

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Cihangir KAYMAZ

BİR GLİKOPROTEİN IIB/IIIA İNHİBİTÖRÜ
OLAN TİROFİBANIN PRİMER PERKÜTAN
KORONER GİRİŞİM UYGULANAN ST
ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ
HASTALARDA ANJİOGRAFİK ÖLÇÜMLER, ST
SEGMENT REZOLÜSYONU VE HASTANE İÇİ
KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurşen KELEŞ

İSTANBUL
2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	8
SUMMARY	9
GENEL BİLGİLER	11
ATEROSKLEROZ	11
Giriş	11
Ateroskleroz Epidemiyolojisi	11
Ateroskleroz Sürecinin Başlatılması	11
Hücre dışı Lipit Birikimi	11
Lökositlerin Bir Araya Toplanması	12
Lezyon Oluşumunun Odaksallığı	14
Hücre içi Lipit Birikimi: Köpük Hücre Oluşumu	15
Ateromun gelişmesi Doğmalık ve Adaptif immünite: Aterogenezde Enflamasyon Mekanizmaları	16
Düz Kas Göçü ve Proliferasyonu	18
Aterogenez Sırasında Düz Kas Hücresi Ölümü	19
Plaklardaki Anjiyogenez	20
Plakta Mineralizasyon	22
Aterosklerozun Komplikasyonları	22
Arter Stenozları ve Klinik Anlamları	22
Tromboz ve Aterom Komplikasyonu	23
Plak Ruptürü ve Trombozu	25
Yüzeyel Plak Erozyonuna Bağlı Tromboz	27
Aterogenezde Plak Kırılganlığı ve Enflamasyonun Yaygın ve Sistemik Doğası	28
ST ELEVASYONLU MİYOKARDİYAL İNFARKTÜSÜNÜN PATOLOJİSİ, PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	29
Tanım	29
Patoloji	31
Plak	32
Plak Bileşimi	33

Plak Çatlaması Ve Yırtılması	34
Akut Koroner Sendromlar	34
Koroner Anatomi Ve İnfarktüs Lokalizasyonu	35
Klinik Özellikler	37
Predispozan Faktörler	37
Sirkadiyen Periyodisite	37
Hikaye	38
Prodromal Semptomlar	38
Ağrının Doğası	38
Diğer Semptomlar	39
Sessiz İskemi ve Atipik Prezantasyonlar	39
Fizik Muayene	40
Genel Görünüm	40
Kalp Hızı	40
Kan Basıncı	41
Ateş ve Solunum	41
Juguler Venöz Basınç	42
Karotis Nabızı	42
Göğüs	43
Kardiyak Muayene	43
Palpasyon	43
Oskültasyon	43
Laboratuvar Bulguları	45
Kardiyak Hasarın Serum Belirteçleri	45
Kreatin Kinaz	46
Kreatin Kinaz İzoenzimleri	46
Kreatin Kinaz İzofomları	47
Miyogloblin	48
Kardiyak Spesifik Troponinler	48
Sınır Değerler	49
Troponine Karşı CK-MB	49
Elektrokardiyografi	52
Q-Dalgalı ve Q-Dalgasız İnfarktüs	54
Uzaktaki İskemi	54

Sağ Ventrikül İnfarktüsü	54
Görüntüleme	55
Röntgenografi	55
Ekokardiyografi	55
İki Boyutlu Ekokardiyografi	55
Doppler Ekokardiyografi	55
Diğer Görüntüleme Modaliteleri	56
Bilgisayarlı Tomografi	56
Manyetik Rezonans Görüntüleme	57
Nükleer Görüntüleme	57
 ST-ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE TEDAVİ	 57
Acil Yardım Departmanında Tedavi	57
Genel Tedavi Değerlendirmesi	61
Aspirin	61
Kardiyak Ağrının Kontrolü	61
Aneljezikler	61
Nitratlar	62
Beta-Adrenoseptör Blokerler	63
Oksijen	63
 İnfarkt Alanının Sınırlandırılması	 64
Damar Tıkanıklığının Dinamik Doğası	64
 Reperfüzyon Tedavisi	 65
Genel Kavramlar	65
Miyokardiyal Reperfüzyonun Patofizyolojisi	66
Koroner Fibrinoliz	67
İntrakoroner Tromboliz	67
İntravenöz Fibrinoliz	68
TIMI Frame Sayısı	69
Miyokardiyal Perfüzyon	72
Fibrinolitik Tedavinin Ölüm Üzerinde Etkisi	74
Fibrinolitik İlaçların Karşılaştırılması	76

Reteplaz	77
Tenekteplaz	78
Diğer Fibrinolitik İlaçlar	79
Fibrinolitik Tedavinin Komplikasyonları	79
Kateter Bazlı Reperfüzyon Stratejileri	80
Cerrahi Reperfüzyon	80
Reperfüzyon Stratejisinin Seçimi	81
Antitrombin ve Antiplatelet Tedavisi	86
Ölüm Üzerine Etkisi	87
Diğer Etkileri	87
Yeni Antitrombotik İlaçlar	88
Hirudin ve Bivalirudin	88
Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin	89
Faktör X a Antagonistleri	90
Antiplatelet Tedavisi	90
Farmakolojik Reperfüzyon Kombinasyonları	92
Glikoprotein IIb/IIIa İnhibisyonu	93
Revaskülarizasyon Öncesinde Glikoprotein IIb/IIIa Kullanımı Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri Ve Perkütan Koroner Girişim	97
GP IIb/IIIa İnhibitörleri ve Koroner Arter Bypass Greft Uygulaması	101
Yardımcı tedavi	102
Akut Miyokard infarktüsü Tedavisinde Primer Perkütan Koroner Girişim	102
Primer Anjiyoplasti ile Trombolizi Karşılaştıran Randomize Çalışmalar	102
Primer Anjiyoplasti (Perkütan Koroner Girişim) Stratejisinin Avantajları	104
Akımın Daha İyi Düzeltilmesi	104
Miyokard İnfarktüsünü Hazırlayan Patobiyolojinin Tedavisi	107
Anatomik Tanım ve Risk Sınıflaması	108
Komplikasyonlarda Azalma	108

Zorlu Hasta Grupları	109
Kardiyojenik Şok	109
Modern Kateter Temelli Reperfüzyon Teknikleri	109
Primer Stent implantasyonu	109
Tromboliz İle Anjiyoplastiyi Reperfüzyon Tedavisi Olarak Kombine Etmek	110
Kurtarıcı Anjiyoplasti	110
Kolaylaştırılmış Anjiyoplasti	111
GİRİŞ VE AMAÇ	112
MATERYAL VE METOD	113
Çalışma Grubu Seçimi	113
Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişimlerin Uygulanması	114
Elektrokardiyografik İnceleme	115
Çalışmanın Sonlanım Noktaları	115
İstatistiksel Analiz	115
BULGULAR	116
Hastaların Klinik ve Demografik Verileri	116
Tirofiban Alt Gruplarında Anjiyografik Parametrelerin Karşılaştırılması	118
Tirofiban Alt Gruplarında Primer PKG Sonrasında İnfarkt İle İlişkili Arterlerdeki TIMI Akım Derecelerinin Karşılaştırılması	118
Tirofiban Alt Gruplarında Primer PKG Sonrasında İnfarkt İle İlişkili Arterlerdeki Düzeltilmiş TIMI Frame Sayımlarının Karşılaştırılması	120
Tirofiban Alt Gruplarında Elektrokardiyografik Parametrelerin Karşılaştırılması	121
Tirofiban Alt Gruplarında ST Segment Rezolüsyonunun Karşılaştırılması	121

Tirofiban Alt gruplarında Hastane içi Klinik Sonlanım Noktalarının	
Karşılaştırılması	122
Tirofiban Alt Gruplarında Hastane-İçi Ani Kardiyak Ölüm Oranlarının	
Karşılaştırılması	122
Tirofiban Alt Gruplarında Hastane-İçi Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması	123
Güvenlik Sonlanım Noktası	124
Hastane İçi Ani Kardiyak Ölümün Ön Görülmesinde Lojistik Regresyon Analizi	126
Hastane İçi Mortalitenin Ön Görülmesinde Lojistik Regresyon Analizi	127
TARTIŞMA	128
Çalışmanın Kısıtlılıkları	134
SONUÇLAR	134
KAYNAKLAR	135

ÖZET

Tirofibanın primer perkütan koroner girişim öncesi, girişim sırasında veya girişim sonrasında infüzyonunun anjiyografik ölçümler, ST segment resolüsyonu ve hastane içi klinik sonuçlar üzerine etkileri

Biz tirofibanın (TİR) ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) hastalarda primer perkütan koroner girişim (PKG) sonrası anjiyografik parametreler, ST segment resolüsyonu (STR) ve hastane- içi klinik olaylar üzerine olan etkilerini araştırdık.

Çalışma grubu primer PKG uygulanan 1242 hastadan meydana geldi.(K: 214 E: 1028, 54.7 ± 10.9 yaş) Çalışma popülasyonu tirofiban (TİR) medikasyonu referans alınarak dört alt gruba ayrıldı. 248 hastada TİR kullanılmadı [TİR(-)]. 720 hastada PKG öncesi (pre-TİR), 50 hastada PKG sırasında (peri-TİR) ve 224 hastada PKG sonrasında (post-TİR) TİR infüzyonuna başlandı. TİR ın ortalama bolus ve infüzyon dozları sırasıyla $10 \mu\text{g/kg}$ ve $0.15 \mu\text{g/kg/dk}$ idi.Ortalama TİR infüzyon süresi 22.4 ± 6.8 saat idi.Tüm hastalara PKG öncesi klopidoğrel ve aspirin verildi. PKG sonunda anjiyografik ölçümlerin analizi, STR ve hastane içi klinik olaylar dört alt grupta ayrı olarak incelendi.

Klinik sonuçlanma noktaları, hastane içi mortalite (HİM) ve hastane içi ani kardiyak ölüm olarak tanımlandı.

PKG sonrasında TİR(-) alt grubundaki toplam 248 hastanın %56,5 inde, post-TİR alt grubundaki 224 hastanın %42,4 ünde, pre-TİR alt grubundaki 720 hastanın %99,4 ünde ve peri-TİR alt grubundaki 50 hastanın % 94 ünde TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) III akım izlendi ($p<0.001$). Pre-TİR alt grubu (21 ± 5.1); TİR (-) ($39,6 \pm 23,7$), post-TİR ($52,7 \pm 29,2$) ve peri-TİR ($29,3 \pm 17,9$) alt gruplarından daha düşük düzeltilmiş TIMI frame sayımına (DTFS) sahipti ($p<0,001$). Tirofiban kullanımı STR de artış ile ilişkili bulundu.TİR verilmeyen hastalarda $\text{STR} \geq \%75$ (STR75) oranı post-TİR, pre-TİR ve peri-TİR alt gruplarındaki hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak gözlemlendi ($\%30.4$ e karşın $\%38,8$, $\%78,1$ ve $\%55,1$, $p<0.001$). TİR kullanılan alt gruplar arasında ise en yüksek STR75 oranı pre-TİR alt grubundaki hastalarda izlendi. ($\%78,1$ e karşın $\%55,1$, $\%38,8$, $p<0,001$)

Hastane içi ani kardiyak ölüm , pre-TİR($\%3,2$) alt grubundaki hastalar arasında TİR (-) ($\%5.2$) ,peri-TİR ($\%8$) ve post-TİR ($\%8$) alt gruplarındaki hastalardan daha az sıklıkta gözlemlendi ($p=0,014$).

Pre-TİR alt grubundaki hastalar (%1) peri- TİR(%4) ,post -TİR(%2.7) ve TİR (-) (%2) alt gruplarındaki hastalara göre daha düşük HİM oranına sahipti. Ancak tirofiban alt grupları arasında HİM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,137$).

Major kanama insidansında, dört alt grup arasında anlamlı fark yoktu.($p=NS$)

Sonuçlar: TİR in pre veya peri PKG infüzyonu ,daha iyi anjiyografik ölçümler ve daha yüksek STR ile ilişkili gözükmemektedir. Aynı zamanda pre-TİR infüzyonu diğer alt gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük hastane içi ani kardiyak ölüm oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Ancak tirofiban kullanımının hastane içi mortalite üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

SUMMARY

The Effects of pre, peri or postprocedural infusion of tirofiban on angiographic measures, ST segment resolution, and in-hospital clinical outcome after primary PCI.

We investigated the effect of the tirofiban (TIR) on angiographic variables, ST segment resolution (STR) and in-hospital clinical outcome after PCI performed in STEMI.

The study group comprised 1242 pts (F: 214 M: 1028, 54.7 ± 10.9 age) who underwent primary PCI. The study population was divided into four subgroups in reference to TIR medication. Tirofiban was not used in 248 pts [TIR(-)], and was started before PCI (pre-TIR), during PCI (peri-TIR) and after PCI (post-TIR) in 720, 50 and 224 pts, respectively. Mean bolus and infusion dosage of TIR were $10 \mu\text{g/kg}$ and $0.15 \mu\text{g/kg/min}$, respectively. Duration of TIR infusion was 22.4 ± 6.8 hrs. Clopidogrel and aspirin were used in all pts. In the analysis of final angiographic measures, STR and in-hospital outcome were assessed in reference to four subsets of TIR. The clinical end-points were defined as in-hospital mortality (IHM) and sudden cardiac death (SCD) during hospitalization. Frequency of TIMI 3 flow after PCI were as follows; 56,5 % of 248 pts in TIR(-) subset, 42,4% of 224 pts , 99.4% of 720 pts in pre-TIR, 94% of 50 pts in peri-TIR subsets ($p<0.001$). Pre-TIR subgroup had a lower TIMI frame count (TFC) (21 ± 5.1) than TIR(-) ($39,6 \pm 23,7$) , post-TIR ($52,7 \pm 29,2$) and peri-TIR ($29,3 \pm 17,9$) subgroups ($p<0,001$). Tirofiban use related to a stepwise increase in STR. Patients without TIR had a lower rate of STR >75 % (STR₇₅) in comparison to pts of post-TIR, pre and peri-TIR protocols (%30.4 vs %38,8, %78,1 and %55,1, $p<0.001$). Moreover, pre-TIR subgroup had a higher rate of STR₇₅ compared with peri and post-TIR subgroups ($p<0.001$). SCD during hospitalization occurred less frequently

among patients in the pre-TIR (3,2%) than TIR(-) (5.2%) , peri-TIR(8 %) and post TIR (8%) subgroups ($p=0.014$). Pre-TIR subset had a lower rate of IHM (1 %) than TIR(-) (2 %), peri-TIR (4 %), and post-TIR (2.7 %) subsets, but the difference among the TIR subgroups was not significant. ($p=0,137$). Incidence of major hemorrhage was comparable among four subgroups ($p = \text{NS}$).

Conclusions: Pre or peri-PCI infusion of TR seem to be associated with a better angiographic measures, a higher STR, and pre-TIR subset also seems to be related to lower rates of SCD compared with peri-TIR, TIR(-) or post-PCI TIR protocols. However; tirofiban using did not effect on IHM.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Giriş

Ateroskleroz; büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını tutan, başlangıç lezyonu endotel disfonksiyonu olan, esas olarak lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşan, makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonun olduğu fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır(1).

Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Ateroskleroz, insanlarda dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenidir. 2020 yılında kalp damar hastalıklarından ölüm hızının enfeksiyöz nedenlere bağlı ölüm hızını yakalayacağı öngörülmektedir. Gelişmiş ülkelerin bir problemi olduğu kabul edilmesine rağmen, bu tablo günümüzde değişmiştir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibarıyla ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (2).

Ateroskleroz Sürecinin Başlatılması

Hücre dışı Lipit Birikimi

İnsanlarda aterogeneze ilk adımlar büyük ölçüde kavramsaldir. Ancak genç insanlardan elde edilen gözlemlerin hayvanlarda deneysel aterogeneze çalışmalarının sonuçlarıyla birleştirilmesi bu açıdan ipuçları sağlamaktadır. Aterogenetik bir diyetle başlamayla özellikle kolesterol, doymuş yağ, küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birirmektedir (Şekil-1). Bu lipoprotein partikülleri arter intimasının proteoglikanlarına bağlanmakta ve topaklar halinde birikme eğilimi göstermektedir (3). İşaretlenmiş lipoprotein partiküllerinin ayrıntılı kinetik çalışmaları uzamış kalış süresi tavşanlarda erkenden lezyon oluşum odaklarını belirlemektedir. İntimada lipoprotein partiküllerinin proteoglikana bağlanması bu partikülleri yakalayıp tutarak kalış sürelerinin uzamasına neden olurlar.

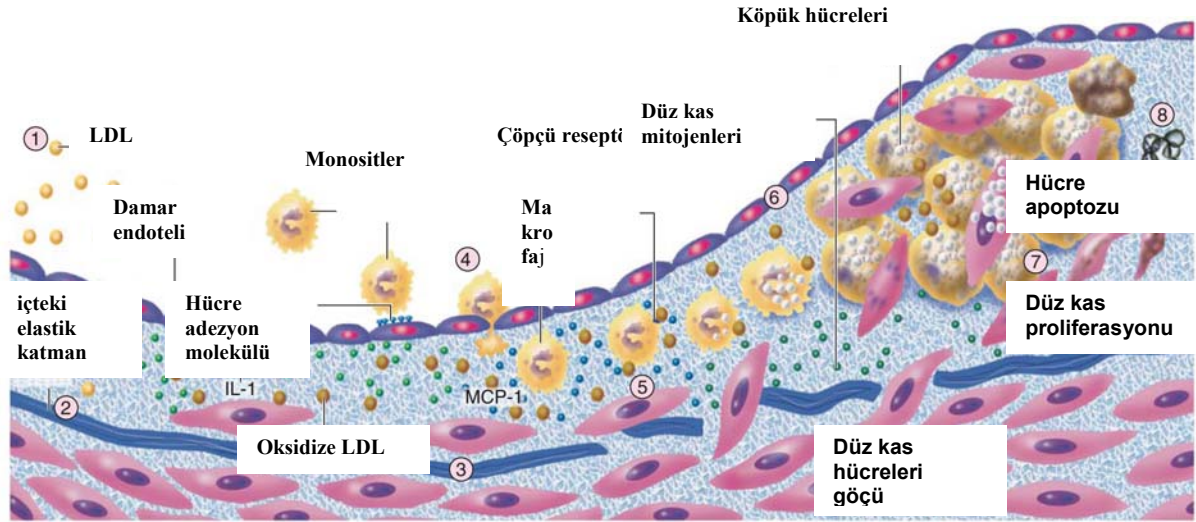
Proteoglikana bağlanan lipoprotein partikülleri. oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğilimi artırmış olup birçok araştırmacı erken aterosklerozun önemli bir ögesi olduğunu düşünmektedir (Şekil -1) (4).

Başka çalışmalar tek katmanlı endotelin predispozisyon gösteren bölgelerinin geçirgenliğinin düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) arttığını düşündürmektedir. Yeni oluşmakta olan ateromda oksidatif strese katkısız faktörler damar hücrelerinin eksprese ettiği NADH/NADPH oksidazlar, infiltratif lökositlerin eksprese ettiği lipoksijenazlar veya miyeloperoksidaz enzimlerini içerebilmektedir (5-8).

Lökositlerin Bir Araya Toplanması

Lezyonun oluşum sürecinin erken evresinde aterogenezin diğer kriterleri lökositlerin toplanması ve birikimidir (Şekil-1) (9). Normal endotel hücresi genellikle lökositlerle adezyona direnç gösterir. iltihaplı dokularda bile lökositlerin bir araya toplanması ve gidiş gelişleri arterler değil aksine postkapiller venüller içinde gerçekleşmektedir. Ancak hiperkolesterolemi başladıktan hemen sonra lökositler endotele yapışır. Lökositler intima içine girmek için endotel hücre bileşkeleri arasındaki diapedes oluşur. intimada lipitler birikir ve köpük hücrelerine dönüşmektedir (Şekil-1). Monositler ilaveten T lenfositler ise erken dönemde insan ve hayvan aterosklerotik lezyonlarda birikme eğilimi göstermektedir. Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T hücrelerinin endotele adezyonunun düzenlemektedir. iki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır. immünoglobülin üst ailesi üyeleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi oluşumlardan ibarettir. Özellikle yeni oluşan aterom, monositler ve T hücrelerinde biriken Iq sınıfları tarafından eksprese edilen bir integrinle (çok geç dönem antijen-4 [VLA-4]). Ayrıca tavşanlar ve farelerdeki çalışmalar çok erken oluşan ateromatöz lezyonları örten endotel hücreler üstündeki VCAM-1 ekspresyonunu göstermiştir. Lökosit adezyon moleküllerinin immünoglobülin üst ailesinin diğer bir üyesi de hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) 'dir. Bu molekül hem bağladığı molekül tiplerinde daha çok bulunur. Dolaşımın birçok bölgesinde endotel hücreleri tarafından yaygın biçimde eksprese edilmektedir. Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E selektin (E endotel için) endotelin eksprese ettiği bu özel aile üyesi erken dönem aterogenezle belki de çok az ilgisi vardır. E-selektin tercihen polimorfonükleer lökositleri bir araya toplamaktadır. Bu hücre tipi nadiren (veya hiçbir zaman) erken dönem ateromlarda saptanmaktadır. Ancak bu hücre akut enflamasyon ve

bakteriyel patojenlere karşı konak savunmasında önemli bir protagonisttir (10). Ayrıca ateromu örten endotel hücreler bu adezyon molekülünü yüksek düzeylerde eksprese ederler. Bu ailenin diğer üyeleri (P-selektinler dahil olmak üzere P = trombosit, başka bir deyişle bu adezyon molekülünün kökeni) bu adezyon molekülünü eksprese ettiklerinden ateromda lökositlerin bir araya toplanmasında daha büyük bir rol oynayabilmektedir. Selektinler endotel üzerinde lökositlerin sıçrayan veya yuvarlanma şeklindeki hareketini teşvik etme eğilimi göstermektedir. immünoglobülin üst ailesine ait olan adezyon molekülleri daha sıkı adeziv etkileşimleri ve lökositlerin hareketsizleşmesini teşvik etme eğilimindedir. Genetik olarak değişikliğe uğratılmış farelerde yapılan çalışmalar deneysel aterosklerozda VCAM-1 ve P-selektinin (hem trombositler hem de endotelden türeyen P-selektin) rol oynadıklarını kanıtlamıştır (9). Bir kez endotel yüzeyine yapıştıktan sonra endotel hücreleri içine nüfuz etmek ve arter duvarı içine girmek için lökositlerin bir sinyal almaları gerekmektedir (Şekil-1). Güncel yönlendirilmiş lökosit göçü kavramı kemokinler veya kemoatraktan moleküller olarak bilinen protein moleküllerinin aktivitelerini ilgilendirmektedir. İki kemokin grubu erken aterom için karakteristik mononükleer hücreleri bir araya toplamada özel ilgi çekmektedir. Oksidize olmuş lipoprotein ve diğer uyarılara cevaben monositleri çeken protein-1 (MCP-1) olarak bilinen bir molekül üretilir. Endotel ve düz kas dahil olmak üzere normal arterlere özgü hücreler, birçok hücre tipi gibi enflamatuar araçlar tarafından uyarıldığında bu kemokini üretebilirler. MCP-1 monositlerin seçicilikle yönlendirilmiş göçünü veya kemotaksisini desteklemektedir. Genetik olarak modifiye edilmiş MCP-1 veya reseptörü CCR-2'den yoksun farelerle yapılan çalışmalar ateroskleroza eğilimli hiperlipidemik genetik arka planda aterom oluşumu gecikmiş ve zayıflamıştır. İnsan ateroskleroz lezyonlarda, etkilenmemiş damarlara göre MCP-1 düzeyleri daha fazla artmıştır. Bu nedenle birkaç kemokinin in vivo aterogeneze sırasında monositlerin bir araya toplanmasına katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır (11). Lökositler üzerindeki CXCR2'e bağlanan bir kemokin olan interlökin-8 de deneysel ateroskleroz oluşumunda rol oynamaktadır. Başka bir özgün hücre yüzeyine bağlanan kemokin olan fraktalkinin de aterogeneze katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır (12). Başka bir kemoatraktan sitokin grubu da plaklar içinde lenfosit birikim sürecini hızlandırabilmektedir. Aterom lenfositine selektif üç kemokini (IP-10, I-TAC ve MIG) eksprese etmektedir. Ateromatöz plaklarda var olduğu bilinen bir sitokin olan gama interferon bu T-hücre kemoatraktanları ailesini kodlayan genleri tetiklemektedir (13).



Şekil 1. Aterosklerotik Plak Evriminin Şeması (Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7. Baskı: D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald, s. 925.)

Lezyon Oluşumunun Odaksallığı

Aterosklerozun uzamsal heterojenitesini mekanistik açıdan açıklamak zordur. Lipoproteinler gibi kanla taşınan risk faktörlerinin eşdeğer konsantrasyonları vasküler yapılar boyunca endotelle temasa gelir. Solukla alınan sigara dumanının arterler üzerine global değil lokal etkiye bağlı hasarını önceden belirleyebilmek zordur. Ancak morfoloji, lipid birikimi ve adezyon molekül ekspresyonu çalışmalarıyla ortaya konduğu gibi ateromlar daha çok odaklar şeklinde oluşmaktadır. Bazı yazarlar çok odaklı aterogenez varsayımını ortaya atmakta ateromun arter duvarında iyi huylu bir leiomyom olarak ortaya çıktığını farz etmektedir. Tek tek ateromlarda glikoz -6-fosfat dehidrogenaz izoformları gibi çeşitli molekül belirteçlerinin monotipi aterosklerozda bu “monoklonal varsayımı” desteklemektedir. Ancak, kan akımlarının ayrıldığı dallanma veya çatallanma noktalarından sonra arterlerin proksimal bölümlerinde lezyonların oluşma eğilimi erken lezyon gelişmesinin hidrodinamik bir tabanı olduğunu düşündürmektedir. Çok dallı olmayan arterler (örn: internal meme arterleri veya radyal arterler) ateroskleroz geliştirme eğilimi göstermemektedir. İki konsept lokal akım düzensizliklerinin belli odakları lezyonlara eğilimli hale getirdiğini anlamamıza yardımcı olabilmektedir. Lokal olarak akım düzensizlikleri erken aterogenezin aşamalarını teşvik eden değişiklikleri tetikleyebilmektedir. Alternatif olarak erken lezyonlar geliştirme eğiliminde olmayan bölgelerde genellikle yaygın olarak görülen laminar akım antiaterojenik homeostatik mekanizmaları aterosklerozu koruyucu fonksiyonlar) ortaya çıkartabilmektedir (14). Endotel hücresi tercih edilen alanlarda normal ve düzensiz akımın (genellikle makaslama geriliminin azalmasına yol açan) laminar makaslama gücüne maruz kalmaktadır. In vitro veriler laminar

makaslama gerim stresini ateroskleroza karşı koruyabilen süperoksit dismutaz veya nitrik oksit sentetaz gibi enzimler genlerin ekspresyonunu hızlandırabildiğini göstermektedir. Süperoksit dismutaz reaktif ve hasarlı dokudan çıkan süperoksit anyonunu katabolize ederek oksidatif stresini azaltabilmektedir. Endotelyal nitrik oksit sentetaz iyi bilinen endojen vazodilatatör olan nitrik oksidi (NO) oluşturmaktadır. Ancak vazodilatatör etkilerinden başka NO adezyon molekülü VCAM-1'in ekspresyonu gibi endotel fonksiyonlarının enflamatuvar aktivasyonuna direnebilir. Nitrik oksidin bu antienflamatuvar etkisini, transkripsiyonel düzenleyici nükleer faktör kappa B (NF κ B)'ye müdahale ederek gen ekspresyonu düzeyinde gösterdiği görülmektedir. Nitrik oksit gerçekten bu önemli transkripsiyon faktörünün bir hücre içi inhibitörü (IkBa) üretimini artırmaktadır. NF κ B sistemi genellikle enflamatuvar özellikle aterogeneze ilişkin yanıtlarda rol alan sayısız geni regüle etmektedir (15). Bu örnekler temel vasküler biyolojinin aterogenezin daha önce bilinmeyen ancak önemli yönlerine iç görü sağlamaktadır. Damar hücre fonksiyonlarının moleküler düzeyde düzenlenmesini ilgilendiren ilerki çalışmaların dolaşımın belli düzeylerinde lezyon oluşum mekanizmasını açıklığa kavuşturması gerekir. Benzer şekilde damar gelişim biyolojisine ilişkin çalışmalar arterlerin farklı oran ve tarzda ateroskleroz geliştirme eğiliminin anlaşılmasına yardımcı olabilmektedir. Farklı bölgelerdeki düz kas hücrelerinin embriyolojik kökenleri değişmektedir (16,17). Örneğin, üst beden arterleri nörektodermden düz kas hücrelerini toplayabilir. Buna karşın alt beden düz kas hücreleri esasen mezodermden çıkarlar. Koroner arter düz kas hücreleri pro-epikarttan çıkmaktadır. Yaralanma veya transplantasyon sonrası arterler kemik iliğinden türeyen düz kas hücreleriyle dolabilmektedir (18). Düz kas hücrelerin kökenlerindeki bu farklılıkların insandaki ateroskleroza ve zamanla ve değişik yerlere ateromların yayılmasını nasıl etkileyebildiği tuzaklarla dolu ancak spekülatif bir çalışma olacaktır.

Hücreiçi Lipit Birikimi: Köpük Hücre Oluşumu

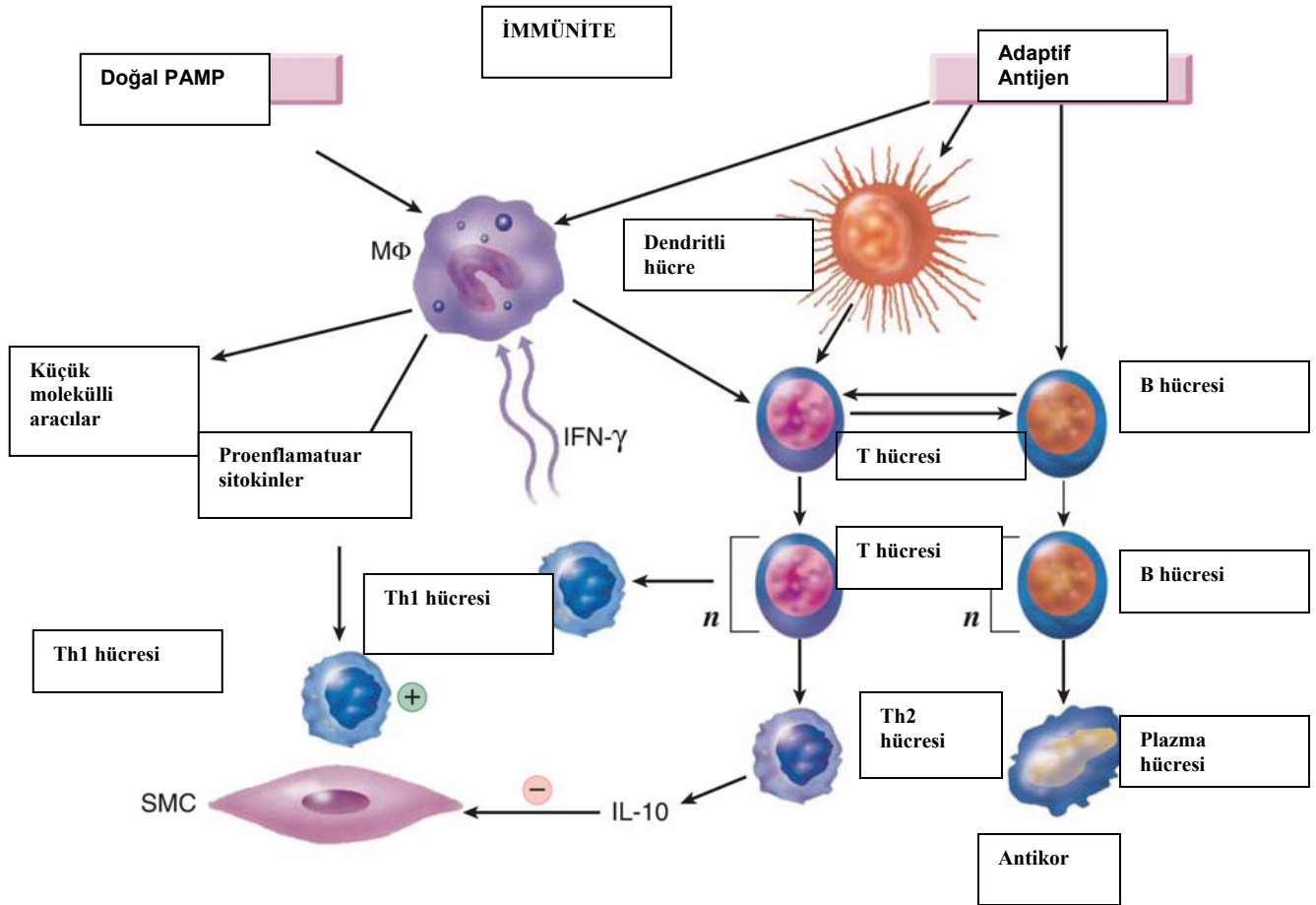
Daha önce arter intimasında toplanan monositler burada lipidi inhibe edebilir ve bir köpük hücresi, lipit yüklü bir köpük hücreye dönüşebilmektedir (Şekil 1). Bu hücrelerin çoğu LDL'ye ilişkin klasik hücre yüzeyi reseptörünü eksprese edebilmektedir. Ancak bu reseptör köpük hücre birikimini düzenlememektedir. Fonksiyonel LDL reseptörlerinden yoksun hastalar (ailesel hiperkolesterolemi homozigotları) hâlâ köpük makrofajlarıyla dolu fibröz ksantomlara dönüşmektedir. LDL reseptörü esasen kolesterolle düzenlendiğinden köpük hücre oluşumuna aracılık etmemektedir. Hücre metabolik gereksinimleri için düşük

yoğunluklu lipoproteinden yeterince kolesterol alır almaz kırılğan bir transkripsiyonel kontrol mekanizması reseptörün ekspresyonunu bastırmaktadır. Klasik LDL reseptörü yerine, çöpçü reseptörler olarak bilinen çeşitli moleküllerin köpük hücre oluşumuna karakteristik aşırı lipit tutulumuna aracılık ettiği anlaşılmaktadır (19,20). Bu reseptörlerle en uzun süreli araştırma çöpçü reseptör A 'ya aittir. Bu yüzey molekülleri doğal lipoproteinlerden ziyade modifiye edilmiş lipoproteinleri bağlamakta, ve açıkça bu moleküllerin içselleşmesine katkıda bulunmaktadır. Fonksiyonel çöpçü reseptör-A'yı yok eden mutasyonlara sahip ateroskleroza eğilimli farelerde, fonksiyonel çöpçü reseptör-A moleküllerine göre yağlı lezyon oluşumu o kadar bol miktarda değildir. Modifiye edilmiş lipoproteine bağlanan ve köpük hücre oluşumuna katılabilen diğer reseptörler CD36 ve makrosiyalini içermektedir. Makrosiyalinin tercihan oksidize olmuş LDL formlarına bağlandığı gösterilmektedir. Makrofajlar intima içine yerleşir yerleşmez köpük hücreleri haline dönüşür. Sıklıkla çoğalırlar. Aterosklerotik plakta makrofaj hücre bölünmesini tetikleyen faktörlerin makrofaj koloni uyarıcı faktörünü içermesi olasıdır. İnsan ve deneysel ateromatöz lezyonlarda bu komitojen ve sağ kalım faktörü bulunmaktadır. Yine, fonksiyonel makrofaj kolonisi uyarıcı faktörden yoksun ateroskleroza eğilimli farelerde yağlı lezyonun gelişmesini geciktirmiştir. Diğer makrofaj mitojen veya komitojen adayları interlökin-3 ve granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörleri içermektedir (13). Yeni oluşan ateromun gelişmesinde bu noktaya kadar lezyon esasen lipitle şişmiş makrofajlardan oluşmaktadır. Fibrozis, trombozis ve kalsifikasyon gibi karmaşık özellikler yağlı çizgilenmeleri ve kompleks ateromun öncül lezyonunu tanımlamamaktadır. Birçok kanıt böyle yağlı çizgilenmelerin en azından bir ölçüde geri dönüşlü olabildiğini göstermektedir.

Ateromun gelişmesi Doğmalık ve Adaptif immünite: Aterogenezde Enflamasyon Mekanizmaları

Son on yılda temel ve klinik kanıtlar aterogenez sürecindeki enflamasyonun esaslı bir rol taşıdığını göstermektedir (21-25). Bu sürecin erken döneminde arter duvarında biriken makrofaj köpük hücreleri yalnızca aşırı miktarda lipidin rezervuarı olarak fonksiyon görür. Kanıtlanmış aterosklerotik lezyonda bu hücreler, sitokinler, kemokinler, çeşitli eikozanoitler, trombosit aktive edici faktör gibi lipitler gibi proenflamatuar araçların zengin bir kaynağını oluşturmaktadır. Bu fagositik hücreler de aterosklerotik plak varlığında süperoksit anyon gibi oksidan türlerini bol miktarda üretmektedir. Bu enflamatuar araçlar grubu plak içinde enflamasyonu teşvik etmekte ve böylece lezyonların ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Doğal immünite terimi antijenik uyarılmaya bağımlı olmayan enflamatuar yanıtın bu çoğalma

tipini tanımlamaktadır (Şekil 2). Doğal immüniteye ilaveten plağın progresyonunda antijene veya adaptif immünitinin önemli rolüne ilişkin giderek artan kanıtlarla desteklenmektedir (21,22). Mononükleer fagositozlara ilaveten aterosklerotik lezyon içindeki dendritik hücreler aterosklerotik lezyon içindeki önemli bir lökosit oluşturarak T hücrelerine antijenleri sunabilmektedir. Bu adaptif immün yanıtı uyaran aday antijenler arasında modifiye lipoproteinler, ısı şoklama proteinleri, beta-2 glikoprotein 1b ve enfeksiyon etkenleri sayılmaktadır. Antijen tanıtan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler veya endotel hücreleri) antijenin T hücrelerinin etkileşime girmesine olanak tanıyarak aktivasyonlarını tetiklemektedir. Daha sonra aktive edilmiş T hücreleri bol miktarda sitokin salgılayabilmektedir. Yardımcı T hücreleri (CD4'ü taşıyan) iki genel kategoriye ayrılmaktadır. T yardımcı alttip 1'i, gama interferon, lenfotoksin, CD40 ligandı ve tümör nekroz alfa faktörünü üretmektedir. Bu Th1 sitokinler paneli sonuçta damar duvarı hücrelerini aktive edebilmekte, plak biyolojisinde plağın destabilizasyonu ve hızlanmış trombojenisitesine yol açabilen değişiklikleri yönetebilmektedir. Diğer taraftan interleukin-10 gibi Th2 sitokinlerin üretimine eğilimli olan yardımcı T hücreleri aterogeneizde enflamasyon inhibitörleri görevini üstlenebilmektedir (26). Sitotoksik T hücreleri (CD8'i taşıyan) fas ligandını ve sitolizi ve düz kas, endotel hücreleri ve makrofajlar gibi hedef hücrelerini teşvik edebilen diğer sitotoksik faktörleri eksprese edilebilmektedir (27,28). Aterosklerotik lezyon içinde tüm bu hücre tiplerinin ölümü oluşabilir ve plağın progresyonuna ve komplikasyonlara katkıda bulunabilmektedir (Şekil 1). Aterosklerozda B hücreleri ve antikorların rolü hâlâ tam olarak araştırılmamıştır. Hümorale immünite koşullara bağımlı olarak aterogenezi koruyucu veya aterogenetik özelliklere sahip olabilir.



Şekil 2. Aterosklerozda Doğal ve Adaptif immüniyeti Gösteren Şema (21)

Düz Kas Göçü ve Proliferasyonu

Ateromu başlatan erken dönem olayları, birincil olarak endotel fonksiyonunda, lökositlerin bir araya toplanması ve birikimi, daha sonra ateromun daha karmaşık plaklara gelişmesi düz kas hücrelerini ilgilendirmektedir (Şekil 1). Normal arter mediasında düz kas hücreleri aterom gelişen arter intimasında hücrelerinden hatırı sayılır derecede farklıdır (29,30). Bazı düz kas hücreleri yaşamın erken döneminde arter intiması içine ulaşabilir, ilerlemiş ateromda biriken bazı düz kas hücreleri altta yatan mediadan intimaya göç eden hücrelerden kaynaklanmış olabilir. Düz kas hücrelerini kimyasal yolla çekenler arasında aktive edilmiş makrofajlardan salınan güçlü bir kemoatraktan olup insan aterosklerozunda aşırı miktarda eksprese edilen trombositin türeyen büyüme faktörü (PDGF) sayılır. Aterosklerotik intima içindeki düz kas hücreleri de hücre bölünmesiyle çoğalabilmektedir. İnsan aterosklerotik lezyonunda düz kas hücrelerinin bölünme hızı tahminen % 1'den düşüktür. Ancak ancak bu sinsi hücre çoğalmaları bile lezyonun onyıllar boyu gelişmesi sürecinde hatırı sayılır hücre birikimine yol açabilmektedir. Aterosklerotik intima içindeki düz

kas hücreleri normal arter media katmanı içinde durgun düz kas hücrelerine göre daha az olgunlaşmış bir fenotip gösterirler. Birincil olarak erişkin düz kas hücrelerine karakteristik düz kas miyosin izoformlarını eksprese etme yerine intima içindekilerde düz kas miyosinin embriyonik izoformları daha yüksek düzeylerde (30). Bu nedenle intima içindeki düz kas hücrelerinin yeniden bir embriyonik fenotipe dönüştüğü görünmektedir. Aterom içindeki bu intimal düz kas hücreleri morfolojik açıdan da farklıdır. Normal media düz kas hücrelerine göre endoplazmik retikulumu daha kaba olup kontraktif lifleri daha az sayıdadır. Kararlı durumda düz kas hücrelerinin çoğalması olgunlaşmış insan ateromunda nadiren görülmesine rağmen belli bir ateromatöz lezyonun doğal seyri sırasında düz kas hücrelerinde düz kas hücreleri gelişme patlamaları oluşabilmektedir. Daha sonra çok ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi trombozla birlikte plak parçalanma epizotları düz kas hücrelerini pıhtılaşma faktörü trombin dahil güçlü mitojenlere maruz bırakabilmektedir. Böylece ateroskleroz ve intimanın gelişmesi sırasında düz kas hücrelerinin birikimi sürekli ve doğrusal tarzda oluşmayabilmektedir. Daha çok aterom seyri düz kas çoğalma “patlamaları” ve/veya göçünün olduğu “krizler” ile kesilebilmektedir.

