikoagülan ilaç verilmelidir (Sınıf-I, Kanıt düzeyi C). Günümüzde mevcut antitrombin ilaç seçenekleri enoksaparin, unfraksiyone heparin, ve bivaluridin olarak karşımıza çıkmaktadır (5). OASIS-6 çalışmasında saptanan

potansiyel zararlı etkileri (özellikle artmış kateter trombozu) neticesinde bir diğer antitrombin ajan olan fondaparinux şu an için primer PKG planlanan hastalara önerilmemektedir (120).

Her ne kadar unfraksiyone heparinin primer PKG uygulanan hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü randomize klinik bir çalışma olmasa da antikoagülasyonun bu işlemde zorunlu olduğu düşünülmüş ve bu ajanla çok fazla deneyim elde edilmiştir. PKG için tavsiye edilen dozu glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü ile kombine edilmeyecekse 70-100 U/kg i.v. bolus; kombinasyonda ise 50-60 U/kg i.v. bolus şeklindedir. Primer PKG'de enoksaparin etkinliği birkaç randomize olmayan çalışmada değerlendirilmiş ve unfraksiyone heparine üstün olduğu öne sürülmüştür (121-123). Tek randomize çalışma olan ATOLL çalışmasında birincil birleşik sonlanım noktasında (30 gün içerisinde ölüm, MI, işlem başarısızlığı ve major kanama) enoksaparin ile unfraksiyone heparine kıyasla anlamlı bir azalma tespit edilmezken (%17 azalma, $p=0,063$) ikincil birleşik sonlanım noktasında (ölüm, tekrarlayan MI veya AKS, acil revaskülarizasyon) anlamlı azalma izlenmiştir. Major kanama oranları arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (124). Mevcut veriler ışığında unfraksiyone heparine tercihen enoksaparin kullanımı Sınıf-IIb endikasyonla önerilmektedir (5).

İkili antiagregan tedavi öncesi dönemde PKG uygulanan STEMI hastalarında yapılan çalışmalarda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin aspirin ve heparine ilaveten kullanımı değerlendirilmiş ve bu çalışmaların incelendiği sistematik bir değerlendirmede kanama oranlarında artış olmaksızın mortalite azalması sağlandığı ortaya konulmuştur (125). Ancak FINESSE, ON-TIME-2, BRAVE-3, HORIZONS-AMI gibi son dönem çalışmaların sonuçlarıyla ikili antiagregan tedavi uygulanan hastalarda rutin glikoprotein IIb/IIIa kullanımı sorgulanır olmuştur (126-129). Klopidoğrelden daha güçlü ajanlar olan prasugrel ve ticagrelor ile birlikte kullanımıyla elde edilecek sonuçlar ise merakla beklenmektedir. Randomize klinik çalışmalarla test edilmiş olmasa da anjiyografik olarak büyük bir trombus varlığında; yavaş akım veya akımsızlık gelişmesi durumunda veya diğer trombotik komplikasyonlar izlendiğinde kullanımı makul görünmektedir (Sınıf-IIa) (5). Bir diğer antikoagülan olan ve trombini doğrudan inhibe eden bivaluridin primer PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak HORIZONS-AMI

çalışmasında değerlendirilmiş; tek başına bivaluridin tedavisi ile unfraksiyone heparin + glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kombinasyonuna göre daha düşük kanama oranları ve mortalite azalması sağlandığı gösterilmiştir (129). Bu kombinasyona tercihen kullanımı Sınıf-IIb endikasyonla önerilmektedir. Antikoagülan ajanların primer PKG sonrası rutin kullanımı atriyal fibrilasyon, mekanik kapak veya sol ventrikül trombusu gibi farklı bir endikasyon olmadığı sürece önerilmemektedir (5).

Yardımcı Cihaz Kullanımı: Primer PKG sırasında balon ya da stent uygulaması öncesi rutin trombus aspirasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği tek merkezli randomize klinik çalışma olan TAPAS çalışmasında, aspirasyon uygulanan hastalarda miyokart perfüzyon göstergelerinde (ST segment rezolüsyonu ve miyokart tullenmesi) anlamlı artışla birlikte bir yıllık takip sonrası ikincil sonlanım noktası olarak da mortalite oranlarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (130). TAPAS ve benzer daha küçük çaplı çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (131). TASTE ve TOTAL çalışmalarının sonuçlarıyla rutin uygulamanın etkinliği daha da net olarak ortaya konulacaktır (132-133). Mevcut veriler ışığında primer PKG sırasında rutin trombus aspirasyonu uygulaması Sınıf-IIa endikasyonla önerilmektedir. Distal embolizasyon önleyici yardımcı cihazlarla ise benzer fayda sağlanamamıştır ve şu an için rutin kullanımı önerilmemektedir (5).

2.1.6 ST Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsünde Ekokardiyografi

Akut miyokart infarktüsü seyrinde ekokardiyografi, bölgesel duvar hareket kusurunun tanınması ve derecelendirilmesi, ventrikül fonksiyonlarındaki dinamik değişikliklerin ve mekanik komplikasyonların tanınması, yüksek ve düşük riskli hastaların tesbiti ile risk sınıflaması için kullanılabilir (6). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi MI sonrası erken ve geç dönem prognozun güçlü bir göstergesidir (134). Ekokardiyografik inceleme ile sol ventriküle ait fonksiyonlar çeşitli parametreler kullanılarak değerlendirilebilir, prognoz belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede klinisyene ışık tutan veriler elde edilebilir. Bunlar arasında sol ventrikül hacimleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), duvar hareket skor indeksi (WMSI), mitral yetersizlik gelişimi, E/E_m oranı, sol atriyum çapı ve sağ

ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi prognostik bilgi verme açısından önemli parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır (135). Özellikle LVEF ve WMSI, MI sonrası mortalitenin güçlü prediktörleridir. LVEF düştükçe mortalite katlanarak artarken WMSI arttıkça mortalite doğrusal bir artış göstermektedir. LVEF global sol ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesi iken, WMSI bölgesel bozukluğun daha iyi değerlendirildiği bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (136).

Ejeksiyon fraksiyonu sol ventrikül sistolik fonksiyonları içinde en çok kullanılan parametredir. Atım hacminin [diyastol sonu hacim (EDV) - sistol sonu hacim (ESV)] diyastol sonu hacime oranıdır.

$$EF = (EDV - ESV) / EDV$$

Ejeksiyon fraksiyonu hacim hesaplamalarına dayalı M-Mode yöntemi ve iki boyutlu ekokardiyografide Modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplanır (7).

WMSI ise semikantitatif olarak segmenter sol ventrikül duvar hareketlerinin puanlanarak normal (1), hipokinetik (2), akinetik (3) ve diskinetik (4) olarak değerlendirildiği bir skorlama sistemidir. Segmentlerin duvar hareket skoru ayrı ayrı hesaplanır; daha sonra bulunan toplam sayı segment sayısına bölünerek WMSI elde edilir. Bu amaçla Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği 16 segmentlik model kullanılır (137). Son zamanlarda sol ventrikül apeksi 17. Segment olarak kabul edilmektedir (138). WMSI normal değeri 1'dir (7).

Sıklıkla kullanılan bu iki geleneksel yöntemin de çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. LVEF'nin hacim bağımlı bir yöntem oluşu, ön yük ve ard yükten etkilenmesi, ölçümündeki standart volümetrik yaklaşımların görüntü kalitesinden etkilenmesi sonucu eksen dışı görüntüleme ve yanlış ölçümler başlıca kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Bunun yanında LVEF yaygın bölgesel duvar hareket bozukluğuna rağmen kompensatuar bölgesel hiperkineziye bağlı olarak MI sonrası sıklıkla normal olarak izlenebilmektedir. Bölgesel duvar hareket bozukluğunun değerlendirilmesi ise gerek operatör bağımlı subjektif bir yöntem olması, gerekse eğitim ve deneyim gerektirmesi nedeniyle çok daha zordur. Yine her iki yöntem de MI sonrası erken dönemde kurtarılabilir fakat uyumsuz kasılan miyokart dokusu nedeniyle yanıltıcı olabilmektedir (139-140).

Geleneksel ekokardiyografik yöntemlerdeki mevcut kısıtlılıkların son dönemde geliştirilen, kardiyak mekanizmalara farklı bir bakış açısı sunan yeni

görüntüleme teknikleriyle giderilmesi amaçlanmaktadır. Speckle tracking ekokardiyografi miyokart kontraktilesini doğru bir şekilde yansıtan, kalbin uzunlamasına ve dairesel hareketini inceleme fırsatı sunan strain, strain rate gibi parametrelerin değerlendirilmesini sağlayan yeni ekokardiyografik yöntemlerden bir tanesidir (8). Ventrikül miyokardının miyokart liflerinin farklı dizilimleriyle karmaşık bir yapısal düzenlemesi olduğu bilinmektedir. Subendokardiyal tabakadaki lifler uzunlamasına doğrultuda çapraz ve saat yönünde hareket göstermekte ve kalbin esas olarak uzun eksen fonksiyonlarına katkıda bulunmaktadır. Orta tabaka dairesel hareket gösterirken, subepikardiyal tabakadaki lifler çapraz ve saatin ters istikametinde uzanım göstermekte, kalbin esasen kısa eksen fonksiyonlarına katkıda bulunmaktadır. Subendokardiyal bölgedeki miyokart hipoperfüzyona en hassas bölge olduğundan iskemi varlığında ilk etkilenen kalbin uzunlamasına fonksiyonları olmaktadır. MI varlığında speckle tracking ekokardiyografi ile kombine uzun ve kısa eksen fonksiyonların değerlendirilmesi infarkt alanının düzeyinin ayırt edilmesinde kullanılabilir. Subendokardiyal infaktlar uzunlamasına strain azalmasıyla birlikte dairesel ve radial fonksiyonlar çoğunlukla korunmakta ya da çok az etkilenmektedir. Buna karşın transmural infaktlarda hem uzun hem de kısa eksen fonksiyonları etkilenmekte, uzunlamasına dairesel ve radial strain değerleri azalmaktadır. Dolayısıyla ileride daha ayrıntılı tartışılacak olan strain analiziyle MI sonrası miyokart hasarının kapsamı ve rezidü sol ventrikül kontraktıl performansının değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (141-143).

2.2 SPECKLE TRACKING EKOKARDİYOĞRAFI

2.2.1 Genel bilgiler

Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ilk kez 2004 yılında Reisner ve Leitman tarafından uygulanan, sol ventrikülün global ve bölgesel fonksiyonlarının objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan yeni bir ekokardiyografi yöntemidir (8). STE, speckle olarak adlandırılan ultrason dalgaları ve miyokart liflerinin interaksiyonu sonucu rutin 2D sonogramda oluşan noktaların veya parlaklıkların kardiyak siklus sırasında yer değişiminin izlenmesine (tracking) dayanan bir yöntemdir. Bu yer değişim analiziyle STE, miyokart deformasyonun yarı otomatik olarak uzunlamasına, dairesel ve radial olmak üzere üç farklı doğrultuda değerlendirilmesine olanak tanır. Miyokart deformasyonu yanı sıra kalbin uzaysal mekaniğine de ışık tutan bir yöntemdir. Doku deformasyon analizinde MRI ile karşılaştırıldığında daha ulaşılabilir olma, daha ucuz olma, daha kısa sürede uygulanma ve değerlendirilme avantajlarına sahiptir. Doku Doppler ekokardiyografi ile karşılaştırıldığında ise doku deformasyonlarının 2 boyutlu olması, daha düşük frame hızlarına ihtiyaç duyması, daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve geliş açısından bağımsız olması gibi avantajlara sahiptir (144-145). Her ne kadar sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek üzere tanıtılmış olsa da son dönem çalışmalarla sol atriyum gibi diğer kalp boşluklarının fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir (146-147).

2.2.2 Temel Teknik Esaslar

Kalp kasından yansıyan ultrason dalgalarının etkileşimi 2D gri skala görüntünün her bir bölgesinde diğerinden farklı, rastgele ve düzensiz bir parlaklık (speckle) oluşturur. Bu parlaklıkların rastgele dizilişi aynı zamanda her bir miyokart bölgesi için parmak izi gibi özel oluşunu da sağlar. Parlak yansımaların miyokart hareketiyle birlikte yer değişiminin tüm kardiyak siklus boyunca yazılım tarafından takibi, Doppler sinyali olmaksızın ilgili miyokart bölgesinin hareket, hız, deformasyon (strain) ve deformasyon oranının (strain rate) hesaplanmasına olanak

tanır. Tekniğin başarısı büyük ölçüde frame hızı ve lateral çözünürlüğünün iyi olmasına bağlıdır. Lateral çözünürlük, derinlik ve frame hızı arttıkça azalmaktadır. Lateral çözünürlüğü artırmak için düşük frame hızları kullanıldığında ise özellikle yüksek kalp hızlarında frame geçişleri arasında ilgi alanı fazla miktarda yer değiştirdiğinden doğru takibi mümkün olmamaktadır. Literatürden elde edilen veriler doğrultusunda en az üç siklus boyunca kayıt alınmalı ve optimal frame hızı 60-110 frame/sn olmalıdır. Tekniğin başlıca kısıtlılıkları yukarıda bahsedilen frame hızı ve endokardiyal sınırların net seçilmesini sağlamak için yüksek kaliteli görüntü elde edilmesi oluşturmaktadır (148).

2.2.3 Terminoloji ve Tanımlar

Strain: Günlük dilde gerilme anlamında kullanılmakla birlikte bir fizik terimi olarak strain, elastik bir cisme uygulanan bir kuvvet neticesinde cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır.

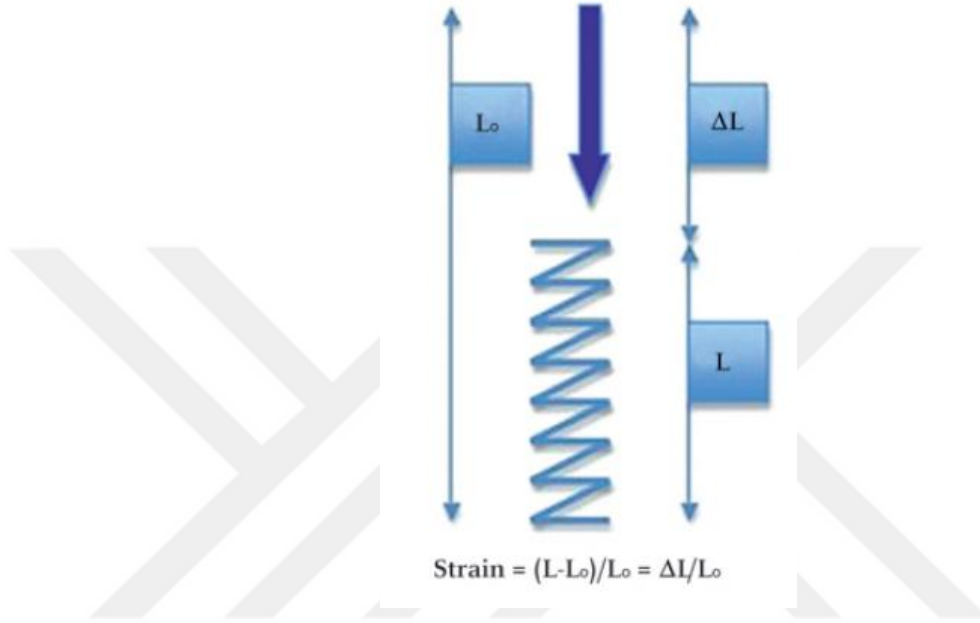
$$\varepsilon = (L - L_0)/L_0 = \Delta L / L_0 \text{ (şekil 9)}$$

Formülde L_0 cismin başlangıç uzunluğunu, L uygulanan kuvvet sonucu oluşan uzunluğu, ε ise göreceli deformasyon miktarıdır. Deformasyon miktarı boyuttan bağımsız ve göreceli bir ölçüt olup birimi % olarak ifade edilir. Pozitif strain değerleri miyokart için uzama veya kalınlaşma, negatif strain değerleri ise kısalmaya veya incelmeye şeklinde olan deformasyonları gösterir (8,144).