Aterogeneze Sırasında Düz Kas Hücresi Ölümü

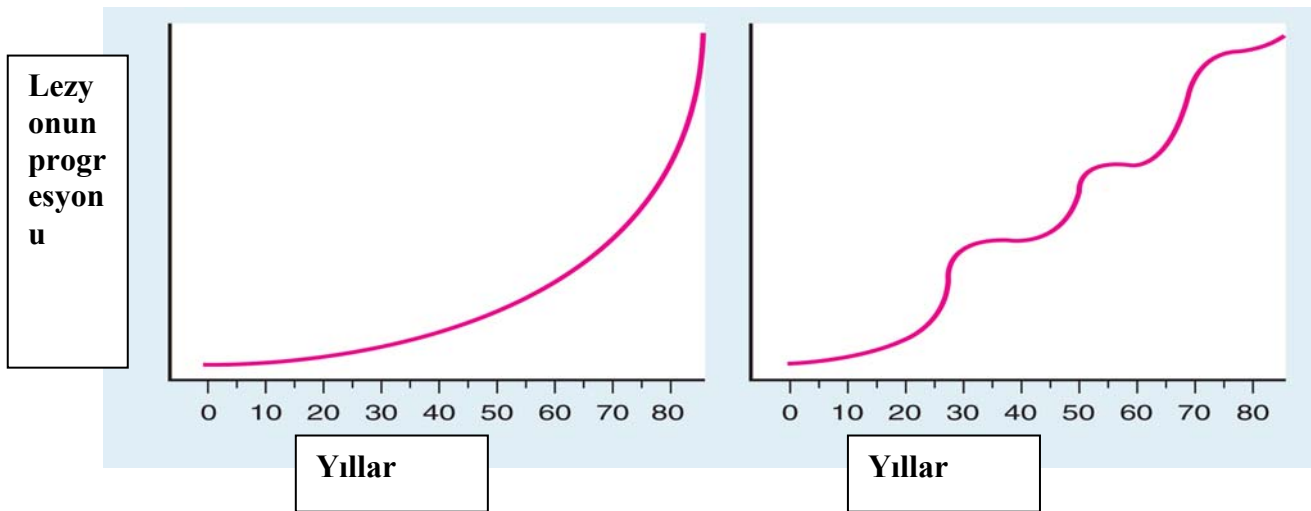
Düz kas hücresi çoğalmasına ilaveten bu hücrelerin ölümü de aterosklerotik plak komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır (Şekil 1). ilerlemiş insan ateromundaki düz kas hücrelerinden en azından bir bölümü programlı hücre ölümü veya apoptoza karakteristik nükleer DNA parçalanması göstermektedir (27,28). Gelişmekte olan ateromda var olduğu bilinen enflamatuvar sitokinlere cevaben apoptoz oluşabilmektedir. Programlanmış hücre ölümünü tetikleyebilen çözünebilir sitokinlere ilaveten aterom içindeki T hücreleri bazı düz kas hücrelerinin eliminasyonuna katkıda bulunabilmektedir. Özellikle plaklar içinde biriktiği bilinen T hücre toplulukları yüzeyleri üstünde fas ligandını eksprese edebilir. Fas ligandı düz kas hücreleri yüzeylerindeki fas’ı bağlayabilmekte ve çözünebilir proenflamatuvar sitokinlerle birlikte düz kas hücresinin ölümüne yol açmaktadır (27,31,32). Bu nedenle hücre çoğalmasıyla hücre ölümü arasındaki çekişme sonucu olasılıkla gelişen aterosklerotik plak içinde düz kas hücre birikmektedir (27). Güncel hücre ve biyolojik araştırmalar düz kas hücrelerinin hem yıpranma hem de çoğalmasına aracılık eden adayları tanımlamıştır. Bu kavram hemen hemen 150 yıl kadar önce Virchow’un dikkatli morfolojik gözlemlerinden kaynaklanmaktadır. Virchow intima içindeki düz kas hücrelerini kastederek erken evre aterogenezin “çekirdeklerin çoğalmasını” ilgilendirdiğine dikkat çekmiştir. Ancak lezyonlar

içindeki hücrelerin düz kas hücrelerinin ölümü nedeniyle “ yok olmalarını hızlandırdığını” tanımlamıştır. Arterlerde Hücre dışı Matriks Hücrelerin kendisinden ziyade hücre dışı matriks ilerlemiş aterosklerotik plağın çoğunu oluşturmaktadır. Bu nedenle plağın hücre dışı ögeleri de dikkat gerektirmektedir. Aterom içinde biriken majör hücre dışı makromoleküller interstisyel kollajenler (tip I ve III) ve versikan, biglikan, agrekan ve dekorin gibi proteoglikanları içermektedir (33). Elastin lifleri aterosklerotik plaklar içinde birikebilmektedir. Vasküler düz kas hücreleri normal arterin gelişme ve idamesinde olduğu gibi hastalık sırasında bu matriks moleküllerini oluşturmaktadır (Şekil 1). Düz kas hücreleri tarafından aşırı kollajen üretimini uyaranlar arasında trombosit granüllerinin bir bileşeni, lezyonlar içinde saptanan ve birçok hücre tipinin bir ürünü olan PDGF ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) sayılır. Düz kas hücrelerinin birikiminde olduğu gibi hücre dışı matriks salgılanması da bir dengenin tesisine bağlıdır. Bu durumda hücre dışı matriks moleküllerinin biyosentezi kısmen matriks metalloproteinazlar (MMP) olarak bilinen katabolik enzimlerinin katalize ettiği bu moleküllerin parçalama süreciyle dengelenmektedir. Hücre dışı matriks makromoleküllerinin çözünüp dağılması mediadan yoğun hücre dışı matriks ve elastinden zengin internal elastik katmanlar içinden geçip intima içine penetre olurken kuşkusuz düz kas hücrelerinin göçünde rol oynamaktadır. Hasarlı arterlerin intiması içinde bu (doku metalloproteinaz inhibitörleri olarak bilinen) proteinaz inhibitörlerinin aşırı miktarda ekspresyonu hasarlı kas hücrelerinin birikmesini geciktirebilmektedir (34). Hücre dışı matriks çözünmesi de olasılıkla lezyonun gelişmesine eşlik eden arterin yeniden biçimlenmesinde rol oynamaktadır. Ateromatöz lezyonun doğal seyrinin ilk dönemi sırasında plak lümenin daralmasına yol açacak şekilde içe doğru değil aksine dışarıya doğru, lümeden uzağa gelişir. intimanın bu dışa doğru büyümesi damar kalibresinin tümüyle artmasına yol açmaktadır. Bu “ pozitif” yeniden biçimlenme veya “kompansatuar genişleme” denilen arterin çepersel büyümesine uyum sağlamak üzere hücre dışı matriks moleküllerinin metabolize olmasını ilgilendirmektedir. Yalnızca plak yükü arterin enine kesidinin % 40’ını aştığında lümeninde daralma oluşabilmektedir.

Plaklardaki Anjiyogenez

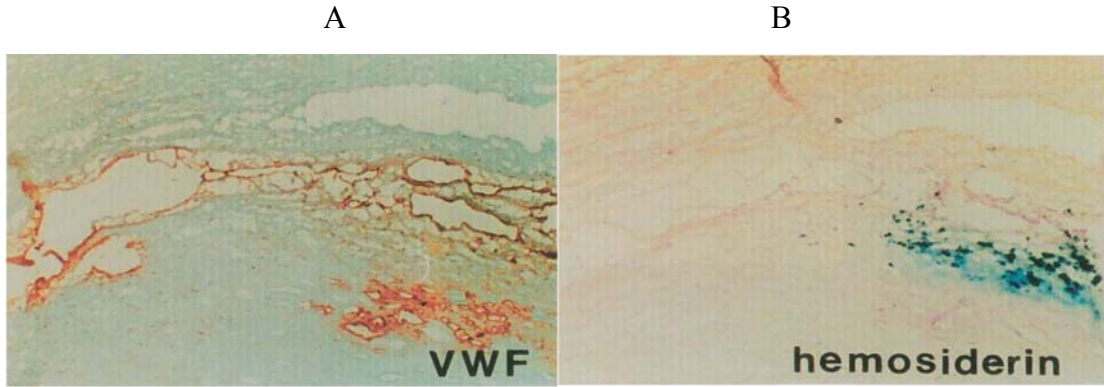
Gelişmekte olan aterosklerotik plak düz kas hücresi proliferasyonu ve göçünde tek öge değildir. Mikrodolaşımda plaklar gelişirken endotel göçü ve çoğalması yeni oluşan damarlar ağıyla karakterizedir. Plaktaki bu yeni oluşan damarlar genellikle görüntülenmesi için özel boyaların kullanılmasını gerektirmektedir. Ancak endotel hücreler için uygun belirteçlerle histolojik inceleme gelişmekte olan plaklarda zengin bir yeni damar oluşumunu

göstermektedir. Aterom içinde aşırı derecede eksprese edilen anjiyojenik peptitlere tepki olarak mikrodamarların oluşması muhtemeldir. Bu anjiyogenez faktörleri asidik ve bazik karakterdeki fibroblast büyüme faktörleri, vasküler endotel büyüme faktörü, plasenta büyüme faktörü, ve onkostatın M54'i içermektedir (35,36). Plaklar içinde bu mikrodamarlar olasılıkla hatırı sayılır fonksiyonel öneme sahiptir. Örneğin, plaklar içinde çok sayıda mikrodamar lökositlerin giriş gelişleri için göreceli olarak geniş bir yüzey sağlamaktadır. Gerçekten plak üstündeki makrovasküler endotelle karşılaştırıldığında ileri evre insan aterosklerotik plağı içindeki mikrovasküler endotel çok daha belirgin şekilde VCAM-1 gibi mononükleer selektif adezyon moleküllerini eksprese etmektedir. Tümör anjiyogenetik faktörler ve malin lezyonların büyümesi kavramına uygun olarak plaklarda mikrovasküler oluşumların ortaya çıkması oksijen ve besleyici madde difüzyonu kısıtlamalarını aşkın oranda plak büyümesine olanak tanıyabilmektedir. Bu görüşle uyumlu olarak deneysel yolla ateroskleroz oluşturulan farelere anjiyogenez inhibitörlerinin verilmesi lezyonun genişlemesini sınırlamaktadır. Son olarak plağın mikrodamarları diyabetik retinadaki yeni oluşan damarlarda olduğu gibi kırılgan yapıda olup çatlayabilir (37). Lokal kanama ve tromboz mikrovasküler rüptürün olduğu alanın hemen bitişiğinde düz kas hücrelerinin çoğalması ve matriks birikimini teşvik edebilmektedir. (Şekil 4). Bu senaryo daha önce atreomatöz plağın gelişme süreci için tanımlanan “krizleri” tanımlamaktadır (Şekil 3). Anjiyogenetik proteinlerin veya genlerinin aktarımıyla yeni damar gelişmesini güçlendirerek miyokard perfüzyonunu artırma çabaları bu mekanizmalarla lezyonun büyümesi veya ateromun klinik komplikasyonlarını kötüleştirebilme olasılığının yükselmesine neden olabilmektedir.



Şekil 3. Aterosklerozun Seyri (Braunwald's Heart Disease:A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7.

Baskı: D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald , s. 928.)



Şekil 4. Plak İçi Kanama. Von Willebrand faktörü (A) ve demir için Prusya mavisiiyle(B) boyanan tipik bir insan aterosklerotik plağı. (Brogi E, Winkles JA, Underwood R ve ark.: Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and non-atherosclerotic arteries: Association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. J Clin Invest 92:2408, 1993.)

Plakta Mineralizasyon

Plaklarda sıklıkla kalsifikasyon alanları oluşmaktadır. Gerçekten virchow ve Rokitansky aterosklerozun erken dönem mikroskopik tanımlamalarında kemik oluşumunun morfolojik özelliklerini saptamıştır. Son yıllarda aterosklerotik plakların gelişmesi sırasında mineralizasyon anlayışımız değişmiştir. Bazı düz kas hücresi alt gruplarında dönüştürücü büyüme faktörü-beta'ya benzer kemik morfogenetik proteinleri gibi sitokinlerin artan üretimi kalsifikasyonu teşvik edebilmektedir (38). Ateromatöz plaklar aynı zamanda kalsiyumu tutarak mineralizasyonu teşvik etmede özelleşen gama karboksile glutamik asit rezidülerine sahip proteinleri de içerebilmektedir.

Aterosklerozun Komplikasyonları

Arter Stenozları ve Klinik Anlamları

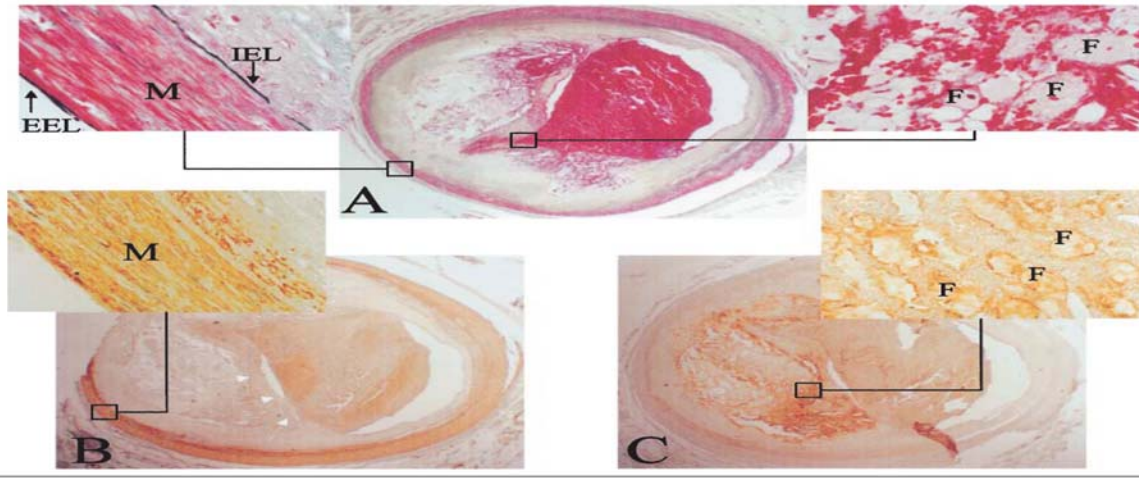
Önceki bölümlerde aterosklerotik plağın oluşmaya başlama ve gelişmesini tartıştık. Aterosklerotik sürecin bu fazları genellikle birçok yıl sürmekte ve bu zaman zarfında etkilenmiş birey sıklıkla herhangi bir semptom göstermemektedir. Plak yükü arterin dışı doğru yeniden biçimlenmesi kapasitesine göre aşırı miktarda olduğunda, arter lümeni istila edilmeye başlanır. Lezyonun stabil veya asemptomatik gelişme fazı sırasında büyüme kesintili olup göreceli sakin dönemler hızlı ilerleme fazlarıyla kesilmektedir (Şekil 3). İnsan anjiyografi çalışmaları koroner arter stenozlarında bu kesintili gelişmeyi desteklemektedir. Eninde sonunda stenozlar arter içinden kan akımını engelleyecek dereceye ulaşır. Yüzde 60'ı

aşkın daralmalara neden olan lezyonlar artan gereksinme durumunda akışı kısıtlayabilmektedir. Bu tipte atero oklüzif hastalık sıklıkla kronik stabil anjina pektoris veya aralıklı klodikasyona neden olmaktadır. Bu nedenle semptomatik ateroskleroz lezyon oluşmaya başladıktan on yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak birçok miyokart enfarktüsü olgusunda akut laydan önce stabil göğüs ağrısı öyküsü saptanamaz. Birkaç klinik gözlem miyokard enfarktüslerinin birçok kez yüksek derecedeki stenozlardan değil aksine akışı kısıtlamayan stenozlardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Örneğin miyokard enfarktüsünün ortaya çıkmasından aylarca önce koroner arteriyografi yapılan kişilerde suçlanan lezyon sıklıkla % 50'den az darlıklar olmaktadır. Böyle dört seri anjiyografik çalışmanın toplu analizinde % 60 veya daha dar arterlerin ancak yaklaşık % 15'inden akut miyokard enfarktüsü kaynaklanmıştır (39). İntima lezyonunun kritik derecedeki stenoza doğru tedrici ilerlemesi yerine biz artık en çok mutlaka tıkayıcı tipte olması gerekmeyen plağı komplike eden trombozun kararsız anjina veya akut miyokard enfarktüsü ataklarına yol açtığını anlamış bulunmaktayız. Tromboliz geçirmekte olan kişilere uygulanan anjiyografik incelemeler bu görüşü desteklemektedir. Böyle bir çalışmada ilk kez geçirdikleri miyokard enfarktüsü sonrası tromboliz uygulanan hastaların yarısında akut trombüs eritildikten sonra altta yatan stenozun % 50'den daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular küçük ateromların miyokard enfarktüslerinin çoğundan sorumlu olduğu anlamına gelmemektedir. Gerçekten akut miyokard enfarktüsüne neden olan lezyonlar gerçekten büyük hacimli olabilir. Ancak kompensatuar genişleme nedeniyle kritik derecede lümen daralmasına yol açmayabilirler (40). Doğallıkla kritik lezyonlar miyokard enfarktüslerine neden olmaktadır. Gerçekten tıkayıcı olmayan lezyonlara göre yüksek derecede darlıkların akut miyokard enfarktüsüne yol açma olasılığı daha yüksektir. Ancak belli bir koroner ağacında kritik derecede stenoza neden olmayan lezyonların sayısı çok dar fokal lezyonların sayısını aştığından yüksek derecede stenozların tek başına miyokard enfarktüsüne neden olma ihtimalleri daha fazla olmasına rağmen daha düşük oranlı darlıklarla daha çok sayıda MI oluşmaktadır.

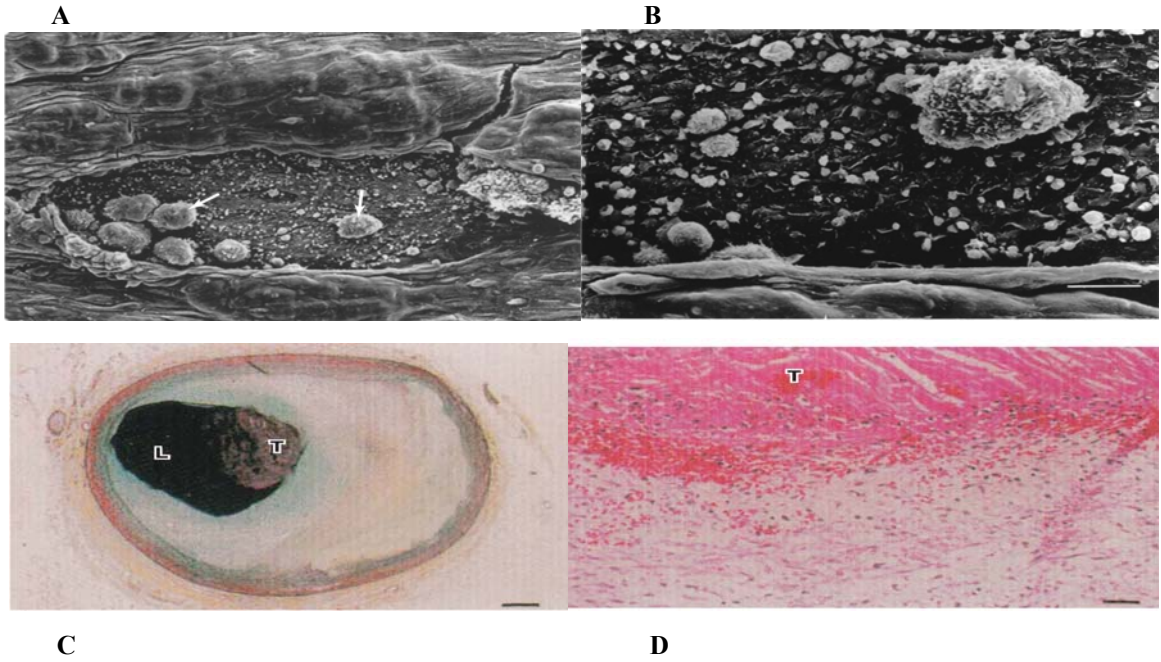
Tromboz ve Aterom Komplikasyonu

Akut koroner sendromların patogenezinin ilişkin görüşlerimizdeki bu gelişme kronik aterosklerozdan akuta geçmede kritik mekanizmanın tromboz olduğunu vurgulamaktadır. Koroner tromboz mekanizmalarını anlayışımız hatırı sayılır derecede gelişmiştir. Biz artık aterosklerotik plaktaki yırtılmanın akut tromboza neden olduğunu anlamış bulunmaktayız.

Koroner trombüslerinin çoğunu birkaç önemli plak yırtılma mekanizması oluşturmaktadır (39,41). Birinci mekanizma akut miyokart enfarktüsü olgularının üçte ikisinden sorumlu olup plağın fibröz kapsülünün yırtılmasını ilgilendirir (Şekil 5) Başka bir mekanizma intima yüzeyindeki aşınma olup (Şekil 6) çok seçici davranılarak yüksek merkezlere sevk edilmiş olmasına rağmen ani kardiyak ölümle hayatını yitirmiş olan bireylerde medikal araştırmacıların tespit ettiği gibi akut miyokard enfarktüslerinin dörtte birine varan bölümünden sorumludur. Koroner ani ölüm mekanizması olarak yüzeysel erozyon erkeklerden ziyade kadınlarda daha çok oluşmaktadır (41).



Şekil 5. Ölümcül tromboza neden olmuş bir plak yırtılması örneği. A, Movat boyası B, HHF-35 ile immün boyamada düz kas hücreleri görülmektedir. Media katmanı (M = media) içindeki bol miktarda düz kas hücreleri bulunmasına karşın fibröz kapsül içindeki düz kas hücrelerinin seyrekliğine dikkat ediniz. C, Makrofajların boyanması (CD-68) fibröz kapsül yakınında enflamatuvar hücrelerin biriktiğini göstermektedir. (F = köpük hücreleri). EEL= dış elastik katman; IEL= iç elastik katman (Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS ve ark.: Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. Cardiovasc Pathol 10: 189, 2001.)



Şekil 6. Elektron mikroskopisi taramalarıyla gösterildiği gibi deneysel aterosklerotik lezyonların yüzeylerindeki erozyon. İleri evre aterosklerotik plakların endotel katmanındaki erozyon kan ve trombositleri kollajen trombosit aktivasyonu ve trombozun olduğu subendotel bazal membrana maruz bırakmaktadır. A, Düşük büyültmede endoteldeki çadırlaşma belirginleşmiştir. Trombosit (oklar) örtüsüyle kaplanmaya başlayan subendotele lökosit adezyonu B, Yüksek büyültmede A panelindeki görüntünün merkezinde subendotel yüzeyine yapışmış lökositler ve trombositler görülmektedir. C, Düşük büyültmede yüzeyel erozyon nedeniyle tromboze olmuş bir koroner arterin histolojik kesidi D, Yüzeyel erozyona bağlı olarak tromboze olmuş bir koroner arterin daha yüksek büyültmedeki histolojik kesidi L =lümen, T =trombüs (A ve B: Faggiotto A, Ross R: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. fatty streal conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 4:341, 1984 C ve D, Farb A, Burke AP, Tang AL ve ark. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93:1354, 1996.)

Plak Ruptürü ve Trombozu

Plağın Fibröz kapsülünün yırtılması olasılıkla plağın kabuğunun maruz kaldığı güçlerle fibröz kapsülün mekanik gücü arasındaki dengesizliği yansıtabilmektedir. Kollajenin interstisyel formları Fibröz kapsülün yırtılmasına karşı oluşan biyomekanik direncin büyük bir bölümünü sağlamaktadır. Bu nedenle kollajen metabolizmasında yer alan süreçler plağın yırtılma eğilimini düzenlemektedir. Düz kas hücrelerinin kollajen sentezini azaltan faktörler bu hücrelerin plağın fibröz kapsülünü onarma ve koruma yetisini de bozabilmektedir. Örneğin T hücrelerinden türeyen sitokin interferon gama düz kas hücrelerinin kollajen sentezini inhibe edebilmektedir. Diğer taraftan daha önce bildirildiği gibi aktivasyon sırasında trombosit granüllerinden salınan mazi aracı maddeler düz kasın kollajen sentezini artırabilmekte ve plağın fibröz kapsülünü güçlendirme eğilimi göstermektedir. Bu araçlar arasında TGF-b ve PDGF sayılır. Düz kas hücreleri taraşndan yeni kollajen sentezinin azalmasına bağlı olarak fibröz kapsülü oluşturan hücre dışı matriks makromoleküllerinin katabolizmasındaki artış bu

oluşumu zayıfatarak yırtılma ve dolayısıyla tromboza duyarlı hale getirmektedir. Matriksi bozan ve düz kas hücresinin göçü ve arter yeniden biçimlenmesine katkıda bulunduğu düşünülen bu enzimler fibröz kapsülün zayıflamasında da rol oynayabilmektedir. İleri evredeki insan aterosunda arter hücre dışı matriksinin kollajen ve elastinini parçalayabilen matriks metalloproteinazları ve elastolitik katepsinleri aşırı miktarda eksprese edilmektedir. Bu nedenle plağın fibröz kapsülünün dayanıklılığı dinamik biçimde düzenlenmekte, intimaadaki enflamatuar yanıt plak dayanıklılığının moleküler belirleyicileri ve dolayısıyla aterosunun trombotik komplikasyonlarıyla ilişkili olmaktadır. Kollajen sentezinde azalma ve degradasyonunda artma sonucu plağın fibröz kapsülündeki incelmeye, patoloji çalışmalarının niçin yırtılmış ve ölümcül miyokard enfarktüsüne neden olmuş aterosklerotik plaklarda fibröz kapsülün ince olduğunun saptadığı gerçeğini muhtemelen açıklamaktadır. “İncinebilir” denilen aterosklerotik plağın başka bir özelliği de düz kas hücrelerinin göreceli azlığıdır (Şekil 5B). Daha önce açıklandığı gibi hem çözünebilir hem de T lenfositlerinin yüzeyi ile ilişkili enflamatuar araçların düz kas hücrelerinin programlanmış ölümünü teşvik edebilmektedir. Plaklar içindeki lokal enflamasyon alanlarında düz kas hücrelerinin yokluğu olasılıkla plakların yırtılma yerlerinde düz kas hücrelerinin göreceli azlığına katkıda bulunmaktadır (27, 32). Bu hücreler fibröz kapsülün matriksini onarma ve koruma için gerekli kollajenlerin yeni sentez kaynağı olduğundan düz kas hücrelerinin eksikliği fibröz kapsülün zayıflaması ve dolayısıyla bu plağın rüptüre olma eğilimine katkıda bulunabilmektedir. “İncinebilir” denilen aterosklerotik plağın üçüncü mikroanatomik özelliği de belirgin bir makrofaj birikimi ve geniş bir lipit havuzunun varlığıdır. Kesin biyomekanik görüş açısından geniş bir lipit havuzu biyomekanik güçlerin fibröz kapsülün sırt bölgelerine yoğunlaşma görevini üstlenebilmektedir. Metabolik bakış açısından plağın orta bölgesine karakteristik, matriks katabolizması ve dolayısıyla düz kas hücresi apoptozunu düzenlediği düşünülen etkinleşmiş makrofaj sitokinleri oluşturmaktadır. Apoptotik makrofajlar ve düz kas hücreleri plağın kendiliğinden veya iyatrojenik olarak parçalanması sonrası partiküllü doku faktörü oluşturabilmektedir. Riskli hastalarda akut miyokard enfarktüsü veya kararsız anjina insidansını azaltmada lipit düşürücü tedavinin başarısı lipit birikimi, enflamasyon ve plak trombojenisitesini azaltmasına bağlıdır. Son zamanlarda yürütülen hayvan çalışmaları ve insanlarda periferik enflamasyon belirteçlerinin izlenmesi bu kavramı desteklemektedir (42,43).

Yüzeyel Plak Erozyonuna Bağlı Tromboz

Aşağıdaki bölüm plağın fibröz kapsülü yırtılmasının fizyopatolojisini tartışmaktadır. Yüzeyel erozyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. İnsan dışı primatlarda deneysel aterosklerozda ileri evre plaklarda endotel kayıpları ve trombositlerin birikimi oluşmaktadır (Şekil 6). İnsanlardaki gözlemlerde en büyük olasılıkla kadınlarda, hipertrigliseridemi ve diabetes mellitus'lu kadınlarda yüzeyel erozyonun ölümcül akut miyokard enfarktüsüne neden olduğu görülmektedir. Ancak, altta yatan mekanizmalar hâlâ anlaşılamamıştır. Endotel hücrelerinin apoptozu yüzeyel erozyon alanlarında endotel hücrelerinin deskuamasyonuna katkıda bulunabilmektedir. Benzer şekilde bazal membranda bulunan fibriller olmayan kollajenin parçalanmasında özelleşmiş bazı jelatinazlar gibi matriks metalloproteinazlar, örneğin kollajen tip IV endotel hücresi ile alttan komşu bazal katmanıyla bağlantılarını kopartarak deskuamasyonunu teşvik eder (44). Plak parçalanması olaylarının çoğu klinik açıdan belirgin koroner olaylara yol açmamaktadır. Kardiyak dışı nedenlerden ölen kişilerin dikkatli patolojik muayeneleri sınırlı mural trombüsleriyle birlikte fokal plak parçalanmalarının şaşırtıcı derecede yüksek insidanda olduğunu göstermiştir. Ayrıca, şiddetli ancak kronik stabil koroner aterosklerozlu, iskemik kardiyomiyopati için transplantasyon yapılan kişilerden alınan ve hemen fiks edilen kalplerde süregelen ancak asemptomatik plak parçalanmasına ilişkin benzer kanıtlar saptanmıştır. Deneysel olarak aterosklerotik insan dışı primatlarda mural trombosit trombüsleri arter oklüzyonuna neden olmaksızın plak erozyonlarını komplike edebilmektedir. Bu nedenle yinelenen lokal plak parçalanması, tromboz ve iyileşme döngüleri lezyon ve plağın büyümesine olasılıkla katkıda bulunmaktadır. Bu tromboz ve iyileşme atakları plağın doğal seyrinde düz kas proliferasyonu, göçü ve matriks sentezinden ibaret bir tip “krizi” oluşturmaktadır. Trombosit granüllerinden salınan TGF- β ve PDGF daha önce belirtildiği gibi düz kas hücreleri tarafından kollajen sentezini uyarmaktadır. mural tromboz alanlarında oluşan trombin düz kas hücreleri çoğalmasını kuvvetle uyarmaktadır. Geç dönem veya “yanıp bitmiş” fibröz ve kalsifik aterom daha önce lipitten zengin ve kırılabilir plağın tromboz ürünlerinin aracılık ettiği yara iyileşme yanıtına bağlı fibröz ve hücreden fakir geç dönemini temsil etmektedir.

Aterogeneizde Plak Kırılabilirliği ve Enflamasyonun Yaygın ve Sistemik Doğası

Ölümcül tromboza neden olan aterosklerotik plakların otopsi çalışmaları yüksek riskli plakların kırılabilirliği kavramını ön plana çıkartmıştır. Bu kavram birçok araştırmacıyı böyle yüksek riskli aterosklerotik lezyonların tanımlama ve tedavi yollarını aramaya teşvik etmiştir. Ancak güncel kanıtlar böyle yüksek riskli plakların bir koroner ağaçta birden fazla sayıda olacağını düşündürmektedir (45). Ayrıca, yaygın olarak kırılabilir denilen plaki enflamasyonun karakterize ettiği düşünülmektedir. Çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanan çalışmalar bu çeşit yüksek riskli plakların çok sayıda olduğunu vurgulamıştır. Akut koroner sendromlu hastaların anjiyogramlarının dikkatli bir incelenmesi birçok olguda birden fazla sayıda lezyonda plak ülserasyon veya tromboz kanıtı göstermiştir. Anjiyografik kriterlere göre birden fazla sayıda kararsız lezyonu olan bireyler izlem sırasında daha kötü sonuçlanımlar göstermiştir. Anjiyoskopik çalışmalar akut koroner sendromlu hastalarda birden fazla sayıda intrakoroner trombusun varlığını göstermiştir. Koroner arterlerin intravasküler ultrasonografiyle yapılan sistematik çalışmaları bu bireylerin % 80'den fazlasında birden fazla sayıda aterosklerotik plağın parçalanmış olduğunu ortaya çıkartmıştır. Birbirleriyle uyumlu birkaç kanıt dizisi akut koroner sendromu olan kişilerde enflamasyonun sistemik ve yaygın doğasını desteklemektedir (46,47). Maseri'nin grubu hem sağ hem de sol koroner arterlerinde sorumlu lezyonların bulunduğu bireylerde sol koroner alanı drene eden büyük bir kalp veninden örnek alındığında enflamatuvar belirteç miyeloperoksidazda transmiyokardiyal bir gradyanın varlığını göstermiştir. Ayrıca, birkaç çalışma C-reaktif protein gibi çeşitli sistemik enflamasyon belirtecinin akut koroner sendromu riski altında olanlarda arttığını göstermiştir. Bir sekonder akut faz yanıtını oluşturabilen miyokard hasarının biyokimyasal kanıtının (örn: yüksek troponin düzeyleri) olmadığı koşullarda bile bu durum doğru bir tespittir (47). Bu nedenle görüntüleme çalışmaları ve enflamatuvar belirteçlerini kullanan çalışmaların kombinasyonu akut koroner sendromu olan veya böyle bir risk altındaki kişilerde kararsız aterosklerozun yaygın ve sistemik doğasını desteklemektedir (23). Bu kavrayış tedavi açısından önemlidir. Revaskülarizasyon stratejilerine ilaveten bu hastalar yinelenen ataklara neden olabilen genellikle çok sayıda yüksek riskli lezyonları stabilize etmeye yönelik sistemik tedavi almalıdır.

ST ELEVASYONLU MİYOKARDİYAL İNFARKTÜSÜNÜN PATOLOJİSİ, PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Tanım

Miyokard infarktüsünün (MI) patolojik tanısı uzamış iskeminin sonucu olarak miyosit hücresi ölümü delilini gerektirir. Karakteristik bulgular arasında koagülasyon nekrozu ve kontraksiyon bant nekrozu yer alır, sıklıkla infarkt periferinde yamalı miyositoliz alanları yer alır. MI'nün klinik tanısı için öykü ile miyokardiyal nekrozun biyokimyasal, elektrokardiyografik ve görüntüleme modalitelerinden edinilen dolaylı delilini kombine etmek gerekir (Tablo 1). MI tanısında kullanılan çeşitli klinik araçların duyarlılık ve özgünlükleri ile zamanlamaları belirgin biçimde değişkenlik gösterir. Dünya Sağlık Örgütü ve American Heart Association'un 1950'lerin sonlarında başlayan epidemiyolojik bildirileri miyokard infarktüsü tanısı için şunlardan en az ikisinin mevcudiyetini istemekteydi: karakteristik klinik bulgular, elektrokardiyografik değişiklikler, biyokimyasal belirteçlerin klasik yükselme ve alçalmaları (48). Bu epidemiyolojik yaklaşım daha sonra rutin klinik pratikte yaygın olarak kabul edilmiştir, ancak klinisyenlerin elektrokardiyografik ve biyokimyasal kriterleri uygulamasında önemli değişkenlikler mevcuttur. Orijinal epidemiyolojik çabalardan beri, miyokard infarktüsünün elektrokardiyografik ve biyokimyasal yönlerden tanısı açısından belirgin gelişmeler kaydedilmiştir. MI'nin elektrokardiyografik tanısı kodlanmış ve infarkt boyutunu saptamak için skorlama sistemleri geliştirilmiştir (49). Kardiyak hasara özgün biyokimyasal tahliller mümkün hale gelmiştir. Bu nedenle laktik dehidrogenaz ve kreatin kinaz aktivite (CK) tahlilleri CK'nın MB fraksiyonu ve troponinler tarafından baskılanmıştır. Kardiyak spesifik troponinler neredeyse tamamen miyokardiyal özgünlüğe sahiptir ve MI tanısı koymada tercih edilen belirteçler halini almışlardır. MI tanısı koymada tekniklerin ilerlemesi, özellikle de kardiyak spesifik troponinlerin kullanıma girişi European Society of Cardiology ve American College of Cardiology'nin ortaklaşa bir bildiri yayınlamalarına neden olmuştur (49). Yeniden tanımlanan MI'nün ana özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Yeniden gözden geçirilmiş MI tanımı sadece hastaların klinik bakımlarına değil ayrıca epidemiyolojik trendleri, ve klinik araştırmalar üzerine de önemli etkide bulunmuştur (50,51). Kardiyak troponinlerin MI tanısında kullanılması ile ilişkili paradigma kayması kardiyak hasar için troponinlerin yeni cut-off değerlerinin bilinmesini gerektirmiştir. Normal aralık, üst referans

aralıkla değiştirilmiş, bu da normal referans grubun 99. nu persantili ile belirlenmiştir (52). İskemik rahatsızlıkla başvuran hastalara modern yaklaşım bu hastaların akut koroner sendrom geçirip geçirmediğinin düşünülmesidir. 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) ST elevasyonu ile başvuran hastaları ST elevasyonu olmayan hastalardan ayırmada kilit role sahiptir. MI yeniden tanımlanması akut koroner sendrom spektrumunun ST elevasyonsuz kısmına en büyük darbeyi indirmiş olsa da (stabil olmayan angina ile ST elevasyonsuz MI arasındaki ayırım) konular ayrıca ST elevasyonlu miyokard infarktüsün tartışmasını da etkilemektedir (STEMI).

Tablo 1. Miyokard İnfarktüsünün Değişik Tekniklerle Tanı Yöntemleri

Patoloji	Miyokardiyal hücre ölümü
Biyokimya	Kan örneklerinden alınan miyokardiyal hücre ölümü belirteçleri
Elektrokardiyografi	Miyokardiyal iskemi delili (ST ve T değişiklikleri) Elektriksel olarak fonksiyon gören kardiyak dokunun kaybı (Q dalgaları)
Görüntüleme	Doku perfüzyonunun azalması ya da kaybı Kardiyak duvar hareket bozukluğu

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al: Myocardial infarction redefined-A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 36:959, 2000'den değiştirilerek alınmıştır.

Tablo 2. Miyokard İnfarktüsünün (MI) Yeniden Gözden Geçirilmiş Tanı Kriterleri

Akut, gelişmekte olan ya da yeni MI için kriterler
Aşağıdaki kriterlerden en az biri akut, gelişmekte olan ya da yeni MI tanısı koymak için yeterlidir.
1. Aşağıdakilerden en az biri ile birlikte miyokardiyal nekroz belirteçlerinin tipik yükseliş ve dereceli düflüfl (troponin) ya da daha hızlı yükselişli ve düşüşlü (CK-MB) a. iskemik semptomlar b. EKG’de Q dalgalarının gelişimi c. iskeminin elektrokardiyografik bulguları (ST segment elevasyonu ya da depresyonu) d. Koroner arteriyel girişim (koroner anjiyoplasti)
2. Akut MI’nın patolojik bulguları
Oluşmuş MI için kriterler
Aşağıdaki kriterlerden biri oluşmuş MI tanısı için yeterlidir:
1. Seri EKG takiplerinde yeni patolojik Q dalgalarının oluşumu. Hasta semptomları hatırlayabilir ya da hatırlamayabilir. Miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçleri infarkt oluşumundan beri geçen süreye göre normalize olmuş olabilir
2. iyileşmiş ya da iyileşen miyokard infarktüsünün patolojik bulguları

CK=Kreatin kinaz, EKG=Elektrokardiyografi.

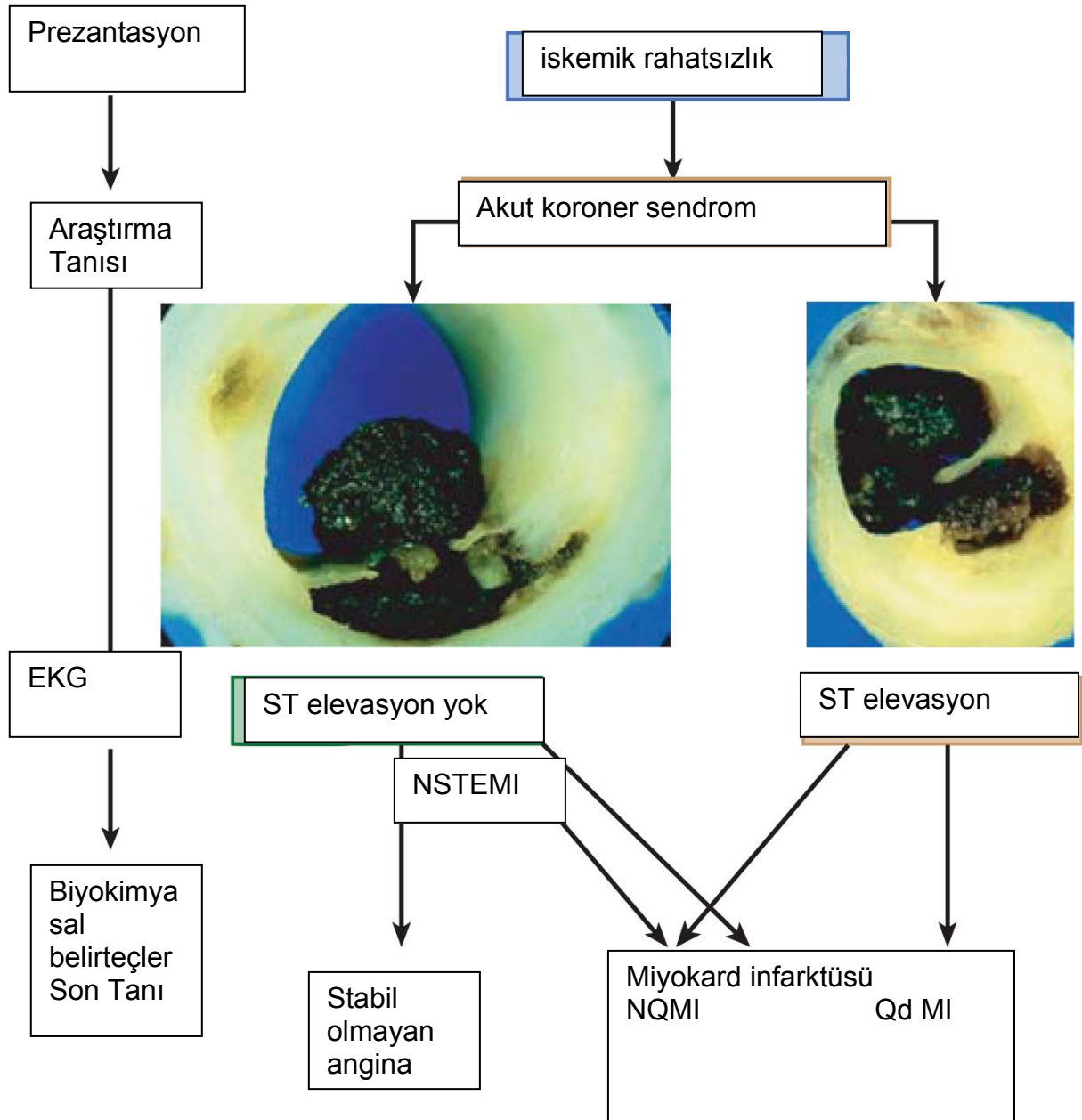
(Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al: Myocardial infarction redefined-A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 36:959, 2000’dan.)

Patoloji

Neredeyse tüm MI’lar koroner aterosklerozdan ve sıklıkla da üstüne oturmuş trombüsten kaynaklanır. Fibrinolitik dönem öncesinde, klinisyenler hastaları tipik olarak günler içerisinde gelişen EKG patternine göre Q dalgalı ya da Q dalgasız infarkt geçirmekte olarak sınıflarlardı. Q dalgalı infarktüs sıklıkla transmural infarktüsle sinonim olarak düşünülürken Q dalgasız infarktüsler de genellikle subendokardiyal infarktüsler olarak anılırdı. Phibbs eskiden Q dalgalı ve Q dalgasız miyokard infarktüslerin ayırımındaki farkların patolojik verilerin yanlış yorumlanmasına dayandığını gösteren argümanları özetlemiş ve tedaviyi şekillendirmede temel olmaması gerektiğini belirtmişti (53). Patofizyoloji üzerine daha uygun bir çerçeve şimdi akut koroner sendromlara dayanmaktadır (Şekil 7).

Plak

Epikardiyal koroner arterlerin yavaşça artan yüksek dereceli stenozları tam oklüzyona ilerleyebilir ancak muhtemelen zamanla zengin bir kollateral oluşumu nedeniyle genellikle STEMI'ı tetiklemezler. Ancak, aterosklerotik plakların doğal gelişimleri sırasında özellikle lipit yüklü olanlarda, plak disrupsiyonu ile karakterize ani ve katastrofik bir transformasyon oluşabilir (54). Bazı hastalar plak yırtılmasına geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir sistemik yatkınlığa sahiptirler (55). Plak disrupsiyonundan sonra platelet aktivasyonu ve aggregasyonunu tetikleyecek maddelere maruz kalım, trombin üretimi ve sonunda trombüs oluşumu mevcuttur (56,57). Sonunda ortaya çıkan trombüs kan akımını keser ve sunu istem dengesizliği yaratır; eğer bu dengesizlik ciddi ve inatçıysa miyokardiyal nekrozla sonuçlanır.



Şekil 7. Akut Koroner Sendrom Algoritması.

(Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on the Management of Patients With Unstable Angina]. J Am Coll Cardiol 36:970, 2000'den)

Plak Bileşimi

Otopside, STEMI'dan ölen hastaların aterosklerotik plakları birincil olarak değişken derecede fibröz doku ve hücre ile üzerine binen trombüsten oluşur. Kalsiyum, lipit yüklü köpük hücreleri ve ekstrasellüler lipidin hepsi geri kalan alanın % 5 ila 10'unu oluşturur. infarktüs ile ilişkili arter içinde yerleşimli tromboz ve total oklüzyonla ilişkili aterosklerotik plaklar genellikle STEMI ile ilişkili olmayan damarlardakilerden daha karmaşık ve düzensizdir. Bu lezyonların histolojik çalışmaları plak rüptürü ve erozyon gösterir.

STEMI'dan sorumlu koroner arteriyel trombüs çoğu olguda yaklaşık 1 cm uzunluğundadır, arterin lüminal yüzeyine yapışır ve plateletler, fibrin, eritrositler ve lökositlerden oluşur. Trombüs bileşimi farklı seviyelerde değişkenlik gösterebilir: beyaz trombüs plateletler, fibrin ya da her ikisinden oluşurken kırmızı trombüs eritrositler, fibrin, plateletler ve lökositlerden oluşur (58). Erken trombüs genellikle küçük ve oklüzif değildir; ön planda da plateletlerden oluşur.

Plak Çatlama ve Yırılması

Yırılmaya meyilli aterosklerotik plaklarda kollajenaz, jelatinaz, stromyelizin gibi koruyucu ekstraselüler matriks komponentlerini degrade eden metalloproteinaz oluşumunda artış vardır (59). Bu proteinazlar STEMI'dan ölen hastalarda ateromatöz erozyonlar ve plak rüptürlerinin olduğu bölgelerde yüksek oranda birikimleri gösterilmiş aktive makrofajlar ve mast hücreleri tarafından sentezlenirler. Aterektomi örneklerinin incelenmesi stabil olmayan angina ve STEMI'lı hastalarda kronik stabil anginalılara göre daha fazla makrofaj ve doku faktörü içeriği göstermiştir. Hassas ya da yüksek riskli söz konusu plakların bu yapısal özelliklerine ek olarak, intralüminal basınç tarafından indüklenen stresler, koroner vazomotor tonus, taşikardi (döngüsel gerilme ve kompresyon), koroner arter içerisinde plaksız bir segmente yakın fibröz başlık sınırında plak disrupsiyonuna neden olacak besleyici damar disrupsiyonu (plağın omuz bölgesi) da mevcuttur (60). Sistolik kan basıncı, kalp hızı, kan viskozitesi, endojen doku plazminojen aktivatör (t-PA) aktivitesi, plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1) seviyeleri, plazma kortizol düzeyleri, mevsimsel ve günlük plazma epinefrin seviyeleri gibi bir dizi anahtar fizyolojik parametreler de stres anında artar. Bunlar hep birlikte plak yırtılması ve koroner tromboza yatkınlıkta rol oynar, bu şekilde de STEMI'nın erken sabah saatlerinde, özellikle kışın ve doğal afetler sırasında kümelenmesini sağlar (61).

Akut Koroner Sendromlar

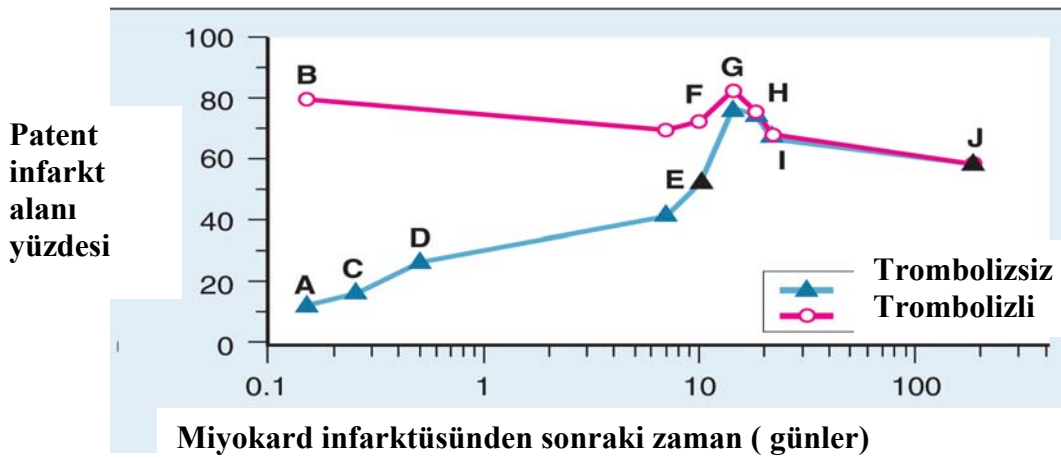
Plak disrupsiyonu olduğunda yeterli miktarda trombojenik madde açığa çıkar ve koroner arter lümeni platelet agregatları, fibrin ve kırmızı kan hücreleri ile tıkanabilir. Nekroz oluşumunu engelleyen yeterli bir kollateral ağı klinik olarak sessiz koroner oklüzyonlarla sonuçlanabilir. Plakların yırtılmasının artık akut koroner sendromların (AKS) ortak patofizyolojik substratı olduğu düşünülmektedir (62) (Şekil 7). Karakteristik olarak, böyle tam oklüzif trombüs etkilenen koroner arter tarafından beslenen vasküler yatakta neredeyse

tüm ya da tüme yakın duvar kalınlığını içeren geniş bir infarktına ve tipik olarak EKG’de ST elevasyonuna neden olur. İnfarktüs süreci depolarizasyon sırasını yüzey sonunda EKG’inde QRS’i etkileyecek biçimde değiştirir. (63) QRS’te en karakteristik değişiklik ST elevasyonu ile başvuran hastaların % 75’inde ortaya çıkan, infarktüsle ilişkili bölge üzerindeki derivasyonlarda bulunan -ve Q dalgalı infarktüs terimine yol açan- Q dalgasıdır (Şekil 7) (64). ST elevasyonu ile başvuran hastaların % 25’inde Q dalgası gelişmez, fakat QRS kompleksi ile ilgili diğer değişiklikler; R dalgasının azalması, QRS’in çentiklenmesi gibi, sıklıkla görülür. ST elevasyonu olmadan başvuran hastalara başta ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ya da stabil olmayan angina (Şekil 7) tanısı konur. AKS spektrumu fikri, ortak bir patofizyolojik substrat etrafında toplanmaktadır ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yararlı bir iskelettir (65). İnatçı ST segment elevasyonu ile başvuran hastalar infarktüsle ilişkili tıkanmış epikardiyal arterde yeniden akımı sağlamak için reperfüzyon tedavisi adaydırlar (farmakolojik ya da kateter temelli). ST elevasyonu olmayan AKS hastaları farmakolojik reperfüzyon adayı değildirler ancak sıklıkla PKG ile izlenen antiiskemik tedavi almalıdırlar. Antitrombin ve antiplatelet tedavi ST segment elevasyonu olsun olmasın tüm AKS hastalarına uygulanmalıdır. Bu nedenle 12 derivasyonlu EKG, ST segment elevasyonu olan ya da olmayan AKS’lu hastaların tedavisindeki karar ayrımının merkezinde yer almaktadır (Şekil 7) (66). EKG, transmural infarktleri subendokardiyal olanlardan güvenilir olarak ayırmak için yeterli özgünlük ve duyarlılıktan yoksundur. Hastaları Q dalgalı ve Q dalgasız infarktüs olarak sınıflandırmak sadece ventriküler hasarın kaba bir kılavuzu olarak düşünülmeli; prognostik kararlar için EKG anormalliği ilk mi yoksa daha önceki bir infarkta mı bağlı, infarktüs lokalizasyonu (anteriyora karşı inferiyor), infarkt boyutu ve hasta yaşı gibi demografik faktörleri dikkate almak gereklidir (67).

Koroner Anatomi Ve İnfarktüs Lokalizasyonu

Otopsiye gelen STEMI hastalarının % 75’inden fazlasında birden fazla koroner arter ciddi biçimde daralmıştır. Yaklaşık STEMI’lı hastaların yarısı üç koroner arterde de kritik obstrüksiyona sahiptir (lüminal alanın % 25’inden az), geri kalanı tek ve iki damar hastalığı arasında eşit bölünebilir. Sağkalan hastalar arasında yapılan koroner anjiyografik çalışmalar daha yüksek tek damar hastalığı sıklığı göstermiştir. STEMI’in en erken saatlerinde yapılan anjiyografik çalışmalarda infarktla ilişkili arterin yaklaşık % 90 sıklıkta total oklüzyonu ile karşılaşmıştır (68). Spontan fibrinolizle rekanalizasyon ve total oklüzyonlu hastalarda bir miktar mortalite azalması MI oluşumundan sonra anjiyografik olarak total tıkalı damar

insidansını azaltmıştır (Şekil 46-8). Farmakolojik tromboliz STEMI sonrası infarktla ilişkili arterin patent olduğu hasta oranını belirgin biçimde artırır (Şekil 8). Transmural nekrozlu bir STEMI akut ve total olarak yırtılmış plak üzerine trombüs oturmasıyla tıkanan bir koroner arter distalinde oluşur. Öte yandan, tersine pek rastlanmaz; bir koroner arterin kronik total oklüzyonu her zaman MI ile ilişkili değildir. Kollateral kan akımı ve diğer faktörlerin hepsi , miyokardiyal metabolizma seviyesi, diğer koroner arterlerde stenoz varlığı ve yerleşimi, obstrüksiyon gelişim hızı, tıkalı damar tarafından beslenen miyokard miktarı gibi- oklüzyon distalindeki miyokardiyal hücrelerin yaşamını etkiler. Nekropsi ya da koroner arteriyografi ile çalışılan pek çok hasta serisinde STEMI'lı hastaların az bir kısmının (% 5) normal koroner arterlere sahip olduğu görülmüştür. Bu hastalarda, erimiş bir emboli, geçici olarak tıkayıcı bir platelet birikimi ya da uzamış bir ciddi koroner arter spazmı epizodu kan akımındaki azalmadan sorumludur. Anjiyografi yapıldıktan sonra STEMI geçiren hastalarda yapılan çalışmalar infarktüstün önceki koroner anatomiye netleştirmede yardımcı olmuştur. Yüksek dereceli stenozlar mevcut olduğunda daha az ciddi lezyonlara göre daha sık STEMI'ye neden olsa da oklüzyonların çoğunluğu aylar ya da yıllar önceden yapılmış anjiyografilerde % 50'nin altında bildirilen lezyonlarda oluşmaktadır. Bu bulgu STEMI'n daha önceden tıkayıcı olmayan lipid yüklü plakların rüptür bölgelerinde ani trombotik oklüzyonundan kaynaklandığı fikrini desteklemektedir. Bir ventriküler bölge kollateraller tarafından beslendiğinde infarkt koroner oklüzyondan uzakta oluşabilir. Örneğin, sağ koroner arter lümeninin dereceli azaltılmasıyla sol ventrikülün inferiyör duvarı sol ön inen arterden gelen kollaterallerle canlı tutulabilir. Daha sonra, sol ön inen arter oklüzyonu diyafragmatik duvar infarktüsüne neden olabilir.



Şekil 8. 10 değişik çalışmadan miyokard infarktüsünden sonra süre ve infarktüsle ilişkili arter patensi oranlarının erken trombolitik tedaviyle trombolitik olmayan tedaviye göre (geleneksel) modülasyonunun karşılaştırılması. (Rumberg JA, Gersh BJ: Coronary artery patency and left ventricular remodeling after myocardial infarction: Mechanisms and mechanics. In Califf RM, Mark DB, Wagner GS [eds]: Acute Coronary Care. St. Louis, Mosby-Year Book, 1995, s. 122'den.)

Klinik Özellikler

Predispozan Faktörler

STEMI'lı hastaların yarısına varan çoğunluğunda bir presipitan faktör ya da prodromal semptom tanımlanabilir. Veriler aşırı derecede ağır egzersizin (özellikle yorgun ve duygusal gerilimli, alışkanlık olarak inaktif hastalarda) STEMI'ı presipite etmekte rolü olabileceğini göstermektedir (61). Bu infarktüsler ciddi koroner arter daralması varlığında miyokardiyal oksijen ihtiyacında belirgin artı ile ilişkili olabilir (69-71). Koroner arter hastalığı bilinen, akut koroner sendromla ilişkili olay nedeniyle tedavi için hastaneye yatırılan ve daha sonradan hayatlarında artmış stres düzeyi olduğunu ifade eden hastalar artmış kardiyovasküler nedenli ve 'ölüm ya da miyokard infarktüsü gibi 'ağır' olaylar için rehospitalizasyon riskine sahiptir. Stabil olmayan anginanın iki patterni, artan angina ve dinlenim anginası, STEMI ile sonuçlanabilirler. Kardiyak olmayan cerrahi prosedürlerin de STEMI prekürsörü olduğu dikkat çekmiştir. Perioperatif risk derecelendirmesi ve beta blokerlerin kullanımı STEMI olasılığını ve kardiyak kökenli mortaliteyi azaltabilir (72). Hipotansiyona ikincil azalmış miyokardiyal perfüzyon (hemorajik ya da septik şok) ve aort stenozu, ateş, taşikardi ve ajitasyona ikincil artmış miyokardiyal oksijen ihtiyaçları da miyokardiyal nekrozdan sorumlu olabilir. STEMI'a predispozisyon yaratan diğer nedenler arasında solunum yolu enfeksiyonları, ergot preparatlarının uygulanımı, kokain kullanımı, herhangi bir nedenden hipoksemi, pulmoner emboli, hipoglisemi, sempatomimetikler, serum hastalığı, allerji ve nadir durumlarda arı sokmaları yer alır. Prinzmetal anginalı hastalarda STEMI tekrarlayıcı biçimde spazma uğrayan bölgede gerçekleşebilir. Nadiren, yüksek dozda nitrogliserine maruz kalan savaş malzemesi levazımatçıları bu maruziyetten uzaklaştıklarında vazospazmdan kaynaklandığı düşünülen miyokard infarktüsü geliştirebilirler.

Sirkadiyen Periyodisite

Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size (MILIS) çalışmasının bir parçası olarak MI ile hospitalize edilen geniş sayıda hastanın bir analizi STEMI başlangıcı için saat 6 ila öğlen 12 arasında pik yapan belirgin bir sirkadiyen periyodisite göstermiştir (73). Sirkadiyen ritimler pek çok fizyolojik ve biyokimyasal parametreyi etkileyebilir; erken sabah saatleri plazma katekolaminlerinde ve kortizolunda yükselme ile platelet agregasyon yeteneğinde artış ile ilişkilidir. ilginç olarak, karakteristik sirkadiyen pik STEMI ile

başvurularından önce aspirin ya da beta bloker alanlarda yoktur. Bir ‘STEMI’ı tetikleme fikri karmaşıktır ve gün, mevsim ve doğal felaketlerin gerilimleri gibi pek çok faktörün eklenmesini içerir (61).

Hikaye

Prodromal Semptomlar

STEMI’in laboratuvar tespitindeki gelişmelere karşın tanı koymada hastanın öyküsü büyük değer taşımaya devam etmektedir. Prodrom genellikle angina pectorise benzeyen göğüs rahatsızlığı ile başlar, ancak istirahatte ya da her zamankinden çok daha az aktiviteyle gelir ve bu nedenle stabil olmayan angina olarak sınıflandırılabilir. Öte yandan, genellikle hastaların tıbbi yardım aramalarını sağlayacak kadar rahatsız edici değildir, böyle olsa da hastaneye yatırılmayabilirler. Genel bir yorgunluk ve tükenmişlik sıklıkla STEMI’a öncülük eden diğer semptomlara eşlik eder.

Ağrının Doğası

STEMI ağrısı şiddette değişkenlik gösterir; çoğu hastada ciddidir, bazı durumlarda da dayanılmazdır. Ağrı uzamıştır, genellikle 30 dakikadan fazla ve sıklıkla saatler sürer. Rahatsızlık kasılma, sıkıştırma, baskı tarzında olarak tarif edilir, hastalar sıklıkla göğüste bir ağırlık ya da sıkma hissi olduğundan yakınır. Yerleşim olarak genellikle ağrı retrosternal yerleşimlidir, öncelikli olarak sol taraf olmak üzere göğsün her iki tarafına da yayılır. Sıklıkla ağrı kolun ulnar kenarına da yayılır, sol bilek ve ellerde karıncalanma hissi yaratır. Bazı hastalar ciddi substernal ya da prekordiyal rahatsızlığa ek olarak sadece bileklerin künt ağrısı ya da keçeleşmesinden yakınır. Bazı durumlarda, STEMI ağrısı epigastriyumda başlayabilir ve STEMI’ın ‘hazımsızlık’ olarak yanlış anlaşılmasına neden olan bir dizi abdominal belirtiyeye yol açabilir. Bazı hastalarda ise, STEMI ağrısı omuza, üst ekstremitelere, boyun, çene ve interskapuler bölgeye yayılır, yine sol tarafı tercih eder. Daha önceden angina pectorisi olan hastalarda infarktüs ağrısı yerleşim olarak genellikle anginaya benzer. Ancak, genellikle daha şiddetli, daha uzun sürelidir ve dinlenme ya da nitrogliserin ile geçmez. STEMI ağrısı klinisyen hasta ile karşılaştığında (ya da hasta hastaneye ulaştığında) kaybolmuş olabilir ya da saatlerce sürebilir. Özellikle morfin olmak üzere opiyatlar genellikle ağrıyı hafifletirler. Hem angina pectoris hem de STEMI ağrısının iskemik ya da hasarlı, ancak nekrotik olmayan miyokard içindeki sinir sonlanmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle

STEMI’da merkezi nekrotik miyokardı çevreleyen bir iskemik miyokard bölgesindeki sinir uçlarının uyarılması muhtemelen ağrıdan sorumludur. Ağrı infarkt bölgesine kan akımı yeniden sağlandığında sıklıkla aniden ve tamamen durur. Reoklüzyonu trombolizden sonra oluşan hastalarda ağrı ilk reperfüzyon canlı miyokard bırakmışsa gerçekleşir. Bu nedenle eskiden bazen saatlerce süren ve ‘infarktüs ağrısı’ olarak düşünülen şeyin devam eden iskemi ağrısı olması olasıdır. Ağrının infarktüsü değil iskemiye işaret ettiğinin tanınması ağrıyı bir belirteç olarak kullanarak iskeminin azaltılması için yol aranmasında büyük öneme sahiptir. Bu nedenle klinisyen hiçbir durumda devam eden kardiyak ağrı nedeniyle kendini rahat hissetmemelidir. Bazı hastalarda, özellikle de yaşlılarda, STEMI klinik olarak göğüs ağrısı ile değil akut sol ventriküler disfonksiyon ve göğüs sıkışıklığı bulguları ya da belirgin güçsüzlük ve senkopla ortaya çıkabilir. Bu semptomlara terleme, bulantı ve kusma da eşlik edebilir.

Diğer Semptomlar

Bulantı ve kusma muhtemelen Bezold-Jarisch refleksinin bir parçası olarak sol ventriküler reseptörlerin uyarımı ya da vagal aktivasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar sıklıkla anterior STEMI’den ziyade inferior STEMI’de görülürler. Dahası, bulantı ve kusma opiyatların sık bir yan etkisidir. STEMI ağrısı yerleşim olarak epigastrik bölgede olduğunda bulantı ve kusmanın eşlik etmesi kolaylıkla akut kolesistit, gastrit, peptik ülser klinik tablosuna benzetilebilir. Nadiren, hasta akut STEMI sırasında ishal ya da şiddetli dışkılama isteğinden yakınabilir. Diğer semptomlar arasında ciddi halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı, soğuk terleme ve ‘kıyamet kopacakmış’ gibi bir his yer alır. Nadiren, serebral embolizm ya da diğer sistemik arteriyel embolizmden kaynaklanan bulgular STEMI’nin ilk belirtisi de olabilirler. Bu bahsedilen semptomlar göğüs ağrısına eşlik edebileceği gibi tek başına da bulunabilir.

Sessiz İskemi ve Atipik Prezantasyonlar

Ölümcül olmayan STEMI hasta tarafından tanınmamış olabilir ve sadece rutin elektrokardiyografik ya da postmortem çalışmalarda tespit edilebilir. Bu tanınmayan infarktüslerin yarısı gerçekten sessizdir; hastalar hiçbir semptom hatırlamazlar. Sessiz infarktüs olarak anılan diğer yarıda elektrokardiyografik olarak olay tanındıktan sonra hedefe yönelik sorular ile akut infarktüs ile ilişkili semptomlar bulunabilir. Tanınmamış ya da sessiz infarktüsler sıklıkla daha önceden angina pectorisi olmayan, diyabetik ve hipertansif

bireylerde olurlar (74). Sessiz STEMI sıklıkla sessiz iskemi ile de takip edilir Sessiz ve semptomatik STEMI hastalarının prognozları benzer gibi görünmektedir. STEMI'nin atipik prezantasyonları arasında; (1) kalp yetersizliği; yani ağrısız dispne ile başlayan de novo ya da kötüleşen kalp yetersizliği, (2) özel bir ciddi ya da uzamış epizodu olmayan klasik angina pectoris, (3) atipik ağrı lokalizasyonu, (4) serebral aterosklerozlu hastalarda kardiyak outputtaki ani düşüğe bağlı inmeye benzeyen merkezi sinir sistemi belirtileri, (5) endişe ve sinirlilik, (6) ani mani ve psikoz, (7) senkop, (8) aşırı yorgunluk, (9) akut hazımsızlık ve (10) periferik embolizasyon yer alır.

Fizik Muayene

Genel Görünüm

STEMI hastaları sıklıkla endişeli ve belirgin sıkıntıda görünürler. İzdiraplı bir yüz ifadesi sıktır ve –yatan, oturan ya da ayakta duran ve tüm aktivite tiplerinin ağrıyı arttırdığını anlayan ciddi angina pectorisli hastaların tersine – STEMI hastaları rahatsız olabilirler ve sürekli rahat bir pozisyon arayışında olabilirler. Sıklıkla göğüslerini sıkar ya da ovarlar ve yumruklarını sternuma bastırarak ağrıyı tarif ederler (Levine Bulgusu, Dr. Samuel A. Levine'den isim almıştır). Sol ventriküler yetersizlik ve sempatik uyarımlı hastalarda soğuk terleme ve cilt solukluğu belirgindir, sıklıkla yatakta oturmuş ya da dayanmış olarak nefes çekmeye çalışırlar. Nefesler arasında, göğüs sıkışıklığı ya da boğulmadan yakınırlar. Köpüklü, pembe, kan sıyrıkları içeren balgam sıktır. Kardiyojenik şoktaki hastalar sıklıkla cansız biçimde yatarlar ve az spontan hareket yaparlar. Cilt soğuk ve nemlidir, ekstremiteler üzerinde morumsu ve benekli bir yayılım vardır, yüzde belirgin solukluk ile dudak ve tırnak yataklarında morluk mevcuttur. Serebral perfüzyonun derecesine göre şoktaki hasta normal konuşabilir ancak konfüze ve disoriente olabilir.

Kalp Hızı

Kalp hızı altta yatan ritme ve sol ventriküler fonksiyona göre belirgin bradikardiden, hızlı düzenli ya da düzensiz taşikardiye kadar değişkenlik gösterebilir. En sık olarak, nabız başta hızlı ve düzenlidir (sinüs taşikardisi 100 ila 110 vuru/dk), hastanın ağrı ve anksiyetesi

azaldıkça rahatlar, prematüre ventriküler erken vurular siktir, semptomların başlangıcından sonraki ilk 4 saat içindeki oran % 95'tir.

Kan Basıncı

Komplike olmamış STEMI'lı hastalar normotansiftir, ancak taşikardiye eşlik eden azalmış atım hacmi sistolik basıncı ve nabız basıncını düşürüp diyastolik basıncı yükseltebilir. Önceden normotansif olan hastalarda ilk birkaç saat içinde muhtemelen anksiyete ve ajitasyonun tetiklediği adrenerjik deşarja bağlı 160/90 mmHg'yı aşan hipertansif bir yanıt görülebilir. Önceden hipertansif olan hastaların STEMI sonrasında tedavisiz olarak normotansif olmaları siktir, ancak bu hastaların bir kısmı infarktüstten sonraki 3 ila 6 ay içinde artmış kan basınçlarını geri kazanırlar. Masif infarktüslü hastalarda sol ventriküler disfonksiyon ve morfin veya nitratların kullanımına bağlı venöz arteriyel basınç keskin olarak düşer, toparlanma ile birlikte kan basıncı preinfarktüs değerlerine dönmeye meyillidir. Kardiyojenik şoktaki hastalar tanım olarak 90 mmHg'nın altında sistolik kan basıncı ve son organ hipoperfüzyonu bulgularına sahiptir. Diğer yandan, hipotansiyonun tek başına kardiyojenik şoku göstermesi şart değildir, çünkü inferiyor infarktüslü bazı hastaların kan basıncı Bezold-Jarisch refleksinin aktivasyonu ile geçici olarak 90 mmHg'nın altına düşebilir. Hipotansiyonları sonunda kendiliğinden çözülür, ancak bu süreç intravenöz atropin (0.5-1 mg) ve Trandelenburg pozisyonu verilmesiyle hızlandırılabilir. Sadece hafifçe hipotansif olan hastalar, infarktüsün yayılımı ve iskeminin bir sonucu olarak saatler ya da günler içerisinde gittikçe azalan kardiyak output ile kan basıncında artan bir düşüş ile kardiyojenik şoka gidiş gösterebilirler. İnfarktüs yerleşimine göre otonomik hiperaktivite delilleri siktir. İlk başvuruları sırasında bir zaman diliminde; inferiyor STEMI'lı hastaların yarısından fazlası, hipotansiyon, bradikardi ya da her ikisi birden olmak üzere aşırı parasempatik aktivite deliline sahipken anterior STEMI'lı hastalar hipertansiyon, taşikardi veya ikisi birden olmak üzere sempatik aşırılık delili gösterirler (75).

Ateş ve Solunum

Yaygın STEMI'lı hastaların çoğunda doku cevabına özgün olmayan bir yanıt olarak, infarktüsün ilk 24 ila 48 saati içinde ateş cevabı gelişir. Vücut ısısı sıklıkla infarktüste sonraki 4 ila 8 saat içinde yükselmeye başlar ve rektal ısı 38.3 ila 39 C'ye varabilir. Ateş genellikle infarktüstten sonraki dördüncü ya da beşinci gün düşer. Solunum hızı STEMI gelişiminden

sonra hafifçe yükselebilir, kalp yetersizliği olmayan hastalarda endişe ve ağrıdan kaynaklanır, fiziksel ve psikolojik rahatsızlığın tedavisi ile normale döner. Sol ventriküler yetersizlikli hastalarda solunum hızı yetersizlik ciddiyeti ile ilişkilidir, pulmoner ödemli hastalarda dakika solunum hızı 40'ı aşabilir. Öte yandan, kardiyojenik şoktaki hastalarda solunum sıklığı artmamış olabilir. Cheyne-Stokes (periyodik) solunumu kardiyojenik şoklu ve kalp yetersizlikli yaşlı hastalarda, özellikle de opiyat tedavisi sonrasında ya da serebrovasküler hastalık varlığında ortaya çıkabilir.

Juguler Venöz Basınç

Juguler venöz nabız yüksekliği ve konturu sağ atriyal ve sağ ventriküler diyastolik basınçları yansıtır. Bu basınçlar genellikle STEMI seyrinde (hafif ila orta derecede sol ventriküler disfonksiyon varlığında bile) normal ya da hafifçe yükselmiş olduklarından juguler venöz nabzın bir anormallik göstermemesi şaşırtıcı değildir. Sol ventrikül yetersizliğine ya da azalmış kompliyansına bağlı ikincil pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda a dalgası belirgin olabilir. Tersine, sağ ventriküler infarktüs (sol ventriküler infarktüsle birlikte ya da birlikte olmayarak) sıklıkla juguler venöz distansiyona yol açar ve sağ ventriküler papiller kasların iskemi ya da nekrozu ile birlikte olduğunda triküspit yetersizliğinin büyük c-v dalgaları bariz olabilir. Kardiyojenik şoklu STEMI hastalarında juguler venöz basınç genellikle yükselmiştir. STEMI, hipotansiyon ve hipoperfüzyonlu (kardiyojenik şoka benzer bulgular), ancak boyun venleri dolgun olmayan hastalarda bu sol ventriküler disfonksiyona bağlı olabilir ancak en azından kısmen de hipovolemi mevcuttur. Ayrım sadece ekokardiyografi ya da pulmoner arter kateteri ile sol ventriküler performans ölçülerek yapılabilir.

Karotis Nabzı

Karotis arteriyel nabzının palpasyonu sol ventriküle atım hacmi için bir ipucudur; küçük bir nabız azalmış atım hacmini düşündürürken, keskin, kısa bir yükseliş sıklıkla mitral regürjitasyon ya da soldan sağa şanlı ventriküler septal defektli hastalarda görülür. Pulsus alternans ciddi sol ventriküler disfonksiyonu yansıtır.

Göğüs

STEMI ile sol ventriküler yetersizlik ve/veya sol ventrikül kompliyansında azalma olan hastalarda yaş raller duyulabilir. Ciddi ventriküler yetersizlikli hastalarda yaygın wheezing duyulabilir. infarktüsle pulmoner emboliyi düşündüren hemoptizi ile öksürük de oluşabilir. 1967’de, Killip STEMI ile başvuran hastalarda tespit edilen rallerin varlığına ve ciddiyetine göre bir prognostik sınıflama önermiştir (76). Sınıf I’deki hastalarda ral ve üçüncü kalp sesi yoktur. Sınıf II hastalarda hafif ila orta raller mevcuttur (akciğer alanlarının 1 % 50’sinde) ve beraberinde S3 olabilir ya da olmayabilir. Sınıf III’teki hastalarda her iki akciğer alanının yarısından fazlasında ral duyulur ve sıklıkla bu hastalarda pulmoner ödem mevcuttur. Son olarak, sınıf IV hastalar kardiyojenik şokta dırlar. Orijinal sınıflamanın geliştirildiği zamana kıyasla her sınıftaki mortalite iyileşmesine karşın söz konusu şema bugün de geniş STEMI çalışmalarında gösterildiği gibi hala faydalıdır (77).

Kardiyak Muayene

Palpasyon

STEMI hastalarında ciddi semptomlara ve yaygın hasara karşın kalp muayenesi bulguları oldukça fakir olabilir. Prekordiyumun palpasyonu normal bulgular verebilir, ancak transmural STEMI’lı hastalarda sıklıkla azalmış ventriküler kompliyansa karşın şiddetli kasılan sol atriya ait duyulabilir dördüncü kalp sesi ile eş zamanlı bir presistolik pulsasyon alınır. Sol ventriküler sistolik disfonksiyon varlığında sol ventrikülün dışa hareketi erken diyastolde, üçüncü kalp sesi ile denk gelecek şekilde palpe edilebilir.

Oskültasyon

Kalp sesleri, özellikle de birinci kalp sesi, sıklıkla bulanıklaşmıştır ve nadiren infarktten hemen sonra duyulmaz hale gelir, konvelasan periyotta sesler eski intensitelerini kazanırlar. Yumuşak bir birinci kalp sesi ayrıca uzamış PR aralığının da bir göstergesi olabilir. Belirgin ventriküler disfonksiyon ve/veya sol dal bloğu ikinci kalp sesinin paradoksik çiftleşmesine neden olabilir. Dördüncü kalp sesi sinüs ritmindeki STEMI’lar için neredeyse evrenseldir ve sıklıkla en iyi sol sternal kenar ile apeks arasında duyulur. Bu ses ventriküler doluma atriyal katkıyı yansıtır ve STEMI hastalarında sol ventriküler kompliyansın

azalmasına ve sol ventriküler disfonksiyon olmasa bile sol ventrikül diyastol sonu basıncının yükselmesine bağlıdır. Bu bulgu sınırlı tanısal değere sahiptir, çünkü 45 yaşı aşkın hastaların çoğunda duyulmasa da kronik iskemik kalp hastalıklı hastaların çoğunda duyulabilir ve kaydedilebilir. STEMI'lı hastalarda üçüncü kalp sesi artmış ventriküler dolum basınçları ile ciddi sol ventriküler disfonksiyona işaret eder. Transmitral kan akımının protodiyastolik dolum sürecinde ani kesilmesinin kardiyohemik sistemde (miyokard, sol atriyumdan sol ventriküle akan kan) yarattığı dalgalanmalardan kaynaklanır ve genellikle geniş infarktli hastalarda duyulur. En iyi apekte, sol lateral pozisyonunda duyulur ve inferiyor ya da nontransmural infarktüslerden ziyade transmural anterior infarktüslerde daha sıktır. Üçüncü kalp sesi sadece sol ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanmayabilir, ayrıca STEMI'ı komplike eden mitral yetersizlik ya da ventriküler septal defekt gibi durumlardaki artmış dolum akımından da köken alabilir. Sol ventrikülden kaynaklanan üçüncü ve dördüncü kalp sesleri en iyi apekte duyulurken sağ ventrikül infarktüsü olan hastalarda bu sesler sol sternal kenar boyunca duyulabilir ve inspirasyonla şiddetlenirler. Geçici ya da kalıcı sistolik üfürümler, STEMI'lı hastalarda duyulabilir ve genellikle mitral kapak aparatının disfonksiyonundan ikincil mitral regürjitasyonundan kaynaklanırlar (papiller kas disfonksiyonu, sol ventriküler dilatasyon). Yeni, belirgin, trilin eşlik ettiği apikal bir holosistolik üfürüm papiller kas başının yırtılmasından kaynaklanabilir. İnterventriküler septumun yırtılmasında da bu bulgular benzerdir, ancak üfürüm ve tril sol sternal kenarda daha belirgindir, sağ sternal kenarda da duyulabilir. Triküspit regürjitasyonunun sistolik üfürümü (pulmoner hipertansiyona bağlı sağ ventrikül yetersizliği ve/veya sağ ventrikül infarktüsü veya sağ ventrikül papiller kasının infarktüsü) de sol sternal kenar boyunca duyulur. Üfürüm karakteristik olarak inspiryum ile şiddetlenir ve juguler venöz nabızda belirgin c-v dalgası ile sağ ventriküler dördüncü sese eşlik eder.

Perikardiyal sürtünme sesi STEMI'lı hastalarda, özellikle de geniş transmural infarktüsü olanlarda duyulabilir (78). Sürtünme sesi kaybolma eğilimi nedeniyle tanındığından belki de bildirildiğinden daha sıktır, transmural infarktüsli hastaların sık oskültasyonu başka zaman gözden kaçabilecek sürtünme seslerini ortaya çıkarabilir. Sürtünme sesleri ilk 24 saat kadar erken ya da 2 hafta sonra kadar geç duyulabilse de en sık iki ya da üçüncü günde duyulurlar (78). Nadiren, yaygın infarktüsli hastalarda yüksek perdeli bir sürtünme sesi günlerce duyulabilir. Perikardiyal sürtünme sesi olan STEMI hastalarının ekokardiyografik incelemede perikardiyal effüzyona sahip olduğu görülebilir, ancak perikarditin klasik elektrokardiyografik değişiklikleri nadir bulunur (78). Sürtünme sesi ve perikard ağrısının geç çıkması (infarktüstten sonraki 3 ay kadar) artık nadir olan post-

miyokardiyal infarktüs (Dressler) sendromunun karakteristik özelliğidir. Perikardiyal sürtünme sesleri en iyi sol sternal kenarda ya da maksimal impuls noktasının hemen içinde duyulurlar. Yüksek sesli sürtünme sesleri tüm prekordiyumda hatta sırtta bile duyulabilirler. Nadiren sadece sürtünme sesinin sistolik kısmı duyulabilir ve sistolik üfürümle karıştırılabilir; ventriküler septum rüptürü ya da mitral regürjitasyon yanlış olarak akla gelebilir.

Laboratuvar Bulguları

Kardiyak Hasarın Serum Belirteçleri

STEMI tanısı için klasik Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization; WHO) kriterleri üç elementten en az ikisinin bulunmasını şart koşar: iskemik tipte göğüs rahatsızlığı öyküsü, seri EKG'lerde evrimleşen değişiklikler, serum kardiyak belirteçlerde yükselme ve alçalma (79). Bu üç bileşene göre STEMI'nin prezantasyonunda, takipteki istatistiklerle örneklenebileceği gibi belirgin çeşitlilik mevcuttur. Yüksek derecede MI göstergesi olan iki bulgu, ST elevasyonu ve Q dalgaları, başvuru anında MI hastalarının sadece yarısında bulunurlar. MI hastaların yaklaşık dörtte biri klasik göğüs ağrısı ile başvuramazlar ve infarktüs yakınında EKG kaydedilmez ya da sonrasında kalıcı Q dalgaları görülmezse infarktüs tanınmadan geçebilir. Acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran ve sonrasında MI geçirdiği gösterilen hastaların yaklaşık yarısında EKG özgün olmayan değişiklikler gösterir. Hastaneye göğüs ağrısı sendromu ile başvuran hastalar arasından % 20'den azında MI teşhisi konur. Bu nedenle hastaların büyük çoğunluğunda klinisyen periyodik aralarla serum kardiyak belirteçlerine bakarak MI tanısı koymak ya da ekarte etmek zorunda kalır; bu ölçümler ayrıca infarkt boyutunun kabaca nicelendirilmesinde de faydalıdır. Miyokardiyal hasara artmış duyarlılıkta serum kardiyak belirteçlerinin mevcudiyeti klinisyenlere eskiden MI kriterlerini doldurmayan üçte birlik bir hasta dilimine de MI tanısı koyma yeterliliğini kazandırmıştır (80). Daha duyarlı biyomarkeler ile birlikte daha kesin görüntüleme tekniklerinin artan kullanımı MI tanısı için yeni kriterler konulmasını zorunlu kılmıştır. Miyositler nekrotik hale geldikçe, sarkolemmal membranın bütünlüğü bozulur ve intrasellüler makromoleküller (serum kardiyak belirteçleri) kardiyak interstisyuma ve sonunda infarkt bölgesindeki mikrovaskülatür ile lenfatiklere sızmaya başlar (Şekil 9 ve Tablo 4) (81,82). Periferik kanda bu makromoleküllerin belirmesi intrasellüler yerleşim, molekül ağırlığı, bölgesel kan ve lenf akımı ve kandan eliminasyon hızı gibi bir dizi faktöre bağlıdır (81-83). En uygun özgünlük için bir serum belirteci kalpte yüksek konsantrasyonda bulunmalı, miyokardiyal olmayan

dokularda ve serumda olmamalıdır. En uygun duyarlılık için miyokardiyal hasardan sonra hızla plazmaya salınmalı, belirtecin plazma seviyesi ile miyokardiyal hasar arasında sitoikometrik bir ilişki olmalıdır. Klinik kullanım kolaylığı açısından, emin bir tanısal pencere oluşturmak amacıyla belirteç kanda yeterli miktarda ve süre ile tespit edilebilmelidir. Son olarak, metodoloji ucuz ve kullanımı kolay olmalıdır (84).

Kreatin Kinaz

Serum CK aktivitesi STEMI'nin başlangıcından itibaren 4 ila 8 saat içinde normal sınırı geçer ve 2 ila 3 gün içinde normale iner (Şekil 9). CK piki ortalama 24 saat içinde oluşsa da, fibrinolitik tedavi ya da mekanik rekanalizasyon sayesinde reperfüze olan hastalarda (erken spontan fibrinolitik hastalarda da) pik değerler daha önce ortaya çıkar. Serum CK seviyesinin zaman-aktivite eğrisi reperfüzyondan etkilendiğinden ve reperfüzyonun kendisi de infarkt boyutunu etkilediğinden reperfüzyon enzim analizine göre infarkt boyutunun hesaplanmasını karmaşılaştırır (Şekil 10) (85). Serum CK konsantrasyonunun yükselmesi STEMI tespiti için pek çok hastanede bulunan duyarlı bir enzimatik tetkik olsa da (86), önemli dezavantajları arasında kas hastalığı, alkol intoksikasyonu, diyabetes mellitus, iskelet kası travması, ciddi egzersiz, konvülzyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar, torasik çıkış sendromu veya pulmoner embolisi olan hastalardaki yalancı pozitifliği yer almaktadır (86).

Kreatin Kinaz İzoenzimleri

CK'nın üç izoenzimi (MM, BB, MB) elektroforezle ayırt edilmiştir. Beyin ve böbrek ekstreleri ön planda BB izoenzimi içerirler, iskelet kası ön planda MM tipi bulundurur ancak bir miktar MB de içerir (% 1 ila 3) ve hem MM hem de MB izoenzimleri kardiyak kasta bulunurlar. CK'nın MB izoenzimleri de az miktarda dil, diyafram, uterus ve prostatta bulunur. Ciddi egzersiz, özellikle de idmanlı uzun mesafe koşucuları veya profesyonel atletlerde, hem CK hem de CK-MB'yi yükseltebilir (87). CKMB normal insanların kanlarında da tespit edilebilir, CK-MB'nin anormal yükselmesi için sınır değer çeşitli laboratuvarlarda normal referans limitinin birkaç kat üstü olarak verilir (Şekil 9) (86). Az miktarlarda CK-MB'nin kalpten başka dokularda da bulunabilmesi durumuna karşın pratik amaçlarla CK-MB yükselmelerinin MI'dan kaynaklandığı düşünülebilir (söz konusu organların cerrahisi ve travması dışında). Kreatin kinaz pek çok laboratuvarında CK-MB'ye yönlendirilmiş monoklonal antikoları kullanan yüksek derecede duyarlı ve özgün immün yöntemle çalışılır (86). Kütle

tahlilleri sonuçları mililitrede ünite yerine her mililitrede nanogram olarak verirler ve özellikle STEMI sonrası 4 saat içinde başvuran hastalarda CK-MB aktivite tahlillerinden daha tutarlı oldukları gösterilmiştir. 2,5 civarındaki bir CK-MB kütle tayininin CK aktivitesine oranının (görelî indeks) iskelet kaynaklı CK-MB yükselmesi yerine miyokardiyal kaynaklı olduğu ileri sürülmüştür. Bu oran pek çok STEMI hastasınca sağlansa da, çeşitli durumlarda tutarsızdır: (1) iskelet kası hasarına bağlı yüksek toplam CK seviyeleri mevcutsa (bu durumda kriteri tamamlamak için miyokarddan çok fazla CK-MB salınması gerekir) ; (2) kronik iskelet kası hasarı çok miktarda CK-MB saldıgında ve (3) total CK değerleri laboratuvar için normal sınırlardaysa ve CK-MB yükselmişse (muhtemelen mikroinfarktüs oluştuğunu gösterir). Yükselmiş CK-MB ve normal CK'sı olan hastalar genellikle CK-MB elevasyonu olmayan ancak MI'dan şüphelenilen hastalardan daha kötü prognoza sahiptir. Klinisyenler sadece tek bir zaman kesitindeki CK ve CK-MB ölçümlerine güvenmemeli, geçici yükselme ve düşüşleri seri örneklerle takip etmelidirler; iskelet kası CK-MB yükselmesi genellikle miyokardiyal CK-MB salımından daha uzun süre yüksek kalır ve Şekil-9 da gösterildiğinin aksine günler içinde bir CKMB platosu oluşturur. Not olarak, kardiyak spesifik troponin I ve T (cTnT ve cTnI) (Şekil 9 ve Tablo 2) iskelet kası hasarı ile kalp kası hasarını tutarlılıkla ayırt ettiklerinden artık MI tanısı için tercih edilen belirteç olarak düşünülmektedirler (82). Koroner obstrüksiyona ikincil STEMI'a ek olarak kalp kasının miyokardit, travma, kardiyak kateterizasyon, şok ve kardiyak cerrahi gibi diğer hasarları da yüksek CK-MB seviyelerine neden olabilir (86). CK-MB artışının bu son sayılan nedenleri genellikle klinik durumdan ayırt edilebilir.

Kreatin Kinaz İzoformları

MM ve MB izoformları da bulunmuştur (88). Bunlar söz konusu izoenzimlerin alt gruplarıdır ve karboksipeptidaz enzimin miyokardiyal formlarının (CK-MM3 ve CK-MB2) lizin rezidülerini karboksil terminal ucundan ayırınca dolaşımda diğer izoformlardan farklı bir elektroforetik mobilite ile ortaya çıkarlar (CK-MM2, CKMM1 ve CK-MB1). Bazı izoformlar infarktüsün başlangıcından sonra kana, belki 1 saat gibi, oldukça hızlı salınıyormuşa benzemektedir. Ancak CK izoformlarının genel klinik pratikteki önemi, kardiyak spesifik troponinler için artan assay mevcudiyetiyle oldukça azalmıştır (82).

Miyoglobin

Bu düşük molekül ağırlıklı hem proteini hasarlı miyokard hücrelerinden dolaşıma salınır ve infarktüsün başlangıcından sonraki saatler içinde tespit edilebilir Miyoglobinin pik seviyeleri serum CK pik seviyelerinden belirgin biçimde önce (1 ila 4 saat) olur. Kardiyak özgünlüğün yokluğu dolayısıyla, tanısız olmayan EKG'li hastalarda göğüs ağrısının başlangıcından sonraki 4 ila 8 saat içinde miyoglobinin izole ölçümü MI tanısını koymada güvenilir değildir, daha özgün cTnI ve cTnT ile desteklenmelidir (89-91).

Kardiyak Spesifik Troponinler

Troponin kompleksi çizgili kasın kalsiyum aracılı kontraktıl sürecini düzenleyen üç alt birimden oluşur. Bunlar arasında Ca^{2+} bağlayan troponin C, aktine bağlanan ve aktin-miyozin etkileşimini inhibe eden troponin I ve tropomiyozine bağlanarak troponin kompleksini ince filamentte bağlayan troponin T yer alır. Troponin T'nin büyük kısmı troponin kompleksinde bulunsa da yaklaşık olarak % 6'sı sitozolde çözünmüştür, troponin I'nın da % 2-3'lük sitozolik havuzu vardır (Şekil 9) (49).

Hem TnT hem de TnI kardiyak ve iskelet kasında bulunsa da farklı genler tarafından kodlanırlar ve aminoasit dizileri farklıdır. Bu kardiyak forma özgün (cTnT ve cTnI) antikörlerin üretimine ve klinik kullanımda FDA tarafından onaylanmış cTnT ve cTnI için niceliksel tahlillerinin üretimine imkan sağlamıştır (Şekil 9 ve Tablo 3) (92). Çeşitli çalışmalar bu yeni niceliksel tetkiklerin miyokardiyal hasarı göstermedeki güvenilirliklerini onaylamış ve cTnT ve cTnI ölçümünü yeni STEMI için tanısız kriterlerin merkezine yerleştirmiştir (49). cTnT ve cTnI sonuçları yorumlanırken klinisyen çeşitli analitik konuların farkında olmalıdır. İlk kuşak cTnT iskelet kası troponinine bağlanan bazı özgün olmayan özellikler sergilemiş, ancak bu sonraki kuşaklarda giderilmiştir (93). STEMI hastalarında kana salınan TnI'nın çoğu kardiyak troponin C ile kompleks halindedir (94). Klinik olarak kullanılan immün tahlillerdeki değişken TnI sınırları serbest ve kompleks TnI'yı tanıyan antikörlere göre değişkenlik gösterebilir (94). Bu nedenle STEMI tanısı için TnI kullanıldığında klinisyenler kendi laboratuvarlarındaki üst sınırları kullanmalıdırlar (95). Hem TnT hem de TnI için anormal olarak yükselmiş bir değer referans kontrol grubun 99. uncu persantilinin geçilmesidir (49).

Sınır Değerler

Normal durumlarda cTnT ve cTnI periferik dolaşımında tespit edilmediğinden bu tahliller için sınır değeri tahlilin ‘parazit’ değerinin hemen üstüne konabilir. Dahası, CK-MB genellikle üst referans sınırın 10 ila 20 katını geçse de, cTnT ve cTnI genellikle referans sınırın 20 katını aşarlar. Kardiyak spesifik troponinlerin bu özellikleri artmış sinyal-parazit oranı sağlar ve az miktarda miyokardiyal nekrozun dahi tanınmasına olanak tanır. MI’lı hasalarda, cTnT ve cTnI göğüs ağrısının başlangıcından 3 saat sonra ilk kez üst sınırı geçerler. Nekrotik miyositlerde devam eden kontraktıl aparat dejenerasyonu nedeniyle cTnI MI’dan sonra 7 ila 10 gün, cTnT 10 ila 14 gün yüksek kalır. cTnT ve cTnI’nın uzun yüksek kalma süresi geç MI tanısında bir avantajdır (Şekil 9). Başarılı infarktla ilişkili arter açılımı sağlanan STEMI’lı hastalar reperfüzyon göstergesi olarak yaralı olabilecek kardiyak troponinlerin hızlı salımına sahip olurlar, ancak miyogloblin bu açıdan hafifçe daha iyi gibi görünmektedir (Şekil 10) (67).

Troponine Karşı CK-MB

Kardiyak troponinlerin tanısıl etkinliği CK-MB ile karşılaştırıldığında troponinlerin şu anki CK-MB tahlillerinin tespit sınırı altında kalabilecek miyokardiyal nekrozları da gösterebilecekleri aklıda tutulmalıdır; bu CK-MB altın standart alındığında ‘yalancı pozitif’ troponin yükselmesine neden olur. Göğüs ağrısı sendromu olan, kardiyak troponini yükselirken CKMB değerleri normal sınırlar içinde kalan hastalarda minör kardiyak hasar ve mikroinfarktüs gibi biraz garip kelimeler kullanılmıştır. Klinik bir bakış açısından, tanınan MI sayısını arttıran duyarlılığa ve yanlış olarak MI tanısı konup tedavi edilen hasta sayısını azaltacak özgünlüğe sahip bir tanısıl teste sahip olmak, istenen bir durumdur. Ek olarak, kardiyak troponin ölçümlerinin akut koroner sendromlu hastalarda advers klinik sonuçları ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve düşük molekül ağırlıklı heparinler gibi yeni tedavilere cevap verecek hastaları tanımada prognostik değeri olduğu da gösterilmiştir. Troponinlerin prognostik değeri yaş, EKG anormallikleri gibi CK-MB de dahil olmak üzere klasik belirteç ölçümlerinden bağımsızdır (92).