Strain Rate: Birim zamanda oluşan strain değişimi başka bir ifadeyle miyokart deformasyon hızıdır. Saniye⁻¹ olarak ifade edilir. Çalışmalarda LV hacim yükünden daha az etkilendiği gösterilse de pratikte straine oranla daha az kullanılmaktadır (8,144,149).

Longitudinal Strain: Kalbin basalinden apeksine doğru olan miyokart deformasyonunu tanımlamak için kullanılır. Sistol sırasında miyokart lifleri translasyonel hareket ile basalden apekse doğru kasılır ve kısalırlar. Dolayısıyla

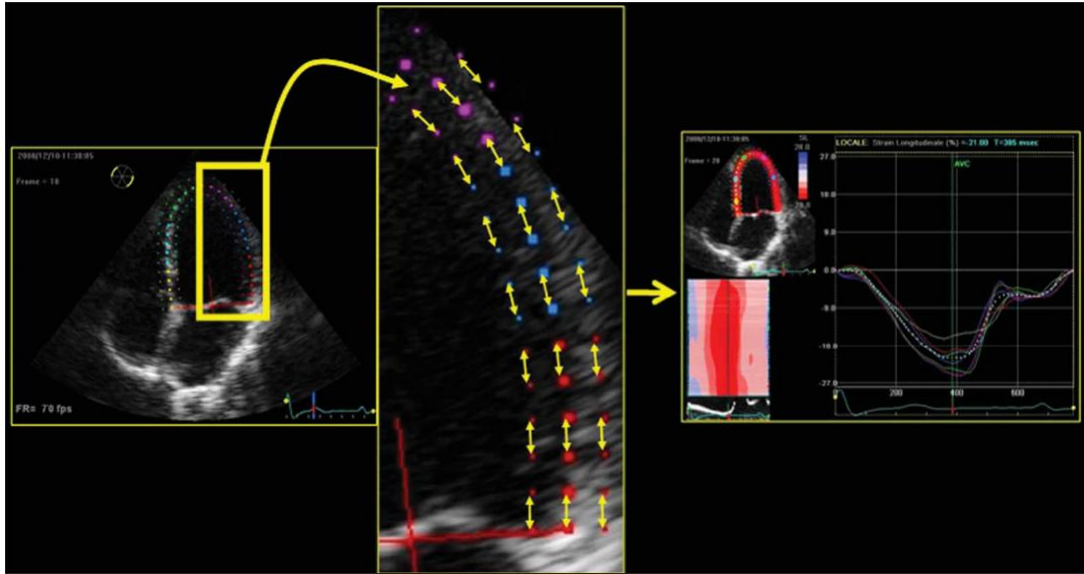
negatif bir strain değeri elde edilir (Şekil 10). Apikal dört boşluk, üç boşluk ve iki boşluk görüntülerden yapılan strain analiziyle hem bölgesel hem de global strain değerleri elde edilir. Global longitudinal strainin global sol ventrikül fonksiyonları ile ilgili kantitatif bir indeks olduğu son dönem çalışmalarla gösterilmiştir(8,144,149-150)



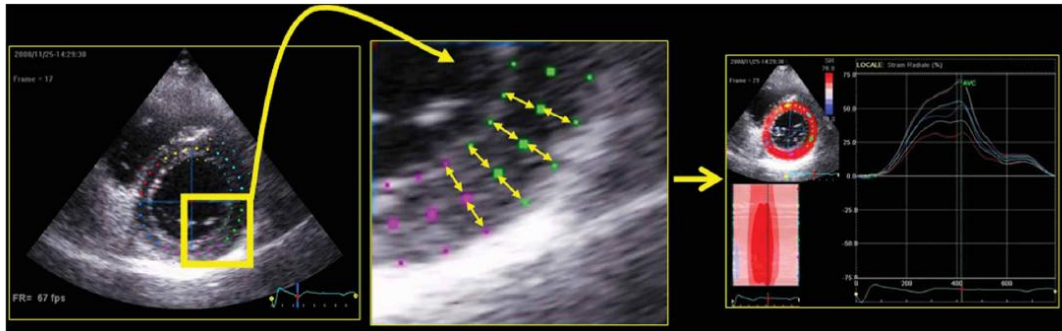
Şekil 9. Strainin Şematik Gösterimi (8)

Radial Strain: Kalbin radial ekseninde meydana gelen başka bir ifadeyle LV kavitesinin merkezine doğru, uzun eksen ve epikardiyuma dik olacak şekilde oluşan miyokart deformasyonunu tanımlamak için kullanılır (Şekil 11). Sistol sırasında radial eksende kontraksiyon sonucu miyokart lifleri kalınlaşır, dolayısıyla pozitif bir strain değeri elde edilir. Radial strain değerleri kalbin kısa eksen görüntülerinden elde edilmektedir (8,144,149).

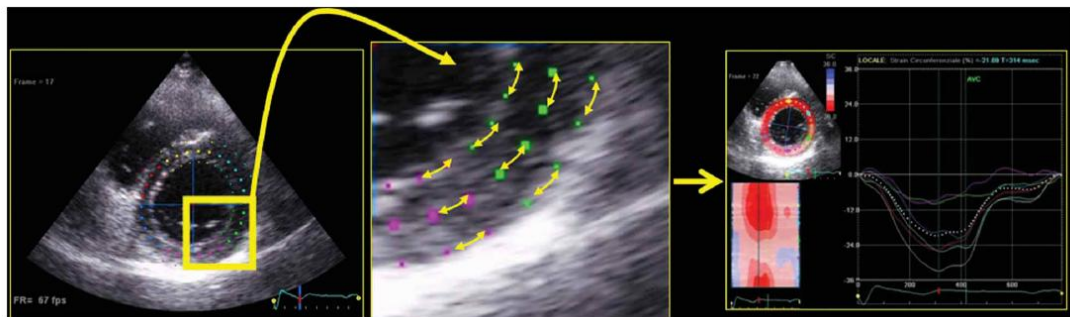
Sirkumferansiyel Strain: Kalbin radial ve uzun eksenine dik olacak şekilde LV kavitesinin çevresi boyunca meydana gelen miyokart deformasyonunu tanımlamak için kullanılır (Şekil 12). Sistol sırasında miyokart lifleri dairesel doğrultuda kısalırlar, dolayısıyla negatif bir strain değeri elde edilir. Radial strainde olduğu gibi kalbin kısa eksen görüntülerinden elde edilir. Longitudinal strainde olduğu gibi global sirkumferansiyel strain değeri de hesaplanabilir (8,144,149).



Şekil 10. Longitudinal Strain (149)

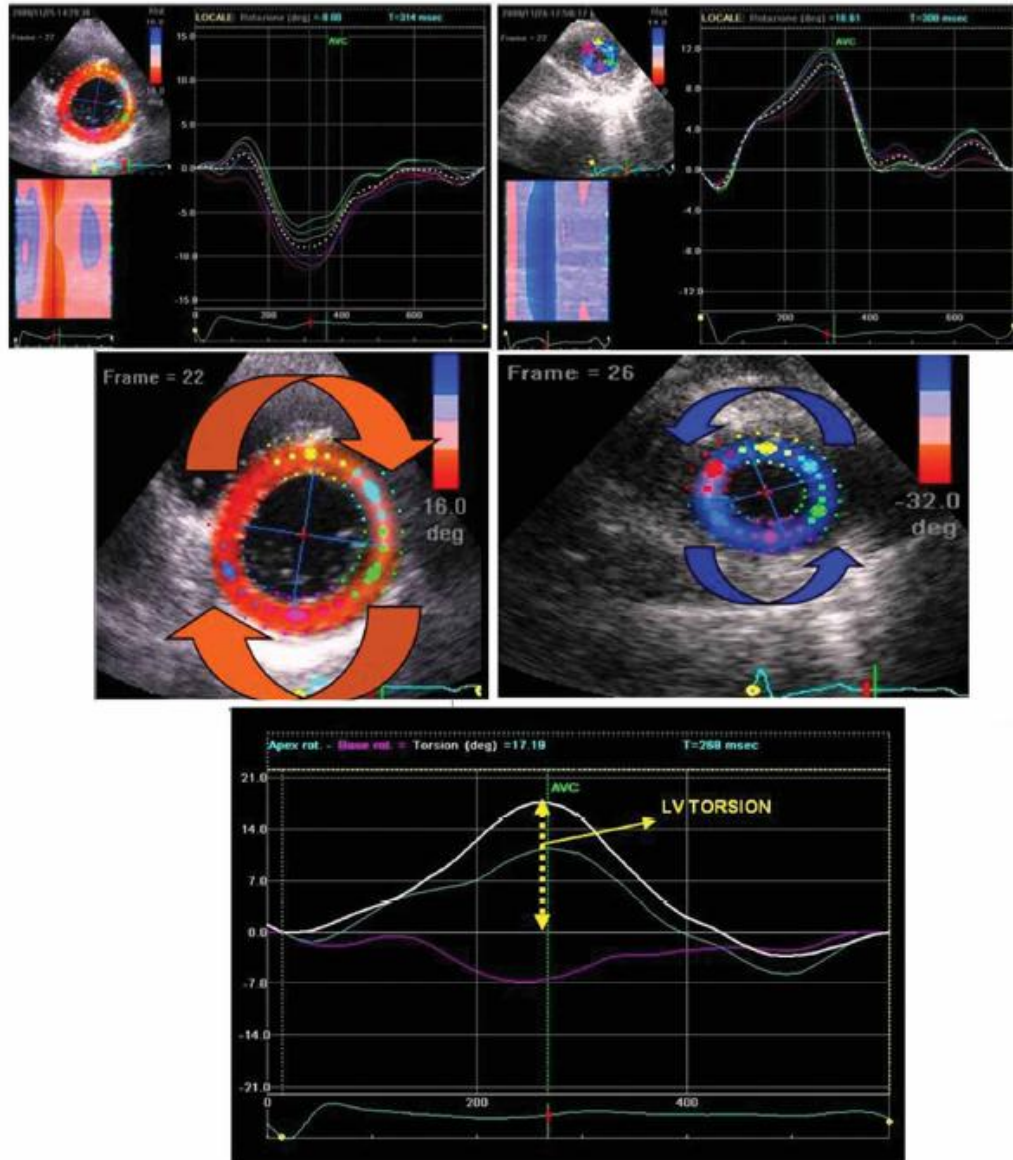


Şekil 11. Radial Strain (149)



Şekil 12. Sirkumferansiyal Strain (149)

Twisting / Torsiyon: Twisting veya torsiyon sistol sırasında kalbin basal ve apikal kesimlerinin rotasyonlarının net farkı olarak tanımlanmaktadır. Bilindiği üzere sistol sırasında kalbin bazali saat yönünde rotasyon gösterirken apeksi saat yönünün tersine rotasyon göstermektedir. Sol ventrikül apeks ve basalinin zıt yönlere rotasyonu sol ventrikülde sistolde döndürerek sıkıştırma, burkulma hareketine neden olur. Bu hareket twist veya torsiyon olarak ifade edilir ve kalbin sistolik fonksiyonları ile ilgili yakından ilişkilidir (8,144,149).



Şekil 13. Kalbin bazal (sol) ve apikal (sağ) rotasyon hareketleri ve torsiyon (149)

Untwisting: Diyastol sırasında kalbin basal ve apikal kesimlerinin rotasyonlarının net farkı olarak tanımlanmakta ve kalbin diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Yakın zamana kadar kalbin yukarıda bahsedilen sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında önemli rol oynayan twist mekaniğini değerlendiren tek yöntem MRI iken speckle tracking ekokardiyografi kalbin rotasyonel hareketlerine yeni bir bakış açısı getiren yeni bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (144-145,149).

2.2.4 Görüntü Alımı Ve Analiz

STE için kullanılacak görüntüler rutin geleneksel 2 boyutlu gri skala ekokardiyografi ile elektrokardiyogram eşliğinde kayıt edilir. Analizler bu kayıtlar üzerinden daha sonra yapılır. Görüntüler apikal ve kısa eksen dikkatli bir şekilde alınmalı, endokart sınırlarının net olarak seçilmesine özen gösterilmelidir. Görüntü kaydı için en uygun frame hızı 60-110 frame/sn dir. Longitudinal strain ve pikatriyal strain analizi için apikal görüntüler gerekiyken; sirkumferansiyal strain, radial strain ve rotasyon analizi için kısa eksen görüntüler gerekmektedir. Kısa eksen görüntülerde standardizasyon için mitral kapak seviyesi (bazal) veya papiller adele seviyesi (apikal) kullanılmalıdır ve en uygun değerlendirme için mümkün olduğunca dairesel bir sol ventrikül kesiti alınmaya çalışılmalıdır. Longitudinal strain, iki boyutlu strain görüntülemeye yeni bir teknik model sunan “otomatik işlevsel görüntüleme” (Automated Function Image-AFI) tekniği ile değerlendirilmektedir (97). AFI analizi için öncelikle apikal beş boşluk görüntüde pulse wave (PW) Doppler ile aort kapağın akım hızı kaydedilir. EKG’deki R dalgası ile aort kapak kapanma zamanı arasındaki süre “event timing” olarak belirlenir. AFI analizi için apikal uzun eksen, apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri alınır. Her bir plan bir nefes tutulumu boyunca en az 3 ardışık kalp siklusu, frame hızı 60-110 frame/sn arasında olacak şekilde alınır ve daha sonra yeniden işleyip değerlendirmek üzere sabit diskte dijital olarak depolanır. Daha sonra dijital ekokardiyografik kayıtlar “yeniden işleme” alınarak incelenir. Alınan 3 apikal görüntünün her birinde, operatör 2 tane bazal seviyede, 1 tane de apekte olmak üzere 3 indeks noktayı el ile işaretler. AFI

yazılımı otomatik olarak, endokart sınırını, mid-miyokart hattını ve epikart sınırını 3 konsantrik çizgi ile işaretler ve endokardı tüm kalp siklusu boyunca frame frame izler. Her apikal görüntüde LV 6 segmente ayrılır. Her segmentin sınır kalitesi operatör tarafından kontrol edilir ve eğer otomatik çizilen sınırlar ölçüme uygun bulunmadıysa operatör tarafından elle değiştirilir. Sonrasında AFI algoritması her 3 apikal görüntüde her segmentin uzayıp-kısalmalarını değerlendirir. On yedi segmentli modelde her segmentin zirve sistolik longitudinal strainleri hesaplanıp tek bir “boğa gözü” formuna dönüştürülür. Daha sonra LV global longitudinal zirve sistolik strain değerleri otomatik olarak hesaplanır. Sirkumferansiyal ve radial strain için de longitudinal straine benzer şekilde öncelikle apikal beş boşluk görüntüde pulse wave (PW) Doppler ile aort kapağın akım hızı kaydedilir. EKG’deki R dalgası ile aort kapak kapanma zamanı arasındaki süre “event timing” olarak belirlenir. Bazal kısa eksen görüntülerin mitral kapak seviyesinde, apikal kısa eksen görüntülerin papiller kas distalinde olmasına dikkat edilmelidir. Endokardiyal sınır elle çizilir. Yazılım otomatik olarak, operatörün çizdiği endokart sınırını ve kendi belirlediği mid-miyokardiyal hattı ve epikart sınırını 3 konsantrik çizgi ile işaretler. Elle çizilen ve yazılımın belirlediği sınırların en son kombinasyonu operatör tarafından kontrol edilir ve eğer sınırlar ölçüme uygun bulunmadıysa operatör tarafından elle tekrar değiştirilir. Yazılım otomatik olarak kısa eksen görüntü düzlemini 6 segmente böler (septum, lateral, anterior, inferior, anteriorseptum, posterior) ve miyokarttaki doğal akustik belirleyicileri belirleyip kalp siklusu boyunca miyokart hareketlerini takip eder. Global sirkumferansiyal strain ve strain hızı ile birlikte 6 segmentin tek tek sirkumferansiyal ve radyal strainleri otomatik olarak yazılım tarafından hesaplanır (8,144-145,148-149).