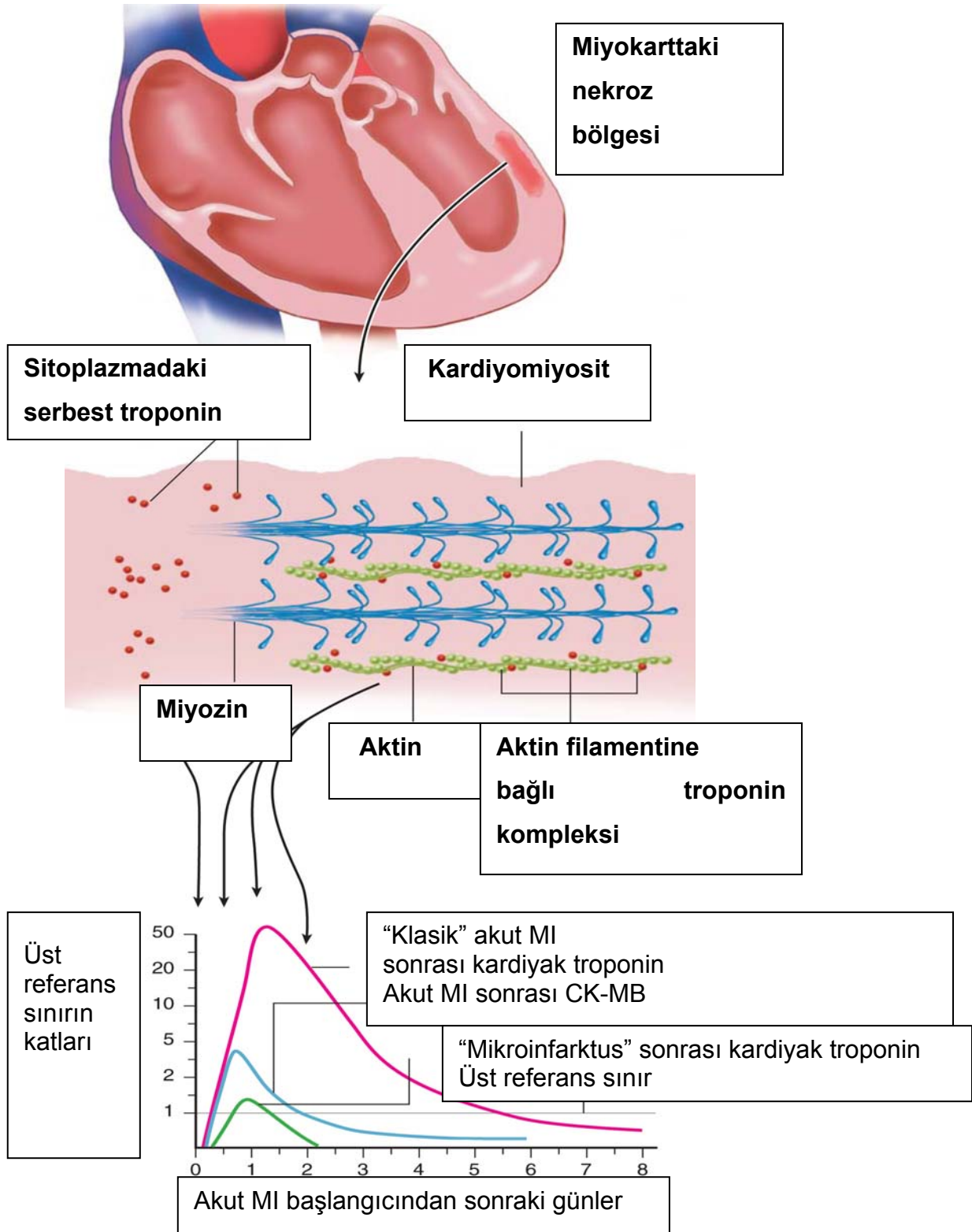
Tablo 3. ST-Elevasyonlu Miyokard İnfarktusu Hastaların Değerlendirilmesi için Moleküler Belirteçler

Belirteç	Moleküler Ağırlık (D)	İlk yükseliş için zaman aralığı(s)	Pik artış için ortalama zaman(reperfüzyon yokken)	Normale dönme zamanı
Klinik pratikte kullanılan				
MB-CK	86000	3-12	24 s	48-72 sa
c Tn I	23500	3-12	24 s	5-10 g
c Tn T	33000	3-12	12 s - 2 gün	5-14 g
Klinik pratikte sık kullanılmayan				
miyoglobin	17800	1-4	6-7 s	24 s
MB-CK doku izoformu	86000	2-6	18 s	bilinmiyor
MM-CK doku izoformu	86000	1-6	12 s	38 s

*Her 6 ila 8 saatte bir örnekleme ile duyarlılık artabilir.

cTnI= Kardiyak troponin I; cTnT= kardiyak tropinin T; MB-CK = Krestin kinaz (CK)'ın MB izoformu; MM-CK= CK'nın MM izoformu.

(Adams J III, Abendschein D, Jaffe A: Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990? Circulation 1993;88: 750. Copyright 1993 American Heart Association'dan.)

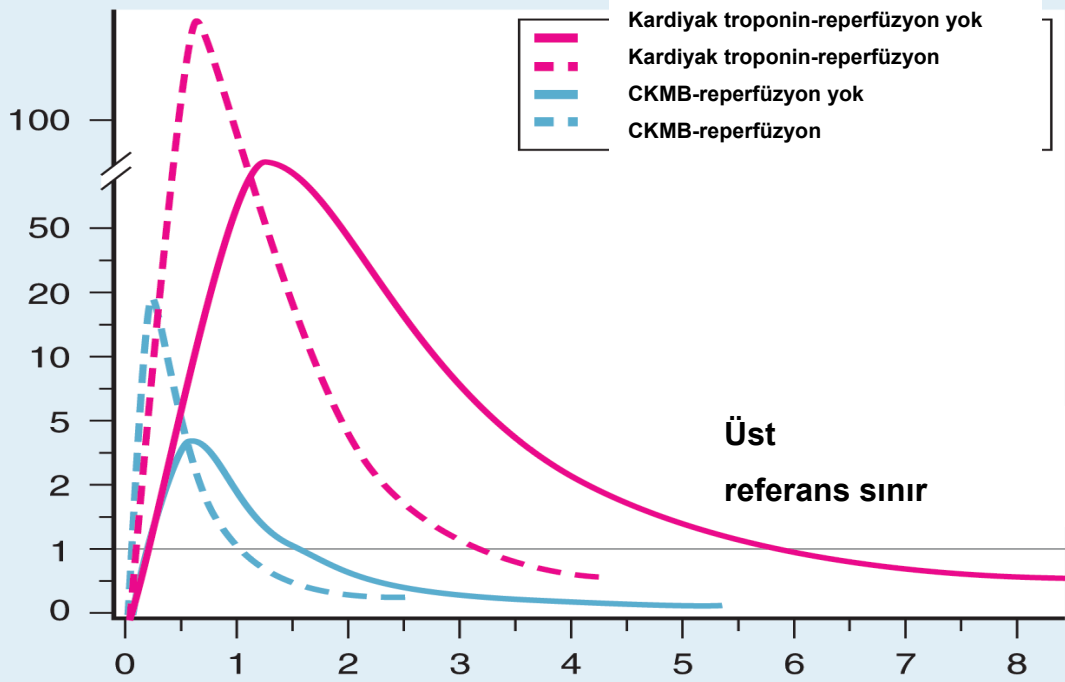


Şekil 9. Şeklin en üstünde nekroza uğrayan miyokard gösterilmiştir, resmin orta kısmında biyomarkerlerin salınma sürecinde bir kardiyomiyosit diyagramı resmedilmiştir. (Antman EM: Decision making with cardiac troponin tests. N Engl J Med 346:2079, 2002'den.)

Üst

sınır

katları



MI başlangıcından sonraki günler

Üst sınır= Referans kontrol grubu 99.uncu persantil

Şekil 10. Reperfüzyon yapılmayan hastalarda kreatin kinaz MB (CKMB) ve kardiyak troponin salım kinetikleri mavi ve kırmızı çizgiler ile normal referans sınırının katları halinde gösterilmiştir. (Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 36:959, 2000; and from 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 45:1104, 1999'dan.)

Elektrokardiyografi

STEMI'lı hastaların çoğunda seri EKG'ler kıyaslandığında biraz değişiklik dökümanite edilebilir. Ancak, EKG'nin MI'ı tanıma ve lokalize etme yeteneğini birçok faktör kısıtlayabilir: Miyokardiyal hasarın yaygınlığı, infarktın yaşı, yerleşimi, iletim defektlerinin varlığı, önceki infarktüslerin ve akut perikarditin varlığı, elektrolit konsantrasyonundaki değişiklikler ve kardiyoaktif ilaçların uygulanımı. ST segmenti ve T dalgasındaki değişiklikler oldukça nonspesifiktir ve stabil ya da stabil olmayan angina pectoris, ventriküler hipertrofi, akut ve kronik perikardit, miyokardit, erken repolarizasyon, elektrolit bozuklukları, şok, metabolik bozukluklar ve dijital uygulaması sonrası gibi pek çok durumda oluşabilirler. Seri EKG'ler, bu bozuklukları STEMI'dan ayırmada önemli faydaya sahip olabilir. Geçici

değişiklikler angina ya da elektrolit bozukluklarını düşündürürken, sabit değişiklikler şok, dijital uygulanımı ve persistan metabolik değişiklikler ekarte edilebilirse infarktüs lehine düşündürücüdür. Buna rağmen, seri standart 12 derivasyonlu EKG'ler MI tespiti ve lokalizasyonunda potent ve aşırı derecede yararlı bir klinik araç olarak kalmaktadır (96). ST elevasyonu gösteren EKG derivasyonlarının analizi infarkt ile ilişkili arterin tıkama yerini gösterebilir (96). EKG'deki ST deviasyonunun yaygınlığı, infarktüs lokalizasyonu ve QRS süresi advers sonlanımlarla ilişkilidir (97). EKG'de sol dal bloğu olduğunda bile iletim defekti ile açıklanamayacak çarpıcı ST segment deviasyonu varlığında STEMI tanısı konabilir (96,98). 12 derivasyonlu EKG içerdiği paha biçilmez invazif olmayan tanısal ve prognostik verilere ek olarak ayrıca STEMI'nin reperfüzyonunu saptamada değerli invazif olmayan bilgiler verir (96,99,100).

Anteriyor ve inferiyor infarktüs yerleşimleri için elektrokardiyografik ve vektörkardiyografik kriterler üzerinde genel bir uzlaşma mevcut olsa da, lateral ve posteriyor infarktüslerde daha az uzlaşma vardır (101); bu alanda terminoloji bile kafa karıştırıcı olabilmektedir. V1'deki anormal R dalgasının (0.04 sn süreli ve preeksiteasyon ya da sağ ventrikül hipertrofisi olmaksızın R/S oranı > 1 olması) lateral ya da inferiyor Q dalgaları ile ilişkili olması sağ koroner arter tıkanmasından ziyade izole, kollateralsız, dominant bir sol sirkumfleks arter tıkanmasını telkin eder. Yüksek çözünürlüklü elektrokardiyografi, ST segmentlerinin vücut yüzeyi potansiyel haritalaması ve devamlı vektörkardiyografi gibi EKG kayıtlarının daha sofistike biçimlerinin hepsinin küçük hasta serilerinde 12 derivasyonu EKG'nin tanısal değerini kuvvetlendirdikleri bildirilmiştir, ancak bunlar için hazır ekipman ve özelleşmiş uzmanlık gereklidir. Özellikle Q dalgaları gelişmişse çoğu hasta infarktüstten sonra hayatları boyunca EKG değişikliklerini gösterse de, önemli bir azınlıkta Q dalgaları gerileyebilir ve yıllar sonra EKG normale dönebilir. Pek çok durumda Q dalga patternleri MI'ı simüle eder. 'Psödoinfarktüs patterni' oluşturarak MI'ın elektrokardiyografik özelliklerini taklit edebilen durumlar arasında ventriküler hipertrofi, ileti kusurları, preeksiteasyon, primer miyokardiyal hastalık, pnömotoraks, pulmoner emboli, amiloid kalp hastalığı, kalbin primer veya metastatik tümörleri, travmatik kalp hastalığı, intrakraniyal kanama, hiperkalemi, perikardit, erken repolarizasyon ve sarkoidozun kardiyak tutulumu yer alır.

Q-Dalgalı ve Q-Dalgasız İnfarktüs

Daha önce de belirtildiği gibi, EKG’de Q dalgalarının bulunması ya da bulunmaması transmural infarktüsle transmural olmayan (subendokardiyal) infarktüsü tam olarak ayıramaz (102). EKG’deki Q dalgaları anormal aktiviteyi belirlerler ancak geri dönüşümsüz miyokard hasarı ile eş anlamlı değildirler. Dahası, Q dalgalarının yokluğu özellikle sol ventrikülün posteriyor bölgelerinde basit bir şekilde 12 derivasyonlu EKG’nin duyarsızlığını yansıtabilir. Otopside tespit edilen gerçek patolojik subendokardiyal MI % 50 ST depresyonu ve T dalga değişiklikleri ile kendini belli eder (103). ST elevasyonu olmayan hastalarda anjiyografik çalışmalar sorumlu lezyonun daha çok subtotal tıkanıklığı ve infarkt bölgesine daha fazla kollateral akım göstermiştir. Gözlemsel veriler ST segment elevasyonsuz MI’ın geçirilmiş MI’ı olan yaşlı hastalarda daha sık olduğunu göstermiştir.

Uzaktaki İskemi

Bir bölgede STEMI için tanısız ST segment elevasyonu ve yeni Q dalgaları olan hastalar sıklıkla diğer bölgelerde de ST depresyonu gösterirler. BU ek ST segment değişiklikleri uzaktaki iskemi olarak tanımlanan infarktüs bölgesi dışındaki bir bölgenin iskemisi ya da resiprok fenomeninden kaynaklanabilir. Akut inferiyor STEMI’lı hastalardaki anterior ST depresyonuna özel bir önem verilmiştir. Ancak, bu tip hastalarda anterior ST depresyonunun anterior iskemi, posteriyor duvar infarktüsü ve gerçek resiprokal değişiklikler gibi nedeninin ayırt edilmesinin önemine karşın bu ayrım elektrokardiyografik hatta vektörkardiyografik tekniklerle güvenilir olarak yapılamamıştır. Prekordiyal ST depresyonu sıklıkla posteriyor, lateral ve inferiyor bölgeleri tutan yaygın iskemiden kaynaklansa da anterior duvar hareket bozukluğunun olup olmadığını göstermek için iki boyutlu ekokardiyografi gibi görüntüleme teknikleri gereklidir (104). Anterior ST değişikliklerinin anterior duvar iskemisini mi yansıttığı yoksa başka bir yerdeki değişikliklerin resiproku mu olduğuna bakılmaksızın bu bulgunun olmamasına kıyasla daha kötü bir prognoz gösterir.

Sağ Ventrikül İnfarktüsü

Sağ prekordiyal derivasyonlarda ST segment elevasyonu (V1, V3R-V6R) sağ ventrikül infarktüsünün görece olarak duyarlı ve özgün bir bulgusudur (96,105). Nadiren, V2

ve V3'teki ST elevasyonu sağ ventrikül infarktüsüne bağlı olabilir; bu özellikle sadece sol ventrikül inferiyor duvar hasarı az olduğunda görülüyor gibi durmaktadır (106-108). Genellikle, beraberinde bulunan inferiyor duvar hasarı bu sağ ventrikül kaynaklı anterior ST segment elevasyonunu baskılar. Benzer biçimde sağ ventriküler infarktüs inferiyor duvar infarktüslerinde sıkça görülen anterior ST depresyonunu azaltır gibi görünmektedir. V3R ve/veya V4R'da QS ya da QR patterni sağ ventriküler miyokardiyal nekrozu gösterir ancak bu derivasyonlardaki ST elevasyonunda daha az prediktif tutarlılığa sahiptir.

Görüntüleme

Röntgenografi

STEMI'lı hastalarda ilk röntgenogram değişmez bir biçimde acil ya da koroner yoğun bakım ünitesinde taşınabilir cihazla çekilmiş bir film olur. Mevcutsa, belirgin pulmoner vasküler gölgeler artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncını gösterir, fakat tanısız ve tedavi sonrası geri kalma olarak tanımlanan belirgin zamansal uyumsuzluklar görülebilir. Ventriküler dolum basınçları yükseldikten sonra pulmoner ödemin oturabilmesi için 12 saat kadar geçmesi gerekebilir. Tedavi sonrası gecikme intervali daha da uzundur; pulmoner ödemin reabsorpsiyonu ve ventriküler dolum basınçları normale döndükten sonra pulmoner konjesyon bulgularının kaybolması 2 güne kadar sürebilir. Konjesyon derecesi ve filmdeki sol kalp boyutu akut hadise sonrası artmış ölüm riski altında olan STEMI hastalarını tanımda faydalıdır (109).

Ekokardiyografi

İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ekokardiyografik ekipmanın görece taşınabilirliği bu tekniği koroner yoğun bakım ünitesinde ya da yatırılmadan önce acil ünitesinde değerlendirmede ideal bir teknik yapar (104). MI ile uyumlu göğüs ağrısı olup tanısız olmayan EKG'si bulunan hastalarda ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru olması miyokardiyal iskemiye desteklediğinden yardımcı olabilir. Ekokardiyografi ayrıca göğüs ağrısı ve tanısız olmayan EKG'si olan aort disseksiyonundan şüphelenilen hastaların tetkikinde de faydalıdır. Aortik disseksiyonla uyumlu bir intimal flep görülmesi kritik bir gözlemdir, çünkü bu fibrinolitik

tedavi için majör bir kontraendikasyondur. MI'lı hastalarda neredeyse evrensel olarak anormal bölgesel duvar hareket alanları görülür ve duvar hareket bozukluğunun boyutu yarı niceliksel olarak duvar hareket skor indeksine göre sınıflanabilir. Anormal duvar hareket bozukluğunun infarktüs küçük olduğunda daha az dikkat çektiğini ve duvar hareket bozukluğunun yaşının her zaman tespit edilemediğini belirtmek gerekir. İki boyutlu ekokardiyografik görüntülerden hesaplanan sol ventriküler fonksiyon, anjiyografik ölçümlerle iyi koreledir ve MI sonrası prognozu saptamada faydalıdır (104). Dahası, ekokardiyografinin erken kullanımı potansiyel olarak canlı ancak sersemlemiş (stunned), kontraktıl rezervi olan miyokardı, provake edilebilir iskemiye, MI sonrası konjestif kalp yetersizliği gelişmesi olası hastaları ve MI'nın mekanik komplikasyonlarını tespitinde faydalıdır (104). Transtorasik görüntüleme çoğu hastada yeterli olsa da, başta mekanik olarak ventile edilen nadir hastalar kötü eko pencerelerine sahiptir. Böyle hastalarda transözofageal ekokardiyografi güvenle yapılabilir ve ventriküler septal defekt ya da papiller kas disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılabilir (67).

Doppler Ekokardiyografi

Bu teknik kardiyak odacıklar içindeki ve kardiyak kapakçıklardan geçen kan akımını değerlendirme olanağı tanır. İki boyutlu ekokardiyografi ile birlikte kullanıldığında STEMI sonrası mitral ya da triküspit yetersizliğini tespit etmede ve derecesini saptamada faydalıdır. Akut ventriküler septal rüptürün yerinin saptanması, defektin neden olduğu şant akımının nicelendirilmesi ve akut kardiyak tamponadın değerlendirilmedi de mümkündür (67).

Diğer Görüntüleme Modaliteleri

Bilgisayarlı Tomografi

Bu teknik, MI hastalarında yararlı kesitsel bilgiler edinmede faydalıdır. Kavite boyutları ve duvar kalınlıklarına ek olarak sol ventriküler anevrizmalar tespit edilebilir ve STEMI'lı hastalarda özel öneme sahip olan intrakardiyak trombüs saptanabilir. Kardiyak bilgisayarlı tomografi daha az uygun bir teknik olsa da trombüs tespitinde ekokardiyografiden daha duyarlıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

İnfarktüs alanının lokalizasyonu ve boyutunun ölçülmesine ek olarak manyetik rezonans görüntüleme teknikleri MI'ın erken tanınması ve iskemik tehdidin miktarını saptama yetisine sahiptir. Bu modalite infarktüslü ve infarktüssüz doku kadar reperfüze dokunun perfüzyonunu değerlendirme yeteneğinden dolayı çekicidir ve infarktüse uğramamış ancak tehdit altındaki alanları, miyokardiyal ödemi, fibrozu, duvar incelmesini ve hipertrofiyi tanıyabilir, ventriküler odacık boyutlarını ve segmental duvar hareketlerini ölçebilir, iskemi ile infarktüs arasındaki zamansal geçişi tanımlayabilir (110). Diğer yandan MI hastalarını manyetik rezonans bölümüne götürmek gerektiğinden kısıtlı pratik uygulamaya sahiptir.

Nükleer Görüntüleme

Radyonüklit anjiyografi, perfüzyon görüntülemesi, infarkt sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi STEMI'lı hastaların değerlendirilmesinde kullanılmıştır (111). Nükleer kardiyak görüntüleme yöntemleri MI tespitinde, infarktüs boyutunu ölçmede, kollateral akım, tehdit altındaki miyokard, infarktüsün ventriküler fonksiyona etkileri, STEMI sonrası prognoz konularında faydalı bilgiler verir (111). Öte yandan, taşınabilir bir gamma kamera yoksa kritik bir hastayı koroner yoğun bakım ünitesinden nükleer tıp departmanına götürme gerekliliği pratik uygulanımı kısıtlamaktadır. MI tanısı için kardiyak radyonüklit görüntüleme klinik öykü, EKG bulguları ve serum kardiyak belirteçlerinin mümkün olmadığı ya da güvenilmez olduğu sınırlı durumlarda kullanılmalıdır.

ST-ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE TEDAVİ

Acil Yardım Departmanında Tedavi

Acil yardım bölümündeki hastaları değerlendiren doktorlar, acil reperfüzyon tedavisi gerektiren hastaları hızlı bir şekilde teşhis etmelidir. Düşük riskli hastaların kim olduğuna karar vermek ve hastaları eve uygunsuz bir şekilde taburcu etmemek gibi zor bir görevle karşı karşıyadır. Acil yardım departmanında 12 derivasyonlu elektrokardiyogram, iskemik tip göğüs ağrısı hikayesi olan ve akut koroner sendromlu hastaları görüntülemek için temel araçtır (112). İskemik göğüs ağrısı olan bir hastanın elektrokardiyogramında ST segment

yüksekliği (elevasyon) epikardiyal koroner arter trombotik oklüzyonun ciddi anlamda habercisidir, bunun varlığı bir reperfüzyon stratejisinin başlatılmasını ve fibrinolyze kontrendike olan hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. (Tablo 4) 12 derivasyonlu elektrokardiyogram reperfüzyon tedavisinin başlangıcı için karar verme yolunun merkezinde olduğu için, iskemik göğüs ağrısı olan hastalarda acil bir şekilde elde edilmelidir (<10 dakika). STEMI’li hastada ani ölümcül aritmiler meydana gelebileceği için, tüm hastalar venöz damar yolu açılmalı ve EKG monitörizasyonu sağlanmalıdır. Eğer ilk EKG’de en azından iki bitişik derivasyonda 1 mm ya da daha fazla yükseklikte ST segmenti ya da yeni veya muhtemelen yeni sol dal bloğu saptanırsa, hasta bir reperfüzyon stratejisi için hemen acil olarak değerlendirilmelidir. Reperfüzyon stratejisini seçmekte göz önünde bulundurulacak kritik faktörler şunları içermektedir: (1) Belirtilerin başlangıcından itibaren geçen zaman, (2) STEMI ile ilişkili risk, (3) Fibrinoliz vermek için risk ve (4) invaziv stratejiyi başlatmak için gerekli zaman (Tablo-4). Hangi reperfüzyon tedavisinin daha iyi olduğu ile ilgili anlaşmazlık vardır. Reperfüzyonda zamana verilen önem göz önünde bulundurulduğunda, tıbbi sistem amaçlarının yükseldiği anlaşılabılır. Performans kalitesini değerlendirirken kullanılması gereken temel taşlar fibrinolitik tedavisinin başlangıcı için en fazla 30 dakikalık kapı-iğne zamanı ve perkütan koroner müdahale için en fazla 90 dakikalık bir kapı-balon zamanı gerekmektedir (67,113). Gelişen ileri teknoloji acil yardım sistemleri ile birlikte, hasta acil yardım bölümüne gelmeden önce bile, reperfüzyon stratejisini uygulama ve değerlendirme süreci başlatmak mümkündür. Ambulans ile nakli yapılan hastalar için, tıbbi sistem amaçları fibrinolizin başlaması için kapı-iğne en fazla 30 dakika ve perkütan koroner müdahalenin başlatılması için kapı-balon en fazla 90 dakika olarak yeniden ifade edilebilir. (67,114) STEMI’li hastanın bakımını kolaylaştırabilecek ilginç bir öneri de akut iskemik kalp rahatsızlığı olan hastaların bakımı için bölgeselleşmiş merkezlerin geliştirilmesidir. (115) Bu tür ‘mükemmel merkezlerde’ uygulama sağlık bakım sisteminin çok yönlü unsurlarının koordineli sorumluluğunu gerektirmektedir. Birçok uzmanın inandığı şey, bunun STEMI’li hastanın bakımının geliştirilmesine doğru ve önemli bir adımın atılması olacağıdır (115). İlk EKG’de yeni ya da muhtemelen yeni ST segment depresyonunun ve/veya T dalga inversiyonu saptanan hasta, trombolitik tedavi düşünülmemesine rağmen stabil olmayan angina yada ST elevasyonsuz miyokardiyal infarküsü (Seri elektrokardiyogram ve serum kardiyak belirleyici ölçümlerin incelenmesinden sonra yapılacak bir ayırmadır) gibi tedavi edilmelidir.

Başlangıçta tanısız olmayan EKG’si olan (Hiçbir ST segmen sapması ya da T dalgası inversiyonu olmayan) ve STEMI’li klinik geçmişi olan hastalar acilde değerlendiriliyorken,

seri EKG izlemleri alınmalıdır. Acil yardım sorumlusu, devamlı ST segment kaydı takibi ile düzenli periyotlarla yatağın yanındaki EKG monitörüne bakarak ST segmen elevasyonun ani gelişimine karşı tetikte olmalıdırlar. EKG nondiyagnostik özellikte ise, bilgisayar temelli teşhis algoritmaları, yüksek klinik risk göstergeleri, kardiyak serum belirleyicilerinin hızlı belirlenmesi, bölgesel duvar hareketi anormallikleri için iki boyutlu ekokardiyografi ve miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi gibi karar verme yardımları klinik için hayati derecede önemlidir. Göğüs ağrısı sendromu olan hastaların bakımında maliyet etkinliğini geliştirmek için çabalar, nondiagnostik EKG ve düşük miyokardiyal infarktüs şüphesinin bulunduğu fakat teşhisin de tamamen dışlanamadığı durumlarda, birçok tıbbi merkezler, miyokardiyal infarktüsü dışlamak amacıyla 12 saatten daha az koroner ünitesinde gözlemi içeren kritik yollar geliştirmiştir(116).

Tablo 4. STEMI’li Hastalarda Reperfüzyon Seçeneklerinin Değerlendirilmesi

Basamak 1: Zaman ve riski değerlendir • Belirtilerin başlangıcından itibaren geçen zaman • STEMI riski • Fibrinoliz riski • Gelişmiş Perkütan Koroner Müdahale laboratuvarına nakil için gerekli Zaman
Basamak 2: Fibrinoliz ya da invazif stratejisi tercih edilmesine karar ver • 3 saatten daha az sürede ve invazif stratejide bir gecikme yok ise, iki strateji arasında tercih yoktur
Fibrinoliz şu koşullarda genellikle tercih edilir: Eğer • Erken tedavide (belirtilerin başlangıcından itibaren 3 saatten az zaman geçmiş ve invazif tedavi gecikecek ise) (Aşağıya bakınız) • şu durumlarda Invazif stratejisi bir seçenek değildir • Katerizasyon laboratuvarı meşgul ya da müsait değilse • Vasküler girişte zorluk yaşanırsa • Gelişmiş bir Perkütan koroner müdahale laboratuvarına ulaşamıyorsa+^a • invazif stratejisinde gecikme • Geç kalmış nakil • (kapı- balon)- (kapı-iğne) 1 saatten daha uzun sürerse*§ • Tıbbi kontak ile balon süresi veya kapı-balon süresi 90 dakikadan daha fazla ise
invaziv stratejisi şu koşullarda tercih edilir: Eğer • Gelişmiş Perkütan koroner müdahale cerrahi destek ile beraber var ise • Gelişmiş Perkütan Koroner Müdahale laboratuvarı var ise ve aşağıdakiler ile tanımlanmış ise:+^a • Tıbbi kontak – balon süresi ya da kapı- balon süresi 90 dakikadan daha kısa sürecektse • (kapı- balon)- (kapı-iğne) 1 saatten daha az ise* • STEMI’den kaynaklanan yüksek risk • Kardiyojenik şok • Killip sınıf ≥ 3 • Fibrinoliz artmış kanama ve IKK nedeniyle kontrendikeyse • Geç presentasyon • Semptomların başlangıcından üç saatten daha fazla geçmiş ise • STEMI’nin teşhisi şüpheli ise

*Fibrin spesifik ajan uygulanması

+Operatör yılda 75 den fazla PKG yapıyor olması

^aEkibin yılda 36 dan fazla primer PKG yapıyor olması

§Bu hesaplama 1 saatten daha fazla geçmişi vakalarda, fibrinolitik acil tedavinin invaziv

strateji. IKK= Intrakraniyal kanama PKG =Perkütan koroner müdahale; STEMI= ST

elevasyonlu miyokardiyal infarktüs. (Antman EM, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with STElevation Myocardial Infarction. 2004. (<http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.htm>).

Genel Tedavi Değerlendirmesi

Aspirin

Bu ilaç, sadece vasküler olayların temel önlemi için yararlı değil, ayrıca şüpheli STEMI'lı hastalar için başlangıç tedavi stratejisinin bir kısmını oluşturur. Akut koroner sendromun tüm spektrumu boyunca da etkilidir. Aspirin tedavisinin amacı, tromboksan A2'nin hızlı blokajı ile trombositlerdeki siklooksijenaz inhibisyonu sağlanmasıdır. Düşük dozların (40 ile 80 mg) tam olarak antiplatelet etkisini göstermesi birkaç gün alır, bu yüzden acil serviste en azından 162 ile 325 mg verilmelidir (67). Bukkal emilimin gastrik mukozadan daha fazla olması nedeniyle hızlı terapötik etkinlik için, hasta tableti çiğnemelidir.

Kardiyak Ağrının Kontrolü

Analjezi acil serviste STEMI hastalarının tedavisinin önemli bir parçasıdır. Sıklıkla antiiskemik ya da reperfüzyon tedavisine cevabı belirsizleştirme korkusuyla hastaya yetersiz doz verme eğilimi vardır. Bu durumdan kaçınılmalıdır, çünkü ağrı, özellikle STEMI'nin ilk aşamasında olan yüksek sempatik aktiviteye neden olur. Kardiyak ağrının kontrolü nitrat, analjezik (ör: morfin), oksijen ve beta bloker ile sağlanmaktadır. Benzer farmakolojik ilkeler koroner yoğun bakım ünitesinde uygulanır. STEMI ile ilişkili ağrı, devam etmekte olan iskemi nedeniyle olduğu için, oksijen arz-talep ilişkisini geliştirmek için yapılan birçok müdahalenin işlevsel analjezik etkisi vardır.

Analjezikler

STEMI'lı hastalarda, meperdin, pentazosin ve morfin dahil farklı analjezik ilaçlar kullanılmasına rağmen, iyi belgelenmiş morfin hipersensitivitesi olan hastalar hariç, çoğunlukla morfin kullanılmaktadır. 4 ile 8 mg intravenous olarak kullanılmalıdır ve 2 ile 8 mg lık dozlar, ağrı rahatlayana kadar ya da belli bir toksik durum– hipotansiyon, solunum depresyonu ya da şiddetli kusma – ilacın verilmesini önleyene kadar, 5-15 dakika aralıklarla tekrar edilir. Bazı hastalarda, büyük ölçüde kümülatif morfin dozu (2-3 mg/kg) gerekebilir ve genellikle tolere edilir. Morfinden kaynaklanan kaygı azalması hastanın huzursuzluğunu ve kalbin metabolik taleplerinin azlatmasının sonucu olarak, otonomik sinir sisteminin faaliyetini azaltır. Pulmoner ödemli hastalarda morfinin yararlı etkisi periferel arterial ve venöz

dilatasyon (özellikle de aşırı sempotoadrenal faaliyeti olan hastalar arasında), nefes alma işleminin azalması, vagal tonusun başlaması ve sempatik tonusun azalması sonucu oluşan kalp hızı yavaşlaması dahil birkaç faktörle ilgilidir. Nitrogliserin ve morfinin uygulanmasından sonra gelişen hipotansiyon, (sistolik arter basıncı 100 mm Hg nin altına düşmesi durumunda), supin pozisyonda ve alt ekstremleri yükselterek minimize edilebilir. Bu, pulmoner ödemin varlığında istenmeyen bir durumdur, fakat morfin bu tür durumlarda pek nadiren hipotansiyona neden olur. intravenöz olarak 0.5 ile 1.5 mg dozlarında atropinin aynı anda kullanımı, özellikle hipotansiyon ve bradikardi olduğunda, morfinin aşırı vagomimetik etkilerini azaltmada yardımcı olabilir (67). Solunum depresyonu, aşırı ağrının ya da pulmoner ödemin var olduğu durumlarda nadir bir morfin komplikasyonudur. Fakat hastanın kardiyovasküler durumu iyileştikçe, ventilasyon bozukluğu ortadan kalkabilir. Gerekirse, başlangıçta intravenöz olarak 0.1 ile 0.2 mg doz halinde nalokson verilebilir ve 15 dakika sonra tekrar edilebilir. Bulantı ve kusma aşırı doz kullanımında yan etki olarak oluşabilir ve fenotiazin ile tedavi edilebilir.

Nitratlar

Koroner vazodilasyon oluşturarak koroner kan akımını ve venöz kapasitansı arttırmaları, ventriküler önyükü azaltmaları nedeniyle sublingual nitratlar, akut koroner sendromları olan çoğu hastada endikedir. Şu anda, sublingual nitrogliserin verilmemesi gereken STEMI'li hasta grupları; inferiyor miyokardiyal infarktüs ve şüpheli sağ ventriküler infarktüs ya da belirgin hipotansiyon (sistolik basıncı 90 mm Hg'den küçük), özellikle eşlik eden bradikardisi olan hastalardır (117). Hipotansiyonun olmadığı anlaşılır anlaşılmaz, sublingual nitrogliserin tableti verilmeli ve belirtilerde bir iyileşme ya da hemodinamide bir değişim olup olmadığı dikkatlice takip edilmelidir. Eğer başlangıçtaki doz iyi tolere edilirse ve yararlı olduğu görülürse, vital parametreleri gözlemleyerek daha fazla nitrat verilmelidir. Küçük dozlar bile ani hipotansiyona ve bradikardiye neden olabilir. Bu durum yaşamı tehdit edebilecek tarzda olabilir. Fakat durum fark edilir fark edilmez hızlı bir şekilde intravenöz atropin uygulanması ile kolaylıkla düzelebilir. STEMI'nin ilk dönemlerinde hastanın sık değişen hemodinamik durumundan dolayı uzun etkili oral nitrat vermekten kaçınılmalıdır. Uzun süreli artan ve azalan göğüs ağrısı olan hastalarda, intravenöz nitrogliserin belirtileri kontrol etmede ve iskemiye düzeltmede yararlıdır. Fakat sık sık kan basıncının gözlemlenmesi gerekir.

Beta-Adrenoseptör Blokerler

Bu ilaçlar ağrıyı giderir, birçok hastada analjezik ihtiyacını azaltır ve infarkt büyüklüğünü azaltır. Bu durumda beta blokerin kullanımı için popüler ve nispeten güvenli protokol aşağıdaki gibidir: (1) Kalp yetersizliği olan hastalar (raller – diyaframdan 10 cm’den fazla), hipotansiyon (kan basıncı < 90 mm Hg’den), bradikardi (kalp atım hızı dakikada 60 atımdan az) ya da kalp bloğu (PR arası 0.24 saniyeden fazla) olan hastalarda kullanılmaz. (2) Metoprolol üç kez 5- mg bolus olarak verilir. (3)

Her bolustan sonra 2 ile 5 dakika arası hasta gözlemlenir ve eğer kalp atım oranı dakikada 60 vurunun altına düşerse ya da sistolik kan basıncı 100 mm Hg’in altına düşerse, daha fazla ilaç verilmez; toplam üç intravenöz dozu (15 mg) uygulanır. (4) hemodinamik stabilitesi devam ederse, son intravenöz dozundan 15 dakika sonra, hasta oral metoprolola başlatılır, iki gün boyunca her 6 saatte bir 50 mg, daha sonra günde iki kez 100 mg a geçilir. Esmolol, oldukça kısa süreli etkisi bulunan bu infüzyon (50 ile 250 mg/kg/dakikada) düşük kalp hızı olan ve beta blokerin görelî kontrendike olduğu hastalarda yararlı olabilir.

Oksijen

Hipoksemi STEMI’li hastalarda meydana gelebilir. Genelde sol ventriküler yetersizliğinin sekeli olan ventilasyon-perfüzyon anormalliklerine sekonderdir. Pnömoni ve intrinsik pulmoner hastalık, hipoksinin diğer nedenleridir. Havadaki yüksek oksijenin iskemik miyokardiyumu koruyabileceği kanıtına dayanarak, en azından 24 ila 48 saat boyunca hastanede yatan tüm STEMI’li hastalara oksijen tedavisi uygulamak genel bir uygulamadır. Bununla birlikte, bu uygulamamaliyet yararlı olmayabilir. Hipoksemik olmayan hastalara oksijen verilmesi oksijen fraksiyonunu yükseltmez. Dahası, sistemik vasküler direnç ve arter basıncını artırabilir, dolayısıyla kardiyak outputu az da olsa düşürür. Tüm bu durumlara bakıldığında, arter oksijen saturasyonu oksimetreyle ölçülebilir (gelişen teknolojiye uygun olarak) ve durum eğer normal ise oksijen tedavisinden vazgeçilebilir. Diğer taraftan, arteryal hipoksemisi klinik olarak ya da ölçülerek saptanan (örneğin Sa- O₂ <% 90) STEMI’li hastalara oksijen verilmelidir (67). Bu hastalarda, seri arter kan gazı ölçümleri oksijen tedavisinin etkinliğini takip etmek için kullanılabilir. 6 ila 12 saat boyunca nazal kanül ya da maske ile yüzde yüz oksijen dakikada 2 ila 4 litre sağlanması hafif, orta hipoksemisi olan çoğu hasta için yeterlidir. Eğer arteriyal oksijenizasyon, bu rejime rağmen hala düzelmeyorsa,

akım oranı arttırılıp diğer hipoksemi nedenleri aranmalıdır. Pulmoner ödemli hastalarda, endotrakeal entubasyon ve pozitif-basınç kontrollü ventilasyon gerekebilir.

İnfarkt Alanının Sınırlandırılması

İnfarkt büyüklüğü STEMI’li hastalarda prognozun önemli bir belirleyicisidir. Kardiyojenik şokta olan hastalarda genelde tek masif damar tıkanıklığı ya da çoklu önceki infarktlar üzerine küçük veya orta büyüklükteki bir damar tıkanıklığı vardır (118). Büyük damar tıkanıklığı olup da yaşamda kalanlar sıklıkla geç dönemde ventriküler fonksiyon bozukluğu gösterirler. Uzun dönem mortalite, kardiyak dekompanseasyon gelişmeyen küçük damar tıkanıklığı olup da yaşamda kalanlardan daha yüksektir. İnfarkt büyüklüğünün prognostik önemini göz önünde bulundurarak, infarkt büyüklüğünün modifikasyonu mümkün olduğu kavramı deneysel ve klinik bakımdan büyük ilgi görmüştür (119,120). Damar tıkanıklığının büyüklüğünü sınırlama çabaları birkaç farklı metoda ayrılmıştır: (1) erken reperfüzyon, (2) miyokardiyal enerji ihtiyacının azlatılması, (3) miyokardiyumda enerji üretim kaynaklarının manipülasyonu, ve (4) reperfüzyon hasarının önlenmesi.

Damar Tıkanıklığının Dinamik Doğası

STEMI anlık meydana gelmeyen, saatler süren bir dönem içerisinde gelişen bir dinamik süreçtir. Tehlikeye girmiş, iskemik dokunun kaderi, damar tıkanıklığı bölgesinde mikrovasküler zararı azaltan, miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltan, toksik metabolitlerinin temizlenmesini kolaylaştıran ya da birikimini engelleyen, anaerobik metabolizmasını için uygun substrat varlığını artıran ya da hücre mebranların bileşenlerini hücresel organellerinin yapısını ve işlevini sağlamak için hasar mediatörlerinin etkilerini engelleyen miyokardiyal perfüzyonu düzelteren girişimlere bağlıdır. Hayvanlarla yapılan deneylerdeki ve hastalardaki görülen güçlü kanıtlar, göstermektedir ki devamlı koroner oklüzyondan önce STEMI’ye karşı endojen korumanın bir biçimi olan iskemik önkoşullama (‘preconditioning’) infarkt alanının büyüklüğünü düşürmektedir. Rekürren iskemik olaylar ve infarkt genişleme riskini azaltır. Koroner vasküler yataktaki kısa iskemik epizodlar sonradan olan devamlı koroner tıkanıklıktan önce miyokardiyumun uzak bölgelerinde infarkt büyüklüğünü azaltır (121). İnfarkt bölgesindeki miyokardiyumun perfüzyonu koroner oklüzyondan hemen sonra maksimal düzeyde azalmış gibi görünmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında 12 ila 24 saatler arasında başlayan infarktla ilişkili arterde spontan rekanalizasyon gelişir. Bu gecikmiş

spontan reperfüzyon sol ventriküler işlevin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. infarkt oluşan dokunun iyileşmesine yardımcı olur, ventriküler yeniden şekillenmeyi ('remodeling') önler, ve hiberne miyokardiyumu reperfüze eder. Bununla birlikte, reperfüzyon sürecini hızlandırarak kurtarılmış miyokardiyum miktarını maksimum düzeye çıkarmak için, tıkalı damarın farmakolojik ve kateter temelli reperfüzyonla ilgili stratejiler geliştirilmiştir.

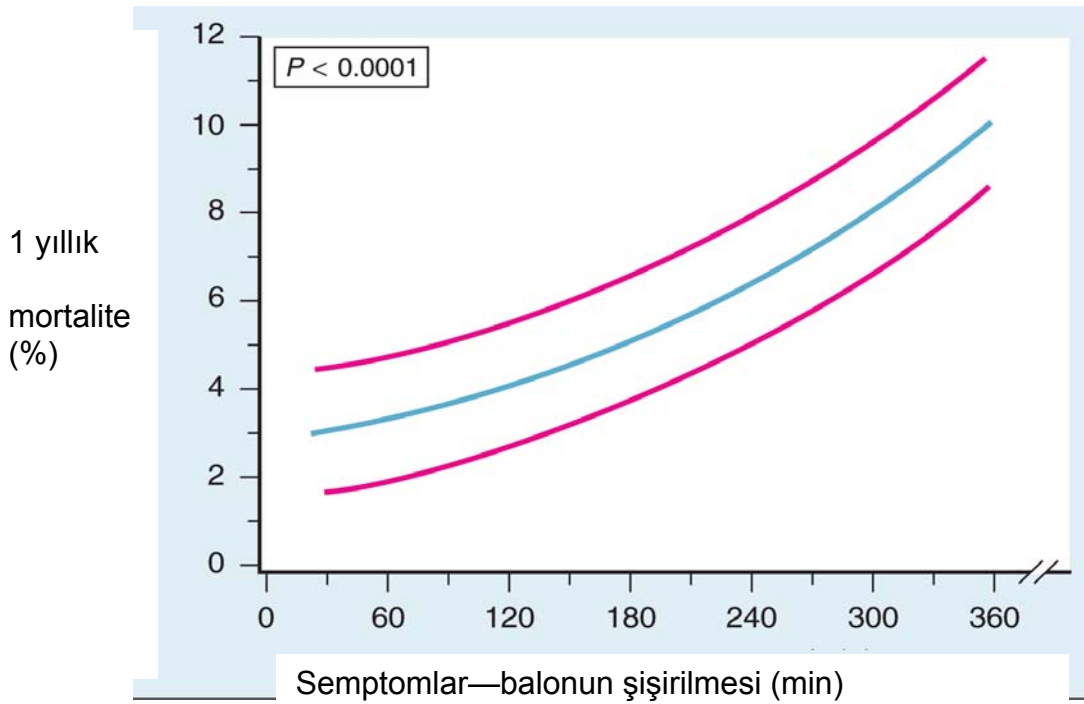
Reperfüzyon ile ilgili olarak infarkt büyüklüğünün sınırlandırmasına katkıda bulunan ek faktörler koroner spazmin rahatlamasını, mikrovasküler hasarın önlenmesini, sistemik hemodinaminin düzeltilmesini (koroner basıncın artırılması ve azaltılmış sol ventriküler diyastol sonu basıncı) ve kolleteral sirkülasyonun gelişimini içerir. Miyokardiyal perfüzyonu desteklemek için ve iskemik miyokardiyumu korumak için tasarlanan önlemlerin tam ve hemen uygulanması, damar tıkanıklığının sonlanımını sınırlayan anatomik ve fizyolojik yardımcı mekanizmaların gelişimi için yeterli zaman sağlayabilir. Olayın başlangıcında iskemik miyokardiyumu korumak için tasarlanmış müdahalelerle infarkt genişliğinin ve erken reinfarktüsün azaltılması mümkündür.