2.2.5 Klinik Uygulamalar

Genel olarak STE fizyolojik ya da patofizyolojik miyokart sistolik ve diyastolik dinamiklerin değerlendirilmesinde geleneksel ekokardiyografik yöntemlerin ötesinde benzersiz bir değerlendirme sağlar. Örneğin yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere global longitudinal strain LVEF ile sadece iyi bir

korelasyon göstermekle kalmaz; bunun ötesinde gerek her bir LV segmentindeki miyokart deformasyonunun kantitatif değerlendirilmesinde, gerekse korunmuş LVEF olanlarda erken sistolik disfonksiyonun tespitinde benzersiz bilgiler sağlar (150-152). STE'nin klinik kullanımı hipertansiyon, diyabet, kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler, kalp yetersizliği, mekanik dissenkroni ve koroner arter hastalığı gibi geniş bir klinik spektrumda incelenmiştir.

Hipertansiyon: Arteriyel hipertansiyon konsantrik sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde meydana gelen deformasyon çeşitlerinin değerlendirilmesinde ideal bir modeldir. STE, hipertrofi gelişimindeki bu karmaşık deformasyon etkileşimini ortaya koymakta oldukça faydalıdır. Hipertansiyon varlığında longitudinal ve radial strain bozulurken, sirkumferansiyal strain ve LV torsiyonunun normal sınırlarda olduğu ve bunun EF'yi koruyan bir kompensatuar mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Bu veri korunmuş LVEF'li hipertansif hastalarla daha sonra yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir. Bozulmuş longitudinal strain ve artmış LV torsiyonu miyokart fibrozunun belirteci olan ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonundan sorumlu tutulan matriks metalloproteinaz 1 inhibitörü düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Bu veriler kollajen turnover'ındaki değişikliklerin LVEF normal olsa bile erken LV kontraktıl disfonksiyonuna neden olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak STE, hipertansif hastalarda erken LV disfonksiyonun saptanmasında oldukça faydalı görünmektedir (153-154).

Diyabet: Asemptomatik, LVEF'si korunmuş diyabetik hastalarda STE'nin subklinik LV disfonksiyonunu longitudinal straindeki bozulmayı ortaya koyarak saptadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Böylelikle STE, belirgin diyabetik kardiyomiyopati ortaya çıkmadan önce subklinik miyokart disfonksiyonu gelişimi ile ilgili faydalı bilgiler vermektedir (155-156).

Kapak Hastalıkları: Bilindiği gibi LV fonksiyonlarının izlenmesi aort darlıklı hastalarda prognoz açısından son derece önemlidir. Hastalığın erken dönemlerinde kapak obstruksiyonu nedeniyle artmış olan art yük konsantrik sol ventrikül hipertrofisiyle kompanse edilmeye çalışılmakta, ancak zamanla darlık ilerledikçe LV fonksiyonları bozulmaktadır. Erken evrede LV disfonksiyonu LVEF ile tespit edilemeyecek düzeyde olabilir. Aort kapak replasmanı için en uygun

zamanın belirlenmesinde, LV disfonksiyonun önemi hatırlandığında erken LV disfonksiyonunu tespit etmenin ne kadar kritik olduğu anlaşılır. Çalışmalarda STE ile LV disfonksiyonu gelişmeden strain ve strain hız değerlerinin azaldığı ortaya konulmuştur. Yine aort darlığı derecesiyle longitudinal strain değerlerindeki azalma arasında ciddi bir korelasyon tespit edilmiştir. LVEF'si normal asemptomatik ileri aort darlıklı hastalarda yapılan bir çalışmada (kapak alanı $< 1 \text{ cm}^2$, LVEF $> \%55$) kontrol grubuna göre daha düşük global longitudinal strain değerleri elde edilmiştir. Radial ve sirkumferansiyal strain değerlerinde ise farklılık bulunmamıştır. Bazal longitudinal strain'in $-\%13$ 'ün altında olması, kapak alanı dikkate alındığında daha ileri aort darlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra performans testleri dikkate alındığında global longitudinal strain için eşik değeri $-\%18$ 'in altında olanlarda daha kötü test sonuçları elde edilmiştir. Yine 12 aylık takip sonuçları değerlendirildiğinde global longitudinal strain değeri $-\%13$ 'ün altında olanlarda daha fazla kardiyak istenmeyen olay gelişimi görülmüştür. Sonuç olarak STE, aort darlığında gerek hastalığın ciddiyeti, gerek operasyon zamanlaması ve gerekse prognoz açısından son derece önemli bilgiler vermektedir (157-159).

Aort yetersizliği ve mitral yetersizliği gibi hacim yüküyle seyreden kapak hastalıklarında da durum farklı değildir. Başlangıçta hacim yükü genişleme ve hiperkontraktilite ile kompanse edilmeye çalışılmakta ancak zamanla artan duvar stresi ve artmış oksijen ihtiyacı LV fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Aort darlığında olduğunda gibi aort ve mitral kapak yetersizliklerinde de erken LV disfonksiyonunun tespiti en uygun operasyon zamanının belirlenmesi için son derece önemlidir. Dolayısıyla subklinik disfonksiyonun tespiti ve zamanlama için STE son derece cazip bir yöntem olarak görülmektedir. Çalışmalar incelendiğinde orta ve ağır derecede aort yetersizliği olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük longitudinal ve radial strain değerleri izlenmiştir. Mitral yetersizliği olan normal LVEF değerlerine sahip hastalarda yapılan bir başka çalışmada erken LV disfonksiyonu longitudinal, sirkumferansiyal ve radial strain değerlerindeki azalmayla ortaya konulmuştur. Lancellotti ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise egzersiz testi sırasında global longitudinal strain değerlerinde $1,9$ 'un altında artış olanlarda kapak replasmanı sonrası daha kötü prognoz izlendiği gösterilmiştir. Preoperatif strain analiziyle postoperatif LV kontraktıl fonksiyonu hakkında fikir

sahibi olunabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sonuç olarak STE kapak yetersizliklerinde de gerek operasyon zamanlaması, gerekse prognoz açısından oldukça değerli bilgiler vermektedir (160-162).

Kalp Yetersizliği: Kalp yetersizliği olan hipertansif hastalarda ve normal LVEF değerlerine sahip kalp yetersizliği hastalarında yapılmış iki çalışmayla NYHA sınıfı I'den IV'e ilerledikçe longitudinal strain değerlerinin progresif olarak bozulduğu buna ek olarak NYHA sınıfı III-IV olan hastalarda sirkumferansiyal ve radial strain değerlerinin de etkilendiği gösterilmiştir. Park ve ark. yaptığı bir başka çalışmada hafif derecede diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda sistolik twisting/torsiyon ve diyastolik untwisting değerlerini artmış olarak tespit etmişlerdir. İleri derece diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda ise normal veya azalmış değerler tespit edilmiştir. Mevcut veriler erken diyastolik disfonksiyonda artmış LV twisting'in kompanse eden bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Düşük LVEF li kalp yetersizliği olan hastalarda yapılmış olan tek çalışmada, global sirkumferansiyal strain kardiyak olay gelişiminde güçlü bir tahmin edici olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise kardiyak olayları öngördürmede global longitudinal strain LVEF ve WMSI'den daha değerli olarak bulunmuştur. Sonuç olarak STE, gerek sistolik gerekse diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir (163-168).

Mekanik Dissenkroni: Kalp yetersizliği tedavisinde kardiyak resenkronizasyon önemli bir ayağı oluşturmaktadır. Uygun endikasyonda uygulanmasına rağmen hastaların % 30'unda beklenen fayda sağlanılamamaktadır. Fayda görece hastaların belirlenmesinde bugüne kadar çok sayıda ekokardiyografi parametresi test edilmiştir. Yapılan çalışmalarda STE ile strain analizinin uygun hastaların doğru bir şekilde tespitinde kullanılabileceğini göstermektedir. Başta longitudinal strain olmak üzere radial strain analizinin de resenkronizasyon tedavisine fonksiyonel yanıtı öngördürmede başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak uygun hasta seçiminde STE kullanımını destekleyecek randomize klinik çalışmalar henüz yetersizdir (169-175).

Kardiyomiyopatiler: Hipertrofik non obstruktif kardiyomiyopatili korunmuş LVEF'li hastalarda STE'nin tüm miyokart deformasyonlarındaki (longitudinal,

sirkumferensiyal ve radial strain) erken anormallikleri tespit ettiği ortaya konulmuştur. Bunun yanı sıra azalmış longitudinal strain değerlerinin tespiti ile hipertrofik kardiyomiyopati ve atlet kalbi ayırımında faydalı olabileceği çalışmalarla ortaya konulmuştur. Konstriktif perikardit restriktif kardiyomiyopati ayırımında; farklı kardiyomiyopati tiplerinin tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (176-183).

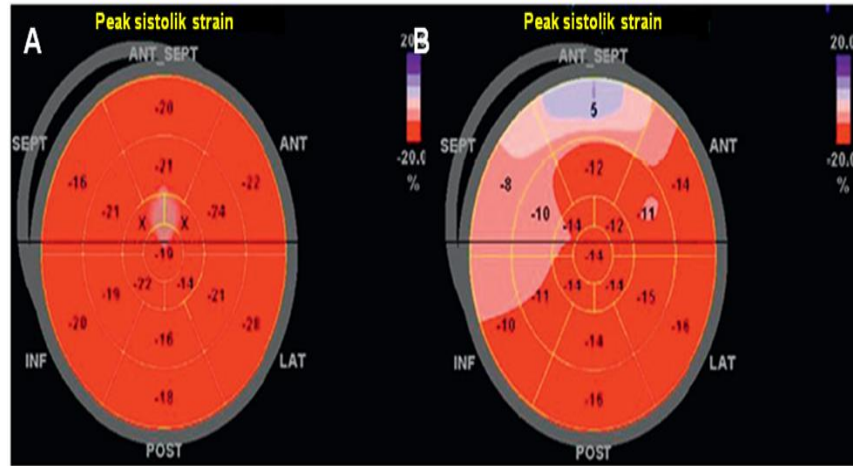
Koroner Arter Hastalığı: STE yukarıda bahsedilen birçok klinik durumda kullanılabilmesine karşın başlıca kullanım alanı iskemik kalp hastalığıdır. Daha önce bahsedildiği üzere iskemik kalp hastalıklarında geleneksel ekokardiyografik yöntemler esasen bölgesel duvar hareket bozukluğunun değerlendirilmesine dayanmakta; tecrübe gerektiren, operatör bağımlı, subjektif bir yöntem olması ve kantitatif değerlendirmeye izin vermemesi nedeniyle önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. STE ise bu kısıtlılıkları strain, strain rate gibi miyokart deformasyon ve deformasyon hızlarının sayısal olarak ifade edilmesiyle gidermeyi amaçlamaktadır. STE ile iskemik ve nekrotik miyokardın peak sistolik strain anormallikleri tespit edilebilir. STE ile kalbin 17 segmentinin peak sistolik strainleri hesaplanır ve boğa gözü (bull's eye) paternine dönüştürülür (Şekil 14). Boğa gözü paterninde eğer bölgesel duvarların tamamı normale, resim tamamıyla koyu kırmızı olarak ortaya çıkar. Duvar hareket bozukluğunun şiddeti arttıkça o bölgelerin rengi kırmızıdan beyaza ve sonrasında maviye kayar (9).

Koroner arter hastalığında STE ile yapılmış çalışmalar incelendiğinde, hastalığın hemen her döneminde STE'nin başarıyla kullanılabileceği görülmektedir. Choi ve ark. asemptomatik, duvar hareket bozukluğu olmayan hastalarda azalmış longitudinal strain değerlerinin stabil koroner arter hastalığının güçlü bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir (184). STE kasılma kusurlarının tespitinde, gözden daha duyarlıdır. Eğer bu bulgu büyük serili çalışmalarda teyit edilebilirse, STE bölgesel duvar hareket bozukluğunun tespitinin yanı sıra, KAH'ın neden olduğu subklinik kasılma kusurlarını ortaya çıkartabilir. Belki gelecekte KAH'nın taramasında invazif olmayan, basit bir yöntem olarak kullanılabilecek düzeye gelebilir. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda yapılmış çalışmalarda ise longitudinal strain değerlerinin zirve kardiyak troponin değerleriyle ve LV infarkt alanıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (185-186). Örneğin STEMI hastalarında yapılmış olan bir çalışmada global longitudinal strain için sınır değer olarak alınan -%15 değerinin MRI ile

doğrulandığında, miyokart infarktüsünün % 20'den daha fazla olduğunu öngördürmede % 90 duyarlılık ve %86 özgüllük ile LV ejeksiyon fraksiyonundan üstün olduğu tespit edilmiştir (9). Bunun yanı sıra daha önce bahsedildiği üzere miyokart infaktüsü ile başvuran hastalarda farklı strain paternlerinin analiziyle subendokardiyal ve transmural infarkt ayrımı yapılabilmektedir. Subendokardiyal infarktlarda sadece longitudinal strain etkilenirken, transmural infarktlarda ek olarak sirkumferansiyal ve radial strain değerleri de etkilenmektedir. Dolayısıyla STE ile miyokart hasarının kapsamıyla ilgili oldukça yararlı bilgiler edinilebilmektedir. STE infarktüs sonrası tedavinin planlanmasında da oldukça faydalıdır. Örneğin iskemik LV işlev bozukluğu olan hastalarda tedaviye karar verirken, hayati öneme sahip olan miyokart canlılığın değerlendirilmesinde strain ve strain rate analizleri ümit verici sonuçlar ortaya koymuştur (187-188). Hoffman ve ark.nın yaptığı bir çalışmada düşük doz dobutamin stres testi sırasında elde edilen strain hızlarının, miyokart canlılığının tespitinde standart iki boyutlu ekokardiyografik yöntemlere üstün olduğu tespit edilmiştir (189). Bir başka çalışmada da sınır değer olarak -% 4,5 alındığında, bölgesel longitudinal strainin % 81,6 özgüllük ve % 81,2 duyarlılık ile kardiyak MRI ile doğrulanan canlı doku - skar dokusu ayrımını yapabildiği gösterilmiştir (190).

STE'nin koroner arter hastalığında bir başka kullanım alanı da MI sonrası prognozun belirlenmesi olmuştur. Büyük ölçekli çalışmalarla STE'nin MI sonrası prognostik değeri henüz net olarak ortaya konulmamış olsa da yapılan çalışmalarda revaskülarizasyon sonrası erken dönemde bakılan longitudinal strain değerlerinin prognozun belirlenmesinde önemli bir role sahip olan yeniden şekillenmenin öngörülmesinde ve kalp yetersizliği, ölüm gibi major istenmeyen kardiyak olayları öngördürmede kullanılabileceği belirtilmiştir (191-192). Bu konudaki en kapsamlı veri VALIANT çalışmasının ekokardiyografi alt grubundan elde edilmiştir . Bilindiği üzere VALIANT çalışması MI sonrası LV disfonksiyonu gelişen hastalarda valsartanın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 14,703 hastanın çalışmaya dahil edildiği bir çalışmaydı (193). Çalışmanın ekokardiyografi alt grubuna ise VALIANT popülasyonundan 603 hasta dahil edildi. Hastaların 380 tanesinin longitudinal strain ve strain rate değerleri analiz edilebilirken, 480 tanesinin sirkumferansiyal strain ve strain rate analizi yapılabildi. Her iki strain paterninin değerlendirilebildiği hasta sayısı ise 310 idi. İki yıllık takip sonunda longitudinal ve sirkumferansiyal strain değerlerinin

her ikisinin de kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve ölümü öngördüğü ortaya konuldu. Düşük strain değerleri artmış olay riski ile ilişkiliyken, yüksek strain değerleri daha az olay ile ilişkili bulundu (192). Daha sonra bu veriler Park ve ark. , Antoni ve ark. , yayınladığı çalışmalarla desteklendi (191,194). VALIANT ekokardiyografi çalışmasının bir diğer sonucu sirkumferansiyal strainin yeniden şekillenmeyi öngördürmesiydi. Bu sonuç yeniden şekillenmede miyokardın kısa eksen fonksiyonlarının ne kadar önemli olduğunu göstermesi açısından da önemliydi. Daha önce bahsedildiği üzere miyokardın kısa eksen fonksiyonları iskemiden en son etkilenmekte ve ancak yaygın transmural infarklarda bozulmaktaydı. Dolayısıyla korunmuş sirkumferansiyal strain değerleri infarkt alanında canlı dokunun varlığını göstermekte ve bu durum yeniden şekillenme sürecine engel teşkil etmekteydi. Sonuç olarak VALIANT ekokardiyografi çalışması MI sonrası STE ile strain analizinin yeniden şekillenmeyi öngördürmede ve prognozu belirlemede faydalı olabileceğini ortaya koymuştur. Diğer küçük ölçekli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilse de MI sonrası prognozun belirlenmesinde STE ile daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (10).



Şekil 14: Anteriyor miyokart infarktüsü geçirmiş hastada longitudinal zirve sistolik strainin (LPSS) “boğa gözü” paterni görünümü (9)

A: AMI'den 1 ay önce, **B:** AMI'den 1 ay sonra. Kırmızının farklı tonları negatif straini (kasılma), mavi ise pozitif straini (gevşeme) temsil etmektedir. AMI öncesi global LPSS -% 20,1 iken AMI sonrası -% 14,3'e düşmüştür. AMI sonrası özellikle LAD alanında LPSS'nin azaldığı görülüyor.

3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.05.2012 tarihinde onay alınmış olup, proje numarası 2012/21'dir.

3.1 Hastalar

Çalışmaya Haziran 2011 – Ocak 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne STEMI ile başvuran ve başarılı primer PKG işlemi uygulanan hastalar alınmıştır. Hastalara primer PKG sonrası ilk üç gün içerisinde (bazal) ve taburculuk sonrası birinci ayda (kontrol) ekokardiyografi tetkiki planlanmış, strain analizi için görüntü kalitesi iyi olan, sinüs ritmindeki, bazal ve kontrol ekokardiyografi tetkikleri yapılabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Geçirilmiş MI öyküsü olan hastalar; birincil miyokart hastalığı olanlar; atriyal fibrilasyon gibi ritm bozuklukları ve LBBB bulunan hastalar; ileri derece kapak hastalığı bulunan hastalar; görüntü kalitesi kötü olan KOAH hastaları ve ileri derecede obezitesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Yöntem

Hastaların Primer PKG sonrası ilk üç gün içerisinde (bazal) ve taburculuk sonrası birinci ayda (kontrol) ekokardiyografi tetkikleri yapılmış; altı aylık izlem sırasında meydana gelen istenmeyen kardiyak olaylarla ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik incelemeler, General Electric Vingmed Vivid System 7 cihazında (Horten, Norway), 3.0 MHz transducer kullanılarak yapılmıştır.

3.2.1 İki Boyutlu Görüntüleme

Ekokardiyografik görüntü ve kayıtlar sol yan dekübit standart pozisyonda ve sakin oda koşullarında istirahat halinde alındı. İki boyutlu ekokardiyografik görüntüler, parasternal uzun ve kısa eksen ile apikal dört ve iki boşluk pencerelerden

elde edildi. Parasternal uzun eksen pencereden sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, sol ventrikül duvar kalınlıkları elde edildi. LVEF, modifiye Simpson yöntemi ile apikal dört ve iki boşluk pencerelerden Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin standart ölçütlerine göre ölçüldü. WMSI, 17 segmentlik model kullanılarak hesaplandı. Segmenter duvar hareketleri normal (1), hipokinetik (2), akinetik (3) ve diskinetik (4) olarak skorlandı. Segmentlere ait duvar hareket skorları toplanarak segment sayısına bölündü ve WMSI hesaplandı. Continuous wave (CW) ve pulse wave (PW) Doppler kullanılarak sağ ve sol ventrikül preeksiyon intervalleri, sistolik ejeksiyon ve diyastol süreleri ölçüldü. Transmitral PW Doppler velosite kayıtları apikal 4 boşluk görüntüde örneklem belirteci LV uzun eksenine paralel olacak şekilde mitral kapakcık uçlarına konularak ve ardışık üç siklusun görüntüsü incelenerek yapıldı. E ve A dalga velositeleri sırasıyla erken diyastolde ve atriyal kontraksiyondan sonra ulaşılan en yüksek değerler olarak tanımlanırken, deselerasyon zamanı; E dalga tepe noktası ile akımın başlangıç düzeyine dönmesi arasında geçen süre olarak alındı. Doku Doppler görüntüleme için PW modu kullanıldı. Apikal dört boşluk görüntüde örneklem belirteci mitral anulusun lateral köşesine yerleştirildi. Alınan görüntülerden E_m (erken diyastolik dalga) ve A_m (geç diyastolik dalga) ölçüldü.

3.2.2 Speckle Tracking Ekokardiyografi

Longitudinal strain: Global longitudinal strain, iki boyutlu strain görüntülemeye yeni bir teknik model sunan “otomatik işlevsel görüntüleme” (Automated Function Image-AFI) tekniği ile değerlendirildi. Longitudinal strain (%), diyastol sonundan sistol sonuna kadar geçen zaman diliminde, ilgili miyokart segmentinin uzunluğundaki fizyolojik değişikliğı ifade etmektedir. AFI analizi için öncelikle apikal beş boşluk görüntüde PW Doppler ile aort kapağın akım hızı kaydedildi. EKG’deki R dalgası ile aort kapak kapanma zamanı arasındaki süre “event timing” olarak kaydedildi.. Her bir plan bir nefes tutulumu boyunca en az 3 ardışık kalp siklusu, frame hızı 60-110 frame/sn arasında olacak şekilde alındı ve daha sonra analiz edilecek şekilde sabit diskte dijital olarak depolandı. Daha sonra dijital ekokardiyografik kayıtlar sonradan işlenerek incelendi. (EchoPac 6,3, GE

Vingmed, Horten, Norway). Alınan 3 apikal görüntünün her birinde, operatör elle 2 tane bazal seviyede 1 tane de apekte olmak üzere 3 indeks noktayı işaretledi. AFI yazılımı otomatik olarak, endokart sınırını, mid-miyokardiyal hattı ve epikardiyal sınırı 3 konsantrik çizgi ile işaretledi ve endokardı tüm kalp siklusu boyunca frame frame izledi. Her apikal görüntüde LV 6 segmente ayrıldı. Her segmentin sınır kalitesi operatör tarafından kontrol edildi ve eğer otomatik çizilen sınırlar ölçüme uygun bulunmadıysa operatör tarafından elle değiştirildi. Sonrasında AFI algoritması her 3 apikal görüntüde her segmentin uzalıp-kısalmalarını değerlendirdi. On yedi segmentli modelde her segmentin zirve sistolik longitudinal strainleri hesaplanıp tek bir “boğa gözü” formuna dönüştürüldü. Sonra LV global longitudinal zirve sistolik strain değerleri otomatik olarak hesaplandı.

Radiyal ve sirkumferansiyal strain: Longitudinal straine benzer şekilde öncelikle apikal beş boşluk görüntüde pulse wave (PW) Doppler ile aort kapağın akım hızı kaydedildi. EKG’deki R dalgası ile aort kapak kapanma zamanı arasındaki süre “event timing” olarak kaydedildi. Bazal kısa eksen görüntülerin mitral kapak seviyesinde, apikal kısa eksen görüntülerin papiller kas distalinde olmasına dikkat edildi. Endokardiyal sınır elle çizildi. Yazılım otomatik olarak, operatörün çizdiği endokard sınırını ve kendi belirlediği mid-miyokardiyal hattı ve epikardiyal sınırı 3 konsantrik çizgi ile işaretledi. Elle çizilen ve yazılımın belirlediği sınırların en son kombinasyonu operatör tarafından kontrol edildi ve eğer sınırlar ölçüme uygun bulunmadıysa operatör tarafından elle tekrar değiştirildi. Yazılım otomatik olarak kısa eksen görüntü düzlemini 6 segmente böldü (septum, lateral, anterior, inferiyor, anteriyorseptum, posteriyor) ve miyokardiyumdaki doğal akustik belirleyicileri belirleyip kardiyak siklus boyunca miyokart hareketlerini takip etti. Global sirkumferansiyal strain ve strain hızı ile birlikte 6 segmentin tek tek sirkumferansiyal ve radiyal strainleri otomatik olarak yazılım tarafından hesaplandı.

3.3 İstatiksel yöntem

Araştırmanın istatistik analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart

sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Tüm değişkenlere normalite testleri uygulandıktan sonra, bağımsız grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student's t testi (independent samples t test) ile, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenler yine Student's t testi (paired sample t test) ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyenler Wilcoxon Signed Rank testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi-Square testi kullanıldı. Kullanılan istatistiksel yöntemlerde p değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4 BULGULAR

Çalışmamıza STEMI tanısıyla kliniğimize başvuran, uygun kriterlere sahip yaşları 32 ile 85 arasında değişen (ortalama $56,42 \pm 11,02$) 99 erkek ve 18 kadın hasta dahil edildi. Altı aylık izlem sırasında toplam 20 hastada (%17,1) istenmeyen olay gelişimi izlendi. Olay dağılımı incelendiğinde 11 hastada (%55) kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış öyküsünün bulunduğu, 7 hastada (%35) stent restenozu geliştiği, 2 hastada (%10) farklı damara revaskülarizasyon uygulandığı tespit edildi. Hastalar istenmeyen olay gelişimine göre iki gruba ayrılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

4.1 Temel Klinik Özellikler

Hastaların temel klinik özellikleri incelendiğinde olay gelişmeyen grubun yaş ortalaması $55,72 \pm 10,2$ yıl; olay gelişen grubun yaş ortalaması $59,80 \pm 13,9$ yıl olarak saptandı. Olay gelişmeyen grubun 83'ü erkek (% 85,6), 14'ü kadın (% 14,4); olay gelişen grubun 16'sı erkek (% 80), 4'ü kadın (% 20) cinsiyette idi. Her iki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. KAH risk faktörleri incelendiğinde olay gelişmeyen grupta 47 hastada hipertansiyon (% 48,5), 29 hastada diyabet (% 29,9), 41 hastada hiperlipidemi (% 42,3) saptanırken; olay gelişen grupta 9 hastada hipertansiyon (% 45), 5 hastada diyabet (% 25), 7 hastada hiperlipidemi (% 35) mevcuttu. Her iki grup arasında hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi sıklığı açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi. MI sonrası prognostik değeri olan parametreler açısından gruplar karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı, nabız ve Killip sınıflarının benzer olduğu; MI lokalizasyonu incelendiğinde ise olay gelişen grupta gelişmeyenlere göre anterior MI sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu tespit edildi. (Olay gelişen grupta % 60, gelişmeyen grupta % 33; $p=0.04$). Hastaların iskemi süreleri ve hastanede yatış süreleri incelendiğinde, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Temel Klinik Özellikler

	İstenmeyen Olay(-) N = 97	İstenmeyen Olay (+) N = 20	p
Yaş (yıl)	55,72 ± 10,2	59,80 ± 13,9	AD
Cinsiyet			
Erkek	83 (% 85,6)	16 (% 80)	AD
Kadın	14 (% 14,4)	4 (% 20)	
Tanı			
Anteriyör MI	32 (%33)	12 (%60)	0.04
Killip Sınıfı			
>2	4 (%4,1)	2 (%10)	AD
Hipertansiyon	47 (% 48,5)	9 (% 45)	AD
Diyabet	29 (% 29,9)	5 (% 25)	AD
Hiperlipidemi	41 (% 42,3)	7 (% 35)	AD
Sigara	74 (% 76,3)	12 (% 60)	AD
VKİ (kg/m ²)	27,31 ± 3,4	28,92 ± 5,6	AD
Nabız (vuru/dk)	77,92 ± 17,61	78,30 ± 17,56	AD
Sistolik KB (mmHg)	127,73 ± 22,62	119 ± 17,74	AD
Diyastolik KB (mmHg)	78,97 ± 12,84	75 ± 8,88	AD
Yatış Süresi (gün)	3,10 ± 1,59	2,65 ± 0,745	AD
İskemi Süresi (dk)	212 ± 129	242,33 ± 158	AD