Reperfüzyon Tedavisi

Genel Kavramlar

Geç spontan reperfüzyon bazı hastalarda meydana gelmesine rağmen, miyokardiyumun nekrozu esnasında, STEMI'li hastaların çoğunda persistan trombotik oklüzyon vardır (122). Zamanında yapılan reperfüzyon, miyokardın tehlike altındaki kısmında oksijen arz ve talebi arasındaki dengeyi sağlayarak miyokardiyal onarımın etkili yöntemini temsil etmektedir (122). Fibrinoliz uygulandığında, miyokardiyal korunan alanın miktarı koroner oklüzyonun başlangıcından sonra reperfüzyon uygulanma hızı ile ilişkili olduğu görülmektedir (122). Kanıtlar göstermektedir ki reperfüzyon, perkütan koroner müdahale ile sağlandığında (stent yerleştirilmesi ile) miyokardiyal kurtulmanın miktarı fibrinolize göre daha az zamana bağlıdır (120). Miyokardiyal kurtulma üzerinde zamana bağımlı tedaviyle ilgili etkinin altında yatan mekanizmalar belli değildir. Muhtemelen perkütan koroner müdahale ile arteriyel infarkta antegrad akımın yenilenmesini içerir ve zamanın geçmesiyle koroner trombüs olgunlaşarak fibrinolitik ilaçların etkililiğini azaltır (120). Bununla birlikte dikkat edilmesi gereken husus, temel risk için oluşturulan analizler, belirtilerin başlangıcı ve perkütan koroner müdahale arasında gelişen gecikmeler ile ölümlerde belirgin bir şekilde artış görülmektedir (123,124). Belirtinin başlangıcından perkütan koroner müdahaleye kadar her 30 dakikalık gecikme için, 1 yıllık rölatif ölüm

riskinde yüzde 8 oranında bir artış vardır (Şekil 11) (124). Bazı hastalarda, özellikle de kardiyojenik şoku olanlarda, subakut infarktüs olarak doğru bir şekilde adlandırılan durumda doku tahribatı; ani olmaktan ziyade, yavaş bir şekilde meydana gelir. Hem erken hem de geç infarktüs sonrası dönemlerde STEMI'nin komplikasyon insidansını gözlemek kadar infarkt sürecinin doğasına ilişkin bu kavram, hastanın tekrarlayan spontan reperfüzyon ile reoklüzyon döngüsü olup olmadığını araştırmak için dikkatli bir hikaye almak gerekliliğinin altını önemle çizmektedir. Bu tür hastalarda infarkt sürecinin başlangıç zamanını 'sabitlemek' zor olabilir. Gidip gelen iskemik rahatsızlığı olan hastalarda ağrının ilk başlamasından sonra kesin ve keskin bir zaman aralığı, hastanın akut reperfüzyon tedavisinden yarar sağlaması için 'pencere dışında' olup olmadığı belirlenemediğinde kullanılmamalıdır.



Şekil 11. ST segment elevasyonlu miyokardiyal infarktüs (STEMI) için primer perkütan koroner müdahale olan hastalarda reperfüzyona ayrılan zamanın önemi.

Bu nokta STEMI için primer perkütan koroner müdahale geçiren 1791 hastadan gelen verilere dayanmaktadır. (De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al: Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute counts. Circulation 109:1223, 2004'ten)

Miyokardiyal Reperfüzyonun Patofizyolojisi

Kan akımının tamiri ile hücrel ölümün önlenmesi, öncesinde var olan iskeminin süresi ve şiddetine bağlıdır. Temel deneysel ve klinik kanıtlar, kan akışı ne kadar erken yenilenirse, o kadar daha etkili sol ventriküler sistolik işlevi, diyastolik işlevinde düzelme ve toplam ölümlerde azalma meydana gelir (125). Kollateral koroner damarları da

reperfüzyondan sonraki sol ventriküler işlevinde önemli bir rol oynamaktadır (126). Bu kan damarları, koroner oklüzyondan 1 ila 2 saat sonradan ziyade geç reperfüzyonu olan hastada muhtemelen çok önemlidir ve hücre ölümünü geciktirmek için yeterli miyokardiyum perfuzyonu sağlamaktadır. Geri dönüşümsüz miyokard hasrarı olmadığı, başarılı bir reperfüzyondan sonra bile, miyokardiyal sersemleme ('stunning') olarak adlandırılan postiskemik kontraktıl disfonksiyon dönemi meydana gelebilir (127). Miyokardiyal stunningin dönemleri hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalarda iyi tanımlanmıştır. Miyokardiyal kan akışını ve oksijen tüketimini ölçmek için pekütan translüminal koroner anjiyografiden sonra PET kullanılarak STEMI'lı hastalarda da bu doğrulanmıştır (128,129).

Koroner Fibrinoliz

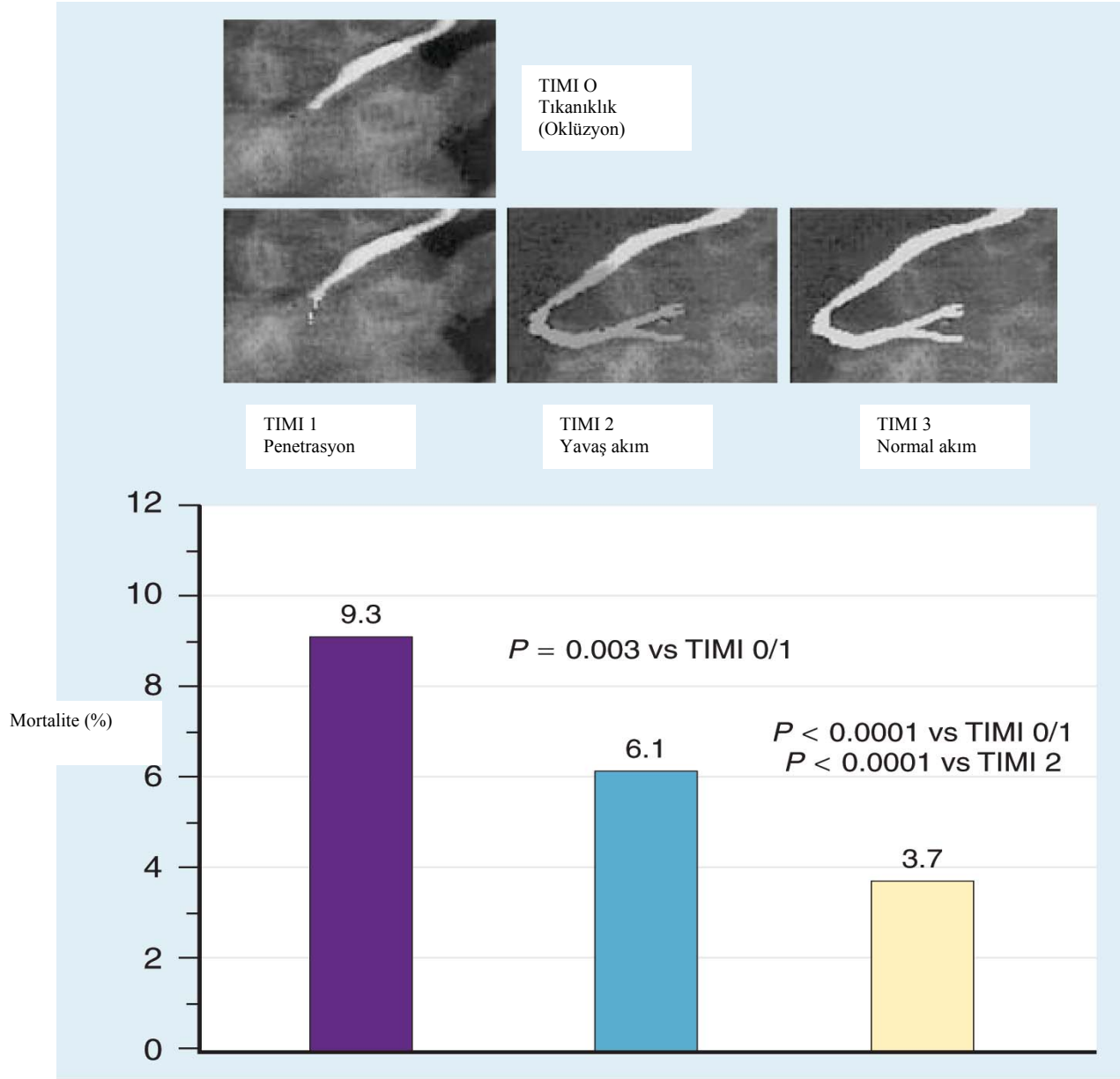
Hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalardaki intrakoroner pıhtı lizisinin ilk raporu ile STEMI'lı hastalardaki fibrinolitik ilaçların geniş kullanımı arasında yıllar geçmiştir. İntravenöz streptokinazın, belirtilerin başlangıcından itibaren ilk 6 saatte tedavi edilen hastalarda ölüm oranında önemli bir azalma ile sonuçlandığı gösterdiği 1986 yılında 11.000 hastadan daha fazla hasta ile yapılan ilk GISSI çalışmasının yayınlanması ile, STEMI'lı hastalarda fibrinolitik tedavinin kullanımı sağlanmıştır (67). Fibrinolizin STEMI'lı hastalarda trombotik oklüzyonu rekanalize ettiği artık ortadadır. Koroner akışın yenilenmesi infarkt alanının büyüklüğünü azaltır. Miyokardiyal fonksiyonu ve hem kısa hem de uzun dönem yaşam süresini iyileştirir (62). GISSI çalışmasında 10 yıllık takipte görülen mortalite yararının çoğu hasta taburcu edilmeden önce elde edilir. Çünkü belirtilerin başlamasından sonra ilk bir saat içinde tedavi edilenler hariç, hayatta kalmış olarak taburcu edilen fibrinolizli hastalarla ve kontrol grubu arasında hiçbir yaşam farklılığı görülmemiştir (130).

İntrakoroner Tromboliz

STEMI'ın erken saatlerinde, intrakoroner tromboliz üzerinde iskemik miyokardiyumun farmakolojik reperfüzyon klinik araştırmalarına odaklanılmıştır. STEMI'lı hastaların kateterizasyonunda gecikmeden dolayı, şu andaki ortak görüş fibrinolitik tedavinin intrakoroner uygulaması nadir durumlar için saklı tutulmalıdır. Hastada koroner kateterin zaten yerli yerinde olduğu yada öyle bir yerleştirmenin kolayca ve hızlıca başarıldığı durumda ve anjiyografi yapılması esnasında koroner tromboz gelişen hastalar için uygulanmalıdır. Bununla birlikte çağdaş pratikte bu tür hastalara perkütan koroner müdahale uygulanmaktadır.

İntravenöz Fibrinoliz

TIMI akım derecesi: Değişik rejimler karşılaştırılması için bir standardizasyon düzeyi sağlamak için, çoğu araştırmacı Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) derecelendirme sistemindeki trombolise göre damar duvarındaki akım tanımlamaktadır: Derece 0: infarktla ilişkili arterin tam tıkanmasıdır; Derece 1: obstrüksiyon noktasından sonraya kontrastın biraz geçmesine rağmen uzak koroner yatakta perfüzyonun olmaması; Derece 2 perfüzyonun uzak koroner yatakta tamamen olmasına rağmen normal bir arter ile karşılaştırıldığında gecikmiş akım olması; Derece 3 infarkt damarının tamamında normal akım ile tam perfüzyonu (131,132). Fibrinolitik ilaçların anjiyografik çalışmalarının raporlarında, tedavi öncesi koroner arteriyogram dökümanlarında sorunlu damarın kapalı olduğu belgelenip koroner akım açılırsa rekanalizasyon kabul edildiği unutulmamalıdır. Sorunlu damarın durumu tedaviden önce bilinmiyorsa, kesin belirtilebilecek tek olgu, kontrast maddenin enjekte edildiği anda damarın açıklık oranıdır. Zamandaki snapshot, anjiyografik olarak ve devamlı ST segment monitöründe gözlendiği gibi, tekrarlayan reoklüzyon ve açıklık döngüleri olan damar akışının dalgalı durumunu yansıtmaz. İnfarktla ilişkili arterin açıklığının dalgalı doğasının durumuna rağmen, STEMI için perfüzyon rejimenlerin anjiyografik çalışmaların çoğu fibrinolitik tedavinin başlangıcından sonra tercihen 60. ya da 90. dakika TIMI akış derecesinin bir değerlendirmesini kullanılmıştır (133). Başlangıçta TIMI derece 2 ve derece 3 akışları koroner açıklığın olumlu kategorisine dahil olmuştur. Kombine TIMI derece 0 ile derece 1 ile persistan oklüzyonun olumsuz kategorisini oluşturmuştur. Bununla birlikte, daha sonra öğrenildi ki TIMI derece 3 akışı derece 2 akışına göre, hem uzun süreli hemde kısa süreli ölüm yararı ve infarkt ölçüsünün azalması bakımından çok daha iyidir.(134) Bundan dolayı, TIMI derece 3 akımı, epikardiyal infarkt arterinde akımı değerlendirirken hedef olarak düşünülmelidir (Şekil 12) (134).



Şekil 12. TIMI akış derecesi ve ölümün kolerasyonu

(ST-elevasyon miyokardiyal infarktüs için birkaç anjiyografik reperfüzyon çalışmalarında 5498 hastadan elde edilen veriler) (134).

TIMI Frame Sayısı

İnfarktüs damarında koroner kan akımının kuvvetini daha sayısal olarak değerlendirebilmek, damar çapı ve boyutundaki değişiklikleri (sol ön inen damar ile sağ koroner arter gibi) dikkate almak ve gözlemciler arasında karar değişkenliğini önlemek için Gibson ve arkadaşları TIMI frame sayısı denen ve kontrast maddenin incelenen damarın distal

ucuna ulaştığı anjiyografik kare sayısını hesaplayan bir yöntem geliştirmişlerdir (135). Gibson ve arkadaşları TIMI frame sayısı ölçümünü şu şekilde tanımlamışlardır: infarktla ilişkili arterde standardize edilmiş distal koroner işaret noktalarına kontrast maddenin ilk ulaştığı ana kadar olan cineframe sayısı bir frame sayıcı tarafından sony sme 3500 floroskopi üzerinde ölçüldü. İlk frame tamamen kontrast boyanın koroner artere girdiği frame olarak belirlendi. Kontrast maddenin koroner artere tamamiyle girmesi şu üç kriterin karşılanması olarak tanımlandı: 1) koroner arterin başlangıç kısmının tüm çapının tamamen veya tamamına yakın olarak kontrast boya ile dolması 2) Kontrast boyanın koroner arterin başlangıç kısmının her iki kenarına dokunması 3) kontrast maddenin antegrad hareketinin olması (Şekil 13).

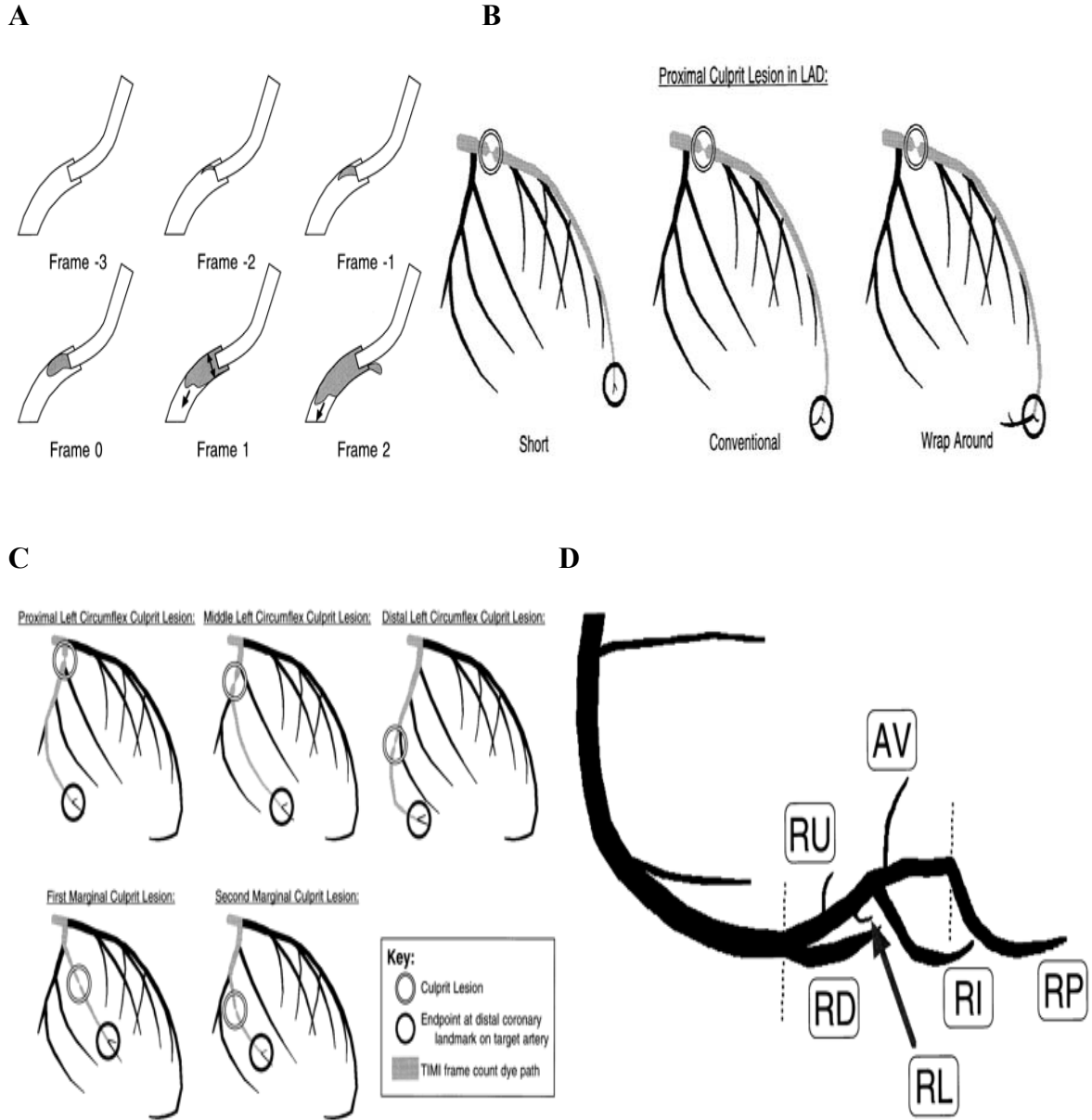
Son frame, kontrast boyanın koroner arterin standardize edilmiş distal işaret noktası dalına ilk girdiği sıradaki frame sayısı olarak tanımlandı. Dalın tamamen kontrast madde ile boyanmasına ihtiyaç yoktur. Son frame en iyi koroner arterin belirlenmiş son nokta dalının ilk boyandığı andan itibaren cinefilmin son-nokta dalı gözükmeğe kadar geri oynatılmasıyla belirlenir.

Analizler için koroner arterlerde şu distal işaret noktaları kullanılır: sol ön inen arter için, bu arterin distal bifurkasyon dalı (bıyık veya köpek balığı kuyruğu), sirkumfleks sistemi için sorumlu lezyonun bulunduğu segmentin en uzun mesafedeki distal bifurkasyonu ve sağ koroner arter için posterolateral arterin ilk dalı. Sol ön inen arter ve sirkumfleks arter için TIMI frame sayımı yapılırken en iyi floroskopik pozlar kaudal açılı sağ ya da sol ön oblik görünümle iken, sağ koroner arter için kranial açılı sol ön oblik projeksiyonlardır (Şekil 13).

Bu nesnel ve niceliksel koroner akım indeksi STEMI sonrası hastane içi mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür, ayrıca TIMI sınıf 3 akımı yüksek ve düşük riskli gruplara ayırır (135). TIMI frame sayısını kullanarak Gibson ve arkadaşları (136) fibrinolitik sonrası gecikmiş koroner kan akımını öngörebilecek şu tek değişkenli maddeleri saptamışlardır: Daha fazla stenoz, daha az minimum lümen çapı, stenoz distalinde daha fazla arter oranı, patensin geç sağlanması, infarktüs arterinin sol koroner dolaşımında yer alması, pulsatil akım (sistolde geri dönen) veya intralüminal trombüs. TIMI frame sayısı ayrıca koroner kan akımını nicelendirilmede de kullanılabilir (cc/sn), şu şekilde hesaplanır:

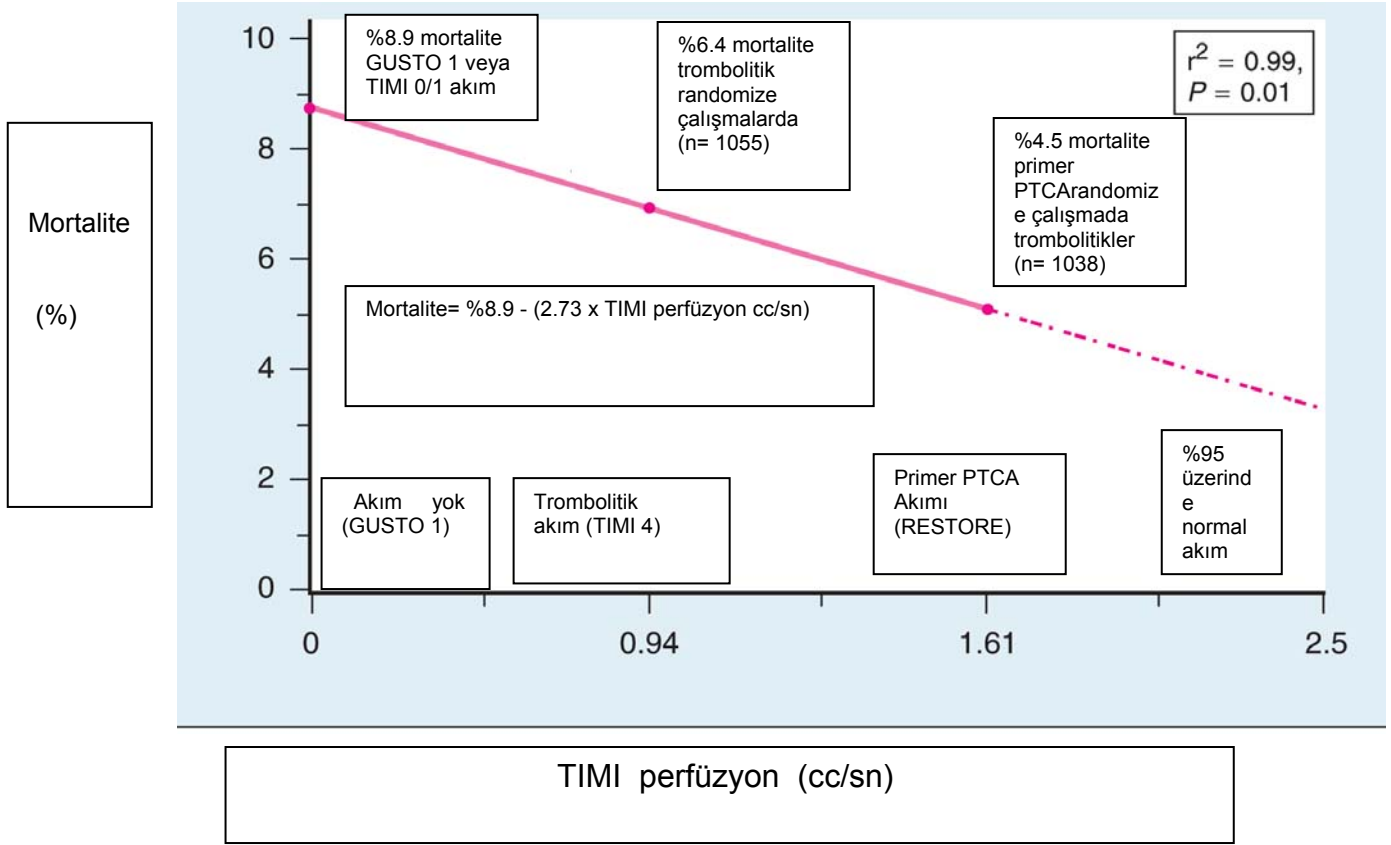
$$21 / (\text{gözlenen TIMI frame sayısı}) \times 1.7$$

(21 kareyle orantılı olan ve Doppler akım teli ile ölçülüp normal değeri 1.7 cm³/sn olduğu bulunan gözlemler üzerine). Hesaplanan koroner perfüzyon ve fibrinolitik veya primer PKG ile tedavi edilmiş hastalarda mortalite ilişkisi Şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 13. TIMI Frame Sayımı İçin Başlangıç ve Sonlanım Noktaları

(A: İlk frame sayısı için başlangıç noktası, B: Sol ön inen arter için TIMI frame sayımı bitiş noktası, C: Sirkumfleks arter için TIMI frame sayımı bitiş noktası, D: Sağ koroner arter için TIMI frame sayımı bitiş noktası. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E: TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation. 1996 Mar 1;93(5):879-88. dan)

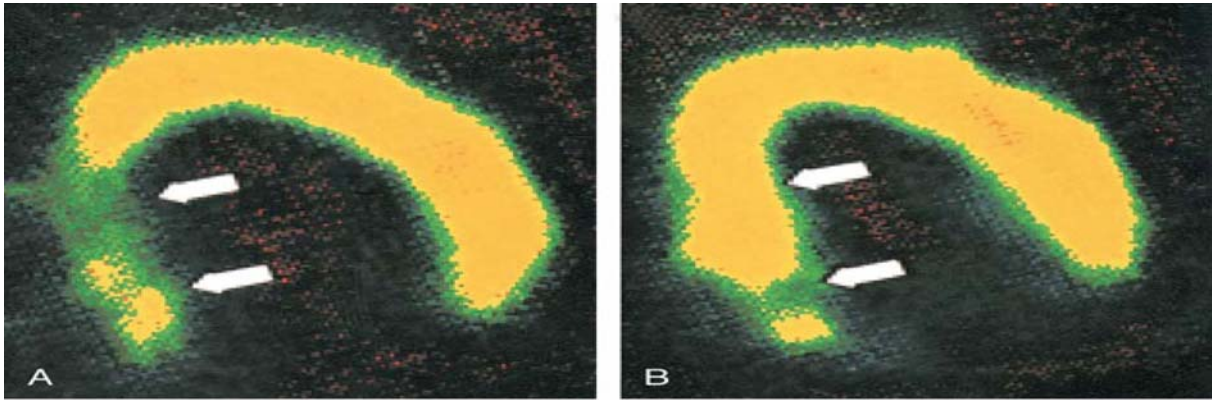


Şekil 14. Akut miyokardiyal infarktüsli hastalarda mortalite oranı ile koroner kan akımı arasındaki ilişki (Gibson CM: Primary angioplasty, rescue angioplasty, and new devices. In Hennekens CH [ed]: Clinical Trials in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1999, p 194.)

Miyokardiyal Perfüzyon

İnfarkt ile ilişkili epikardiyal arterde akımı normal hale getirmek için yoğun uğraşılmasına rağmen STEMI'li hastalardaki asıl amaç infarkt bölgesindeki miyokard perfüzyonun sağlanmasıdır. infarkt ile ilişkili arterdeki oklüzyon akım yeterince düzeltilmez ise miyokardiyal perfüzyon sağlanamaz. Bununla birlikte TIMI derece 3 akımı yeterli miyokardiyal perfüzyon sağlar. Miyokardiyal perfüzyonun normalleştirilmesindeki iki büyük engel mikrovasküler hasar (137) ve reperfüzyon hasarıdır (134). İnfarkt ile ilişkili arter yatağındaki distal mikrovasküler obstrüksiyon trombosit mikroembolisi ve trombüsten kaynaklanır. Trombosit agregatlarının mikroembolizasyonu, aşırı güçlü trombosit agonistleri ve fibrinoliz nedeniyle pıhtıya bağlı trombinin ortaya çıkması ile alevlenebilir. Mikrovasküler yataktaki spazm, aktif trombositlerden kaynaklanan serotonin ve tromboksan A2 nedeniyle oluşur. Reperfüzyon hasarı hücrel ödem, serbest radikal formasyon ve kalsiyum aşırı yükü ile sonuçlanabilir. Buna ek olarak sitokin aktivasyonu, nötrofil toplanmasına ve inflamatuvar araçlar ile doku hasarına neden olur. Miyokardiyal perfüzyonun yeterliliğini değerlendirmek

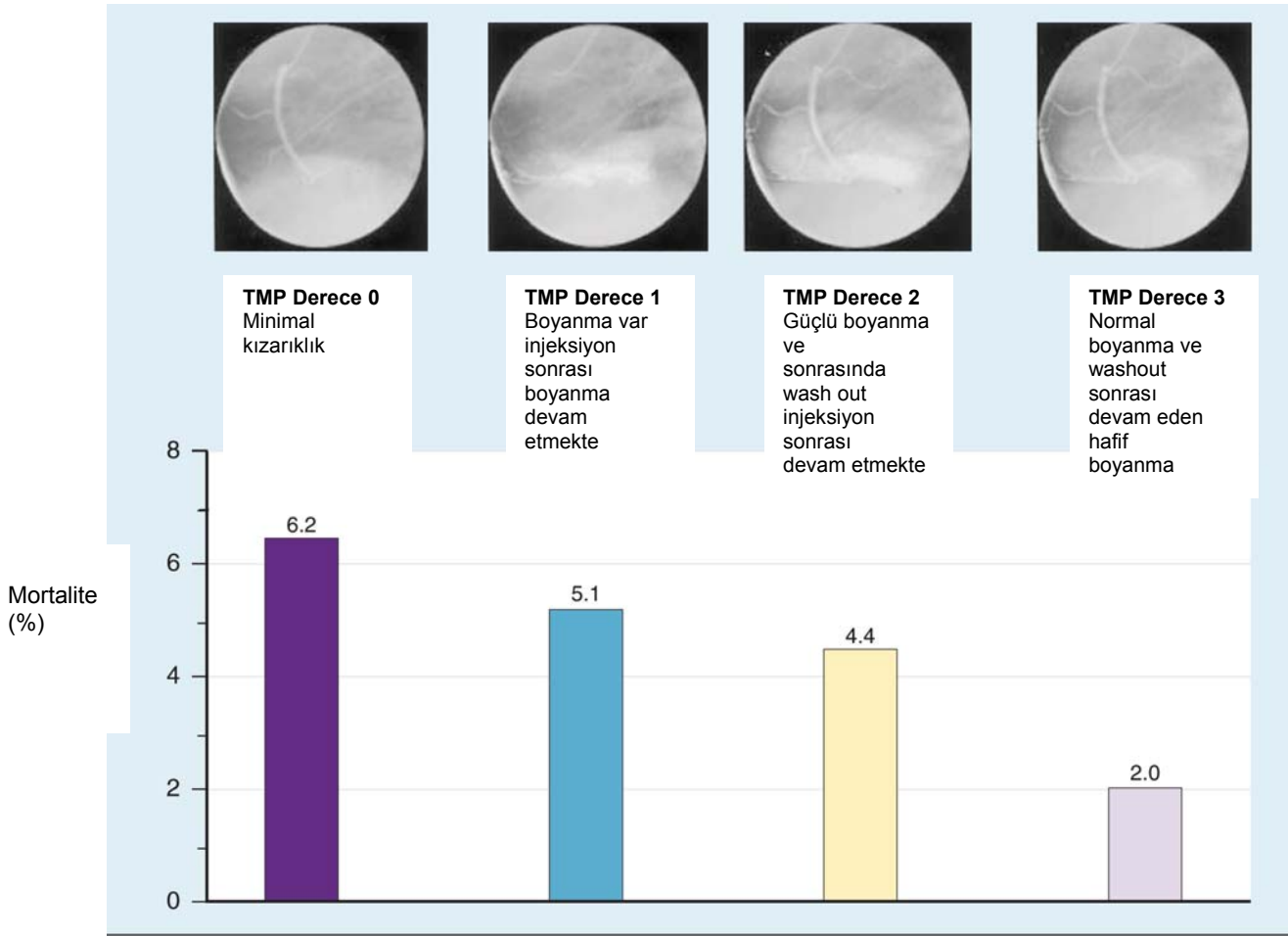
için birkaç teknik kullanılmıştır. Elektrokardiyografik ST segment rezolüsyonu STEMI'li hastalardaki sonucun güçlü bir göstergesidir. Fakat infarkt ile ilişkili arterin açıklığından çok oklüzyonun daha iyi bir habercisidir.(138,139) Anjiyografik olarak başarılı primer perkütan koroner müdahaleden sonra erken ST rezolüsyonunun olmaması durumunda, muhtemelen infarkt bölgesindeki mikrovasküler hasardan dolayı sol ventriküler disfonksiyon ve ölüm riski artmıştır. Böylece, 12 derivasyonlu elektrogram infarkt bölgesindeki miyositlerde biyolojik bütünlüğün bir belirteçidir. TIMI 3 akımının varlığında bile, yetersiz miyokardiyal perfüzyonu yansıtabilir (140-142). Koroner oklüzyonun dinamik doğasına bakıldığında, devamlı ST segment gözlemlenmesi, statik 12-derivasyonlu EKG kayıtlarından daha bilgilendiricidir. Pratik sınırlılıklar devamlı ST monitörizasyonun yaygın klinik uygulamasını önlemiştir (143). Miyokardiyal kontrast ekokardiyografide perfüzyon defekt paternleri bölgesel duvar hareket bozuklukları ve dobutamin stres ekokardiyografide miyokardiyal canlılığın görülmemesi ile koroledir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografideki pratik sınırlama, intravenöz olarak enjekte edilebilen yeni eko kontrast ilaçlarının varlığına rağmen, eko kontrast için intrakoroner enjeksiyon gerekliliğidir. Doppler akım kılavuzlu çalışmalar, MRI ve PET'li nükleer görüntülemeler de miyokardiyal perfüzyon anormalliklerini tanımlamak için kullanılmıştır (Şekil15) (134).



Şekil 15. Akut miyokardiyal infarktüs olduğunda miyokardiyal perfüzyon.

(A, reperfüzyondan önce, Tc-sestamibi tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ; dikey uzun eksen dilimi; basal inferiyor sol ventriküler miyokardiyumun düşük işaretleyici alımı. B, sol sirkumfleks koroner arterinin stentinden 7 gün sonra Tc-sestamibi SPECT; basal inferiyor sol ventriküler miyokardiyumun normale yakın işaretleyici alımı, Horcher J, Blasini R, Martinoff S, et al: Myocardial perfusion in acute coronary syndrome. Circulation 99: e15, 1999' dan)

Gibson ve arkadaşları tarafından tanımlanan miyokard perfüzyon değerlendirmesinde kullanılan yeni bir metod TIMI perfüzyon derecelendirmesidir. TIMI miyokardiyal perfüzyon derecelendirmesi TIMI derece 3 veya normal TIMI frame hesaplaması bile olsa mortalite riski ile orantılıdır.



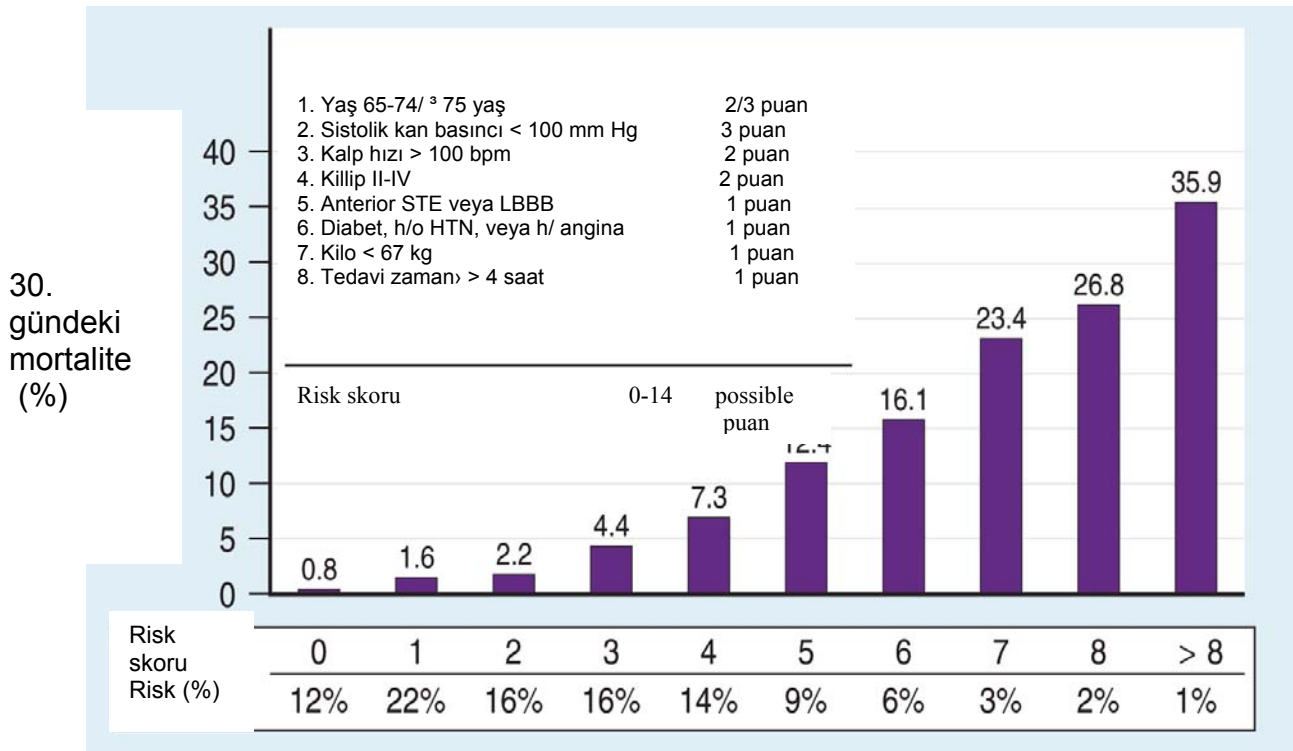
Şekil 16. TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesi ve ölüm arasındaki ilişki

(Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al: Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis in myocardial infarction TIMI Study group. Circulation 99:1945, 1999'dan)

Fibrinolitik Tedavinin Ölüm Üzerinde Etkisi

Erken intravenöz fibrinolitik tedavinin STEMI'li hastalarda yaşama olanağını geliştirdiğine şüphe yoktur (67). Ölüm oranı, kullanılan ek tedaviler ve çalışma için dahil edilen hastalara bağlı olarak çok değişkenlik gösterir. Fibrinolitik tedavinin yararı, ilaçlar olabildiğince erken uygulandığında, belirtiler başladıktan sonra, ilaç 2 saatten daha az sürede verilirse en dramatik sonuçlar görülmektedir (144). Fibrinolitik tedavinin ölüm sonucu üzerinde etkisi olan diğer önemli temel özellikler diyabetin varlığı ve vital bulguları içermektedir. Örneğin, 100 mm Hg den daha az bir sistolik basıncı olan hastalarda ölümlerde yüzde 18 düşüş (tedavi edilen her 1000 için 62 yaşam) fakat 175 mm Hg yada daha fazla sistolik basıncı olanlarda ölümlerde yüzde 12 oranında düşüş yaşanmıştır (tedavi edilen her 1000 yaşam için 10 yaşam). Diyabet hikayesi olan hastalarda ölüm oranlarında yüzde 21 (tedavi edilen her 1000 hasta için 37

yaşam) azalma olurken diyabet hikayesi olmayanlarda yüzde 15 oranında ölüm oranında düşüş yaşanmıştır (tedavi edilen her 1000 hasta için 15 yaşam). Fibrinolitik tedavi uygulanmadan önce bir hastanın ölüm riskini etkileyen birçok klinik değişkenleri entegre etmek için birkaç model geliştirilmiştir. STEMI'li Fibrinolitikte uygun hastalar için sunumda 30 günlük ölümü tahmin etmek için uygun, basit, yatakbaşı risk-skor sistemi InTIME-II deney veritabanını kullanan Morrow ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Şekil 17) (145,146). Bununla birlikte, ölüm riskini modelleme, tüm klinik senaryoları kapsayamaz ve bireysel vakalarda klinik yargıların yerine geçmemelidir. Örneğin, düşük riskli ölüm grubu olarak düşünülen ve birçok doktorun fibrinolitik tedavinin yararını sorgulayan inferiyor STEMI'li hastalar, inferiyor infarktüsleri, lateral prekordiyal derivasyonlardaki ST segment elevasyonlu ya da sağ ventriküler infarktüs, prekordial ST segment depresyonu ile ilişkili ise daha yüksek ölüm risk altgrubu altında yer alabilir. Fibrinolitik tedavi alan hastalar tarafından benimsenen kısa süreli yaşamda kalma yararı 1 ile 10 yıllık tedavi sonrası sağlanır (130). Bununla birlikte, ilgili raporlara bakıldığında hastanede yüzde 10'a kadar ve 3 ayda yüzde 30'a kadar infarktüs ile ilişkili arterde yeniden oklüzyon görülür (147). Fibrinolitikle tedavi edilen hastalarda 6 hafta içinde % 9.5'e kadar varan reinfarktüs oranları bildirilmiştir (148).



Şekil 17. 30 günlük ölümü tahmin eden ST segment elevasyon miyokardiyal için TIMI risk puanı (Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al: The TIMI risk score for ST elevation myocardialinfarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An InTIME II substudy. Circulation 102:2031, 2000.)

Fibrinolitik İlaçların Karşılaştırılması

İntravenöz tedavi için benimsenen fibrinolitik ilaçlarının bazı karşılaştırmalı özellikleri Tablo-5 'de gösterilmiştir. Doku plazminojen aktivator (t-PA) molekülü aşağıdaki 5 bölge içermektedir: Finger, epidermal büyüme faktörü, kring 1 ve kring 2 ve serum proteaz (149). Fibrinin yokluğunda, t-PA zayıf bir plazminojen aktivatördür. Fibrin t-PA ve plazminojen üzerinde bir destek sağlar ve bu sayede t-PA'nın plazminojen aktivasyonu için katalitik etkisi çok yönlü artar. t-PA'nın plazma klirensi, t-PA'nın enzimatik etkinliğinden sorumlu olan serin proteaz bölge hariç, bölgelerin her birindeki değişik derecelerde kalıntılar ile ortaya çıkar. 90 dakikada t-PA'nın arttırılmış doz rejimleri t-PA'nın standart 3 saatlik infüzyonundan daha çok hızlı tromboliz oluşturmaktadır. t-PA için önerilen doz rejimi 15 mg IV bolusu takiben 30 dakikada 0.75 mg/kg (maksimum 50 mg) infüzyon ve daha sonra 60 dakikada 0.5 mg/kg (maksimum 35 mg) infüzyon önerilir. Temel t-PA'nın modifikasyonları üçüncü jenerasyon fibrinolitik grubu üretmek için yapılmıştır (Tablo 5). Üçüncü jenerasyonfibrinolitikler arasındaki ortak özellik uzun süreli plazma klirensidir. Çift infüzyon tekniğinden ziyade bu hızlandırılmış doz t-PA, bolus olarak uygulanıma izin verir (149).

Tablo 5. Onaylanmış Fibrinolitik İlaçların Karşılaştırılması

	Streptokinaz	Alteplaz	Reteplaz	TNK-t-PA
Doz	30 veya 60 dk içinde 1.5 MU	90 dakika içinde 100 mg a kadar (kiloya göre)	2 dakikadan sonra 10 U X 2	30 – 50 mg (kiloya göre)
Bolus uygulanması	yok	yok	var	var
Antijenik	Evet	değil	değil	değil
Alerjik reaksiyonlar (hipotansiyon çok sıklıkla)	var	yok	yok	yok
Sistemik fibrinojen eksikliği	belirgin	hafif	orta	az
90-dakikalık patens (açıklık oranları)	Yaklaşık 50	Yaklaşık 75	Yaklaşık 75	Yaklaşık 75
TIMI derece 3 akımı (%)	32	54	60	63
Her doz için (Amerikan doları)	568	2750	2750	50mg-2750

(Armstrong PR, Collen D.; Circulation 103 : 2862, 2001; Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al: Circulation 98: 2805, 1998; and Medical Economics Staff : 2001 Drug Topics Red Book. 105th ed. Montvale, NJ , Medical Economic Company 2001'den.)

Reteplaz

Bu karbonhidrat yan zincirleri olduğu kadar parmak, epidermal büyüme faktörü ve kringle 1 alanlarından yoksun olan rekombinan t-PA mutant formudur (Tablo 5). GUSTO III çalışması 15.059 hastada hızlandırılmış t-PA ile reteplazı n 10 + 10 ünite rejimini kıyaslamıştır (150). 30 günlük ölüm oranını reteplaz grubunda % 7.47 iken t-PA grubunda %

7.24 olarak bulunmuştur (-0.66 ila 1.1 yüzde 95 CI, 0.23 yüzde mutlak fark). GUSTO III'ün sonuçları t-PA üzerinde reteplazın üstünlüğünü göstermemiştir ve eşdeğerlilik için bir sınır olarak yüzde 1 mutlak farklılığı kullanarak, ölüm oranları eşdeğerliliği resmi olarak göstermemiştir (151,152). Intrakranial hemoraji oranı reteplazla % 0.91, t-PA'da ise % 0.87 bulunmuştur. Net klinik yararın (ölüm ya da sakat bırakıcı inme) sekonder birleşik son noktası reteplazla % 7.89, hızlandırılmış t-PA'lı grupta % 7.91'dir. GUSTO III reteplazın ve t-PA eşdeğerliliği için resmi ölçütünü yerine getirmemesine rağmen, birçok klinisyen bu iki ilacın terapotik olarak benzer olduğunu ve reteplazın uygulanmasının çift bolus metodunun t-PA üzerinde bir avantaj olduğunu düşünmektedir.