KB: Kan basıncı, mmHg: milimetre-cıva; VKİ: Vücut kitle indeksi, kg/m²: kilogram/metrekare, AD: Anlamlı değil

4.2 Temel Laboratuvar Özellikleri

Hastaların temel laboratuvar özellikleri incelendiğinde; olay gelişmeyen grupta açlık kan şekeri $108,50 \pm 42,2$ mg/dl, kreatinin değeri $0,90 \pm 0,24$ mg/dl, hemoglobin değeri $14,04 \pm 1,46$ g/dl, LDL değeri $121,91 \pm 37,98$ mg/dl olarak saptandı. Olay gelişen grupta açlık kan şekeri $103 \pm 32,1$ mg/dl, kreatinin değeri $1,00 \pm 0,28$ mg/dl, hemoglobin değeri $13,47 \pm 1,67$ g/dl, LDL değeri $110,63 \pm 40,00$ mg/dl olarak saptandı. Her iki grubun açlık kan şekeri, kreatinin, hemoglobin ve LDL değerleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Her iki grubun geliş ve 6. saat kardiyak troponin değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hastaların temel laboratuvar özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Laboratuvar Özellikleri

	İstenmeyen Olay(-) N = 97	İstenmeyen Olay (+) N = 20	P
Glukoz (mg/dl)	$108,50 \pm 42,2$	$103 \pm 32,1$	AD
Kreatinin (mg/dl)	$0,90 \pm 0,24$	$1,00 \pm 0,28$	AD
Hemoglobin (g/dl)	$14,04 \pm 1,46$	$13,47 \pm 1,67$	AD
Trigliserid (mg/dl)	$161,64 \pm 93,66$	$158,15 \pm 108,47$	AD
LDL (mg/dl)	$121,91 \pm 37,98$	$110,63 \pm 40,00$	AD
HDL (mg/dl)	$36,59 \pm 8,50$	$34,80 \pm 9,49$	AD
Geliş Troponin (ng/ml)	$8,57 \pm 10,6$	$6,59 \pm 9,29$	AD
6. Saat Troponin (ng/ml)	$20,23 \pm 10,90$	$19,66 \pm 8,75$	AD

LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu kolesterol, mg/dl: miligram/desilitre, g/dl: gram/desilitre, ng/ml: nanogram/mililitre, AD: Anlamlı değil

4.3 Temel Anjiyografik Özellikler

Hastaların temel anjiyografik özellikleri incelendiğinde, üç damar hastalığı saptanma oranı olay gelişmeyen grupta % 16,5 iken, olay gelişen grupta %25 idi. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olaydan sorumlu lezyon oranları incelendiğinde, olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sayıda hastada LAD lezyonu saptandı. (Olay gelişmeyenlerde %33, olay gelişenlerde %60; $p=0,04$). İşlem özellikleri incelendiğinde, olay gelişmeyen grupta hastaların % 54,6'sına trombektomi uygulanırken, bu oran olay gelişen hastalarda % 40 olarak saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların yaklaşık üçte birine GP IIb/IIIa antagonisti uygulandığı saptanmış olup, her iki grup arasında kullanım oranları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Antikoagülan olarak heparin kullanım oranları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların temel anjiyografik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

4.4 Medikal Tedavi Özellikleri

Hastaların yatış sürecindeki medikal tedavi özellikleri incelendiğinde, her iki grupta tüm hastaların asetil salisilik asit ve klopidogrel kullandığı izlenmiştir. Her iki grup arasında beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-I), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ve statin kullanım oranları arasında fark izlenmezken, olay gelişmeyen grupta bir hastanın bradikardi nedeniyle beta bloker almadığı, 2 hastanın da kreatinin yüksekliği nedeniyle ACE-I veya ARB almadığı izlenmiştir. Hastaların diğer medikal tedavi özellikleri Tablo 10'da gösterilmiş olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 9. Anjiyografik Özellikler

	İstenmeyen Olay(-) N = 97	İstenmeyen Olay (+) N = 20	P
Damar Hastalığı 3 Damar Hastalığı	16 (%16,5)	5 (%25)	AD
Sorumlu Lezyon LAD	32 (%33)	12 (%60)	0,04
Trombektomi	53 (%54,6)	8 (%40)	AD
GP IIb/IIIa Ant.	34 (%35,1)	8 (%40)	AD
Antikoagülan Heparin	84 (%86,6)	14 (%70)	AD

LAD: Sol ön inen arter, GPIIb/IIIa Ant: Glikoprotein IIb/IIIa antagonisti, AD: Anlamlı değil

Tablo 10. Medikal Tedavi Özellikleri

	İstenmeyen Olay(-) N = 97	İstenmeyen Olay (+) N = 20	p
ASA	97 (%100)	20 (%100)	AD
Klopidogrel	97 (%100)	20 (%100)	AD
Beta Bloker	96 (%99)	20 (%100)	AD
ACE-I/ARB	95 (%97,9)	20 (%100)	AD
Statin	97 (%100)	20 (%100)	AD
Nitrat	20 (%20,6)	3 (%15)	AD
KKB	10 (%10,3)	1 (%5)	AD
Oral Antidiyabetik	17 (17,5)	2 (%10)	AD
İnsülin	10 (%10,3)	1 (%5)	AD

ASA: Asetil salisilik asit, ACE-I: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, AD: Anlamlı değil

4.5 Bazal Ekokardiyografik Özellikler

Hastaların temel ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde, olay gelişmeyen grupta interventriküler septum kalınlığı (IVSD) $12,79 \pm 1,46$ mm, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVED) $48,46 \pm 5,53$ mm, sol ventrikül sistol sonu çapı (LVES) $31,77 \pm 5,27$ mm, sol atriyum çapı (LA) $39,75 \pm 4,11$ mm, sağ ventrikül çapı (RV) $23,49 \pm 1,94$ mm, ejeksiyon fraksiyonu (EF) $\%38,71 \pm 8,75$ ve duvar hareket skor indeksi (WMSI) $1,71 \pm 0,34$ saptandı. Hastaların $\% 77,3$ 'ünde hafif mitral yetersizliği (MY), $\% 14,4$ 'ünde hafif aort yetersizliği mevcuttu. Mitral akım paterninde E dalga hızı $57,94 \pm 15,21$ cm/sn, A dalga hızı $69,84 \pm 14,77$ cm/sn ve hastaların $\%71$ 'inde E/A oranı < 1 idi. Doku Doppler incelemesinde mitral anulus erken diyastolik dalga hızı (E_m) $6,68 \pm 0,01$ cm/sn ve E/ E_m $9,00 \pm 2,43$ olarak saptandı.

Olay gelişen grubun temel ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde, IVSD $12,77 \pm 1,45$ mm, LVED $48,59 \pm 5,22$ mm, LVES $31,12 \pm 6,60$ mm, LA $42,15 \pm 5,98$ mm, RV $23,95 \pm 2,46$ mm, EF $34 \pm 9,67$ ve WMSI $1,89 \pm 0,33$ saptandı. Hastaların $\% 75$ 'inde hafif MY, $\% 15$ 'inde hafif AY mevcuttu. Mitral akım paterninde E dalga hızı $60,60 \pm 14,31$ cm/sn, A dalga hızı $67,50 \pm 20,01$ cm/sn ve hastaların $\% 65$ 'inde E/A oranı < 1 idi. Doku Doppler incelemesinde E_m $5,70 \pm 0,014$ cm/sn ve E/ E_m $11,64 \pm 6,15$ olarak saptandı.

Her iki grubun temel ekokardiyografik özellikleri karşılaştırıldığında; IVSD, LVED, LVES, LA, RV, hafif MY, hafif AY, E dalga hızı, A dalga hızı ve E/A oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlılığa yakın daha düşük EF değerleri saptandı ($p= 0,052$). WMSI olay gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p= 0,041$). Doku Doppler incelemesinde olay gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük E_m değerleri izlenirken ($p=0.024$); E/ E_m oranı anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı ($p=0.036$). Hastaların temel ekokardiyografik özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Hastaların bazal speckle tracking ekokardiyografi analizinde olay gelişen grupta bazal global longitudinal strain (GLS) değeri olay gelişmeyen gruba göre

Tablo 11. Bazal Ekokardiyografik Özellikler

	İstenmeyen Olay (-) N=97	İstenmeyen Olay (+) N=20	P
Bazal IVSD (mm)	12,79 ± 1,46	12,77 ± 1,45	AD
Bazal LVED (mm)	48,46 ± 5,53	48,59 ± 5,22	AD
Bazal LVES (mm)	31,77 ± 5,27	31,12 ± 6,60	AD
Bazal LA (mm)	39,75 ± 4,11	42,15 ± 5,98	AD
Bazal RV (mm)	23,49 ± 1,94	23,95 ± 2,46	AD
Bazal EF (%)	38,71 ± 8,75	34 ± 9,67	0,052
Bazal WMSI	1,71 ± 0,34	1,89 ± 0,33	0,041
Bazal MY (Hafif)	75 (%77,3)	15 (%75)	AD
Bazal AY (Hafif)	14 (%14,4)	3 (%15)	AD
Bazal E (cm/sn)	57,94 ± 15,21	60,60 ± 14,31	AD
Bazal A (cm/sn)	69,84 ± 14,77	67,50 ± 20,01	AD
Bazal E _m (cm/sn)	6,68 ± 0,01	5,70 ± 0,014	0,024
Bazal E/A (<1)	69 (%71)	13 (%65)	AD
Bazal E/E _m	9,00 ± 2,43	11,64 ± 6,15	0,036
Bazal GLS	-14,46 ± 3,65	-12,10 ± 2,59	0,003
Bazal CS	-9,66 ± 3,30	-8,91 ± 2,94	AD
Bazal CSR	-0,76 ± 0,26	-0,70 ± 0,22	AD
Bazal RS	27,79 ± 13,6	26,86 ± 12,51	AD
Bazal RSR	1,83 ± 0,55	1,67 ± 0,47	AD

IVSD: İnterventriküler septum diyastolik kalınlık, LVED: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVES: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, WMSI: Duvar hareket skor indeksi, MY: Mitral yetersizliği, AY: Aort yetersizliği, E_m: Doku Dopplerde mitral anulus erken diyastolik dalga hızı, GLS: Global longitudinal strain, CS: Sirküferansiyal strain, CSR: Sirküferansiyal strain rate, RS: Radial strain, RSR: Radial strain rate

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (olay gelişenlerde $-12,10 \pm 2,59$, olay gelişmeyenlerde $-14,46 \pm 3,65$, $p=0.003$). Bazal global sirküferansiyal strain (CS) değeri olay gelişen grupta daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (olay gelişenlerde $-8,91 \pm 2,94$; olay gelişmeyenlerde $-9,66 \pm 3,30$; $p=AD$). Bazal global radial strain (RS) değeri de CS'de olduğu gibi olay gelişen grupta daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (olay gelişenlerde $26,86 \pm 12,51$, olay gelişmeyenlerde $27,79 \pm 13,6$, $p=AD$). Bazal global sirküferansiyal strain rate (CSR) ve bazal global radial strain rate (RSR) değerleri arasında da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 11).

Bazal ekokardiyografik özelliklerden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunan parametreler koroner olay ve dekompanse kalp yetersizliği (DKY) ile hastaneye yatış öyküsü olmak üzere, istenmeyen olay tipine göre tekrar analiz edildi. Koroner olay gelişimi ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, DKY ile hastaneye yatış arasında güçlü bir ilişki tespit edildi. DKY ile hastaneye yatış öyküsü bulunan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bazal GLS ve bazal EF değerleri izlenirken daha yüksek WMSI ve E/E_m oranları saptandı (Tablo 12-13).

Tablo 12. Bazal Ekokardiyografik Özellikler Koroner Olay İlişkisi

	Koroner Olay (-) N=108	Koroner Olay (+) N=9	p
Bazal GLS	$-14,09 \pm 3,71$	$-13,57 \pm 1,62$	0,431
Bazal EF	$37,78 \pm 9,180$	$39,44 \pm 7,68$	0,618
Bazal WMSI	$1,74 \pm 0,36$	$1,72 \pm 0,24$	0,996
Bazal E/E_m	$9,35 \pm 3,39$	$10,65 \pm 4,43$	0,443

GLS: Global longitudinal strain, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, WMSI: Duvar hareket skor indeksi, E_m : Doku Dopplerde mitral anulus erken diyastolik dalga hızı

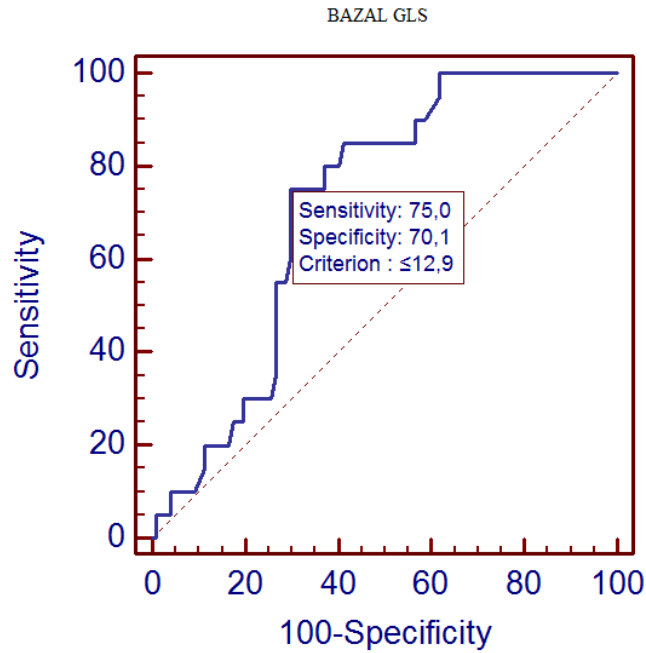
Tablo 13. Bazal Ekokardiyografik Özellikler DKY İlişkisi

	DKY (-) N=106	DKY (+) N=11	p
Bazal GLS	-14,38± 3,53	-10,90 ± 2,66	0.002
Bazal EF	38,77 ± 8,64	29,55 ± 9,07	0,003
Bazal WMSI	1,71 ± 0,34	2,03 ± 0,33	0,008
Bazal E/E _m	9,14 ± 2,67	12,45 ± 7,39	0.045

GLS: Global longitudinal strain, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, WMSI: Duvar hareket skor indeksi, E_m: Doku Dopplerde mitral anulus erken diyastolik dalga hızı

4.6 Bazal GLS İstenmeyen Olay İlişkisi (Roc Curve Analizi)

Bazal speckle tracking ekokardiyografi analizi sonrası olay gelişimi ile ilişkili bulunan tek strain parametresi olan bazal GLS'nin yapılan roc analizi sonrası eşik değer olarak $< -12,9$ alındığında % 75 duyarlılık ve % 70 özgüllük ile istenmeyen olay gelişimini öngördüğü saptandı (AUC: 0,714; $p < 0,001$) (Şekil 15).



Şekil 15. Bazal GLS Roc Curve Analizi

4.7 Bazal ve Kontrol Ekokardiyografik Özellikler

Hastaların bazal ve birinci ay kontrol ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığında, istenmeyen olay gelişen grupta IVSD, LA, RV ve E/E_m oranı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. LVED ve LVES istatistiksel olarak anlamlı oranda kontrol ekokardiyografide daha geniş olarak ölçüldü (p=0,005 ve p=0,001). EF değeri kontrol ekokardiyografide istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunurken, WMSI daha düşük bulundu (p=0.007 ve p=0.002). Speckle tracking ekokardiyografi ile elde edilen strain değerleri incelendiğinde ise gerek GLS gerekse CS ve RS açısından bazal ve kontrol ekokardiyografik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. CSR ve RSR değerleri açısından da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

İstenmeyen olay gelişmeyen grupta ise yine IVSD, LA, RV ve E/E_m oranı açısından bazal ve kontrol ekokardiyografik ölçümler arasında fark izlenmezken; LVED ve LVES'nin de değişmediği görüldü. EF değeri kontrol ekokardiyografide istatistiksel olarak ileri anlamlılık düzeyinde artmış olarak tespit edilirken WMSI daha düşük bulundu (p < 0,001). Speckle tracking ekokardiyografi ile elde edilen strain değerleri incelendiğinde GLS değerinin kontrol ekokardiyografide istatistiksel olarak ileri anlamlılık düzeyinde artmış olduğu izlendi (bazal GLS:-14,46 ± 3,6, kontrol GLS: -16,40 ± 3,33; p< 0.001). Bazal ve kontrol CS ve RS değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. CSR ve RSR değerleri açısından da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hastaların bazal ve birinci ay kontrol ekokardiyografik özellikleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

4.8 Bazal Strain Değerleri Yeniden Şekillenme İlişkisi

Hastalar birinci ay kontrol ekokardiyografilerinde LVED değerindeki % 15'lik artış yeniden şekillenme olarak kabul edilip analiz yapıldığında, 13 hastada yeniden şekillenme geliştiği izlendi. Yeniden şekillenme gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında bazal strain değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 15).

Tablo 14. Bazal ve Kontrol Ekokardiyografik Özellikler

	İstenmeyen Olay (+) N:20			İstenmeyen Olay (-) N:97		
	Bazal	Kontrol	P	Bazal	Kontrol	P
IVSD	12,7 ± 1,4	12,3 ± 1,2	AD	12,79 ± 1,4	12,6 ± 1,35	AD
LVED	48,59 ± 5,2	50,81 ± 6,1	0,005	48,46 ± 5,53	49 ± 5,6	AD
LVES	31,12 ± 6,6	34,18 ± 6,8	0,001	31,77 ± 5,2	31,12 ± 6,6	AD
LA	42,15 ± 5,9	42,55 ± 5,7	AD	39,75 ± 4,1	39,84 ± 3,8	AD
RV	23,95 ± 2,4	24,35 ± 2,2	AD	23,49 ± 1,9	23,6 ± 1,9	AD
EF	34 ± 9,6	37,75 ± 11,1	0,007	38,71 ± 8,7	42,03 ± 9,0	<0,001
WMSI	1,89 ± 0,3	1,72 ± 0,35	0,002	1,71 ± 0,34	1,61 ± 0,34	<0,001
E/E _m	11,64 ± 6,1	11,74 ± 3,5	AD	9,00 ± 2,4	8,78 ± 2,04	AD
GLS	-12,10 ± 2,5	-11,80 ± 4,0	AD	-14,46 ± 3,6	-16,40 ± 3,33	<0,001
CS	-8,91 ± 2,94	-10,02 ± 3,6	AD	-9,66 ± 3,30	-10,15 ± 3,39	AD
CSR	-0,70 ± 0,22	-0,76 ± 0,34	AD	-0,76 ± 0,26	-0,80 ± 0,25	AD
RS	26,8 ± 12,5	24,4 ± 15,0	AD	27,7 ± 13,6	29,53 ± 15,0	AD
RSR	1,67 ± 0,47	1,54 ± 0,54	AD	1,83 ± 0,55	1,81 ± 0,52	AD

IVSD: Interventriküler septum diyastolik kalınlık, LVED: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVES: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, WMSI: Duvar hareket skor indeksi, E_m: Doku Dopplerde mitral anulus erken diyastolik dalga hızı, GLS: Global longitudinal strain, CS: Sirküferansiyal strain, CSR: Sirküferansiyal strain rate, RS: Radial strain, RSR: Radial strain rate

4.9 Yeniden Şekillenme DKY ile Hastaneye Yatış İlişkisi

Birinci ayda yeniden şekillenme gelişimi ile DKY ile hastaneye yatış arasındaki ilişki spearman korelasyon testiyle değerlendirildi. Yeniden şekillenme gelişimi ile hastaneye yatış arasında korelasyon tespit edilmedi (Korelasyon katsayısı 0,166; p=0,74). Yeniden şekillenme gelişen hastaların dağılımı Tablo 16'da çapraz tablo ile gösterilmiştir.

Tablo 15. Bazal Strain Değerleri Yeniden Şekillenme İlişkisi

	Yeniden Şekillenme (-) N=104	Yeniden Şekillenme (+) N=13	p
Bazal GLS	14,169 ± 3,68	13,169 ± 2,74	AD
Bazal CS	9,64 ± 3,37	8,67 ± 1,82	AD
Bazal RS	27,33 ± 13,93	30,08 ± 8,29	AD
Bazal CSR	0,75 ± 0,26	0,74 ± 0,23	AD
Bazal RSR	3,27 ± 1,80	3,47 ± 1,82	AD

GLS: Global longitudinal strain, CS: Sirküferansiyal strain, CSR: Sirküferansiyal strain rate, RS: Radial strain, RSR: Radial strain rate, AD: Anlamlı değil

Tablo 16 Yeniden Şekillenme DKY ile Hastaneye Yatış İlişkisi

	DKY(-) n =106	DKY (+) n =11	p
Yeniden Şekillenme (+) N=13	10 (% 9,4)	3 (% 27,3)	AD
Yeniden Şekillenme (-) N=104	96 (% 90,6)	8(%72,7)	

DKY: Dekompanse kalp yetersizliği, AD: Anlamlı değil

5 TARTIŞMA

Miyokart infarktüsü sonrası prognoz tayini, hayatta kalan hastaların gelecekteki kardiyovasküler olay riskini tahmin etme sürecidir. Burada hedef hastanın risk düzeyine uyan, yaşam süresi ve kalitesini en uygun hale getirecek olan tedavinin belirlenmesidir. STEMI sonrası risk tahmini; hastanın geliş, hastanede yatış ve taburcu edilme safhasındaki bulgularından yapılabilir. Başlangıç bulgularından yaş, sistolik kan basıncı, nabız, Killip sınıfı, MI lokalizasyonu, hipertansiyon, DM varlığı, kadın cinsiyet gibi belirli klinik ve demografik özellikler kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Hastane ve taburcu edilme aşamasındaki en önemli prognostik faktör ise sol ventrikül disfonksiyonudur. Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan standart teknik transtorasik ekokardiyografidir (6). Çalışmamızda sol ventrikül disfonksiyonu yeni bir teknik olan speckle tracking ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve prognostik değeri araştırılmıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde, olay gelişmeyen grubun yaş ortalaması $55,72 \pm 10,7$ yıl iken, olay gelişen grupta $59,80 \pm 13,9$ yıldır. İstenmeyen olay gelişen grubun yaş ortalaması daha yüksek olmakla birlikte, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. STEMI sonrası prognoz değerlendirmesinde ileri yaş önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli skor sistemlerinde de belirtildiği üzere özellikle 65 yaş üzerinde olmak kötü prognoz göstergesidir. Yaş arttıkça risk artış göstermektedir. (77). Prognoz üzerine olan bu etkisinin dışında Kuznetsova ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, artan yaşla birlikte sol ventrikül strain değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (195). Gerek prognoz gerekse strain değerleri üzerindeki etkisi düşünüldüğünde, yaş ortalamalarının her iki grup arasında benzer olması sonuçların doğru analizi için oldukça önemliydi. STEMI sonrası kötü prognozla ilişkili bir diğer demografik parametre olan kadın cinsiyet oranları da gruplar arasında benzerdi. Çalışmaya alınan hastaların temel klinik özellikleri incelendiğinde, iki grup arasında klasik KAH risk faktörleri açısından anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, her iki grupta yüksek oranda KAH risk faktörlerini taşıdığı görülmekteydi. Hastaların yaklaşık 3/4'ü aktif sigara içicisi, 1/2'si hipertansif, 1/3'ü hiperlipidemik ve 1/4'ü diyabetik idi.

Hipertansiyon, diyabet ve sigara klasik KAH risk faktörü olmanın ötesinde GUSTO-I çalışmasında da gösterildiği üzere STEMI sonrası kötü prognozla da ilişkili parametrelerdir. Bunun yanında yapılan çalışmalarla gösterildiği üzere hipertansiyon ve diyabetin sol ventrikül strain değerlerini özellikle de longitudinal strain değerlerini azaltarak etkilediği bilinmektedir (154-156). Mevcut veriler ışığında değerlendirildiğinde, her iki grup arasında da benzer orana sahip klasik risk faktörlerinin çalışmamızın sonuçları üzerine etkisi söz konusu değildi. Diğer prognostik belirteçler açısından iki grup karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncı, Killip sınıfı ve nabız oranları her iki grup arasında benzerken, istenmeyen olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla anterior MI geçiren hasta mevcuttu. Çalışmalarla gösterildiği üzere STEMI sonrası MI lokalizasyonu önemli prognostik belirteçlerden bir tanesidir. Proksimal LAD tutulumuyla seyreden yaygın anterior MI'lerde bir yıllık mortalite % 25,6 iken; distal RCA veya LCx dal oklüzyonuna bağlı küçük inferior MI'larda bu oran % 6,7'dir (76). Sadece mortalite değil, morbidite açısından da MI lokalizasyonu son derece önemli bir prognostik belirteçtir. MI sonrası stabil 3860 hastada kalp yetersizliği gelişim riskinin değerlendirildiği CARE (Cholesterol And Recurrent Events) çalışmasında, MI sonrası infarkt alanı ne kadar yaygınrsa semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu gelişme riskinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir. Temel klinik özelliklerin devamı olarak hastanede yatış süreleri ve iskemi süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, iki grup arasında farklılık izlenmedi.

Hastaların temel laboratuvar özellikleri incelendiğinde her iki grup arasında glukoz, kreatinin, hemoglobin ve lipit parametreleri açısından herhangi bir farklılık yoktu. Geliş troponin değerleri incelendiğinde, her iki grupta da yüksek ve benzer oranlardaydı. Hastaların iskemi süreleri dikkate alındığında geliş troponin değerlerinin yüksekliği açıklanabilir bir durumdu. Temel anjiyografik özellikler incelendiğinde üç damar hastalığı oranı ve uygulanan medikal tedavi açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Sorumlu lezyonu LAD olanlar olay gelişen grupta istatistiksel olarak daha fazlaydı. Bu durum daha önce tartışıldığı üzere MI lokalizasyonu ve yaygınlığının prognozdaki önemini destekler nitelikteydi. PKG işlemi özelliklerinden trombektomi olay gelişmeyen grupta daha sık uygulanmış olsa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Primer PKG

sırasında balon ya da stent uygulaması öncesi rutin trombüs aspirasyonun etkinliği daha önce bahsedilmiş olan TAPAS çalışmasıyla ortaya konulmuş ve son kılavuzda Sınıf-IIa endikasyonla önerilmiştir (5). Her ne kadar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmese de bu durum hasta sayısının az olmasından ve çalışmanın istatistiksel gücünün zayıf olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yatış sürecinde uygulanan medikal tedavi özellikleri açısından da her iki grup arasında bir farklılık tespit edilmemiş, hastaların hemen tamamına ikincil korumada etkinliği kanıtlanmış olan aspirin, beta-bloker, ACE-I/ ARB ve statin tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların bazal ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde, IVSD kalınlığı her iki grupta benzer ve normale göre kalın tespit edildi. KAH risk faktörlerinin başında gelen ve çalışma hastalarımızın % 50'sinde saptanmış olan hipertansiyon öyküsü varlığında bu sonuç şaşırtıcı değildi. Hastaların bazal LVED ve LVES çapları normal sınırlarda ve her iki grup arasında benzerdi. LVED ve LVES MI sonrası prognostik değeri olan klasik ekokardiyografik parametreler olup, White ve ark. yaptığı 605 kişilik bir çalışmada LVES'nin MI sonrası sağkalımın majör belirleyicisi olduğu ortaya konulmuştur (196). Her ne kadar MI sonrası yeniden şekillenme ve sol ventrikül çaplarındaki artış MI sonrası ilk saatlerden itibaren başlayan bir durum olsa da bunun ekokardiyografik yansımaları zamanla ölçülebilir hale gelmektedir. Çalışmamızda da daha sonra bahsedileceği üzere birinci ay kontrol ekokardiyografisinde bu değerler olay gelişen grupta daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer klasik ekokardiyografik parametreler olan LA ve RV çaplarının prognozla ilişkisi çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiş LA ile daha net bir ilişki ortaya konulmuştur. MI sonrası RV fonksiyonu ile prognoz arasında literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur (197). Çalışmamızda da bazal LA çapı, olay gelişen grupta normalin üzerinde tespit edilmiş olmasına rağmen her iki grup arasında gerek LA, gerekse RV çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. LVEF ve WMSI MI sonrası prognoz tayininde en fazla üzerinde durulan klasik ekokardiyografik parametreler olmuştur. Yapılan çalışmalarla MI sonrası saptanan düşük LVEF ve yüksek WMSI'nin kötü prognozla ilişkisi ortaya konulmuştur. Moller ve ark. yaptığı 767 hastayı içeren geniş popülasyonlu bir çalışmada MI sonrası LVEF ve WMSI'nin prognostik değeri karşılaştırılmıştır (136). Ortalama 19 aylık takip sonucunda birincil sonlanım noktası olan tüm nedenlere