Tenekteplaz

Tenekteplaz, kringle 1 alanında spesifik amino asit yer değiştirmesiyle t-PA'nın bir mutantıdır. Bu tanımlan proteaz alanı plazminojen aktivatör inhibitör-1'e olan duyarlılığı azaltmak, fibrin spesifikliğı arttırmak ve plazma klerensini azaltmak içindir (Tablo 5). Faz II anjiyografik doz-aralığı çalışmaları TIMI 10 A VE TIMI 10B etkililiğıyle ilgili tenekteplazın optimum dozunu tanımlamaya yardımcı olmuştur (80,153). TIMI derece 3 akış ile kıyaslandığında tenekteplazın ağırlık ayarlı dozunu kıyaslayan bir analiz, TIMI derece 3 akışının yüksek oranını başarmak için optimal doz 0.53 mg/kg olduğunu göstermiştir (153). Tenekteplazın güvenliği hem ASSENT1(81) isimli başka bir büyük faz II klinik çalışmasında hem de TIMI 10B'de değerlendirilmiştir. ASSENT 2 (82), 16 949 hastada hızlandırılmış doz t-PA ile tek bolus tenekteplazı karşılaştıran randomize, çift kör, faz III eşdeğerliliğı olan bir çalışmaydı. Tenekteplazla 30 günlük ölüm oranı yüzde 6.179 ve t-PA'lılarda yüzde 6.151 idi (eşdeğerlilik için $p=0.0059$). intrakraniyal hemoraji oranı tenektoplazlılarda yüzde 0.93 ve t-PAlılarda yüzde 0.94 idi. Büyük kanamalar, tenekteplazlı ile tedavi edilenlerde yüzde 4.66 ve t-PA ile tedavi edilen hastalarda yüzde 5.94 idi (Pik nokta 0.0002). Belirtilerin başlamasından 4 saat sonra tedavi edilen hastalar hariç, ki bu hastalarda Tenekteplazlılarda ölüm oranı % 7.0 ve t-PA'lılarda % 9.2 ($p=0.018$) idi, tenekteplaz ya da t-PA'lılarda daha anlamlı bir farklılık olan hiçbir spesifik alt grup yoktu.

Diğer Fibrinolitik İlaçlar

Lanoteplaz Finger ve epidermal büyüme faktörü bölgeleri olmayan ve glikozilasyon alanının yok olmasına neden olan kringle 1' de yerine kullanılabilir bir amino asit içeren t-PA mutanlığı olan yeni bir plazminojen aktivitatördür. InTIME-II, hızlandırılmış-doz t-PA'nın 100 mg ile lanoteplazın 120 kU/kg'nı 15.078 hastada karşılaştıran faz III çift kör eşdeğerlilik çalışmasıydı. 30 günlük ölüm oranı, t-PA grubunda yüzde 6.61 ve lanoteplaz grubunda yüzde 6.75 idi (eşdeğerlilik için RR, 1.02; p=0.075). İntrakraniyal hemoraji oranı, t-PA ile % 0.64 ve lanoteplaz için % 1.12 idi (p= 0.004). Çalışma yapılan dozdaki t-PA ile kıyaslandığında lanoteplazlı intrakranial hemorajinin yüksek olmasından dolayı, klinik geliştirmeden vazgeçilmiştir. Urokinaz, gelişmekte olan bir STEMI'dan sorumlu olduğuna inanıldığı intakoroner trombüsü lizis için intrakoroner infuzyon olarak (6000 IU/daki-ka) ortalama kümülatif 5.000.000 IU doza kadar nadir durumlarda kullanılır. Anistreplaz, intravenöz olarak 2 ile 5 dakika üzerinde 30 mg dozunda genelde uygulanır ve konvensiyonel-doz t-PA ya benzer bir açıklık profili ve streptokinazdakine benzer bir yan etkisi vardır. Ölüm yararı da streptokinaz ya da t-PA dakine benzerdir (duteplaz –çift zincir formu). Hiçbir zorlayıcı avantajın olmayışı ve streptokinazdan daha yüksek maliyetin olması anistreplazı Amerika'da akut miyokardiyal infarktüs için çok nadir olarak reçetelendirilmesine neden olmuştur. Stafilokinaz, pıhtı yüzeyinde priming gerektiren yüksek fibrin spesifik plazminojen aktivatörüdür. Stafilokinazın rekombinant formu olan apegile stafilokinaz, t-PA ile benzer TIMI derece 3 ortaya çıkardığı gösterilmiştir.(83)

Fibrinolitik Tedavinin Komplikasyonları

Streptokoka (son 1 yıldan az) maruz kalmanın katıkda bulunduğu ya da streptokinazın çoğu hastada streptokinaza (ve anistreplaz) belli ölçüde antikor direnci geliştirdiği hipotezi ile tutarlıdır. Bu açıklama, klinik sonuca pek nadir dayansa da, hastalar son yıl içerisinde, streptokinaz ile tedavi edilmişse, hastaların STEMI için streptokinaz almaması önerilir. Kanama komplikasyonların en yaygın ve potansiyel olarak en ciddi olanıdır. Çoğu kanama tüm ilaçlarda, göreceli olarak çok azdır, ki invazif prosedür gerektiren hastalarda meydana gelen daha ciddi epizotlardır (88). İntrakranial kanama fibrinolitik tedavinin en ciddi komplikasyonudur. Bu fibrinolitik tedavide 'erken tehlike' olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu aşırı erken ölüm önlendiğinde, 35 güne kadar, fayda ölümde % 18 (yüzde 13 ie 23) azalma ile doruğa çıkmaktadır (126). 'Erken tehlike' için sorumlu olan mekanizma belli

değildir. Muhtemelen yüksek miyokardiyal yırtılma riski (özellikle yaşlılarda) ölümcül intrakraniyal hemoraji, (154) pompa yetersizliği ve kardiyojenik şok (155) ile sonuçlanan yetersiz miyokardiyal reperfüzyon ve reperfüze olan miyokardın muhtemel reperfüzyon hasarı dahil çok yönlüdür. Splenik yırtılma, aort disseksiyonu ve kolesterol embolizasyonu gibi daha sıradışı komplikasyonlar rapor edilmiştir.

Kateter Bazlı Reperfüzyon Stratejileri

İnfarkt arterinde kateter bazlı stratejilerle reperfüzyon sağlanır. Bu yaklaşım tıkalı kısmı balon kateterle geçmeyi, güçlü antitrombin tedavileri (IV glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, tienopridinler) ve koroner stentleri içerir (67). Fibrinolitik tedavi yerine perkütan koroner müdahale yapılıyor ise buna primer perkütan koroner müdahale denir. Eğer infarkt arterinde fibrinoliz ile reperfüzyon sağlanamazsa kurtarıcı perkütan koroner müdahale uygulanır. Daha konservatif yaklaşım ise spontan veya egzersizle tetiklenen iskemi durumlarında elektif perkütan koroner müdahale uygulanmasıdır.

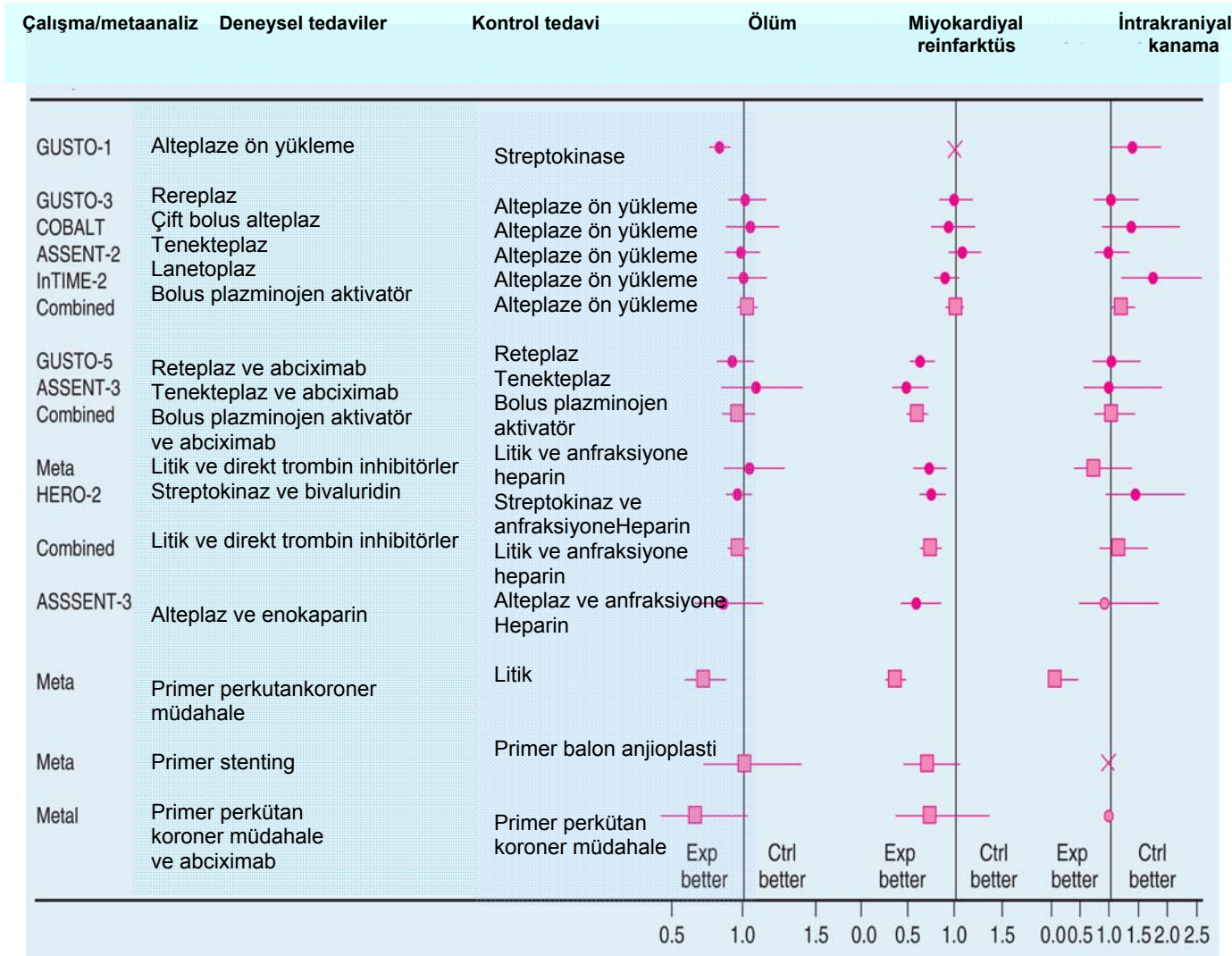
Cerrahi Reperfüzyon

Kapsamlı gelişmelere rağmen intraoperatif kardiyopleji ve hipotermi koruması altında çeşitli cerrahi teknikler de uygulanabilir. Cerrahi reperfüzyon uygulamak son zamanlarda lojistik olarak uygun değildir. STEMi’li hastalarda reperfüzyon için uygun adaylara rutin olarak fibrinoliz veya perkütan koroner müdahale uygulanır. STEMi’li hastaların %10-20’si, perkütan koroner müdahale veya fibrinolize rağmen devam eden tekrarlayan göğüs ağrıları, kateterizasyonla saptanan yüksek riskli koroner anotomi, STEMi’nin komplikasyonu olan VSD, papiller kas disfonksiyonuna bağlı mitral yetersizlik nedeniyle koroner by-pass cerrahisine yollanır. STEMi’li hastalarda devam eden ciddi iskemi ve hemodinamik instabilite acil revaskülarizasyonu gerektirir. STEMi’de ilk 48-72 saati takiben gereken revaskülarizasyonda perkütan koroner müdahale ile stentleme tercih edilebilir. perkütan koroner müdahalede başarısız olunan hastalarda, geniş çok damar koroner arter hastalığı olan durumlarda cerrahi gerekir. Başarılı fibrinoliz sonrasında ciddi stenozun olduğu hastalarda perkütan koroner müdahaleden çok cerrahi revaskülarizasyon uygundur. Koroner arter by-pass cerrahisi STEMi sonrası 24 saatten geç dönemde oldukça düşük mortalite (%4) ve morbiditeye sahiptir. Ancak STEMi sonrası 24-48 saat içinde acil by-pass cerrahisi gereken

hastalar için mortalite % 12-15 arasındadır (156). Devam eden iskemi veya kardiyojenik şoklu hastalarda operatif mortalite oranı giderek yükselir.

Reperfüzyon Stratejisinin Seçimi

Reperfüzyon tedavisinin hemen kullanımının STEMI'li hastalarının sağkalımını iyileştirdiğine yönelik literatürdeki güçlü kanıtlara rağmen, gelişme için hala yer olduğu hala ortadadır (67). Reperfüzyon tedavisinden az yararlanılmakta ve bu; sık uygulanmamasından kaynaklanmaktadır. Reperfüzyon tedavisinin optimum şekli ile ilgili birçok tartışma vardır (67). Bu tartışmayı devam ettiren önemli bir etken STEMI'li hastalar için reperfüzyona karşı yaklaşımla ilgili dinamik ve hızlı değişen kanıt temeli oluşturmaktadır. Farmakolojik reperfüzyon ile ilgili olarak, rejimlerin dozlarını arttırarak modifiye edilmiş, yeni fibrinolitik ilaçlar ve yan tedavi kombinasyonları infarkt ile ilişkili arterdeki akışı yenilemek için tıbbi önlemler devamlı yenileme ve geliştirme sağlamıştır (Şekil 18). Perkütan koroner bakış açısından, katerizasyon laboratuvar faaliyetlerindeki gelişmeler, yeni stent formları ve embolizasyon koruma cihazları STEMI'li hasta için perkütan koroner girişimin etkinliğini ve güvenilirliğini dramatik bir şekilde geliştirmiştir. Farmakolojik ve perkütan temelli reperfüzyon stratejilerindeki gelişmelerdeki çağdaş uygulama ile ilgili daha az çalışma yapılmaktadır. Buna ek olarak, STEMI'den kaynaklanan ölümden ileriye azalma klinik çalışmaları yürütmeyi inanılmayacak derecede zorlaştırmıştır. Araştırmacılar, sıklıkla tekrarlayan miyokardiyal infarktüs, tekrarlayan iskemi ya da hedef damar revaskülarizasyon gibi ölümcül olmayan olaylarla ölümü birleştiren kompozit sonlanım noktaları kullanmaktadır. Hem kısa hem de uzun süreli STEMI için fibrinolyze karşı perkütan koroner müdahaleyi kıyaslayan 23 randomize çalışmayı havuzlayan bir analizinde, perkütan koroner müdahalenin analiz edilen tüm sonlanım noktalarının neredeyse tümü için, fibrinolyzden daha iyi olduğu görülmüştür (Şekil 21) (157). Bununla birlikte, son noktaya bağlı olarak, iki reperfüzyon stratejisi arasındaki mutlak risk farkı; perkütan girişim kullanıldığında fibrinolyze göre, bir olayı önlemek için çok bir geniş hasta grubuna uygulandığında ortaya çıkar (158).



Şekil18. ST segment elevasyonu olan miyokardiyal infarktüs (STEMI) hastalarda. Akut reperfüzyon tedavi seçeneklerinde tedavi ile ilişkili sonuçlar

(Boersma E, Mercado N, Poldermans, et al: Acute myocardial infarction. Lancet 361:851, 2003.)

Reperfüzyon tedavisini seçmede göz önünde bulundurulması gereken birkaç durum:

1. Semptomların başlangıcından fibrinoliz tedavisinin başlangıcına kadar olan zaman: infarkt büyüklüğünün ve hasta sağkalımının önemli bir belirleyicisidir (139). Schoming ve arkadaşlarına göre, STEMI’da tedavi zamanı aralığının miyokardiyal kurtarma üzerindeki etkisi, reperfüzyon semptomlarının türüne bağlıdır (120). Fibrinoliz ile semptomların başlamasından sonra 165 dakikadan önce tedavi edilenler, 165 ile 280 dakika arasındakiler, 280 dakikadan sonra sol ventrikül infarkt alanı büyüklüğü sırasıyla %13.6, %20.2, %24’tür. Aynı zaman aralığında stent ile tedavi edilenlerde infarkt büyüklüğü sırasıyla %10.1, %9.4, %11.1’dir. Fibrinoliz ile tedavi edilen hastalarda zamana bağlı olarak infarkt büyüklüğü artmaktadır. Perkütan koroner müdahale yapılan hastalarda ise daha stabil bir patern ve daha küçük infarkt görülmektedir. infarkt alan büyüklüğü ile reperfüzyon stratejilerinin sonuçları

arasında tutarsızlığın olması klinik olayda kompleks faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. infarktla ilişkili olmayan koroner arterlerde tıkanıklık, miyokardiyumun elektiriksel stabilitesinin derecesi, sol ventriküler yeniden şekillenmenin yaygınlığı, STEMI takiben verilen ilaç sayısı ve hastanın cevabı bu faktörlerdendir. Semptomların başlangıcından fibrinoliz veya perkütan koroner müdahale tedavisine kadar olan süre mortalitenin önemli belirleyicisidir (85,124,143).

2. STEMI’de risk: Kardiyojenik şok ile birlikte olan hastalar revaskülarizasyon metodları (PKG ve/veya koroner arter by pass cerrahisi) ile erken tedavi edilirse bir yıllık yaşam şansı artar (158). Perkütan koroner müdahale, fibrinolitik tedaviye göre üstün bulunmuştur. Yüksek mortalite riski olan STEMI alt grubunun özellikle PKG’den fayda gördüğü düşük gruptaki hastaların daha az fayda gördüğü saptanmıştır. STEMI’den ölümlerin büyük çoğunluğu yüksek riskli grupta görülmektedir. Yüksek riskli grupta mortalite PKG uygulanması ile progresif olarak düşer. Fibrinolitik ile tedavi edilen hastalarda 30 günlük mortalite oranı %2-3 düzeyindedir (159). PKG’nin hastalara avantaj sağladığına dair belirgin kanıtlar yoktur.

3. Kanama riski: Özellikle intrakraniyal kanama olmak üzere kanama riski yüksek olan hastalarda terapötik karar PKG temelli reperfüzyon tedavisi yönünde ağır basar (160). Eğer PKG yapılamayacaksa farmakolojik reperfüzyon tedavisinin yararı ile kanama riski sonuçları arasında karar verilmelidir. PKG ve fibrinolizin kontrendike olduğu hastalarda aspirin ve antitrombin tedavi ile birlikte fraksiyone olmayan heparin veya enoksaparin verilmelidir. Antitrombosit tedavilere trofiban eklenmesinin yararı gösterilememiştir. Reperfüzyon tedavileri kanama riskini arttırmaktadırlar. Acil primer PKG uygulanan hastalarda özellikle ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, hipertansiyonu olan hastalarda fibrinolitik tedavi ile intrakraniyal kanama riski artmaktadır. Primer PKG’nin gecikeceği (90 dakikadan fazla) tahmin edilen özellikle yüksek riskli STEMI’li (hemodinaminin bozulduğu, anterior infarktüs) hastalarda fibrinolitik tedavi tercih edilmelidir. Fibrinolizin mutlak kontrendike olduğu (Tablo 6) ve PKG’nin yapılamadığı koşullarda antitrombin tedavi ile birlikte fraksiyone olmayan heparin veya enoksaparin ve antitrombin tedavi ile birlikte aspirin verilmesi az da olsa (%10) infark damarında TIMI 3 akımının düzelmesine ve STEMI’nin trombotik komplikasyonlarının azalmasına neden olur (161).

4. Uygun PKG merkezine nakil için gerekli zaman: PKG uygulanması gereken hastada gecikmeye neden olabilecek en önemli faktör uygun merkeze transport zamanıdır (115). Birkaç çalışmada primer PKG’nin lokal hastanelerde Fibrinolitik uygulanmasına göre üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak bu merkezlerde PKG uygulanan merkezlere nakil süresi ve kapı

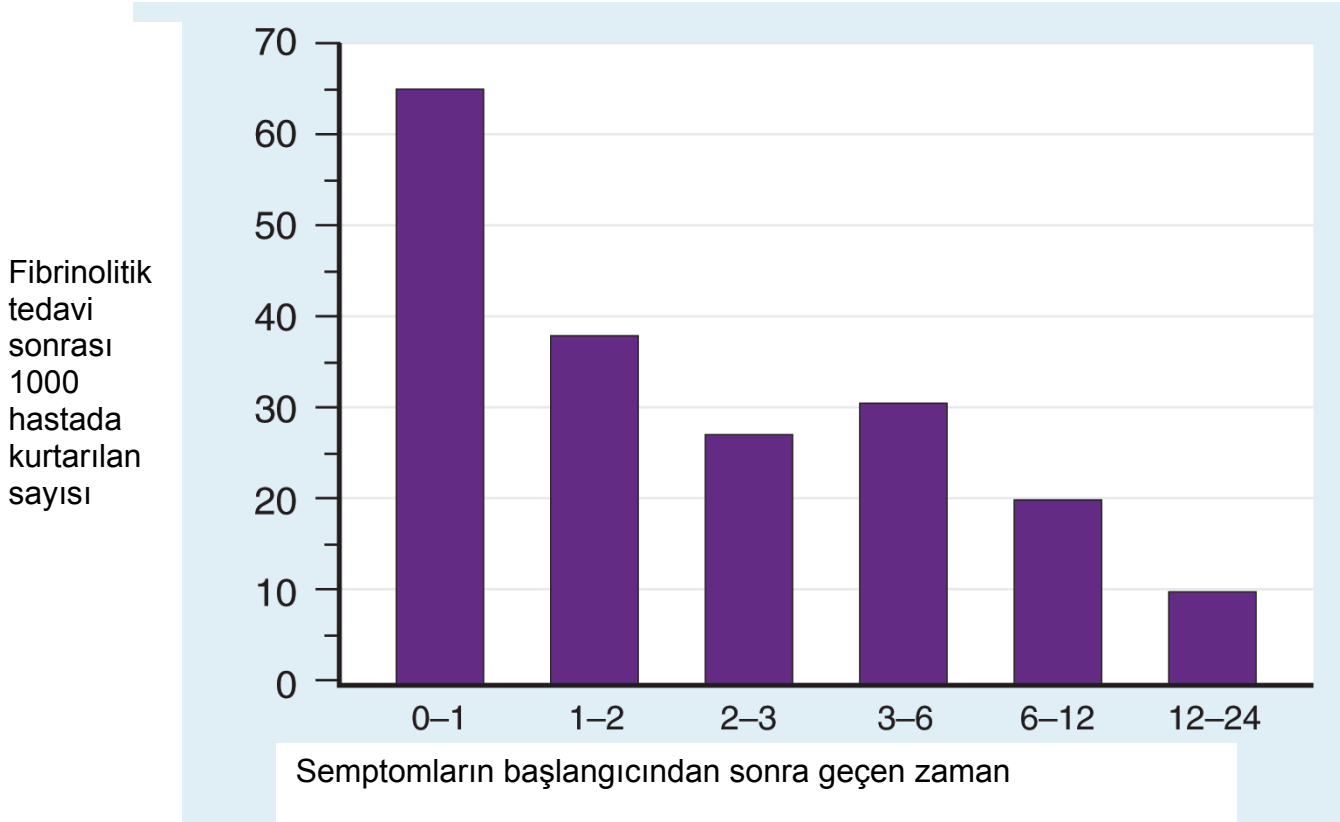
balon süresi kısa olan merkezlerden gelen sonuçlardır (162-164). Primer PKG uygulanmasındaki her on dakikalık gecikme fibrinolitik tedaviye göre mortalite azalmasında %1’lik değişmeye neden olur. Bir saatten daha uzun gecikmede primer PKG fibrinolitik tedaviye göre mortalite avantajını kaybeder (67). PKG uygulanan merkezler veya şartlar uygun değilse (nakil süresinde gecikme, laboratuvarın meşgul olması, deneyimli ekibin olmaması), teknik zorluklar (vasküler giriş zorluğu), kapı balon süresi 90 dakikadan fazla olacak ise fibrinolitik tedavi tercih edilmelidir.

Ne zaman fibrinolizin ne zaman PKG’ın tercih edileceği durumlar Tablo-4’de özetlenmiştir. STEMI için reperfüzyon olanaklarının gözden geçirilmesi iki basamaklı bir süreçtir. Birinci basamak, semptomların başlangıcından beri geçen zaman, STEMI riski (Şekil 17), fibrinoliz uygulanırsa kanama riski ve deneyimli PKG merkezine nakil için zamanı bir araya getirmektir. Klinik tıbbın karmaşıklığı ‘herkese uyan’ tek bir reperfüzyon stratejisi seçimine izin vermemektedir (165). Yerine, ikinci basamakta, hangi durumlarda fibrinolizin tercih edilmesi hangi durumlarda invazif stratejinin tercih edilmesinin gerektiğinin gözden geçirilmesi yer alır. Deneyimli PKG olanağı olmayan (uzamış transport zamanı, kateterizasyon laboratuvarının dolu oluşu, sadece deneyimsiz operatör veya takım bulunuşu), PKG’ın teknik olarak uygun olmadığı (vasküler giriş zorlukları) durumlarda veya fibrin spesifik bir ajanla litik tedavinin PKG için gecikmeye yeğleneceği (90 dakika kapı-balon zamanı, kapı-balon, kapı-iğne zamanı arasındaki farkını 1 saat oluşu) anlarda Şbrinolizis seçkin reperfüzyon yöntemidir. Hastalar semptomların başlamasından sonra kısa zamanda başvurdıklarında (< 3 saat) fibrinoliz veya PKG kabul edilebilir, ancak çoğu zaman büyük bir risk alanını tehlikeye atacak PKG için bekleme süresi nedeniyle fibrinoliz tercih edilir. Genellikle yüksek riskli olanlarda invazif strateji tercih edilir. STEMI’den kaynaklanan riskler veya fibrinoliz ile kanama olması durumunda tercih edilir. Başarılı PKG operatörü/ekibi mevcut ise kapı balon zamanı 90 dakikadan az ise STEMi’li hastaları kateterizasyon laboratuvarına almak daha fazla tercih edilir. Çünkü; ileri yaşta düşükün hastalarda fibrinoliz ile intrakraniyal kanama riski artmıştır. Bu hastalarda çok gecikilmeyecek ise PKG tedavisi daha iyidir. Zaman geçtikçe koroner trombus olgunlaşır ve fibrinolitik tedaviye direnç gelişir. Semptomların başlangıcından sonra 3 saatten daha fazla süre geçmiş hastalarda PKG reperfüzyon stratejisi önerilir. Tahmin edilen zaman ile balon şişirilmesinde hiçbir önemli gecikme yoktur (Şekil 11). Sonuç olarak, teşhis şüpheli ise, invazif strateji kesinlikle tercih edilen bir stratejidir, çünkü hastanın durumu ile sadece anahtar teşhis bilgisi sağlamaz ayrıca fibrinolizle ilişkili olarak intrakraniyal hemoraji riski olmadan da yapılır.

Tablo 6.STEMI’de Fibrinolitik Kullanım için Kontreendikasyonlar ve Uyarılar*

Mutlak kontreendikasyonlar • Daha önce herhangi bir intrakraniyal kanama • Bilinen yapısal serebral vasküler lezyon (örneğin, arteriyovenöz malformasyon) • Bilinen malign intrakraniyal tümör (primer veya metastatik) • 3 ay içinde iskemik inme (3 saat içinde akut iskemik inme hariç) • Şüpheli aortik diseksiyon • Aktif kanama ya da kanama diyatezi (menses hariç) • 3 ay içinde önemli kapalı kafa travması ya da yüz travması
Rölatif kontreendikasyonlar • Kronik , şiddetli, kontrolsüz hipertansiyon hikayesi • Tanı sırasında şiddetli, kontrolsüz hipertansiyon (SBP 180 den büyük ya da DPB 110 Hg’den daha büyük ise)+ • 3 aydan daha eski iskemik inme hikayesi, demans ya da kontreendikasyonlarda belirtilmeyen bilinen intrakraniyal patolojisi • Travmatik veya uzamış (10 dakikadan daha fazla) CPR ya da büyük bir ameliyat (3 hafta içinde) • Son (2-4 hafta içinde) iç kanama • Kompres yapılamayan vasküler örnekleme yapılması • Streptokinaz/anistreplaz: 5 günden önce önce uygulanmışsa ya da daha önce bu ilaçlara alerijisi var ise • Hamilelik • Aktif peptik ülser • Antikoagulantların kullanımı: INR ne kadar yüksek olursa, kanama riski o kadar yüksek olur

CPR= kardiyopulmoner resüsitasyon; DPB= diastolik kan basıncı; INR= Uluslar arası normal oran; SPB= sistolik kan basıncı; STEMI= ST elevasyonlu miyokardiyal infarktüs.(Antman Em, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. 2004 *Tablo klinikte karar vermek için tavsiye edilebilir, ancak herşeyi kesin olarak kapsamayabilir+Miyokardiyal infarktüsü olan düflük riskli hastalarda mutlak kontredikasyon olabilir.

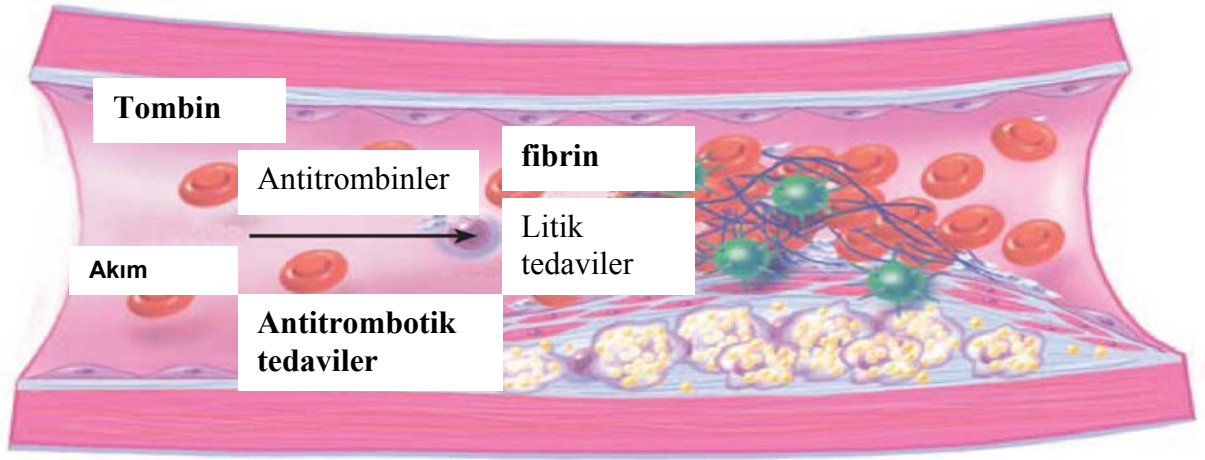


Şekil19. ST segment elevasyonlu miyokardiyal infarktüs için fibrinolitik tedavisi alan hastalarda reperfüzyonda zaman önemi. (Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. Lancet 348: 771, 1996'dan)

Antitrombin ve Antiplatelet Tedavisi

Antitrombin Tedavisi STEMI'li hastalarda antitrombin tedavisini uygulama gerekçesi derin venöz tromboz, pulmoner embolizm, ventriküler trombüs oluşumu ve serebral embolizasyonu önlenmesini içermektedir. Buna ek olarak, hasta fibrinolitik tedavi olsun ya da olmasın, infarkt-iliskili arterin açıklığını sağlamak ve devam ettirmek için STEMI'li hastalarda yaygın antitrombin stratejisi uygulanmalıdır. (Şekil 19)

Epikardiyal koroner arterde tromboz...



Şekil 20. İnfarkt ilişkili arterdeki trombüsün farmakolojik çözülmesi (Luke Wells' in izniyle, The Exeter Group, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7. Baskı: D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald, s. 1185.)

Ölüm Üzerine Etkisi

Fibrinolitik öncesi dönemde uygulanan STEMI hastalarındaki randomize çalışmalar göstermiştir ki, fibrinolitik ile tedavi edilmeyen STEMI'li hastalara intravenöz heparin verilmesi pulmoner embolizm, inme ve reinfarktüs risklerini azaltmıştır. Fibrinolitik döneme girilmesiyle ve başta ISIS-2 (166) çalışmasının yayımlanmasından sonra, yalnızca aspirinle köklü bir ölüm azalmasına ilişkin güçlü kanıtların olmasının ardından, aspirine karşı heparin veya aspirinle fibrinolitik kombinasyonu kullanılan hastalar ile ilgili çelişen bilgiler ortaya çıkmıştır. Sadece aspirin ile kıyaslandığında, heparin ile tedavi edilen her 1000 hastadan biri için, 5 daha az ölüm ($p=0.03$) ve 3 daha az tekrar infarktüs ($p=0.04$) yaşamış, buna karşın 3 daha büyük kanama ($P < 0.001$) (167) izlenmiştir.

Diğer Etkileri

Birkaç anjiyografik çalışma, STEMI'li hastalarda infarkt ile ilgili arterin açıklığının sağlanmasında ve sürdürülmesinde heparinin rolünü incelemiştir. Aspirin heparin ile

uygulanıp uygulanmadığında, uygulanan fibrinolitik ilaç ve diagnostik koroner anjiyografi zamanındaki varyasyonlar dahil çalışma dizaynında potansiyel olarak önemli farklılıklardan dolayı bu sonuçların karşılaştırılması zordur. Bir fibrin-spesifik fibrinolitik ilaç reçetelendiğinde, infarkt ile ilişkili arterin açıklığını arttırmak için heparin kullanımının yararı kesin olmamasına rağmen, STEMI'den sonra gelişen sol ventriküler trombus örüntüsünün bozulması ve mortalite yararı göstermiştir ki fibrinoliz sırasında en az 48 saat boyunca heparin kullanmak ve kontrolün 1.5 ila 2 katı kadar aktive parsiyal tromboplastin zaman (aPTT) hedefini devam ettirmek mantıklıdır (67,168). Heparin, muhtemelen yüzde iki üç hasta oranında bir immünolojik mekanizmayla trombostopeniye neden olur (169). Antitrombotik tedavinin en ciddi komplikasyonu kanamadır, özellikle de fibrinolitik ilaçlarla intrakraniyal kanama görülebilir. Büyük hemorajik olaylar; düşük kilo ağırlığı, ileri yaş, kadın cinsiyet, aPTT'nin belirgin olarak uzaması (90 ile 100 saniyeden daha fazla) ve invaziv girişim uygulanan hastalarda sık görülmektedir (168). aPTT'nin sık gözlenmesi, heparinle tedavi olan hastalarda majör kanama riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte, dikkat edilmesi gereken fibrinolitik tedavinin, ilk 12 saati boyunca aPTT uzaması yalnızca fibrinolitik ilaçtan kaynaklanabilir (özellikle streptikonaz uygulanırsa), heparin infuzyonun hastanın koagülasyon statüsü üzerindeki etkisini doğru şekilde yorumlamak zordur.

Yeni Antitrombotik İlaçlar

Fraksiyone olmayan heparinin potansiyel dezavantajları trombosit faktör 4'e duyarlılık, trombonin inhibisyonu için antitrombin III üzerine bağımlılığı içermektedir. Pıhtı-bağımlı trombinin inhibe edemez, hastalar arasında terapötik cevapta belirgin değişkenliğe neden olur. Sık aPTT takibine için ihtiyaç vardır. Bunun için de, yeni antitrombotik bileşimlere karşı ilgi artmıştır (170).

Hirudin ve Bivalirudin

Her ikisinde doğrudan trombin inhibitörleridir. Fibrinolitik tedaviye ek uygulanan heparin ile karşılaştırıldığında mortalitede azalma yoktur (171). Tekrarlayan infarktüsler sırasında heparin ile kıyaslandığında % 25-30 azalma sağlar. Bu yarar direk trombin inhibitörlerinin pıhtı büyüklüğünü azaltmasıyla ilişkilidir. Ek olarak hirudin ve bivalirudin fibrinolitik ilaçlarla kullanıldığında heparine göre çok daha yüksek oranda majör kanamaya yol açarlar (171).

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

Yaklaşık 5000 D ağırlığında glikozaminoglikan zincir uzunluğu çeşitliliği gösteren enzimatik kontrollü kimyasal depolimerizasyon formudur. Avantajları stabil antikoagulan etki yüksek biyoyararlanım, subkutan yolla uygulanması, anti- Xa:anti IIa oranının yüksekliği, koagülasyon kaskadının üst düzeyde blokasyonu, infarkt ile ilişkili arterin anfraksiyonu heparine göre daha erken (60-90 dk) reperfüzyonudur (172-174). Ayrıca infarkt ile ilişkili arterde reoklüzyon reinfarktüs tekrarlayan iskemik olaylar düşük moleküllü heparin ile azalır.CREATE çalışmasının araştırmacıları bir düşük molekül ağırlıklı heparin olan reviparinin etkilerini 15570 STEMI li hastada plasebo ile karşılaştırıldılar. Hastaların % 73 ünde bir fibrinolitik ajan kullanıldı (175). Reviparin ile hem 7 günlük (p=0,005) ve 30 günlük (p=0,001) primer bileşik sonlanım noktaları olan ölüm,tekrarlayan MI ve inme de plaseboya göre % 13 azalma izlendi.

Fraksiyone olmayan heparin ile enoksaparin (30 mg IV bolusu takiben SC 1mg/kg / 12 saatte bir hastaneden çıkana kadar) (176) ASSENT 3 çalışmasında karşılaştırılmıştır. Ortak sonlanım noktası 30 günlük mortalite, hastanede reinfarktüs, hastanede tekrarlayan iskemi; fraksiyone olmayan heparinde % 15.4, enoksaparinde % 11.4 (RR, 0.74: %95 CI, 0.63- 0.87) bulunmuştur. İntrakraniyal kanama oranlarında fraksiyone olmayan heparinde, enoksaparine göre oranlar % 0.93'e karşı %0.88'dir (p=0.098). ASSENT 3 PLUS çalışmasında fraksiyone olmayan heparin ile enoksaparin, hastane öncesi başlangıç tedavisi olarak karşılaştırılmıştır (177). Ortak sonlanım noktası 30 günlük mortalite, hastanede reinfarktüs, hastanede tekrarlayan iskemi; fraksiyone olmayan heparinde % 17.2, enoksaparinde %14.2 (p: 0.08) şeklindedir. ASSENT 3 PLUS çalışmasında intrakraniyal kanama oranları fraksiyone olmayan heparinde %1, enoksaparinde %2.2 (p: 0.05) olarak saptanmıştır. 75 yaşından yaşlı hastalarda fraksiyone olmayan heparinde % 0.8 iken enoksaparindeki % 6.7 (p:0.01) değerler ile intrakraniyal kanama belirgin olarak artmış saptanmıştır. EXTRACT-TIMI 25 çalışmasında (178), fibrinolitik tedavi verilen ST segment yükselmeli MI'li hastalarda enoksaparin, standart fraksiyone olmayan heparin ile karşılaştırıldı. Yaklaşık 20 bin hastada 30. gün ölüm veya tekrarlayan ölümcül olmayan MI son noktası araştırıldı. Son noktada enoksaparin ile %17 nispi risk azalması gözlemlendi. Ancak, önemli kanamalar yine enoksaparin ile daha fazla idi.

Faktör X a Antagonistleri

OASIS 6 çalışmasında (179), bir faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuxs, fibrinolitik ilaç tedavisi ya da PKG uygulanan ya da reperfüzyon tedavisi uygulanmayan 12 092 STEMI hastası heparin ya da plasebo ile karşılaştırılmıştır. PKG alt grubunda, 30. günde fondaparinuxsun ölüm ya da enfarktüs yinelemesi insidansında %1’lik anlamlı olmayan bir artışla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında bu bulgular birincil PKG uygulanmakta olan hastalarda tek antikoagülan olarak fondaparinuxs kullanılmasını desteklememektedir.

Antiplatelet Tedavisi

Trombositler trombotik cevapta koroner arter plağın bozulmasında büyük bir rol oynar (Şekil 7) (180). Trombositler fibrinolyze cevap olarak aktive edilir. Trombositlerden zengin olan trombüs, fibrin ve eritrositden zengin trombüse göre fibrinolyze daha çok dirençlidir (Şekil 20) (181). Böylece, trombolitik ilacın yazılmış olmasına bakılıp bakılmaksızın, tüm STEMI’li hastalarda trombositlerin agregasyonunu inhibe etmek için güçlü bir bilimsel temel vardır. Antiplatelet tedavisinin randomize çalışmaların sonuçları birçok farklı türde vasküler bozukluklar için antiplatelet tedavisinin yararına ilişkin birçok kanıt göstermiştir (182). STEMI için riskte olan hastalarda, belgelendirilmiş daha önceki STEMI’li hastalarda ve STEMI’nin akut aşamasında olan hastalarda ölümün ortak sonlanım noktasında yüzde 22 düşüş, ölümcül olmayan nökseden infarktüs ve ölümcül olmayan inme vardır. Beklendiği gibi, mutlak yararlar en yüksek riskli hastalarda en büyüktür. Birkaç antiplatelet rejimin değerlendirilmesinde, en çok ve en geniş şekilde test edilen aspirindir. Yararına ilişkin zorlayıcı kanıtın da oldukça fazla olduğu görülmüştür. ISIS-2 çalışması STEMI’li hastalarda aspirinin kullanıldığı en geniş çalışmadır. Aspirin, STEMI’li hastalarda ölümü azalttığına ilişkin tek başına en güçlü kanıtı sağlamıştır (166). Fibrinolitik tedavinin zamana bağlı ölüm etkisine ilişkin gözlemlerinin tersine, aspirinli ölüm azalması 4 saat içerisinde tedavi edilen (ölümde yüzde 25 azalma), 5 ve 12 saat arasındaki (yüzde 21 azalma) ve 13 ve 24 saat arasında (yüzde 21 azalma) olan hastalarda aynıdır. Streptokinazdan kaynaklanan ölümde yüzde 25 azalmaya ek olarak, ISIS-2’de aspirinden kaynaklanan ölümde azalma % 23 olarak görülmüştür ve her iki tedaviyi alan hastalar ölümde % 42 azalma yaşamışlardır (166). Semptomların ilk 6 saati içerisinde hem aspirin hem de streptokinaz alan hastalarda yüzde 53’e kadar yükselen bir ölüm azalması meydana gelmiştir. En ilginç bulgulardan biri de

streptokinaz ile aspirinin inme ve kanama riskini arttırmaksızın mortaliteyi azaltmasıdır. Trombositlerden zengin olan obstüriktif arter trombüsü fibrinolyze direnç göstermiştir ve STEMI'li hastalarda ilk başarılı reperfüzyondan sonra yeniden oklüzyon ortaya çıkarma eğilimi yüksektir. Aspirin, tromboksan A2 yolunu inhibe etmesiyle trombositlerin toplanmasını parsiyel olarak inhibe eder. Tiklopidin ve klopidoğrel gibi tienopiridinler P2 Y12 adenosin difosfat reseptöre bağlanmasını inhibe eder ve ayrıca trombositlerin aktivasyonunun adenosin difosfata bağlı yolları bloke ederek engeller. CLARITY-TIMI 28 çalışmasında (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) (167) ST yükselmeli Mİ ile başvuran ve fibrinolitik tedavi uygulanan 3491 hastada aspirin, heparin ve trombolitik tedaviye eklenen klopidoğrel'in birleşik sonlanım noktaları olan infarktla ilişkili arterin tıkanıklığı, bütün nedenlere bağlı ölüm ve tekrarlayan Mİ'ye olan etkisi araştırılmıştır. (ST yükselmeli Mİ'nin ilk 12 saati içinde olan hastalar 300 mg yükleme dozu ardından günde 75 mg klopidoğrel veya plaseboya randomize edilmiş ve tedavi başlangıcından sonraki 48-192. saatler içerisinde bütün hastalara koroner anjiyografi uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası plasebo grubunda %21.7, klopidoğrel grubunda %15 bulunmuş ($p<0.001$) ve %6.7'lik mutlak risk azalması sağlanmıştır. Klopidoğrel bütün anjiyografik sonuçları iyileştirmiştir. Klopidoğrel ile daha iyi epikardiyal akım ve miyokard perfüzyonu sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, klopidoğrel ile daha az oranda ciddi darlık ve infarktla ilişkili arterde daha geniş minimal lumen çapına ulaşılmış ve intrakoroner trombüse daha az rastlanmıştır. Klopidoğrel tedavisi ile majör kanama ve intrakraniyal kanama oranlarında artış olmamıştır.

CLARITY-TIMI 28 çalışmasına katılan ve PKG uygulanan hastalara ait bir altgrup analizi olan PCI-CLARITY çalışmasında(185), stent uygulanan hastalara tanısal anjiyogramdan sonra en az 300 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmiş ve açık etiketli olarak günde 75 mg dozda devam edilmiştir. Perkütan koroner girişim öncesinde klopidoğrel alanlarda, PKG sonrası 30 gün içindeki kardiovasküler ölüm, tekrarlayan Mİ ve inme için odds oranı %46 azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, ST yükselmeli Mİ'de klopidoğrel'in erken kullanımını ve PKG uygulananlarda işlem öncesi klopidoğrel kullanımını desteklemektedir.

COMMIT çalışmasında (186) (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) ST yükselmeli Mİ'de klopidoğrel kullanımı araştırılmıştır. Akut Mİ'nin ilk 24 saati içinde başvuran 45 852 hasta günde 162 mg aspirine ek olarak yükleme dozu olmaksızın 75 mg klopidoğrel veya plaseboya randomize edilmiş, bu tedaviye taburcu olana kadar veya hastanede yatış süresince dört hafta kadar devam edilmiştir. Primer birleşik sonlanım noktası

olan ölüm, tekrarlayan infarktüs ve inmede klopidoğrel ile %9 oranında görece risk azalması sağlanmıştır ($p<0.02$). Bu tedavi rejiminin yaşamı tehdit eden kanamaları artırmadığı ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu geniş, randomize çalışmada aspirine eklenen klopidoğrel in akut Mİ geçiren hastalarda fibrinolitik ve antikoagulan gibi diğer standart tedavilerden bağımsız olarak mortalite ve majör morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.

Farmakolojik Reperfüzyon Kombinasyonları

Birkaç çalışma, GP IIb/IIIa inhibitörleri ve fibrinolitik kombinasyonunu değerlendirmiştir (133,187). Çalışmaların ilk serisi, trombolitik ilaçların tam dozu ile GP IIb/IIIa inhibitörleri kombine edilmiştir (188-191). Bu ilk çalışmalar, intravenöz GP IIb/IIIa inhibitörünün eklenmesi ile fibrinolitik ilacın tam dozunun etkililiğini artırması fikrine kanıt sağlamasına rağmen, kabul edilemeyecek şekilde yüksek oranda majör kanama gözlenmiştir. Fibrinolitik ilaç ve GP IIb/IIIa inhibitörünün azaltılmış dozunun kombinasyonu ard arda birkaç çalışmada test edilmiştir. 60 ve 90 dakika ile TIMI 3 akış derecesi oranları, tam doz fibrinolitik monoterapi ile kıyaslandığında kombinasyon reperfüzyon ile sadece biraz daha yüksekti. Çalışmalarda genellikle istikrarlı bir gözlem, artmış ST segment rezolüsyonu ve daha hızlı anjiyografik frame hesaplamalarında yansıtılan düzelmiş miyokardiyal perfüzyonun kanıtıydı (192-195).

GUSTO V çalışmasında semptomların başlamasından sonra ilk 6 saat içerisinde hastaneye başvuran ve ST elevasyonlu Mİ teşhisi konulan toplam 16.588 hasta, standart doz reteplaz (30 dakika arayla, iki 10 unitelik enjeksiyon, hasta sayısı: 8260) veya tam doz abciximab ve yarı doz reteplaz (hasta sayısı: 8328) arasında randomize edildi. Sonuç olarak, reteplaz ve abciximab kombinasyonu 30 günlük mortaliteye etki etmezken, rekürren iskemi, tekrar Mİ ve acil revaskülarizasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (196).

ASSENT-3 çalışmasında 6095 STEMI li hasta randomize edilmiştir (177). Tenekteplaz ile birlikte maksimum 7 gün boyunca standart enoksaparin dozu uygulanan hastalarda hastanede yeniden enfarktüs oluşumu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha düşük olmuştur.

Glikoprotein IIb/IIIa İnhibisyonu

Üç GP IIb/IIIa inhibitörü klinik kullanım için onaylanmıştır: absiksimab, eptifibatid ve tirofiban. Bu ilaçlar trombosit aktivasyonunun nihai ortak yolunu, fibrinojene ve kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kuvvetin (“shear”) yüksek olduğu koşullarda von Willebrand faktörüne bağlanarak ve böylece aktifleşmiş trombositler arasındaki köprüleşmeyi inhibe ederek engellerler. Absiksimab monoklonal bir antikor parçasıdır; eptifibatid siklik bir peptiddir ve tirofiban bir peptido-mimetik inhibitördür. Oral GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar, aşırı iskemik olay ve/veya aşırı kanama nedeniyle durdurulmuştur (197,198). GP IIb/IIIa inhibitörleri ile elde edilen sonuçlar, kullanımlarının konservatif ya da girişimsel stratejilerle ilişkili olmasına göre değişmektedir. Konservatif bir stratejide GP IIb/IIIa inhibitörleri Her üç GP IIb/IIIa inhibitörü de girişimsel stratejilerin teşvik edilmediği çalışmalarda denenmiştir. GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda tedavi edilen 31 402 NSTEMI-AKS hastasını içeren bir meta-analizde, 30 günde ölüm ve MI riskinin GP IIb/IIIa inhibitörleri ile anlamlı derecede %9 azaldığı gösterilmiştir (%10.8’e karşı %11.8; OO 0.91, %95 GA 0.84-0.98, P=0.015) (199). Bu risk azalması pek çok altgrupta da görülmüştür ve özellikle yüksek risk gruplarında (diyabetik hastalar, ST segment çökmesi ve troponin pozitif hastalar) ve ilk hastaneye yatış sırasında PKG için sevk edilen hastalarda aşikârdır. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kadınlarda ve troponin negatif hastalarda etkisi görülmemiştir. Ancak, kadınların çoğu troponin negatifti (198) ve troponin salgılanan kadınlarda erkekler ile aynı yarar sağlanmıştır. GP IIb/IIIa inhibitörleri büyük kanama komplikasyonlarında artış ile ilişkili bulunmuştur; fakat intrakraniyal kanama anlamlı derecede artmamıştır(199). Hasta sayısı 29 570 olan bir diğer meta-analizde, başlangıçta tıbbi olarak tedavi edildikten sonra PKG için sevk edilen olgularda GP IIb /IIIa inhibitörleri kullanımının bir fonksiyonu olarak sonlanım incelenmiştir (200). Genelde %9 risk azalması saptanmış, fakat GP IIb/IIIa inhibitörleri alan, yalnızca tıbbi tedavi gören hastalarda plaseboya göre anlamlı yarar bulunmamıştır ve ölüm ve MI oranı 30 günde %9.3’e karşı %9.7 olmuştur (OO 0.95, %95 GA 0.86-1.04, P=0.27). Tek anlamlı yarar GP IIb/IIIa inhibitörleri PKG sırasında sürdürüldüğünde görülmüştür (%13.6’ya karşı %10.5; OO 0.74, %95 GA 0.57-0.96, P=0.02) . Bu veriler, PKG öncesinde GP IIb/IIIa inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda iskemik olaylarda risk azalması varlığını gösteren daha önceki bildirimleri doğrulamaktadır (201,202). Diyabetik hastalarda yapılan bir meta-analizde, GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanımı ile 30 günde ölümden oldukça anlamlı risk azalması görülmüştür ve PKG için sevk edilen

hastalarda bu azalma özellikle belirgindir. Bu meta-analiz, bu konu ile ilgili önceki bildirimleri doğrulamaktadır (200,202,204).

Absiksimab GUSTO-4-ACS çalışmasında denenmiştir (204). Bu çalışmada, akut fazda girişimsel strateji ve revaskülarizasyon teşvik edilmemiştir. Aspirin ve UFH almakta olan 7000 hasta üç ilaç rejiminden birine rastgele yöntemle ayrılmıştır: plasebo, absiksimab bolus artı 24 saat infüzyon veya absiksimab bolus artı 48 saat infüzyon. Absiksimab ile tedavi edilen iki grupta anlamlı yarar sağlandığı gösterilememiş ve kanama riskinin arttığı gözlenmiştir. Trombositopeni (trombosit sayısının $<50\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$ olması olarak tanımlanmıştır) absiksimab alan hastaların %1.5'inde görülürken, plasebo alanların %1'inde gözlenmiştir. Bu nedenle, PKG uygulanmayacaksa (daha sonra ele alınacaktır) NSTEAKS hastalarında absiksimab önerilemez.

PURSUIT çalışmasında (205), 10 948 hasta rastgele yöntemle üç kola ayrılmıştır. Aspirin ve UFH içeren konvansiyonel tedaviye ek olarak, hastalar plasebo veya başlangıçtaki aynı bolus dozundan sonra iki ayrı eptifibatid infüzyon tedavi rejimine rastgele olarak ayrılmışlardır. Etkinlik yokluğu nedeniyle düşük doz eptifibatid tedavi kolu bırakılmıştır. Karşılaştırma yüksek doz eptifibatid ve plasebo arasında yapılmıştır. Otuz günlük bileşik son nokta olan ölüm ve ölümcül olmayan MI oranında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%15.7'ye karşı %14.2, plaseboya karşı eptifibatid, $P=0.04$). Yarar 6 ay süreyle korunmuştur. Bu yararın maliyeti TIMI büyük kanama riskinde artıştır (%9.1'e karşı %10.6, $P=0.02$); fakat intrakraniyal kanama olmamıştır. Trombositopeni ($<100\ 000\ \text{mm}^{-3}$ veya en düşük nokta başlangıç değerinin $<\%50$ 'si olarak tanımlanmıştır) her iki kolda da benzer oranda görülmüştür (plasebo %6.7'ye karşı eptifibatid %6.8). Derin trombositopeni oranı (trombosit sayısı $<20\ 000\ \text{mm}^{-3}$ olarak tanımlanmıştır) her iki tedavi grubunda da düşüktür ($<\%0.1$ 'e karşı %0.2, plaseboya karşı eptifibatid, P anlamlı değil). Tirofiban iki ayrı rastgele yöntemli çalışmada denenmiştir (206,207). PRISM çalışmasında, NSTE-AKS bulunan 3231 hasta 48 saat süreyle tirofiban veya UFH almak üzere iki gruba rastgele ayrılmıştır. Bileşik son nokta olan ölüm, MI veya refrakter iskemide 48 saatte anlamlı bir azalma olmuştur ve bu durum 30 günde devam etmiş, ancak bu sonra ortadan kalkmıştır (48 saatte %5.6'ya karşı %3.8; RO 0.67, %95 GA 0.48-0.92, $P=0.01$). Trombositopeni (trombosit $<90000\ \text{mm}^{-3}$ olarak tanımlanmıştır) tirofiban ile UFH'ya göre daha sıktır. (%0.4'e karşı %1.1, $P=0.04$). PRISM-PLUS çalışmasında, PRISM çalışmasına göre daha fazla risk altında olan 1915 hasta üç farklı tedavi koluna rastgele yöntemle ayrılmıştır: tek başına tirofiban, tirofiban artı UFH veya tek başına UFH. Tek başına tirofiban kolu, istenmeyen olaylar çok fazla olduğundan, çalışma başladıktan hemen sonra durdurulmuştur. Ölüm, MI ve refrakter iskemide 7 günde anlamlı bir

azalma gözlenmiştir (%17.9'a karşı %12.9; RO 0.68, %95 GA 0.53-0.88, P=0.004) ve tirofiban artı UFH grubunda bu azalma tek başına UFH'ya göre 30 gün ve 6 ay sonunda korunmuştur. Büyük kanamalar (TIMI ölçütüne göre) tirofiban grubunda istatistiksel olarak daha fazla değildir; ancak, artış yönünde bir eğilim gözlenmiştir (%0.8'e karşı %1.4, P=0.23). Girişimsel bir stratejide glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri PKG ortamında GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanılmasının etkilerini araştıran üç farklı meta-analizde tutarlı bulgular elde edilmiştir. İki meta-analizde hastaları kateter laboratuvarına almadan önce GP IIb/IIIa inhibitörleri uygulandığında 30 günde ölüm ve MI oranında anlamlı risk azalması sağlandığı ve PKG süresinde bu avantajın sürdürüldüğü gösterilmiştir. (199,200) Kong ve arkadaşları (208), 20.186 hastada 30 günlük mortalitede anlamlı bir risk azalması sağlandığını bildirmiştir (%1.3'e karşı %0.9; OO 0.73, %95 GA 0.55-0.96, P=0.024). Daha önemlisi, tienopiridinler ve stentler bu çalışmalarda rutin olarak kullanılmamıştır.

Absiksimab üç çalışmada AKS ortamında PKG'ye yardımcı olarak test edilmiştir (209-211). Bu üç çalışmaya toplam 7290 hasta katılmıştır ve çalışmalarda ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon gereksinimi kombinasyonunda 30 gün sonunda anlamlı azalma olduğu ikna edici biçimde gösterilmiştir. Bu üç çalışmanın bir araya getirilmiş verileri, mortalitede anlamlı gecikme şeklinde bir yarar olduğunu göstermiştir. (RO 0.71, %95 GA 0.57-0.89, P=0.003) (212).

CAPTURE çalışmasında, absiksimab, PKG planlandığı için işlemde önce 24 saat absiksimab ile tedavi edilen ve sonrasında 12 saat süreyle tedavinin devam ettiği NSTEMI-AKS hastalarında da denenmiştir. Bu çalışmada, stentler ve klopidoğrel rutin olarak kullanılmadan, absiksimab plaseboya göre 30 gün sonunda ölüm, MI ve yineleyen iskei için acil girişim oranını anlamlı derecede azaltmıştır (%15.9'a karşı %11.3, P=0.012) (213). Yarar TnT düzeyleri artmış olan hastalar ile sınırlı bulunmuştur.74 Daha yakın zamanda, ISAR-REACT-2 çalışmasında yüksek riskli NSTEMI-AKS hastaları aspirin ve 600 mg klopidoğrel ile ön tedaviden sonra rastgele yöntemle plasebo veya absiksimab gruplarına ayrılmışlardır (214). Her bir grupta benzer oranda diyabetik hasta vardır (ortalama %26.5); hastaların %52'sinde troponinler artmıştır ve %24.1'i daha önce MI geçirmiştir. Otuz gün sonundaki bileşik son nokta olan ölüm, MI veya acil hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) absiksimab ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede daha az ortaya çıkmıştır (%11.9'a karşı %8.9; RO 0.75, %95 GA 0.58-0.97, P=0.03). Absiksimab ile elde edilen risk azalmasının büyük bölümü ölüm ve MI azalmasından kaynaklanmıştır. Etki özellikle troponin-pozitif hastalarda olmak üzere önceden belirtilmiş belli alt gruplarda daha belirgindir (%18.3'e karşı %13.1; RO 0.71, %95 GA 0.54-0.95, P=0.02). Klopidoğrel ile ön tedavinin sonlanım üzerinde

etkisi olmamıştır ve troponin-negatif hastalarda veya diyabetiklerde de saptanabilir bir etki olmamıştır. Ancak, bu çalışmaya katılan diyabetik hastaların sayısı etki saptanmasına yetecek sağlıklı istatistiksel gücü sağlamaya yeterli olmayabilir. Absiksimab, TARGET çalışmasında, tirofiban ile bire bir karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların üçte ikisinde kısa süre öncesine ait veya sürmekte olan NSTE-AKS bulunmakta idi. Standart dozlarda 30 günde ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon riskini azaltmak bakımından absiksimab tirofibana üstün bulunmuş, ancak 6 ay ve 1 yıl sonunda fark anlamlı bulunmamıştır (215,216). Eptifibatid %38 kararsız anginalı hasta içeren, PKG geçiren hastalarda denenmiştir (IMPACT-2) ve plaseboya göre anlamlı bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (217). Daha sonra, Eptifibatid ESPRIT çalışmasında plaseboya karşı denenmiş ve doz 180 µg/kg çift bolus ve bunu izleyerek 18-24 saat 2.0 µg/kg/dakika infüzyon şeklinde uygulanmıştır (218). Bu çalışmada, 48 saat sonunda ölüm, MI, acil TVR ve kurtarıcı (bailout) GP IIb/IIIa inhibitör kullanımı riskinde anlamlı bir azalma olmuş ve bu durum 30 gün ve 6 ayda korunmuştur (48 saatte plaseboya karşı eptifibatid %10.5'e karşı %6.6; RO 0.63, %95 GA 0.47-0.84, P=0.0015). İkincil bileşik son nokta olan ölüm, MI veya acil TVR de aynı zaman noktasında anlamlı derecede azalmıştır (%9.3'e karşı %6.0; RO 0.65, %95 GA 0.47-0.87, P=0.0045). Ancak, TARGET ile karşılaştırıldığında, bu çalışmaya, kısa süre öncesine ait veya sürmekte olan NSTE-AKS bulunan hastalar daha düşük oranda (%46) dahil edilmiştir. Tirofiban, kısa süre önce NSTE-AKS yaklaşık 2139 hastayı içeren RESTORE çalışmasında denenmiştir. Bu çalışmada, birincil bileşik son nokta olan 48 saat sonundaki ölüm, MI, yinelenen revaskülarizasyon veya yineleyen iskemi oranında gözlenen %38 oranındaki anlamlı görece risk azalması 7 günde korunmuş, fakat 30 günde korunamamıştır (219). Tirofiban TARGET ve RESTORE çalışmaları ile aynı dozda kullanılmıştır. Geriye dönük bakıldığında, doz çok düşük kalmış olabilir. Daha ileri çalışmalarda, çeşitli klinik koşullarda, daha yüksek tirofiban dozları denenmiştir. İki yüz iki hastalık küçük ölçekli bir çalışmada, yüksek doz bolus (25 µg/kg) ve infüzyon (0.15 µg/kg/dakika, 24-48 saat süre ile) ile yüksek riskli PKG sırasında plaseboya karşı iskemik trombotik komplikasyon görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (220). Tirofibanın absiksimaba karşı denendiği büyük ölçekli bir çalışma olan TENACITY, yalnızca 383 hasta dahil edildikten sonra mali nedenlerle kesilmiştir.

Revaskülarizasyon Öncesinde Glikoprotein IIb/IIIa Kullanımı Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri Ve Perkütan Koroner Girişim

İki GP IIb/IIIa inhibitörünün (tirofiban ve eptifibatid) özellikle troponin-pozitif veya diyabetik veya revaskülarizasyona sevk edilen hastalar gibi yüksek riskli NSTE-AKS altgruplarında iskemik olayları azaltmadaki etkinlikleri gösterilmiştir (205,221). Bu nedenle, bu ilaçlar hasta girişimsel tedavi için değerlendirmeye alınmadan önce diğer antitrombotik ilaçlara ek olarak birinci basamak tedavi şeklinde kullanılabilirler. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin revaskülarizasyon öncesi “upstream” kullanımı adını alan uygulamada, GP IIb/IIIa inhibitörleri revaskülarizasyon öncesi reçete edilir ve PKG işlemi sırasında sürdürülürse 30 günde ölüm ve MI riskinin daha da düştüğü meta-analizlerde gösterilmiştir (200,201). ACUITY-TIMING çalışmasında, GP IIb/IIIa inhibitörlerinin rutin revaskülarizasyon öncesi uygulanmasına karşı ertelenmiş selektif kullanımı 2 x 2 faktöryel düzende denenmiştir. Selektif stratejide hastaların %55.7’sinde 13.1 saat uygulanan GP IIb/IIIa inhibitörleri rutin revaskülarizasyon öncesi stratejide %98.3’üne 18.3 saat uygulanmıştır (222). Rutin revaskülarizasyon öncesi uygulamaya karşı ertelenmiş selektif kullanım 30 günde büyük kanama oranını azaltmış (%6.1’e karşı %4.9; RO 0.80, %95 GA 0.67-0.95), fakat iskemik olaylar oranı aşağı olmama ölçütünü karşılayamamış ve daha yüksek oran lehine bir eğilim gözlenmiştir (%7.1’e karşı %7.9; RO 1.12, %95 GA 0.97- 1.29, P=0.13, rutin revaskülarizasyon öncesi stratejiye karşı ertelenmiş selektif kullanım). Rutin revaskülarizasyon öncesi stratejiye karşı ertelenmiş selektif kullanım için TIMI büyük kanama oranı her iki grupta anlamlı derecede farklı değildir (%1.9’a karşı %1.6, P=0.20); öte yandan, TIMI küçük kanama oranı rutin revaskülarizasyon öncesi kullanıma karşı ertelenmiş selektif kullanım ile anlamlı derecede daha azdır (%7.1’e karşı %5.4, P<0.001). Rutin revaskülarizasyon öncesi GP IIb/IIIa inhibitörlerine karşı ertelenmiş selektif kullanım ile PKG için sevk edilen hastalarda iskemik bileşik son noktaya daha sık ulaşılmıştır (%8.0’a karşı %9.5; RO 1.19, %95 GA 1.00-1.42, P=0.05). Bu bulgular dikkate alınarak, revaskülarizasyon öncesi tedavi ile daha sık ve daha uzun GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılmasının PKG için sevk edilen hastalarda büyük kanama riskinde artışa yol açtığı, ancak iskemik olaylara karşı daha fazla koruma sağ-ladığı sonucuna varılabilir. Birkaç kayıt çalışmasında gösterildiği üzere, (223,224) rutin uygulamada hastalar kateter laboratuvarına genellikle GP IIb/IIIa inhibitörleri ile ön infüzyon yapılmadan alınmaktadır. Bu koşullarda, acil PKG gerekirse kateter laboratuvarında GP IIb/IIIa inhibitörlerinin uygulanması ISAR-REACT-2 temel alınarak

alternatif strateji olarak önerilmektedir; ancak, bunun revaskülarizasyon öncesi uygulamaya nazaran üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

PKG geçiren STEMI hastalarının tedavisinde GP IIb/IIIa inhibitörlerin kullanımı yönündeki mevcut uygulama öncelikle absiksimab kanıtı konusunda kanıt mevcut olmasına dayalıydı çünkü bu ajan en geniş çaplı olarak araştırılan ajandır.

ADMIRAL araştırmasında (231), absiksimab'ın erken verilmesi (sıklıkla katerizasyon laboratuvarına girişten önce) STEMI için stentleme ile PKG geçiren 300 hastada plasebo ile karşılaştırılmıştır. 30 günde, absiksimab grubundaki hastaların %6'sı primer bitiş noktasını karşılamıştır (ölüm, reinfarction veya hedef damarın acil revaskülarizasyonunun bileşimi) buna karşın plasebo grubunda bu rakam %14.6'dır (eşitsizlik oranı) veya 0.41; %95 CI 0.18, 0.93; $p = 0.01$). Bu sonuçlar 6 ayda doğrulanmıştır, absiksimab grubundaki hastaların %7.4'ü ve plasebo grubundaki hastaların %15.9'u veya 0.46; %95 CI 0.22, 0.93; $p = 0.02$) primer bitiş noktasına ulaşmıştır. Ek olarak, absiksimab grubunda plasebo grubuna kıyasla ameliyat öncesi TIMI (Miyokardiyal Enfarksiyonda Tromboliz) derece 3 akış oranı belirgin şekilde daha yüksek olmuştur (%16.8'e karşın %5.4; $p = 0.01$).

CADILLAC çalışmasında (232), balon anjiyoplasti (stentsiz) ve stentleme stratejileri karşılaştırılmıştır, her ikisi tek başına ve konkomitant absiksimab verilmesi ile karşılaştırılmıştır. Ana bulgu STEMI hastalarında tercih edilen stratejinin stent konulması olmasına rağmen, hem 30 günde hem 6 ayda hedef damarın iskemi-driven revaskülarizasyonu, ölüm, reinfarction, inme bileşik bitiş noktasına ilişkin olarak absiksimab kullanımında fayda görülmüştür. Ancak, bu etki hedef damar revaskülarizasyonunda iyileşme ile yönlendirilmiştir çünkü tek tek analiz edildiğinde ölüm, inme veya reinfarction oranlarında araştırma kolları arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

Fayda, uzun vadede mortalite ile ilişkin olduğunda 400 hastalık ACE çalışması aracılığıyla tespit edilmiştir (233,234). Bu çalışmada, stentleme ile primer PKG geçiren hastalarda absiksimab ile tedavi plasebo ile karşılaştırıldığında 1 yılda canlı kalma oranında önemli iyileşmeyle sonuçlanmıştır (%95'e karşın %88; $p = 0.017$). CADILLAC'ın aksine, hastalar semptomların başlamasından itibaren yalnızca 6 saat içinde randomizasyon için elverişliydi ve tedavi ilk medikal irtibat durumunda yapılabilirdi.

De Luca ve meslektaşları (235) tarafından yapılan ve STEMI hastalarında ,absiksimab'ın faydalarını değerlendiren bir meta-analizde 27 115 STEMI hastasında absiksimab konusunda yapılan 11 randomize deneyden elde edilen veriler incelenmiştir. Primer PKG geçiren hastalarda absiksimab kısa dönemli mortalitede (30 gün) (%2.4'e karşı %3.4; veya 0.68; %95 CI 0.47, 0.99; $p = 0.047$) primer PKG geçiren hastalarda uzun dönemli

(6-2 ay) mortalite önemli azalma göstermiştir (%4.4'e karşı %2.0; veya 0.69; %95 CI 0.52, 0.92; $p = 0.01$). Absiksimab kullanımı primer PKG'da 30 günlük reinfarction'da belirgin bir azalmayla bağlantılıydı (%1.0'e karşı %1.9; veya 0.56; %95 CI 0.33, 0.94; $p = 0.03$). Aynı bir meta analizin sonuçları da uzun dönemli klinik sonuçlarıyla ilişkili olarak absiksimab'ın faydalı olduğunu önermektedir (236). Primer PKG'da absiksimab ile GP IIb/IIIa inhibisyonunu değerlendiren üç araştırmadan 1101 hasta içeren bu analiz (ISAR-2, ADMIRAL ve ACE), plasebo alanlara (%19) kıyasla absiksimab alan hastalarda (%12.9) 3 yılda tahmini birikmiş ölüm veya reinfarction tehlikesi oranlarında belirgin bir azalma göstermiştir [göreceli risk (RR) 0.633; %95 CI 0.452, 0.887; $p = 0.008$]. Ayrıca, plaseboya kıyasla (%14.3) absiksimab (%10.9) azalan tahmini birikmiş tehlike oranında mortalite faydası da görülmüştür (RR 0.695; %95 CI 0.482, 1.003; $p = 0.052$).

Ambülansta veya sağlık merkezinde teşhis konulan 984 STEMI hastasını içeren plasebo kontrollü, çok merkezli, uluslararası, randomize bir deney olan On-TIME 2 çalışması (237-239) ST segment deviasyon rezolusyon ile ölçülen ikili antiplatelet tedaviye ek olarak yüksek doz bolus rejimde tirofiban'ın hastane öncesinde verilmesinin yararlarını tespit eden ilk araştırmadır. Tedavi ambülansta veya sağlık merkezinde başlatılmıştır ve bütün hastalar aspirin 500 mg, yüksek bir yükleme dozunda clopidogrel (600 mg), heparin 5000IU ve yüksek doz bolus rejimi tirofiban veya plasebo almıştır. Araştırma ilacı semptomun başlangıcından sonra ortalama 76 dakikada ve anjiyografi/PKG'dan 55 dakika önce başlatılmıştır. Şekil 1'de teşhisten itibaren PKG'dan sonra 60 dakika arasında geçen sürede kümülatif rezidüel ST segment deviasyonu özetlenmektedir. PKG merkezine ulaşılan esnada tirofiban ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara göre belirgin şekilde daha düşük kümülatif rezidüel ST segment deviasyonu gözlenmiştir (10.9-9.2 mm'ye karşı 12.1 – 9.4 mm; $p = 0.028$) (238). Ayrıca, PKG'dan önce ST segment rezolusyon tirofiban kolunda belirgin şekilde daha sık görülmüştür (trend için $p = 0.041$). PKG'dan 1 saat sonra kümülatif rezidüel ST segment deviasyonu (primer bitiş noktası) tirofiban grubu için 3.6-4.6 mm iken plasebo grubunda 4.8-6.3 mm idi ($p = 0.003$). Ek olarak, 3 mm'den fazla rezidüel ST-segment deviasyonu olan hastaların yüzdesi tirofiban grubunda plasebo grubuna göre belirgin şekilde daha düşüktü (%36.6'ya karşı %44.3; $p = 0.026$). 30 günde, sonuçlar ölüm, reküran MI, acil hedef damar revaskülerizasyonunun (TVR) birleşik insidansı veya trombotik bailout bakımından tirofiban'ı destekleyen belirgin bir fayda gösterdi tirofiban %26.0 – plasebo %32.9; $p = 0.020$). Daha kapsamlı analizler rezidüel ST segment deviasyon ile mortalite seviyesi arasında bağlantı olduğunu ileri sürdü (238). <3 mm rezidüel ST segment

deviasyonlu hastalarda + 3 mm olanlara göre belirgin şekilde daha düşük mortalite oranı vardı (%0.6'ya karşı %4.1; $p < 0.001$).

ADMIRAL deneyinde absiksimab'ın eken verilmesinin etkilerine benzer bir şekilde On-TIME 2 klinik sonuçlara ilişkin olarak plasebo ile kıyaslandığında tirofiban yüksek doz bolus rejiminin faydalı olduğunu gösterdi.

STRATEGY çakışması tirofiban'ın primer PKG için maliyet açısından daha etkin bir yaklaşım olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır (241). STRATEGY araştırması absiksimab ile karşılaştırıldığında primer PKG ortamında tirofiban'ın etkinliğini teyid etmiştir. Bu sonuçlar kısa bir süre önce 2 yıla kadar takiple uzatılmıştır (242). MULTISTRATEGY primer PKG ortamında tirofiban'ın absiksimab ile en büyük karşılaştırması olmuştur (243).

MULTISTRATEGY çalışması, tirofiban'ı absiksimab ile, çıplak metal stenti (BMS) ilaç kaplı stentle (DES) [sirolimus stent şeklinde] ve iki tedavi arasındaki etkileşimi (GP IIb/IIIa inhibitör ve stent) karşılaştırmıştır. 16 merkezden 745 hasta kaydedilmiş ve rastgele olarak tirofiban artı sirolimus stent, tirofiban artı BMS, absiksimab artı sirolimus stent veya absiksimab artı BMS şeklinde ayırmıştır. Hastaların çoğunluğu GP IIb/IIIa inhibitör tedavisine ek olarak aspirin ve clopidogrel (300-600 mg) ile üçlü antiplatelet tedavisi görmüştür.

Tirofiban'ın PKG den sonra 90 dakikada ST segment rezolusyonun primer bitiş noktası bakımından absiksimab'a göre aşağıda olmadığı gözlenmiştir. ST-segment rezolusyonun en az %50'si tirofiban grubunda %85.3 ve absiksimab grubunda %83.6 olarak meydana gelmiştir (RR 1.02; %95 CI 0.958, 1.086; non-inferiyorite için $p < 0.001$). Ayrıca, farklı GP IIb/IIIa inhibitörler ve stent tipleri arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir ($p = 0.60$). 8 ayda MACE oranı tirofiban alan ve absiksimab alan hastalar arasında benzerdi (%9.9'a karşı %12.4; $p = 0.30$), ancak DES kullanımında BMS'ye göre belirgin şekilde daha düşüktü (%7.8'e karşı %14.5; $p = 0.004$). Ancak, farklı GP IIb/IIIa inhibitörler ile stent türleri arasında hiçbir zaman herhangi bir etkileşim belirgin değildi ($p = 0.95$). Ek olarak, dört araştırma kolu arasında stent trombozu bakımından belirgin farklılık görülmemiştir.

Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Derneği ve ESC tarafından ortaya konulan kurallar GP IIb/IIIa inhibitörlerin kullanımını sınıf IIa indikasyon olarak adlandırmaktadır (65,243,244). Mevcut kanıtlarla birlikte bu tavsiyeleri dikkate alarak, primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarının büyük çoğunluğunun GP IIb/IIIa inhibitör tedavisi olması makul görülmektedir. On-TIME 2 deneyinden alınan sonuçlar bu ajanların yalnızca büyük trombüs yükü olan veya bailout gerektiren hastalar için ayrılmasının optimal

olmadığını teyid etmektedir. Çünkü bu strateji kontrol kolunda kullanılmıştır. Erken tirofiban verilen hastalar PKG sonrası miyokardiyal perfüzyon bakımından belirgin şekilde daha fazla fayda görmüştür (239). GP IIb/IIIa inhibitör tedavisinin uygun olmayabileceği az sayıda hastanın arasında kanama riskleri çok yüksek olanlar ile semptomun başlamasından sonra 6 saat geçtikten sonra sağlık birimine getirilenler bulunmaktadır. Ancak, BRAVE 3 veya CADILLAC araştırmalarından alınan veriler semptomun başlangıcından itibaren GP IIb/IIIa inhibitör verilmesine kadar çok zaman geçen hastaların bu ajanlardan fayda görmeyebileceğini önermektedir (230,245). BRAVE 3 araştırmacıları katerizasyon laboratuvarında başlanan absiksimab'ın klopidoğrel 600 mg ile önceden yüklenmiş hastalarda sonucu iyileştirmedeği kararına varmıştır.

Genelde, STEMI hastalarının tedavisinde tirofiban ve GP IIb/IIIa inhibisyonunun değeri çok miktarda kanıtla desteklenmektedir. Bu ajanların geleceğinin kombinasyon tedavisi ve STEMI'nin genel tedavisine yaklaşımlara ilişkin ortaya yeni çıkan veriler ve yeni öneriler tarafından şekillenmesi muhtemeldir.

Kombinasyon tedavisine ilişkin olarak TENACITY araştırmasından (246) alınan provakatif veriler bivalirudin artı yüksek doz bolus tirofiban stratejisinin iskemik sonlanımları HORIZONS-AMI araştırmasında görülenlerden daha büyük ölçüde iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda kanama oranını azaltabileceğini ima etmektedir. PKG geçiren, 383 akut koroner sendrom hastasından alınan veriler absiksimab artı heparin (%9.1), yüksek doz bolus tirofiban artı heparin (%10.1) ve absiksimab artı bivalirudin (%10.5) kombinasyonlarıyla karşılaştırıldığında yüksek doz bolus tirofiban artı bivalirudin (%5.6) kombinasyonunda 30 günlük ölüm/MI/acil TVR/majör kanama kompozit bitiş noktasında bir azalma göstermektedir.

GP IIb/IIIa İnhibitörleri ve Koroner Arter Bypass Greft Uygulaması

Trombosit kümeleşmesinin inhibisyonu kendiliğinden veya kalp cerrahisi sırasında kanama komplikasyonlarına yol açabilir. Ancak, yeterli hemostaz sağlandığında GP IIb/IIIa inhibitörleri alan hastalarda cerrahinin güvenli olduğu gösterilmiştir. Kalp cerrahisi sırasında GP IIb/IIIa inhibitörleri kesilmelidir. Eptifibatid ve tirofibanın yarılanma ömrü kısadır; böylece trombosit işlevi KABG sonunda geriye dönmüş olur. Absiksimabın etkin yarılanma ömrü daha uzundur ve daha erken kesilmesi gerekebilir. Aşırı kanama olursa taze trombosit transfüzyonu uygulanabilir Hemostatik potansiyelin onarımı ve küçük moleküllü GP IIb/IIIa

inhibitörlerinin uygulanması ile ilişkili kanama komplikasyonlarının tedavisi için tek başına ya da trombosit transfüzyonu ile kombine olarak taze dondurulmuş plazma veya kriyopresipitat ile fibrinojen desteği de düşünülebilir (225).

Yardımcı tedavi

GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan tüm çalışmalarda UFH kullanılmıştır. Günümüzde, DMAH, özellikle enoksaparin kullanılması daha yaygındır. NSTE-AKS alanındaki birkaç çalışmada PKG gözlemsel çalışmalarında, DMAH ilaçlarının, özellikle enoksaparinin, etkinliği tehlikeye atmadan, GP IIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte kullanılabildiği gösterilmiştir (226-229). OASIS-5 çalışmasında, GP IIb/IIIa inhibitörleri 1308 hastada aspirin ve klopidoğrel ile veya 1273 hastada enoksaparin ile birlikte kullanılmıştır. Genelde, kanama komplikasyonları fondaparinux ile enoksaparine göre daha düşüktür. Tienopiridinler GP IIb/IIIa inhibitörlerinin denendiği ilk çalışmalarda kullanılmamıştır. Bu nedenle, aspirin, Klopidoğrel ve GP IIb/IIIa inhibitörlerinin üçlü kullanımının güvenlik ve etkinliği açıkça tanımlanmamıştır. ISAR-REACT-2 çalışmasında, NSTE-AKS bulunan yüksek riskli PKG hastalarında yalnızca aspirin artı klopidoğrel ikili tedavi rejimi ile karşılaştırıldığında aspirin ve 600 mg yükleme dozu ile ön tedaviye eklenen absiksimab ile daha iyi sonlanım sağlandığı doğrulanmıştır (214). Bivalirudin ve UFH/DMAH, ACUITY çalışmasında GPIIb/IIIa inhibitörlerini de içeren üçlü antitrombotik tedavi ile kullanıldığında benzer güvenlik ve etkinlik göstermiştir. Ancak, GP IIb/IIIa inhibitörleri ile yapılan her türlü kombinasyona göre tek başına bivalirudin daha düşük kanama riski ile ilişkilidir (230).

Akut Miyokard infarktüsü Tedavisinde Primer Perkütan Koroner Girişim

İskemik miyokarda kan akımının yeniden sağlanması akut miyokard infarktüslü hastaların tedavisindeki en önemli hedef olarak yerini sağlamlaştırmıştır. Primer anjiyoplasti ya da perkütan koroner girişim (PKG) metodun devamlı gelişimi ve genişleyen bir hasta popülasyonuna yayılmasıyla devam etmektedir.

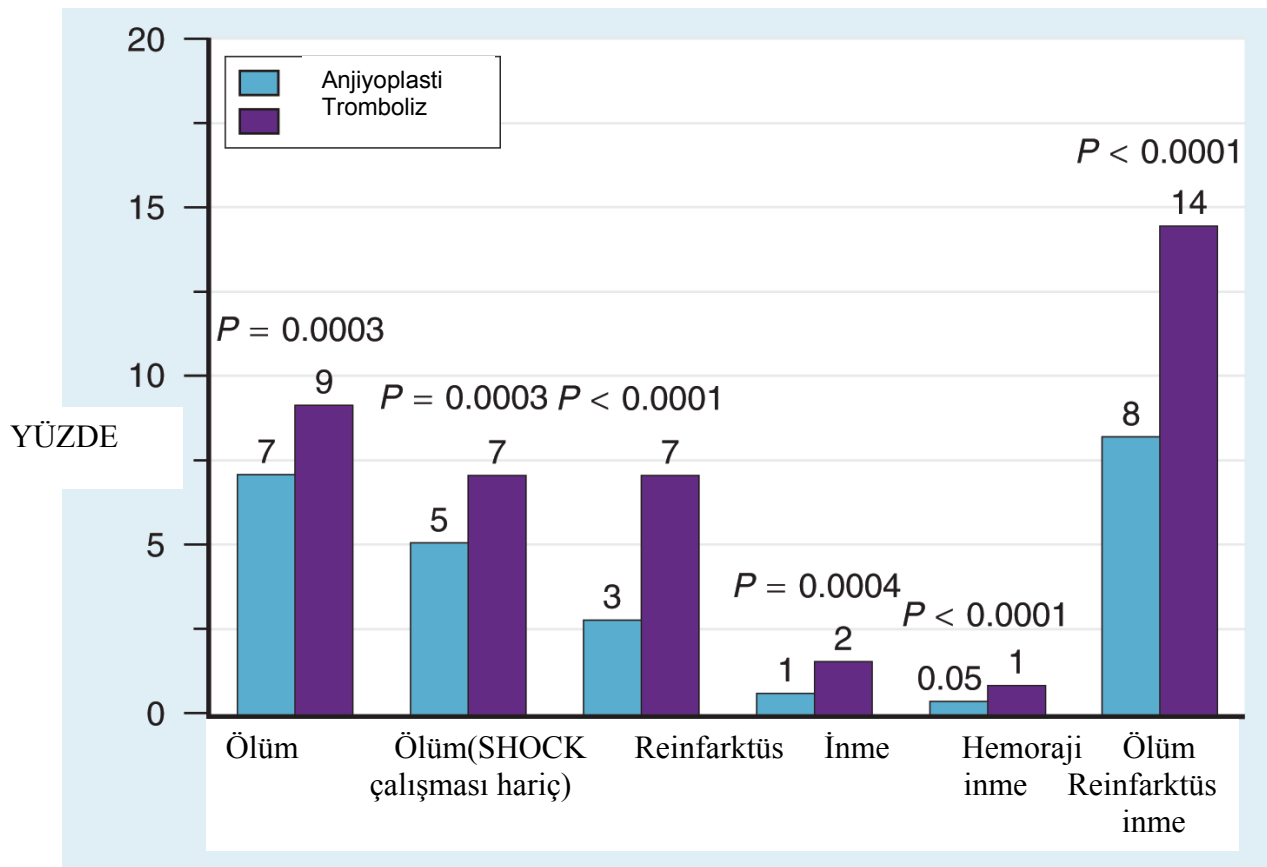
Primer Anjiyoplasti ile Trombolizi Karşılaştıran Randomize Çalışmalar

Kanıtı dayalı tıbbın kuruluşu dikkatle yapılan randomize çalışmalara dayanmaktadır. Reperfüzyon tedavisi sorusuna yönelik belirgin miktarda bilgi birikmiş, hala da randomize

alışmalar ‘kr’ tedavi grubu oluşturulması ve trombolize ayrılan hastaların sık aprak revaskularizasyonuna ait kalıtsal kısıtlılıklarını yaşamaktadır.

1993’te eş zamanlı yayınlanan  randomize çalışma primer anjiyoplasti stratejisinin soruşturulması ve yaygın kullanımı için bir uyarı sağlamıştır. Bu çalışmalardan en genişi (n=395), Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) alışmasıdır ve anjiyoplasti grubundaki hastaların % 97’sinde 60 dakika içinde reperfüzyon başarısı (% 94’ Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] 3 akım) sağlamıştır (247). Hastalık takipte istirahat ya da egzersizde sol ventriküler fonksiyon açısından anlamlı iyileşme olmasa da doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile primer anjiyoplasti grubu karşılaştırıldığında hastane içi mortalitede azalmaya yönelik bir trend (% 2.6’ya % 6.5, p=0.06) izlenmiştir. Anjiyoplasti ile kombine ölüm ya da reinfarktste (% 5’e % 12, p=0.02) ve intrakraniyal hemorajide (% 0’a % 2.0, p=0.05) azalma olmuştur. ‘Düşük riskli olmayan’ gruba ayrılmış hastalarda (70 yaşından yüksek, anteryior infarktüs ya da kalp hızı>100) anjiyoplasti ile daha az mortalite oranı olmuştur (% 2.0’a % 10.4, p=0.01). Primary Coronary Angioplasty Trialists (PCAT) tarafından yapılan bir takip çalışmasında primer balon anjiyoplasti ile her 1000 hastada 26 hasta daha hayatta kalmıştır (248) ve bu yararlı etki 6 ay süreyle sebat etmiştir. Bu alışmalar daha ileri anjiyoplasti tekniklerinin yerleşmesinden önce yapılmışlardır. Tromboliz ile kateter temelli reperfüzyonu karşılaştıran daha yeni çalışmalar stentleri ve glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör inhibitörlerini kullanmaktadır. Örneğin, Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction (STOPAMI) alışması stent ile abciximab alan hastalardaki reperfüzyonu t-PA alanlarınkıyla karşılaştırmıştır (249). Sintigrafik infarkt alanları stent grubunda daha fazla sakalım indeksi dolayısıyla belirgin olarak azalmıştır. Ek olarak, ölüm, reinfarktüs ve inme bileşik sonlanım noktası stent grubunda daha az olmuştur (6 ayda % 8.5’e % 23.2, p=0.02). Pek çok deney hastaneler arası primer anjiyoplasti sevki ile yerinde trombolizi karşılaştırmışlardır. The PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units without Emergency Thrombolysis (PRAGUE) 1 ve 2 (250,251), Danish multicenter randomized on thrombolytic treatment versus acute coronary angioplasty (DANAMI-2) (252) alışmaları intrinsik transport gecikmesine karşın primer anjiyoplastinin daha olumlu olduğunu göstermişlerdir. Hastaneler arası transportu karşılaştıran çalışmaların havuzlanmış analizi (n=1242) 30 günlük mortalitede belirgin azalma göstermektedir (% 6.8’e % 9.6, p=0.01). The Atlantic Cardiovascular Outcomes Research Team (C-PORT) alışması kardiyak cerrahisi olmayan merkezlerde primer anjiyoplasti ile trombolizi (t-PA) karşılaştırmıştır (148). Primer anjiyoplasti grubunda 6 haftada (% 10.7’ye % 17.7, p=0.03) ve 6 ayda (% 12.4’e % 19.9,

p=0.03) bileşik sonlanım (ölüm, reinfarktüs, inme) azalmıştır. Keeley ve arkadaşları tarafından yapılan bir kapsamlı gözden geçirmede (157) PCAT analizinde yer alan çalışmalarla, 13'ünden 7'sinde stentler ve GP IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanıldığı 13 (1997'den 2002'ye) çalışma kombine edilmiştir. Özet sonuçlar (Şekil 21) (n=7437) ölüm, reinfarktüs, inme ve kanayıcı inme de belirgin azalma göstermektedir (157). Majör hemoraji (% 5'e % 7, p=0.032) anjiyoplasti hastalarında artmıştır. Fayda trombolitik rejimden farksız olarak görülmüştür. Çoğu çalışmada uzun dönem sonuçlar (6 ay) istikrarlı olarak anjiyoplasti hastalarında sağlanmıştır.



Şekil 21. Primer anjiyoplastiye karşı trombolizin kullanıldığı 23 randomize çalışmanın kısa dönem sonuçları.(157)

Primer Anjiyoplasti (Perkütan Koroner Girişim) Stratejisinin Avantajları

Akımın Daha İyi Düzeltilmesi

GUSTO-I çalışması erken TIMI-3 akım sağlanması ile miyokardiyal kurtuluş ve sonraki sağkalım arasındaki kritik bağlantıyı onaylamıştır (Tablo 7) (253). TIMI- 3 akım

oranları ile sağkalım arasındaki ilişki primer anjiyoplastide de onaylanmıştır. Kateter temelli reperfüzyon teknikleri hastaların % 90'ından fazlasında TIMI 3 akım oranları sağlamaktadır (254). Tersine akselere t-PA ile sadece hastaların % 65'inden azı bu reperfüzyon sınırına ulaşabilmektedir. Bu ayrım primer anjiyoplastinin ek faydasını açıklayacak teorik temeli oluşturmaktadır. Farmakolojik reperfüzyonun azaltılmış doz litik ajan ve GP IIb/IIIa inhibitörü ile modifikasyonu daha yüksek TIMI 3 akım oranları ile sonuçlanmıştır (67). Bu kombinasyon tedavisi GUSTO-V ve Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT) -3 çalışmalarında denenmiştir. Standart litik tedaviye göre erken iskemik hadiselerde (reinfarktüs dahil) azalma görülse de, 30 günlük veya 1 yıllık mortalitede azalma gözlenmemiştir. Aynı zamanda kombinasyon tedavisi yaşlı hastalarda kanama riskini arttırmıştır (67).