bağlı mortaliteyi öngördürmede her iki parametre de güçlü tahmin edici olarak saptanırken, ikincil sonlanım noktası olan kalp yetersizliği ile hastaneye yatışı öngördürmede WMSI daha değerli bulunmuştur. Yine Feigenbaum ve ark. yaptığı bir çalışmada MI sonrası normal segmentlerin dengeleyici hiperkinezisi nedeniyle LVEF değerlerinin normal izlenebileceği, bu yüzden WMSI'nin MI sonrası miyokart hasarını ortaya koymada global LVEF'den daha değerli olduğunu savunmuşlardır (198). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlılığa yakın oranda ($p=0.052$) daha düşük bazal LVEF değerleri ve istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p=0,041$) daha yüksek WMSI değerleri izlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların Doppler ve doku Doppler özellikleri incelendiğinde ise bazal E hızı, bazal A hızı ve bazal E/A oranı her iki grup arasında benzer olduğu ve diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olan E/A oranının hastaların yaklaşık % 70'inde < 1 olduğu tespit edildi. MI sonrası erken dönemde miyokart iskemisine sekonder kalbin diyastolik fonksiyonlarının da etkilendiği düşünüldüğünde mitral akım paternlerindeki bu değişiklik şaşırtıcı değildi. Doku Doppler incelemede ise olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük E_m hızı ve sol ventrikül dolum basıncını yansıtan daha yüksek E/E_m oranları tespit edildi. Çalışmamızla uyumlu olarak Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda düşük E_m hızının artmış kardiyak mortaliteyle ilişki olduğu gösterilmiştir (199). Noninvaziv olarak sol ventrikül dolum basıncını gösteren bir parametre olan E/E_m 'nin prognostik değeri ise çalışmalarla daha net olarak ortaya konulmuştur. MI sonrası E/E_m değerleri özellikle 15'in üzerinde ise artmış kardiyak mortalite ile ilişkili saptanmıştır (200). Çalışmamızda da olay gelişen grubun diyastolik fonksiyonlarının daha bozuk, sol ventrikül dolum basınçlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların bazal strain değerleri karşılaştırıldığında olay gelişen grubun bazal GLS ortalaması $-12,10 \pm 2,59$; olay gelişmeyen grubun bazal GLS ortalaması $-14,46 \pm 3,65$ idi. Olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bazal GLS değerleri tespit edildi ($p=0,003$). Bazal CS ve bazal RS değerleri olay gelişen grupta daha düşük ortalama değerlere sahip olsa da, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bazal CSR ve bazal RSR değerleri açısından da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Literatür incelendiğinde MI sonrası strain analizinin prognostik değeriyle ilgili veriler küçük ölçekli çalışmalara dayanmakta ve çalışmaların kısıtlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu konudaki en geniş kapsamlı veri daha önce ayrıntılı olarak bahsedilen VALIANT çalışmasının ekokardiyografi alt grubundan elde edilmiştir (192). Bu çalışmada MI sonrası toplam 310 hastanın longitudinal ve sirkumferansiyal strain değerleri analiz edilmiş, iki yıllık takip sonunda her iki strain parametresinin de kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve ölümü öngördüğü ortaya konulmuştur. Düşük strain değerleri artmış olay riski ile ilişkiliyken, yüksek strain değerleri daha az olay ile ilişkili bulunmuştur. Park ve ark yaptığı bir başka çalışmada anterior MI geçirmiş 50 hasta çalışmaya alınmış, ortalama 18 aylık takip sonunda düşük bazal longitudinal strain değerlerinin istenmeyen kardiyak olay (ölüm - MI - kalp yetersizliği) gelişimini ve yeniden şekillenmeyi öngördüğü tespit edilmiştir (191). Antoni ve ark yaptığı bir başka çalışmada ise MI sonrası 659 hasta çalışmaya alınmış, ortalama 21 aylık takip sonunda birincil sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı ölüm ve ikincil birleşik sonlanım noktası olan revaskülarizasyon, reinfarkt ve kalp yetersizliği ile hastaneye yatış için bazal longitudinal strain değerlerinin güçlü bir öngördürücü olduğu ortaya konulmuştur (194). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak düşük bazal GLS değerleri olay gelişimi ile ilişkili saptanmıştır. Ancak aynı ilişki CS ve RS değerlerinde izlenmemiştir. Olay gelişen grupta her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha düşük CS ve RS değerleri izlenmesi bu durumun çalışmamızdaki hasta sayısının azlığından ve çalışmamızın istatistiksel gücünün zayıf olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bununla birlikte özellikle CS ve RS'nin MI sonrası prognostik değeri ile ilgili veriler henüz yetersizdir. Daha kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda bazal ekokardiyografik parametrelerden LVEF, WMSI, E/E_m ve GLS ile kardiyak olay gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda kardiyak olay örnek çalışmalarda olduğu gibi birleşik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Bazal ekokardiyografik özelliklerden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunan parametreler koroner olay ve dekompanse kalp yetersizliği (DKY) ile hastaneye yatış öyküsü olmak üzere istenmeyen olay tipine göre tekrar analiz edildiğinde ise koroner olay gelişimi

(revaskularizasyon, reinfarkt) ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızın temelini oluşturan speckle tracking ekokardiyografi ile strain analizi sonrası olay gelişimini öngördüren tek strain parametresi bazal GLS olarak tespit edilmiştir. Yapılan roc analizi sonrası eşik değer olarak -12,9'nin altı alındığında, % 75 duyarlılık ve % 70 özgüllük ile istenmeyen olay gelişimini öngördüğü saptanmıştır. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,714; $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. Park ve ark. yaptığı çalışmada ise longitudinal strain için eşik değer -6,4'in altı alındığında, % 81 duyarlılık ve % 84 özgüllük ile olay gelişimini öngördürdüğünü saptamışlardır (191). Çalışmamızdan farklı olarak Park ve ark. yapmış olduğu çalışmada, sadece anterior MI geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, longitudinal strain için eşik değer daha düşük saptanmış olması şaşırtıcı bir sonuç değildi. Çalışmamızda ayrıca diğer ekokardiyografik parametrelerin de roc analizi yapılmış olup LVEF için eşik değer %35'in altı alındığında % 60 duyarlılık ve % 58,8 özgüllük ile olay gelişimini öngördürdüğü; WMSI için ise eşik değer 1,58'in üstü alındığında % 80 duyarlılık ve % 48,5 özgüllük ile olay gelişimini öngördüğü saptanmıştır. AUC değerleri LVEF ve WMSI için sırasıyla 0,637 ve 0,645 olup, bazal GLS ile karşılaştırıldığında GLS'nin olayları öngördürmede klasik ekokardiyografik parametrelerden daha başarılı bir test olduğu izlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların bazal ve birinci ay kontrol ekokardiyografi özellikleri incelendiğinde ise IVSD, LA ve RV açısından gerek olay gelişen, gerekse olay gelişmeyen grupta bazal ve birinci ay kontrol değerleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. LVED ve LVES olay gelişen grupta birinci ay kontrol ekokardiyografide daha geniş izlenirken; olay gelişmeyen grupta bazal ve kontrol değerler arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu sonuç daha önce tartışıldığı üzere MI sonrası sol ventrikül çaplarının prognostik değerini ortaya koyan literatürle uyumluydu (196). EF ve WMSI ise gerek olay gelişen, gerekse olay gelişmeyen grupta bazal ekokardiyografik değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda iyileşmiş olarak izlendi. Şaşırtıcı olan EF ve WMSI'de izlenen bu iyileşmenin strain değerlerindeki değişiklik ile örtüşmüyor olmasıydı. Olay gelişen grupta kontrol GLS değerlerinde bazale göre herhangi bir değişiklik izlenmezken, olay gelişmeyen grupta ise istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek, düzelmiş strain değerleri

izlendi. Bu sonuçlara göre birinci ayda artan strain değerleri daha iyi bir prognozla ilişkiliydi. Ayrıca EF ve WMSI gibi semikantitatif, subjektif klasik ekokardiyografik parametrelerle saptanamayan istenmeyen kardiyak olay ilişkisini ortaya koyma açısından da son derece önemli bir veriydi. CS ve RS değerleri açısından ise her iki grupta da bazal ve kontrol değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Literatür incelendiğinde MI sonrası seri strain analizinin yapıldığı tek bir çalışma olduğu dikkati çekmektedir. Woo JS ve ark yaptığı bu çalışmada 98 MI hastası çalışmaya alınmış olup, hastaların bazal (primer PKG öncesi) ve 3. gün longitudinal strain analizleri yapılmış; strain değerlerindeki değişikliğe göre hastalar artan, azalan ve değişmeyen olarak 3 gruba ayrılmışlar. Sonrasında 6 aylık takip sürecindeki istenmeyen olay gelişimiyle strain değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 3. günde bakılan longitudinal strain değeri artan hastalarda daha az olay izlenirken, azalan hastalarda ise daha fazla olay izlenmiştir. Gerek hastaların bazal ekokardiyografilerinin primer PKG öncesi yapılması, gerekse kontrol ekokardiyografilerinin farklı zamanlarda yapılması açısından çalışmamızla örtüşmesine de artan strain değerlerinin azalmış olayla ilişkisini ortaya koyması çalışmamızı destekleyen bir bulguydu. Çalışmamızda farklı olarak CS ve RS değerleri de bakılmış ve olay gelişimiyle herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Son olarak çalışmamızda yeniden şekillenmeyle bazal strain değerleri arasındaki ilişki araştırılmış, ancak her üç strain parametresi açısından da böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Yeniden şekillenme gelişen ve gelişmeyen hastaların strain değerleri benzer bulunmuştur. İstenmeyen olay gelişimiyle yeniden şekillenme arasında da herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Her ne kadar birinci ay kontrol ekokardiyografide sol ventrikül çapları olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak saptansa da benzer çalışmalarda olduğu gibi sol ventrikül diyastol sonu çapındaki % 15'lik artış yeniden şekillenme olarak kabul edildiğinde böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Bunun da olası nedeni çalışmamızda kontrol ekokardiyografinin benzer “yeniden şekillenme” çalışmalarına göre çok daha erken olarak birinci ayda yapılması; sol ventrikül çapında artış izlense de, % 15'lik bir artışın henüz gerçekleşmemiş olması olarak düşünülmüştür. Strain ve “yeniden şekillenme” ilişkisini ortaya koyan çalışmalar incelendiğinde; VALIANT

çalışmasının ekokardiyografi alt grubunda kontrol ekokardiyografi ortalama 20. ayda, Park ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise ortalama 14. ayda yapılmıştır (191-192). Kontrol ekokardiyografinin en erken yapıldığı çalışma Bochenek ve ark yapmış olduğu çalışma olup, 3. ay kontrol ekokardiyografi ile “yeniden şekillenme” gelişimi değerlendirilmiştir (201). Çalışmamızda birinci ay kontrol ekokardiyografide olay gelişen grupta saptanan artmış sol ventrikül çapları dikkate alındığında çalışmanın devamında bu ilişkinin ortaya konulması şaşırtıcı olmayacaktır.

5.1 Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının göreceli olarak az sayıda olması ve takip süresinin kısa olması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca her ne kadar görüntü kalitesi kötü olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olsa da, özellikle kalbin kısa eksen fonksiyonlarının strain analizi ile değerlendirilmesinde görüntü kalitesindeki farklılıklar nedeniyle mitral kapak veya papiller adele seviyesinde görüntü alım standardizasyonunun tam olarak sağlanamamış olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır.

6 SONUÇ

Miyokart infarktüsü sonrası hastaların takibinde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi son derece önemlidir. Çalışmamızda başarılı PKG uygulanan STEMI hastalarının sol ventrikül fonksiyonları yeni bir ekokardiyografik yöntem olan speckle tracking ekokardiyografi ile değerlendirilmiş; MI sonrası saptanan düşük longitudinal strain değerleri takipte istenmeyen olay gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Sirkumferansiyal ve radial strain değerleri için ise böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Her ne kadar çalışmamızla miyokart infarktüsü sonrası strain analizinin prognostik değeri ortaya konulmuş olsa da klinik pratikte STE'nin rutin olarak kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı araştırmalara ve önemli bir sorun olan analiz süresinin kısaltılması için yeni otomatik yazılımlara gereksinim bulunmaktadır.

7 ÖZET

ST ELEVASYONLU MİYOKART İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARIN TAKİBİNDE 2D SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Amaç: Başarılı primer perkutan koroner girişim (PKG) uygulanan STEMI hastalarında yeni bir ekokardiyografik yöntem olan speckle tracking ekokardiyografinin prognostik değerini araştırmak ve istenmeyen kardiyovasküler olayları öngördürmedeki rolünü ortaya koymaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2011 – Ocak 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne STEMI ile başvuran ve başarılı primer PKG işlemi uygulanan hastalar alınmıştır. Hastaların Primer PKG sonrası ilk üç gün içerisinde (bazal) ve taburculuk sonrası birinci ayda (kontrol) ekokardiyografi tetkikleri yapılmış; altı aylık izlem sırasında meydana gelen istenmeyen kardiyak olaylarla ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalar istenmeyen olay gelişimine göre iki gruba ayrılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların bazal strain değerleri karşılaştırıldığında olay gelişen grubun bazal GLS ortalaması $-12,10 \pm 2,59$; olay gelişmeyen grubun bazal GLS ortalaması $-14,46 \pm 3,65$ idi. Olay gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bazal GLS değerleri tespit edildi. Bazal CS ve bazal RS değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Yapılan roc analizi sonrası bazal GLS için eşik değer olarak $-12,9$ 'nin altı alındığında, % 75 duyarlılık ve % 70 özgüllük ile istenmeyen olay gelişimini öngördüğü saptandı. Birinci ayda yapılan kontrol ekokardiyografide ise olay gelişen grupta kontrol GLS değerlerinde bazale göre herhangi bir değişiklik izlenmezken, olay gelişmeyen grupta ise istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek, düzelmiş strain değerleri izlendi. Bu sonuçlara göre birinci ayda artan strain değerleri daha iyi bir prognozla ilişkiliydi. CS ve RS değerleri açısından ise her iki grupta da bazal ve kontrol değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamız; STE ile strain analizinin STEMI geçiren hastaların prognozunun belirlenmesinde kullanılabilir yeni bir ekokardiyografik yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: ST elevasyonlu miyokart infarktüsü, speckle tracking ekokardiyografi, strain, prognoz



8 SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF 2D SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

AIM: We aimed to investigate the prognostic value and reveal the role of a novel method called speckle tracking echocardiography for predicting adverse cardiovascular events in STEMI patients undergoing successful primary percutaneous intervention.

Methods: We included patients who admitted to Kocaeli University Cardiology Clinic with STEMI and underwent successful primary percutaneous intervention between June 2011 and January 2012. After primary PCI, in the first three days (baseline) and at the first month after discharge (control), echocardiographic evaluations of patients were carried out. The relationship between cardiac adverse events that occurred during the six-month follow-up and echocardiographic parameters were evaluated. Patients were divided into two groups according to development of adverse event and comparisons between groups were made.

Results: When we compare the baseline strain values of patients included in the study, the baseline average GLS of event group was $12,10 \pm 2,59$; the baseline average GLS of event free group was $14,46 \pm 3,65$. In the group with event, we determined statistically significant lower baseline GLS values. In terms of baseline CS and RS values, there was no statistically significant difference between the two groups. In the roc analysis, when we use the threshold values below -12,9 for the baseline GLS, we detected that baseline GLS predicted the development of adverse events with % 75 sensitivity and % 70 specificity. While there was no change in control GLS values from the baseline in the event group at first month echocardiography, in the event free group, statistically significant higher and improved strain values were observed. According to these results, increased strain values at the first month were associated with better prognosis. In terms of CS and

RS values, there was no statistically significant difference between baseline and control in both groups.

Conclusion: Our study revealed that strain analysis with STE is a new echocardiographic method which can be used to determine the prognosis of patients with STEMI.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, speckle tracking echocardiography, strain, prognosis.



9 KAYNAKLAR

- 1) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;**349**:1498–1504.
- 2) Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;**123**:e18-e209
- 3) Onat A. Türk Erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri. TEKHARF Çalışması Bildirisi 2009; 8-18
- 4) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011;**32**:2999–3054
- 5) Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2012 doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
- 6) Antman EM, Morrow DA. ST segment elevation myocardial infarction management. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elseiver Inc. 2012;1111-77
- 7) Narin A. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları. In Erol Ç, Özkan M ads. *Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri*. Ankara, MN Medikal & Nobel 2007:203-217
- 8) Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;**96**:716-722

- 9) Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart* 2010;**96**:2032-2040
- 10) Piérard LA, Lancellotti P. Risk Stratification After Myocardial Infarction. Toward Novel Quantitative Assessment of Left Ventricular Mechanics. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1823-1825
- 11) Gök H. *Klinik Kardiyoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2002;1-13
- 12) Murphy JG, Wright RS. Applied anatomy of the heart and great vessels. In Murphy JG and Lloyd MA ed. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook* [3rd ed]. Canada, Mayo Clinic Scientific Press 2007;27-55
- 13) Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. *Oxford Textbook of Medicine* [3rd ed]. Oxford, UK, Oxford Medical Publications 1996;**2**:2295-2300
- 14) Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;**407**:233–41
- 15) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;**362**:314–488
- 16) Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;**91**:281–295
- 17) Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48–78
- 18) Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;**15**:1652-1659

- 19) Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, et al. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 1996;**94**:1682-1689
- 20) Tsao PS, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 1997;**96**:934-940
- 21) Cardona-Sanclemente LE, Born GV. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. *Br J Pharmacol* 1995;**114**:1490-1494
- 22) Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;**340**:115-126
- 23) Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:567-574
- 24) Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb* 1994;**14**:133-140
- 25) Gosling J, Slaymaker S, Gu L, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999;**103**:773-778
- 26) Liaw L, Almeida M, Hart CE, et al. Osteopontin promotes vascular cell adhesion and spreading and is chemotactic for smooth muscle cells in vitro. *Circ Res* 1994;**74**:214-224
- 27) Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;**91**:2844-2850

- 28) Libby P, Pathophysiology of coronary artery disease *Circulation* 2005;**111**:3481–3498
- 29) Zaman AG, Helft G, Worthley SG et al. The Role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;**149**:251-266
- 30) Shanahan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;**18**:333-338
- 31) Braun M, Pietsch P, Schror K, et al. Cellular adhesion molecules on vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999;**41**:395-401
- 32) Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part 1. *N Engl J Med* 1996;**334**:7526-7529
- 33) Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part 2. *N Engl J Med* 1996;**335**:43-45
- 34) Nelken N, Coughlin S, Gordon D, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1997;**88**:1121-1127
- 35) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;**92**:657-671
- 36) Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002; **87**:201-204
- 37) Ross R. Factors Influencing atherogenesis. In: Alexander RW, et al. Hurst's The Heart [9th ed]. New York, USA, McGraw-Hill 1998;**1**:1139-1159
- 38) Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;**95**:1062-1077

- 39) Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995;**114**:45-54
- 40) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993;**69**:377-381
- 41) Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elsevier Inc. 2012;897-913
- 42) Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996;**94**:928-931
- 43) Lafont A. Basic aspects of plaque vulnerability. *Heart* 2003;**89**:1262–1267
- 44) Davies MJ. Acute coronary thrombosis - the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995;**16**:3-7
- 45) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;**12**:56-62
- 46) Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi. In Erol Ç ad. *Klinik Kardiyoloji*. Ankara, MN Medikal & Nobel 2011:3-23
- 47) Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;**44**:369–380
- 48) Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*. New York, McGraw-Hill 2004;1123–1139

- 49) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**:1262–1275
- 50) Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;**82**:265–268
- 51) Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:1562-1569
- 52) Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;**349**:769-771
- 53) Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;**4**:1–26
- 54) Walsh PN. Platelet - coagulation interactions. *Semin Thromb Hemost* 2004;**30**:461–471
- 55) Hoffman M, et al. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;**85**:958–965
- 56) Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds). Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001:17–575
- 57) Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;**31**:943–957
- 58) Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:**847**- 858

- 59) The TIMI Study Group. The thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985;**312**:932–933
- 60) Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, et al. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984;**108**:150-158
- 61) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organisation MONICA Project. *Circulation* 1994;**90**:583-612
- 62) Kristian T, Joseph S. Alpert and Harvey D. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525-2538
- 63) Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012;**126**:2020-35
- 64) Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation* 1995;**92**:710–719
- 65) Holmes DR. Cardiogenic shock: A lethal complications of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2003;**4**:131
- 66) Topol EJ, Van de Verf FJ. Acute Myocardial Infarction: Early diagnosis and management. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine* [3rd ed]. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2007;280-302
- 67) Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;**45**:1104-21

- 68) Apple FS: Creatine kinase isoforms and myoglobin: Early detection of myocardial infarction and reperfusion. *Coron Artery Dis* 1999;**10**:75
- 69) Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta* 1999;**284**:151
- 70) Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;**83**:1107-1109
- 71) Adams J, Abendschein D, Jaffe A. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; **83**:750-763
- 72) Roberts R, Kleinman N. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a new diagnostic mind-set. *Circulation* 1994;**89**:872-881
- 73) Zimmerman J, Fromm R, Mayer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;**99**:1671-1677
- 74) Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Eng J Med* 2002;**346**:2079-2082
- 75) Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;**102**:1216-1220
- 76) Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;**91**:1659-1668
- 77) Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at

presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;**102**:2031-7

78) Tu JV, Austin PC, Wall R, et al. Development and validation of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:992-7

79) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;**343**:311-322

80) Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993;**342**:759-766

81) EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993; **342**:767-772

82) White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;**356**:2028-2030

83) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;**354**:716-722

84) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;**337**:1118-1123

85) Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. GISSI-2: a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no

heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;**336**:65-71

86) Third international study of infarct survival collaborative group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;**339**:753-70

87) The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:673–682.

88) INJECT Investigators. A randomised double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in patients with acute myocardial infarction (INJECT): a trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; **346**: 329-36

89) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;**2**:349–360

90) COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 2005;**366**:1607–1621

91) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1179–1189

92) Topol EJ for The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic

therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1905–1914

93) The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;**358**:605–613

94) de Bono D, Simoons ML, Tijssen J, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;**67**:122–128

95) Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;**93**:870–878

96) Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005;**20**:3855-3867

97) Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;**108**:135–142

98) Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006;**354**:1477-1488

- 99) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction : the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;**295**:1519-30
- 100) White H, The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:1855–1863
- 101) 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**:13-20
- 102) Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:1949–1956
- 103) Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**346**:957–966
- 104) Nortmann AJ, Hengtler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;**116**:253-262
- 105) Anderson HR, Nielson TT, Rasmussen K, et al. For the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;**349**:733-742
- 106) Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results

of the randomized national multicenter trial. PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;**24**:94-104

107) Grines CL, Westerhausen DR, Griness LL, et al. For the Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1713-1719

108) 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

109) Piccolo R, Cassese S, Galasso G, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2011;**217**:149–157

110) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;**367**:579–588

111) 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: Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:287-96

112) 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**:2758–2768

113) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–2015

- 114) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045–1057
- 115) Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**373**:723–731
- 116) Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;**122**:2131–2141
- 117) Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;**110**:1202–1208
- 118) Beinart SC, Kolm P, Veledar E, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:761–769
- 119) Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;**376**:1233–1243
- 120) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;**295**:1519–1530

- 121) Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;**344**:e553
- 122) Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA, et al. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated INtervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:203–212
- 123) Navarese EP, De Luca G, Castriota F, et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;**9**:1902–1915
- 124) Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011; **378**:693–703
- 125) De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;**30**:2705–2713
- 126) Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**358**:2205–2217
- 127) ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2446–2455

- 128) Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;**119**:1933–1940
- 129) Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**374**:1149–1159
- 130) Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;**358**:557–567
- 131) Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;**30**:2193–2203
- 132) Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, et al. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J* 2010;**160**:1042–1048
- 133) A trial of routine aspiration thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) vs. PCI alone in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary PCI (TOTAL). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149044.
- 134) Moller JE, Egstrup K, Kober L, et al. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003;**145**:147-53

- 135) Verma A, Pfeffer MA, Skali H, et al. Incremental value of echocardiographic assessment beyond clinical evaluation for prediction of death and development of heart failure after high-risk myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011;161:1156-62
- 136) Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:419–25
- 137) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67
- 138) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42
- 139) Lancellotti P, Hoffer EP, Piérard LA. Detection and clinical usefulness of a biphasic response during exercise echocardiography early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1142–1147
- 140) Piérard LA, Albert A, Chapelle JP, et al. Relative prognostic value of clinical, biochemical, echocardiographic and haemodynamic variables in predicting in-hospital and one-year cardiac mortality after acute myocardial. *Eur Heart J* 1989;10:24–31
- 141) Chan J, Hanekom L, Wong C, et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026–33

- 142) Zhang Y, Chan AK, Yu CM, et al. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction: a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:864–71
- 143) Becker M, Hoffmann R, Kühl HP, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;**27**:2560–6
- 144) Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009;**5**:133–148
- 145) Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; **23**:351–369
- 146) Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, et al. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; **22**:299–305
- 147) Sirbu C, Herbots L, D’Hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr* 2006; **7**:199–208
- 148) Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;**5**:27
- 149) Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle Tracking Echocardiography. A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med* 2011;**30**:71–83

- 150) Brown J, Jenkins C, Marwick T. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 2009;**157**:102e1–102e5
- 151) Choi JO, Shin DH, Cho SW, et al. Effect of preload on left ventricular longitudinal strain by 2D speckle tracking. *Echocardiography* 2008; **25**:873–879
- 152) Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; **49**:207–214
- 153) Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008; **29**:1283–1289
- 154) Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; **21**:907–911
- 155) Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**:926–932
- 156) Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; **104**:1398–1401
- 157) Poulsen SH, Sogaard P, Nielsen-Kudsk JE, et al. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;**20**:877-84

- 158) Cramariuc D, Gerds E, Davidsen ES, et al. Myocardial deformation in aortic valve stenosis-relation to left ventricular geometry. *Heart* 2010;**96**:106-12
- 159) Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:414-19
- 160) Kim MS, Kim YJ, Kim HK, et al. Evaluation of left ventricular short and long-axis function in severe mitral regurgitation using 2-dimensional strain echocardiography. *Am Heart J* 2009;**157**:345-51
- 161) Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, et al. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:1331-6
- 162) Becker M, Kramann R, Dohmen G, et al. Impact of left ventricular loading conditions on myocardial deformation parameters: analysis of early and late changes of myocardial deformation parameters after aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; **20**:681–689
- 163) Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, et al. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; **21**:1309–1317
- 164) Liu YW, Tsai WC, Su CT, et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009; **15**:782–789
- 165) Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, et al. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; **21**:1129–1137

- 166) Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2007;**116**:2580–2586
- 167) Cho GY, Marwick TH, Kim HS, et al. Global 2- dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:618–624
- 168) Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; **2**:356–364
- 169) Mele D, Toselli T, Dal Monte A, Guardigli G, Ceconi C, Ferrari R. Beyond dyssynchrony: what are the factors determining the response to cardiac resynchronization therapy [in Italian] *G Ital Cardiol (Rome)* 2008;**9**:320–337
- 170) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; **117**:2608–2616.
- 171) Conca C, Faletra FF, Miyazaki C, et al. Echocardiographic parameters of mechanical synchrony in healthy individuals. *Am J Cardiol* 2009;**103**:136–142
- 172) Shi H, Shu X, Wang F, et al. Longitudinal two-dimensional strain rate imaging: a potential approach to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; **25**:677–687
- 173) Tanaka H, Hara H, Saba S, Gorcsan J III. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy by speckle tracking echocardiography using different software approaches. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; **22**:677–684
- 174) Tops LF, Delgado V, Bax JJ. The role of speckle tracking strain imaging in cardiac pacing. *Echocardiography* 2009; **26**:315–323
- 175) Nesser HG, Winter S. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography* 2009; **24**:324–336

- 176) Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, et al. Real-time evaluation of longitudinal peak systolic strain (speckle tracking measurement) in left and right ventricles of athletes. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7:17
- 177) Stefani L, De Luca A, Maffulli N et al. Speckle tracking for left ventricle performance in young athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**:527–531
- 178) Nottin S, Doucende G, Schuster I, et al. Alteration in left ventricular strains and torsional mechanics after ultralong duration exercise in athletes. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; **2**:323–330
- 179) Richand V, Lafitte S, Reant P, et al. An ultrasound speckle tracking (twodimensional strain) analysis of myocardial deformation in Professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; **100**:128–132
- 180) Friedberg MK, Slorach C. Relation between left ventricular regional radial function and radial wall motion abnormalities using two-dimensional speckle tracking in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; **102**:335–339
- 181) Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; **1**:29–38
- 182) van Dalen BM, Caliskan K, Soliman OI, et al. Left ventricular solid body rotation in non-compaction cardiomyopathy: a potential new objective and quantitative functional diagnostic criterion? *Eur J Heart Fail* 2008; **10**:1088–1093
- 183) Baccouche H, Maunz M, Beck T, et al. Echocardiographic assessment and monitoring of the clinical course in a patient with Tako-Tsubo cardiomyopathy by a novel 3D-speckle-tracking-strain analysis. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**:729–731

- 184) Choi JO, Cho SW, Song YB, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:695–701
- 185) Sjoli B, Orn S, Grenne B, et al. Diagnostic capability and reproducibility of strain by Doppler and by speckle tracking in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**:24–33
- 186) Bertini M, Mollema SA, Delgado V, et al. Impact of time to reperfusion after acute myocardial infarction on myocardial damage assessed by left ventricular longitudinal strain. *Am J Cardiol* 2009; **104**:480–485
- 187) Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, et al. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**:1473–1481
- 188) Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, et al. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2009; **104**:312–317
- 189) Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:443–49
- 190) Voigt JU, Nixdorff U, Bogdan R, et al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2004; **25**:1517–1525
- 191) Park YH, Kang SJ, Song JK, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; **21**:262–267

- 192) Hung CL, Verma A, Uno H, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1812–22
- 193) Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;**140**:727–50
- 194) Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;**31**:1640–7
- 195) Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* 2008;**29**:2014–2023
- 196) White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;**76**:44–51
- 197) SA Mollema, G Nucifora, JJ Bax. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart* 2009;**95**:1732–1745
- 198) Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;**66**:17–22
- 199) Wang M, Yip G, Yu CM et al. Independent and Incremental Prognostic Value of Early Mitral Annulus Velocity in Patients With Impaired Left Ventricular Systolic Function. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:272–7
- 200) Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by e/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:360–7
- 201) Bochenek T, Wita K, Tabor Z et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-

elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;**24**(12):1342-8

”