Epikardiyal akımın sağlanmasına karşın, birçok hastada suboptimal doku düzeyi perfüzyon gerçekleşmektedir. Bu miyokardiyal kontrast ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, sintigrafik metodlar ve Doppler akım teli ölçümleri gibi pek çok yöntemle gösterilmiştir (255). Epikardiyal akım TIMI frame sayısı ile daha net biçimde nicelendirilmiş ve miyokardiyal perfüzyonun anjiyografik değerlendirilmesi TIMI miyokardiyal perfüzyon grade (Tablo 8) (256) ya da boyanma ('blush') skoru (256) ile değerlendirilmiştir. Yeterli akımın sağlanmasına karşın yetersiz perfüzyonun sonuçları Şekil 22'de görülmektedir (257). Bu fikirle harmanlanan bir fenomen de infarkt yayılımı içindeki mikrovaskülatürün bozulmuş fonksiyonunu gösteren "no-reflow" dur. Bozuk perfüzyon kötü sol ventriküler remodeling, kalp yetersizliği ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. Mikrovasküler disfonksiyona yol açan birçok faktör arasında platelet embolizasyonu ve obstrüksiyonu, vazokonstriksiyon ve nötrofil adezyonu ya da infiltrasyonu, endotelial hücre hasarı ve ödemle sonuçlanan reperfüzyon hasarı yer almaktadır (255). İnfarktla ilişkili arterin açılmasından sonra hastaların önemli bir kısmı bozulmuş perfüzyon gösterse de (en az %80) (257) primer anjiyoplastiye giden hastalarda mikrovasküler perfüzyon daha korunmuştur. İnfarktüs sırasında ST segment rezolüsyonunun analizi miyokardiyal perfüzyonun monitörizasyonu için basit bir vekil olarak kabul edilebilir. Trombolitik (n=851) ve primer anjiyoplasti (n=528) reperfüzyonuna ilişkin bir retrospektif çalışmada sonraki grupta ST rezolüsyonu hızlanmış ve iyileşmiş sağkalımla ilintili bulunmuştur (258).

Tablo 7. TIMI Akım Derecesi Sınıflama Şeması (256)

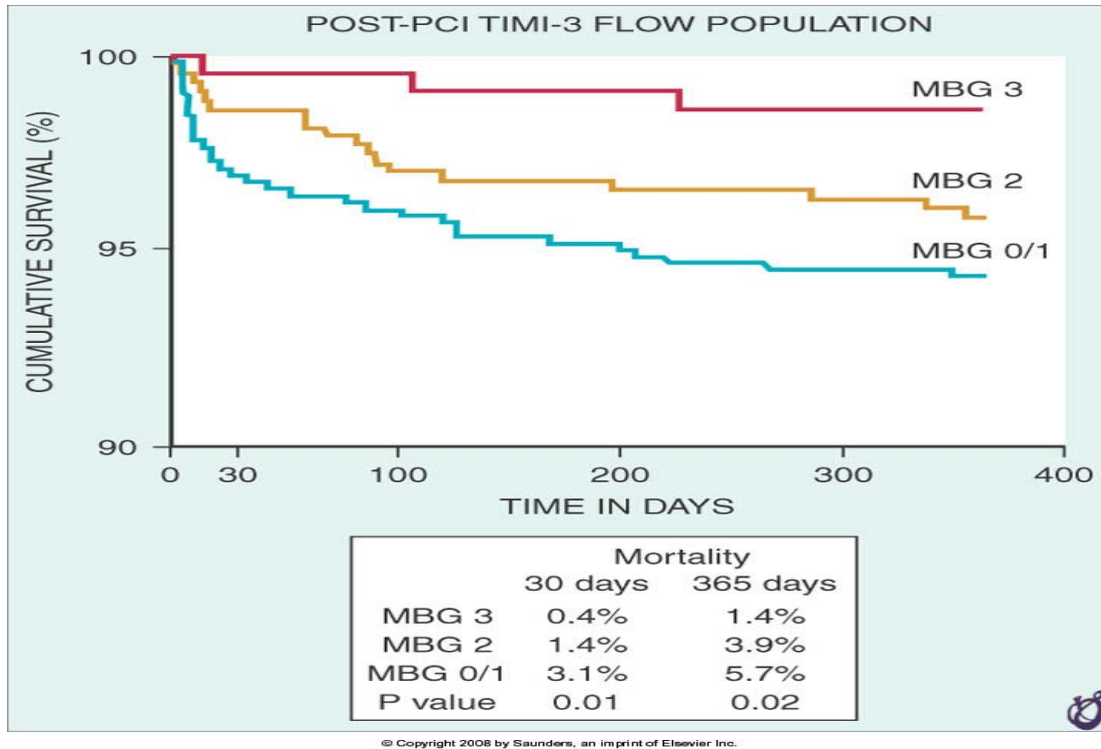
Akım Derecesi	Tanım
Grade 0	Perfüzyon yok. Oklüzyon noktasından ileri antegrad akım yok
Grade 1	Perfüzyon olmaksızın penetrasyon. Kontrast madde obstrüksiyon alanını geçer ancak obstrüksiyon distalindeki koroner arter yatağını opasifiye etmekte tüm sineanjiyografik film süresince başarısız kalır
Grade 2	Kısmi perfüzyon. Kontrast madde obstrüksiyonu geçer ve oklüzyon distalindeki koroner arteri opasifiye eder. Ancak, obstrüksiyon distalindeki damara kontrast maddenin giriş hızı ya da distal yataktan temizlenme hızı (veya ikisi birden) önceden tıkanmamış damarlardakinden belirgin olarak yavaştır
Grade 3	Tam perfüzyon. Obstrüksiyon distaline antegrad akım obstrüksiyon proksimalindeki damardaki kadar hızlıdır ve tutulan koroner damardan kontrastın temizlenmesi tutulmamış ya da karşıt bir arterdekine benzer

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

Tablo 8. TIMI Miyokardiyal Perfüzyon Dereceleri(256)

Perfüzyon derecesi	Tanım
Grade 0	Minimal miyokardiyal boyanma ('blush') ya da hiç boyanmama
Grade 1	Boya miyokardı boyar ve bir sonraki injeksiyona kadar kalır
Grade 2	Boya miyokarda girer, ancak injeksiyon sonunda boya inatçı biçimde miyokardda kalacak biçimde yavaş boşalır
Grade 3	Miyokarda boyanın enjeksiyonun sonunda hafifçe kalacak şekilde normal giriş ve çıkışı

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction



Şekil 22. CADILLAC çalışmasındaki PKG sonrası TIMI 3 akım izlenen hastalarda final miyokardiyal blush evresine göre kümülatif sağkalım yüzdeleri (257).

Miyokard İnfarktüsünü Hazırlayan Patobiyolojinin Tedavisi

Reperfüzyon tedavisi trombotik koroner oklüzyona yönelik olsa da, akut miyokard infarktüslerinin önemli bir kısmında trombüs belirgin bir rol oynamayabilir. Bir çalışmada intrakoroner aspirasyon trombektomisi koroner oklüzyonu başarı ile olguların % 58'inde çözmüşken trombektomiye ek anjiyoplasti % 90 olgudan fazlasında başarılı olmuştur (259). Trombektomi başarısı optimal tromboliz başarısına benzemektedir. Trombüsten farklı dinamik oklüzif hadiseler arasında plak rüptürü, intramural hemoraji, disseksiyon ile spazm yer alır ve bunlar trombolize perkütan tedavinin üstünlüğünü kısmen açıklayabilir. Başarılı trombolizden sonra hastaların çoğunda belirgin bir rezidüel stenoz kalır (260). TIMI çalışmalarındaki hastalar arasında bileşik ölüm, reinfarktüs ve konjestif kalp yetersizliği rezidüel stenoz % 50'den fazla ise daha çok olmuştur (% 7.8'e % 2.8, $p=0.03$). Primer anjiyoplasti sırasında stenozun tedavisi rekürren iskemik olayları azaltıyormuş gibi görünmektedir. Randomize çalışmaların metaanalizinde trombolitik tedavideki % 7'lik değerine kıyasla primer anjiyoplastide reinfarktüs % 3'e düşmüştür ($p<0.0001$) (157).

Başarılı tromboliz sonrası hastaların %35-30 unda reoklüzyon olur. Prier balon anjiyoplasti sonrasında reoklüzyon oranları % 5 ila %16,7 arasında değişmektedir ve stentleme ile reoklüzyon oranları %0 ila % 6 lara kadar düşmektedir (261).

Anatomik Tanım ve Risk Sınıflaması

Acil kateterizasyon sırasında anjiyografik ve hemodinamik veriler karar vermeyi kolaylaştıran bilgiler edinmede ve daha iyi risk sınıflamasında pay sahibidir. Şüpheli ya da yorumlanamaz elektrokardiyografik değişiklikleri olanlarda koroner patoloji onaylanabilir. Acil koroner anjiyografiden sonra hastaların bir kısmına ciddi üç damar hastalığı ya da ana koroner lezyonu nedeniyle acil koroner by-pass cerrahisi gerekmektedir. Kardiyak kateterizasyon sırasında mekanik komplikasyonlar da ortaya konabilir. Bir kısım hastada da anlamlı bir rezidüel stenoz bırakmadan kendiliğinden reperfüze olur.(67) Prosedür sırasında hastaların düşük riskli (yaş <70, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu > 0.45, bir ya da iki damar hastalığı, başarılı anjiyoplasti, inatçı aritmi yokluğu) gruba sınıflandırılması güvenli ve hızlı toparlanmayı sağlar. Bu hastanın yoğun bakımdan çıkarılmasına ve hastaneden çıkmadan önce erken (3 gün) invazif olmayan teste tabi tutulmasına olanak tanır (262).

Komplikasyonlarda Azalma

Primer anjiyoplasti ile tedavi miyokardiyal infarkt rüptürünü azaltıyormuş gibi durmaktadır. GUSTO-I ve PAMI I/II çalışmalarının kombine metaanalizinde primer anjiyoplasti trombolize göre mekanik komplikasyonlarda % 86 azalmayla sonuçlanmıştır (263). Akut mitral regürjitasyonunda (% 0.31'e %1.73, $p<0.001$) ve ventriküler septal defekte (% 0.0'a % 0.47, $p<0.001$) belirgin azalma olmuştur. 1375 hastanın multivariate analizinde primer anjiyoplasti ile tedavi düşük serbest duvar rüptürü riski için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (264). İntrakraniyal kanama trombolizin ciddi bir komplikasyonu olarak kalmaktadır. Karşılaştırmalı bir analizde intrakraniyal kanama tromboliz ile % 1 iken PKG ile bu oran 0.05 olarak izlenmiştir (157).

Zorlu Hasta Grupları

Kardiyojenik Şok

İnfarkt ile ilişkili arter patensi sol ventriküler hasara ikincil kardiyojenik şokta iyileşmiş sağ kalımla ilintilidir. Kardiyojenik şokta anjiyoplastiye giren hastalar ile ilgili birden çok gözlemsel seri düzelmiş hemodinamik durum ve iyileşmiş sağkalım düşündürmüştür (265). Tersine, tromboliz şoktaki hastalara uygulandığında daha az etkin gibi durmaktadır. Sınırlı çalışma verileri kardiyojenik şokta şüpheli ya da sınırda fayda göstermektedir (265). The Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock (SHOCK) çalışması (266) revaskülarizasyonun şoktaki rolünü onaylamıştır. Hastalar (n=302) rastlantısal olarak erken (ilk 6 saat içerisinde) revaskülarizasyon stratejisine (anjiyoplasti [% 55] ya da by-pass cerrahisi [% 38]) ya da medikal stabilizasyon (tromboliz % 63) ile uygunsa gecikmiş revaskülarizasyon tedavisine ayrılmıştır. Revaskülarizasyonun belirgin sağkalım faydası 6 ay ve 1 yıllık periyotlarda ortaya çıkmış ancak 30 günlük primer son noktada çıkmamıştır. 75 yaşından genç hastalarda 30 günlük mortalite belirgin olarak daha az olmuştur (% 41'e % 57, p<0.05). Bu veriler 75 yaşından genç şoktaki hastalarda erken revaskülarizasyonun kullanılmasını şiddetle desteklemektedir. Yaşlı hastalarda yaklaşım daha az nettir, ancak SHOCK registry'sinde erken revaskülarizasyon için seçilen 75 yaş üstü bireylerde bir sağkalım avantajı görülmüştür (267). Açıkçası, kardiyojenik şoktaki hastalarda hızlı reperfüzyon başarı için kritiktir (266).

Modern Kateter Temelli Reperfüzyon Teknikleri

Primer Stent implantasyonu

Stentler girişimsel pratikte önemli bir noktaya erişmişlerdir. Stent implantasyonunun intrakoronar trombüs varlığında kullanılması ile ilgili güvenlik çekinceleri geride kalmıştır. Yüksek basınçlı stent yerleştirme teknikleri ve ek antiplatelet tedavi stent trombozu riskini azaltmış ve akut koroner sendromlarda kullanımına izin vermiştir. Stentlerin ilk kullanımları 'kefaleten' endikasyonlarda iken çeşitli çalışmalar akut miyokard infarktüsünde stentlerin güvenilirliğini göstermiştir. Çeşitli randomize çalışmalar primer anjiyoplasti ile primer stentleme kullanımını araştırmışlardır. Bu çalışmaların en geniş olan CADILLAC

çalışmasında primer balon anjiyoplasti ya da abciximabsız primer stentleme (yeni kuşak cihazlar) 1080 hastada karşılaştırılmıştır (232). TIMI-3 akım oranları nda (% 94.7'ye % 94.5) ve 6 aylık mortalite ve reinfarktüste anlamlı azalma olmamış, ancak 6 aylık TVR stentleme ile belirgin miktarda düşük bulunmuştur ayrıca iskemik TVR de stentleme ile daha az olmuştur (268). Bildirilmiş çalışmaların bir metaanalizi stent yerleştirilmesinin avantajlarını onaylamaktadır (269). 6 ila 12 ayda majör advers olayların bileşik insidansı mortalitede belirgin değişim olmadan ve yine esas ölçüde TVR'deki azalmaya ikincil olarak anlamlı ölçüde azalmıştır (OR 0.43, % 95 CI 0.36 ila 0.52). PAMI çalışmalarının 5 yıllık takip sonuçları da stentleme ile mortalitede kayda değer bir azalma trendi göstermişlerdir (%10 a karşı % 13; p=0,058) (270). Diğer PKG endikasyonları gibi stentler akut miyokard infarktüsünde de rutin olarak uygulanmalıdır.

Tromboliz İle Anjiyoplastiyi Reperfüzyon Tedavisi Olarak Kombine Etmek

Kurtarıcı Anjiyoplasti

Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemle saptanması halen zordur, ancak giderek artan bir şekilde gösterge olarak fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60–90 dakika sonra ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST-segmentteki gerilemenin %50'nin altında olması temel alınmaktadır. Kurtarıcı PKG'nin verimli sonuç verdiği ve görece güvenli olduğu gösterilmiştir.

Dört yüz yirmi yedi hastanın katıldığı randomize bir çalışmada (REACT), başarısız fibrinoliz ardından kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağkalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (271). REACT çalışmasını da kapsayan yeni bir meta-analizde, koruyucu stratejiyle karşılaştırıldığında kurtarıcı PKG'nin kalp yetersizliği ve yeniden enfarktüs oluşum oranlarında anlamlı bir azalmayla ve bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma yönünde bir eğilimle bağlantılı olduğu, ancak bu yararlar için ödenen bedel olarak inme riskinde ve kanama komplikasyonlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (272). Klinik bulgular ve ST-segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz (<%50) olması temelinde fibrinolizin başarısız olduğu hastalarda, büyük enfarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa ve bu

işlem kabul edilebilir bir gecikmeyle (semptomların başlamasını izleyen 12 saat içinde) yapılabiliyorsa, kurtarıcı PKG üzerinde durulmalıdır.

Kolaylaştırılmış Anjiyoplasti

Trombolitik reperfüzyon tedavisi ve translüminal revaskülarizasyonun kateter laboratuvarındaki gelişimine paralel olarak arteriyel lümeni optimize etme ve rekürren iskemi ya da reoklüzyonu azaltma çabaları akut miyokard infarktüsünde kombine tedaviyi davet etmektedir. Ancak, on yıldan daha eski pek çok çalışma erken anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında tromboliz için bekletilip geç anjiyoplasti yapılan hastalarda daha fazla komplikasyon (by-pass cerrahisi ve kanama),daha yüksek mortalite trendi ve sol ventriküler fonksiyonda farksızlık göstermiştir (67). Bu zarar artmış platelet aktivasyonundan veya yaygın intramural hemorajiden ya da her ikisinden kaynaklanabilir. Yine de, ilerlemiş anjiyoplasti teknikleri bu alanda söz konusu prosedürün güvenliliğini arttırmıştır. TIMI 10B (tenekteplaza [TNK] karşı t-PA) ve TIMI 14 (azaltılmış doz t-PA ve/veya abciximab) çalışmalarındaki hastaların multivariate analizi yardımcı ya da gecikmiş girişime giren hastaların (< % 60 stent) başarılı reperfüzyonu olup (90 dakikada TIMI-3 akım) girişim yapılmamış hastalara oranla daha düşük 30 günlük mortaliteye ya da reinfarktüse sahip olduğunu göstermiştir (273).

Başlangıç anjiyografisinde TIMI 3 akım oranlarını arttırmak için primer PKG öncesinde GP IIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte veya onlar kullanılmadan tam doz veya yarı doz litik ajanlar kullanılan pilot çalışmalra yapılmıştır. 1667 STEMI li hastanın randomize edildiği ASSENT-4 (88) çalışmasında yalnızca primer PKG yapılan hastalar ile primer PKG öncesinde tam doz tenekteplaz verilen hasta grubu karşılaştırılmıştır. Çalışma kolaylaştırılmış PKG uygulanan hasta grubunda hastane içi mortalitenin yüksek oluşu nedeniyle erkenden sonlandırılmıştır. ASSENT-4 çalışmasında hem primer sonlanım noktaları (90 gün içinde ölüm, kap yetersizliği, şok) hem de inme ve iskemik olaylar (reinfarktüs) kolaylaştırılmış PKG grubunda daha yüksek olarak izlenmiştir. Yine 253 STEMI li hasta ile yapılan BRAVE çalışmasında primer PKG öncesinde yarı doz reteplaz ve absiksimab kombinasyonu ile yalnızca absiksimab karşılaştırılmıştır.İki grup arasında infarkt alanı büyüklüğü ve klinik sonuçlar açısından fark izlenmemiştir (274).

ASSENT-4 çalışmasını da içeren 17 kolaylaştırılmış PKG çalışmasının karşılaştırıldığı bir meta-analizde (275) kolaylaştırılmış PKG uygulanan hastalarda yalnızca PKG ye göre PKG öncesi TIMI 3 akım oranı iki kat yüksek bulunmasına karşın PKG sonrasında TIMI 3

akım oranlarında bir fark izlenmemiştir. Ölüm, majör kanama ve inmenin kolaylaştırılmış PKG uygulanan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Litik ajanların kullanıldığı çalışmalarda advers olaylarda artış izlenmişken; GP IIb/IIIa inhibitörlerin tek başına kullanımının advers olayları arttırmadığı gözlenmiştir. Modern gelişmelere rağmen mevcut kanıtlar PKG nin hemen öncesinde kombine trombolitik terapilerin kullanılmasını desteklememektedir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Bu hastalıkların altında yatan sebep ise ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür. Aterosklerotik damar hastalığı hayatın erken dönemlerinde başlar ve yaşam boyu devam eder.

Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (2).

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), miyokardiyal iskemiye sebep olan epikardiyal arterde akut obstrüksiyon ile başlar, miyokardiyal nekroz bu durumu izler ve akabinde ventriküler fonksiyonda bozulma meydana gelir (68). Çoğunlukla bu obstrüksiyon birincil olarak shear veya mekanik stres sonucu yüksek riskli veya hassas plağın parçalanmasının sebep olduğu vasküler yaralanmadan kaynaklanan intra-arteryel trombüs oluşumu tarafından başlatılır. Ancak, potansiyel olarak daha büyük öneme sahip olan husus mikrosirkülasyon içinde bozulmuş kan akımıdır, bu durum STEMI'de aşıkardır ve reperfüzyon stratejileri ile ilişkilidir.

Hücre ölümü hemen meydana gelmez, semptomların başlangıcından sonra birkaç saat süreyle miyokardiyumun önemli bir yüzdesi kurtarılabilir (276). Bu sebeple, STEMI tedavisinin amacı epikardiyal arter kan akışının ve miyokardiyal perfüzyonun derhal ve tamamen yeniden tesis edilmesini içerir (277-279). Primer perkütan koroner girişim (PKG) kullanımı kısa dönemde mortalite, ölümcül olmayan reinfarktüs ve inme ile kombine bitiş noktası ölüm, ölümcül olmayan reinfarktüs ve inme dahil olmak üzere bir dizi klinik olay oranlarında önemli bir azalma ile sonuçlanır (157,280-283). Bu ve benzeri verilere istinaden Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından oluşturulan klavuzlar primer PKG'nın STEMI'de ideal reperfüzyon stratejisi olduğunu savunmaktadır (243,244).

Plateletler trombüs oluşumunda merkezi bir rol oynar, bu sebeple primer PKG geçiren STEMI hastalarının etkili bir şekilde tedavi edilmesi için platelet fonksiyonunun inhibe edilmesi zaruridir. Platelet agregasyonu trombüs gelişiminde nihai adımdır (284).

Ayrıca, platelet aktivasyon düzeyi STEMI hastalarının klinik sonlanımı ile ilişkilidir. PKG geçiren hastalarda yapılan bir araştırmada (285), daha yüksek platelet reaktivite düzeyleri majör advers kardiyak sorunların (MACE) daha büyük insidansı ile ilişkili görülmüştür. Kısa bir süre önce, primer PKG geçiren ve glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörlerin sistematik kullanımı ile desteklenen seçilmiş bir grup hastada tedaviden önce ve tedaviden sonra platelet reaktivitesi ölçülmüştür (286). Platelet reaktivitesi hem taban çizgisinde hem de bolus IIb/IIIa inhibitörlerden sonra primer girişim geçiren hastalarda prosedürün anjiyografik başarısını etkilemiş, ayrıca ST segment rezolüsyon derecesini, miyokardiyal nekrozu kapsamını ve kısa ve orta vadeli klinik sonlanımı etkilemiştir.

Bu ilişki, kritik olabilir çünkü plateletler gerçekten de STEMI’de trombüsün çoğunluğunu içerebilir. Plateletlerin STEMI hastalarının epikardiyal arterlerinden aspire edilen trombüsün ana bileşenini oluşturduğu tespit edilmiştir (287).

Bu çalışmada bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü olan tirofibanın ve tirofiban infüzyonuna başlama zamanının primer PKG uygulanan (STEMI) li hastalarda PKG sonrası anjiyografik ölçümler ST segment rezolüsyonu ve hastane içi klinik sonuçlar üzerine olan etkilerini göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Grubu Seçimi

Çalışma grubunu, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin acil servisine 08 Ocak 2005 ile 25 Mart 2008 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle başvuran, klinik ve elektrokardiyografik olarak akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı koyulan ve primer perkütan koroner girişim için kontrendikasyonu olmayan 1242 hasta oluşturmuştur. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların anamnezleri, risk faktörleri, ağrı süresi, kullandığı ilaçlar detaylı bir biçimde sorgulanarak kaydedildi. Fizik muayeneleri ve miyokard infarktüsü için bazal risk değerlendirmeleri yapıldı ve kaydedildi. Çalışmayla ilgili detaylı bilgi verilerek hastalardan imzalı onay formu alındı. Bilgilendirilmiş ayrıntılı onam

formlarını imzalamayan veya perkütan koroner girişimi reddeden hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişimlerin Uygulanması

Tüm koroner anjiyografik işlemler ve perkütan koroner girişimler Siemens Angiocore cihazında ve senede yetmişbeşin üzerinde girişimsel işlem deneyimi olan girişimsel kardiyologlar tarafından femoral perkütan yaklaşımla standart teknikler kullanılarak yapıldı.

Çalışma grubundaki hastalar acil servisten direkt olarak hemodinami laboratuvarına alınarak işleme tabi tutuldu. Hastaların tümüne işlem öcesi 300 mg aspirin, yine işlem öncesi hastaların bir kısmına 300 mg, çoğuna ise 600 mg klopidoğrel yükleme dozu verildi. İşlem öncesinde 10.000 ünite IV heparin yapıldı. İşlem esnasında çoğu hastada tirofiban uygulandı. Tirofiban, hastaların bir kısmına işlemi uygulayan girişimsel kardiyolog tarafından verilen karar ile işlem öncesi, acil serviste tanı konulduktan sonra, bir kısmına işlem sırasında tam oklüzyon olan hedef arterde ilk kez balon şişirilmeden hemen önce, bir kısmına ise işlem sonrası koroner yoğun bakım ünitesinde 10 µg/kg bolus dozunu takiben, yaklaşık 24 saat süresince 0.15 µg/kg/dak dozunda infüzyon olarak uygulandı. Çalışma grubundaki hastalar, tirofiban uygulanması ve uygulanma zamanına göre dört ayrı alt gruba ayrıldı. Tirofiban verilmeyen hasta alt grubu tirofiban negatif [TİR(-)], işlem öncesi tirofiban başlanan hasta alt grubu pre-PKG Tirofiban (Pre PKG-TİR), işlem sırasında tirofiban başlanan alt grup peri-PKG Tirofiban (Peri PKG –TİR) ve işlem sonrasında tirofiban başlanan hasta alt grubu ise post-PKG tirofiban (post PKG-TİR) alt grubu olarak adlandırıldı. İşlem sonrası anjiyografik ölçümler, elektrokardiyografik incelemeler ve hastane içi klinik olaylar tirofiban medikasyonuna göre yapılan bu dört hasta alt grubunda ayrı olarak değerlendirildi ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Koroner anjiyografi sonucunda hedef damar tıkanıklığı tespit edilen TIMI 0-1 akımı olan hastalarda PKG işlemine geçildi. Klavuz telin lezyondan geçilebildiği girişimler başarılı kabul edildi. Klavuz telinin geçmesinden sonra, balon dilatasyon yapıldıktan sonra veya direkt stentleme ile stent yerleştirildi. Hastaların hiçbirine işlem öncesi veya sonrası trombolitik uygulanmadı. İşlem sonrası tüm hastalar stabilize olana kadar koroner yoğun bakım ünitesinde takip edildi. İşlem sonrasında epikardiyal koroner arterlerdeki akım; TIMI koroner akım sınıflaması (Tablo 7) ve TIMI frame sayımı (Şekil 13) ile değerlendirildi. Sol ön inen arterde TIMI frame sayımı Gibson ve arkadaşlarının tanımladığı gibi 1,7 katsayısı ile çarpılarak düzeltilmiş TIMI frame sayım elde edildi (135). Ayrıca koroner anjiyografileri yaptığımız Siemens angiocore cihazı saniyede 15 frame e göre

ayarlı olduğundan (Gibson ve arkadaşlarının TIMI frame sayımını tanımladıkları çalışmada kullanılan cihaz saniyede 30 frame e göre ayarlı idi.) elde edilen TIMI frame sayımları tekrar 2 katsayısıyla çarpılarak düzeltildi. TIMI akım değerlendirmesi ve düzeltilmiş TIMI frame sayımı çalışmanın içeriği ve ayrıntılarından haberi olmayan iki ayrı deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından yapıldı.

Elektrokardiyografik İnceleme

Hastaların ilk gelişlerinde, işlem sonrasında doksanınıcı dakikada ve 12 saat aralıklarla 12 lead EKG' leri çekildi. Başvurudaki EKG' lerine göre işlem sonrası ST-segment yükselmesinin rezolüsyonunun yüzdesi değerlendirildi. Tam fayda işlem sonrası 90 . dakikada çekilen EKG deki maksimum ST elevasyonu olan EKG derivasyonunda geliş EKG si ile karşılaştırıldığında ST rezolüsyonunun ≥ 75 olması olarak tanımlandı.

Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Primer sonlanım noktaları, primer PKG sonrasında yapılan anjiyografik değerlendirmeler (İnfarktla ilişkili arterde TIMI akım sınışaması ve düzeltilmiş TIMI frame sayımı yapılması) ve primer PKG sonrasında 90. dakikada çekilen EKG de geliş EKG sine göre ST yükselmesi gerilemesinin değerlendirilmesi olarak tanımlandı.

Sekonder sonlanım noktaları; hastaların hastane-içi takiplerinde ani kardiyak ölüm gelişmesi ve hastane-içi mortalite olarak tanımlandı.

Güvenlik sonlanım noktaları ise; hastane içi major ve minör kanama olarak belirlendi. Kanama tanımları TIMI kriterlerine göre yapıldı (313).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Alt grupların verilerinin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (oneway anova) testi kullanıldı.

Hastane içi ani kardiyak ölüm ve hastane içi mortalite üzerine etkili olabileceği düşünülen parametrelerin etkileri univariate olarak incelendi ve bu parametreler lojistik regresyon analizine tabi tutuldu.

BULGULAR

Hastaların Klinik ve Demografik Verileri

1242 hastadan oluşan populasyonun yaşları 24 ile 89 arasındaydı. Ortalama yaş $54,7 \pm 10,9$ idi. Çalışma populasyonu 1028 (% 83) erkek ve 214 (%17) kadından oluşmaktaydı. Başvuran hastaların 1127 (% 90,8) si Killip Sınıf 1 idi. Hastaların 21 (%1,7) i ise başvuru sırasında kardiyojenik şok tablosundaydı. Gp IIb/IIIa antagonistlerinden biri olan tirofiban 994 (% 80) hastada kullanıldı. Genel populasyonun demografik özellikleri Tablo 9 ' de verilmiştir.

Çalışma populasyonu tirofiban (TİR) medikasyonu referans alınarak dört alt gruba ayrıldı. 248 (% 20) hastada TİR kullanılmadı [TİR(-)]. 720 (% 58) hastada PKG öncesi (pre-PKG TİR), 50 (% 4) hastada PKG sırasında (peri-PKG TİR) ve 224 (% 18) hastada PKG sonrasında (post-PKG TİR) TİR infüzyonuna başlandı. Tablo 10 da tirofiban alt gruplarının klinik ve demografik özelliklere göre karşılaştırılması verilmiştir.

Tirofiban alt gruplarının klinik ve demografik özellikleri benzerdi. Gruplar arasında diyabet ve çoklu damar hastalığı insidansı, geliş Killip statusu, kapı-balon ve ağırı-balon süreleri, troponin I pik değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$). Tirofiban verilmeyen alt gruptaki hastaların yaş ortalaması diğer tirofiban alt gruplarındaki hastaların yaş ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($52,5 \pm 9,7$), ($p:0,006$). Tirofiban kullanılan üç alt grupta ise yaş ortalamaları benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0,819$). Anterior Mİ sıklığı, pre-PKG TİR alt grubunda diğer alt gruplara göre daha fazla iken, tirofiban verilmeyen alt grupta diğer alt gruplar göre daha azdı. Anterior Mİ sıklığı açısından tirofiban alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p:0,003$).

Tablo 9. Populasyonun Demografik Özellikleri	
Değişkenler	Değerler (%)
Yaş	54,74± 10,91
Cinsiyet	1028 (%83)
Diyabet	240 (%19,5)
Geliş EKG	518 (%41,7)
Geliş Killip Statusu(şok)	21 (%1,7)
Kapı-balon zamanı	30,51± 29,98
Ağrı-balon zamanı	231,12± 196,08
Çoklu damar	676 (%55,5)
İnfarkt ile ilişkili	638 (%51,4)
Troponin I piki	73,8 ± 81,7

Tablo 10. Tirofiban Alt Gruplarının Demografik Özellikleri

değişken	Pre-PKG- TİR	Peri-PKG- TİR	Post-PKG- TİR	TİR(-)	P
	N %	N %	N %	N %	
Yaş	55,4±11,5	54,8±8,6	54,9±10,1	52,5±9,7	0,006
Cinsiyet (erkek)	618 86,2	45 90	181 81,2	184 74,2	<0.001
Diyabet	129 18	9 18	41 18,4	61 25,4	,086
Geliş EKG (Anterior MI)	330 45,8	20 40	86 38,4	82 33,1	0,003
Geliş Killip Statusu(şok)	14 1,9	2 4	1 0,4	4 1,6	0,459
Kapı-balon zamanı	31,3± 38,7	29,6± 8,8	28,8± 6,2	29,6± 7,2	0,696
Ağrı-balon zamanı	235,8±225	222,9±118,3	225,4± 141	223,9±154,2	0,810
Çoklu damar hastalığı	390 54.2	23 46.0	123 54.9	140 56.5	0,599
İnfarkt ile ilişkili arter	395 54.9	26 52.0	105 47.1	112 45.2	0,028
Troponin I piki	75,4±80,4	71,7±80,9	72,3±79,7	71,2±87,6	0,900

Tirofiban Alt Gruplarında Anjiyografik Parametrelerin Karşılaştırılması

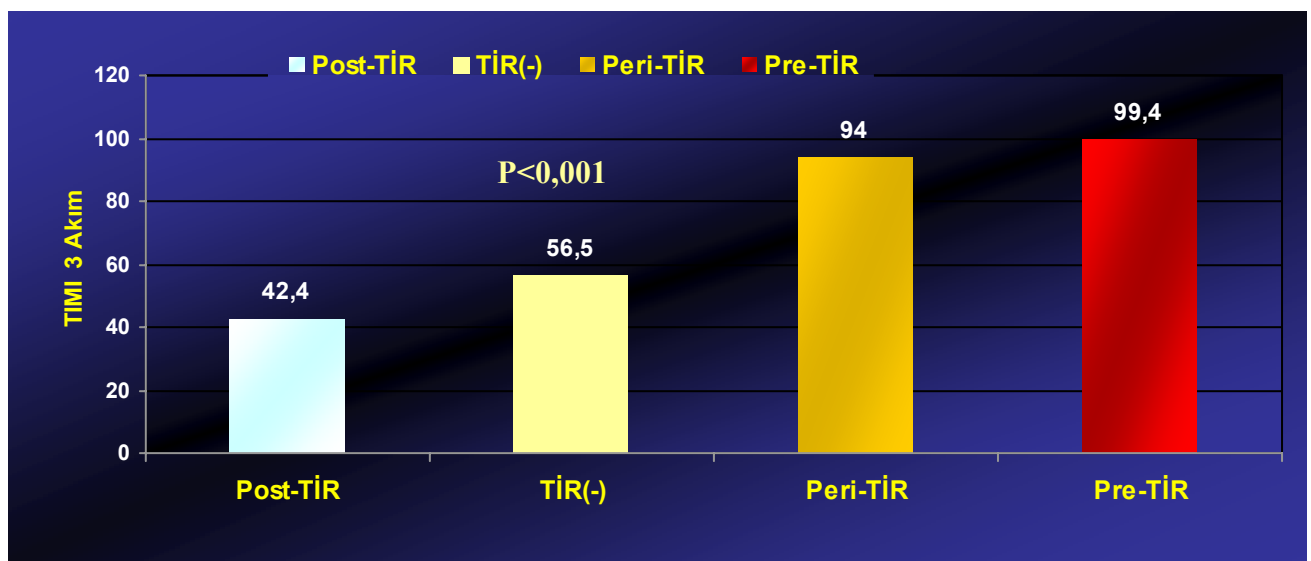
Tirofiban Alt Gruplarında Primer PKG Sonrasında İnfarkt İle İlişkili Arterlerdeki TIMI Akım Derecelerinin Karşılaştırılması

Tirofiban alt gruplarındaki hastaların primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile

ilişkili arterlerindeki TIMI akım dereceleri karşılaştırıldı (Tablo 11). Pre-PKG TİR alt grubundaki hastaların %99,4 ünde primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterde TIMI 3 akım izlenirken, peri-PKG TİR alt grubundaki hastaların %94 ünde TIMI 3 akım izlendi. Tirofiban kullanılmayan alt grupta TIMI 3 akım hastaların %56,5 inde gözlenirken primer PKG sonrasında koroner yoğun bakım ünitesinde tirofiban infüzyonu başlanan post-PKG TİR alt grubundaki hastaların ise %42,4 ünde primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterde TIMI 3 akım izlendi. Pre-PKG alt grubunda primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterde TIMI 3 akım oranı diğer alt gruptaki TIMI 3 akım oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$) (Şekil 23).

Tablo 11. Tirofiban Alt Gruplarında PKG sonrası TIMI akım Sınıflaması Karşılaştırılması

TİROFİBAN ALT GRUPLARI	TIMI AKIM SINIFLAMASI				
	TIMI 0	TIMI 1	TIMI 2	TIMI 3	P
PRE-PKG TİR	0(%0)	1(%0,1)	3 (%0,4)	716 (%99,4)	<0,001
PERİ-PKG TİR	1(%2)	0(%0)	2(%4)	47(%94)	
POST-PKG TİR	9(%4)	27(%12,1)	93(%41,5)	95(%42,4)	
TİR(-)	5 (%2)	6(%2,4)	97(%39,1)	140(%56,5)	



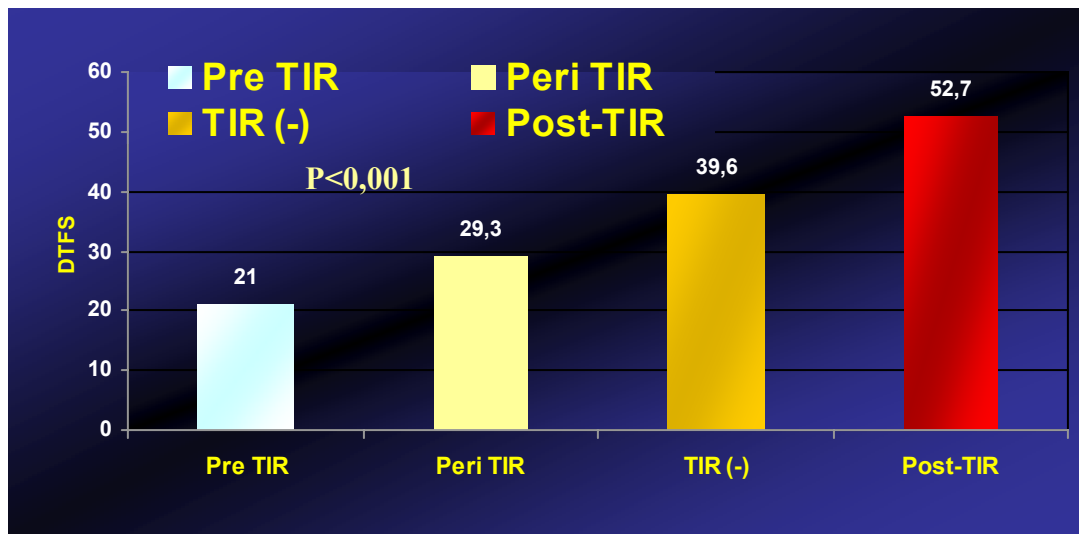
Şekil 23. Tirofiban Alt gruplarında TIMI 3 Akım Oranları

Tirofiban Alt Gruplarında Primer PKG Sonrasında İnfarkt İle İlişkili Arterlerdeki Düzeltilmiş TIMI Frame Sayımlarının Karşılaştırılması

Tirofiban alt gruplarındaki hastaların primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterlerindeki düzeltilmiş TIMI frame sayımları (DTFS) karşılaştırıldı (Tablo 12). Pre-PKG TİR alt grubundaki hastaların primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterlerindeki düzeltilmiş TIMI frame sayımı ortalaması $21 \pm 5,1$ iken peri-PKG TİR alt grubunda $29,3 \pm 17,9$, tirofiban kullanılmayan alt grupta $39,6 \pm 23,7$, primer PKG sonrasında koroner yoğun bakım ünitesinde tirofiban infüzyonu başlanan post-PKG TİR alt grubunda ise $52,7 \pm 29,2$ idi. Pre-PKG TİR alt grubundaki hastaların primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterlerindeki düzeltilmiş TIMI frame sayımı ortalaması en düşük iken post-PKG TİR alt grubunda DTFS ortalaması en yüksek idi ve tüm tirofiban alt gruplarındaki hastaların primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterlerindeki düzeltilmiş TIMI frame sayım ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p < 0,001$) (Şekil 24).

Tablo 12. Tirofiban Alt Gruplarında DTFS Ortalamalarının Karşılaştırılması

TİROFİBAN ALT GRUPLARI	DÜZELTİLMİŞ TIMI FRAME	P
PRE-PKG TİR	$21 \pm 5,1$	<0,001
PERİ-PKG TİR	$29,3 \pm 17,9$	
POST-PKG TİR	$52,7 \pm 29,2$	
TİR(-)	$39,6 \pm 23,7$	



Şekil 24. Tirofiban Alt Gruplarında DTFS Ortalamaları Karşılaştırılması

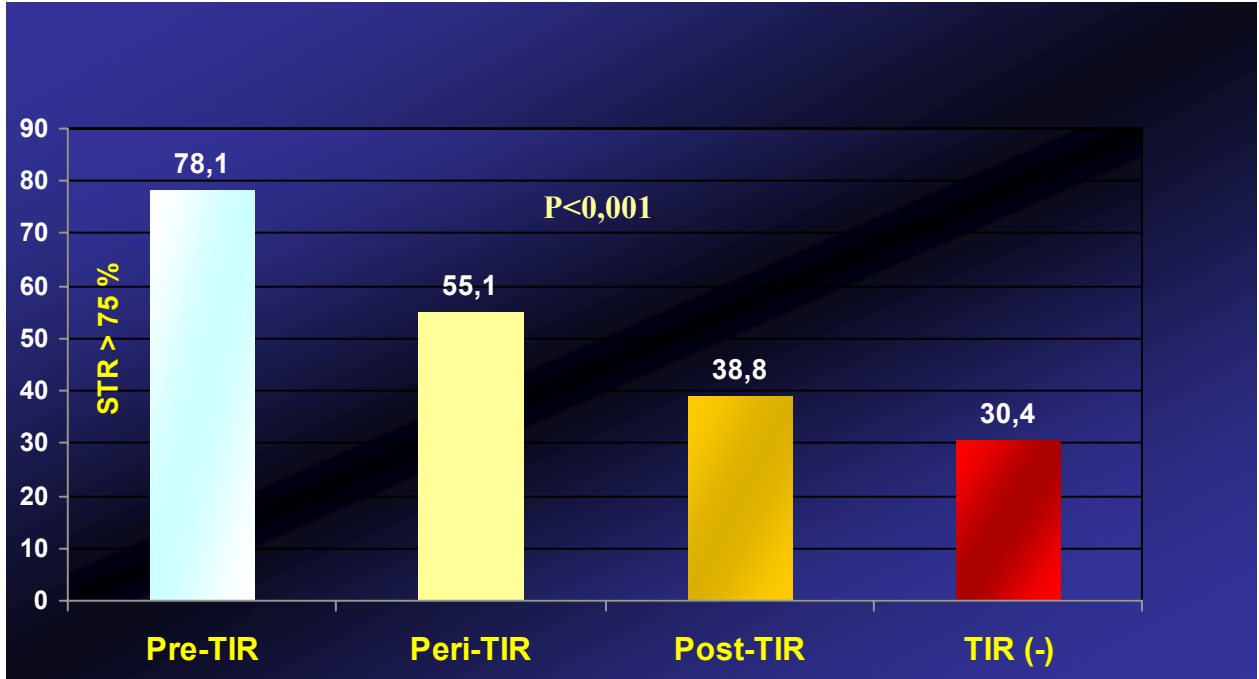
Tirofiban Alt Gruplarında Elektrokardiyografik Parametrelerin Karşılaştırılması

Tirofiban Alt Gruplarında ST Segment Rezolüsyonunun Karşılaştırılması

Tirofiban alt gruplarındaki hastaların, primer PKG sonrası 90 . dakikada çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyografilerindeki (EKG) ST segment elevasyonunun en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment rezolüsyon (STR) yüzdeleri karşılaştırıldı (Tablo 13). Pre-PKG TİR alt grubundaki hastaların % 78,1 inde $STR \geq \%75$ iken, peri-PKG TİR alt grubundaki hastaların %55,1 inde, post-PKG TİR alt grubundaki hastaların %38,8 inde, tirofiban kullanılmayan alt gruptaki hastaların ise % 30,4 ünde $STR \geq \%75$ idi (Şekil 25). En yüksek $STR \geq \%75$ oranı pre-PKG TİR alt grubunda iken en düşük $STR \geq \%75$ oranı tirofiban kullanılmayan alt gruptaki hasta popülasyonunda izlendi ve $STR \geq \%75$ oranları tüm tirofiban alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p < 0,001$).

Tablo 13. Tirofiban Alt Gruplarında ST Segment Rezolüsyon Yüzdelерinin Karşılaştırılması

TİROFİBAN ALT GRUPLARI	ST SEGMENT REZOLÜSYON YÜZDELERİ				
	%0	%0-%50	%50-%75	$\geq \%75$	P
PRE-PKG TİR	3(%0,4)	20(%2,8)	135(%18,8)	562(%78,1)	<0,001
PERİ-PKG TİR	2(%4,1)	9(%18,4)	11(%22,4)	27(%55,1)	
POST-PKG TİR	23(10,3)	44(%19,6)	70(%31,3)	87(%38,8)	
TİR(-)	31(%12,6)	63(%25,5)	78(%31,6)	75(%30,4)	



Şekil 25. Tirofiban Alt Gruplarında ST Segment Rezolüsyonu $\geq$ % 75 Oranlarının

Karşılaştırılması

Tirofiban Alt gruplarında Hastane içi Klinik Sonlanım Noktalarının

Karşılaştırılması

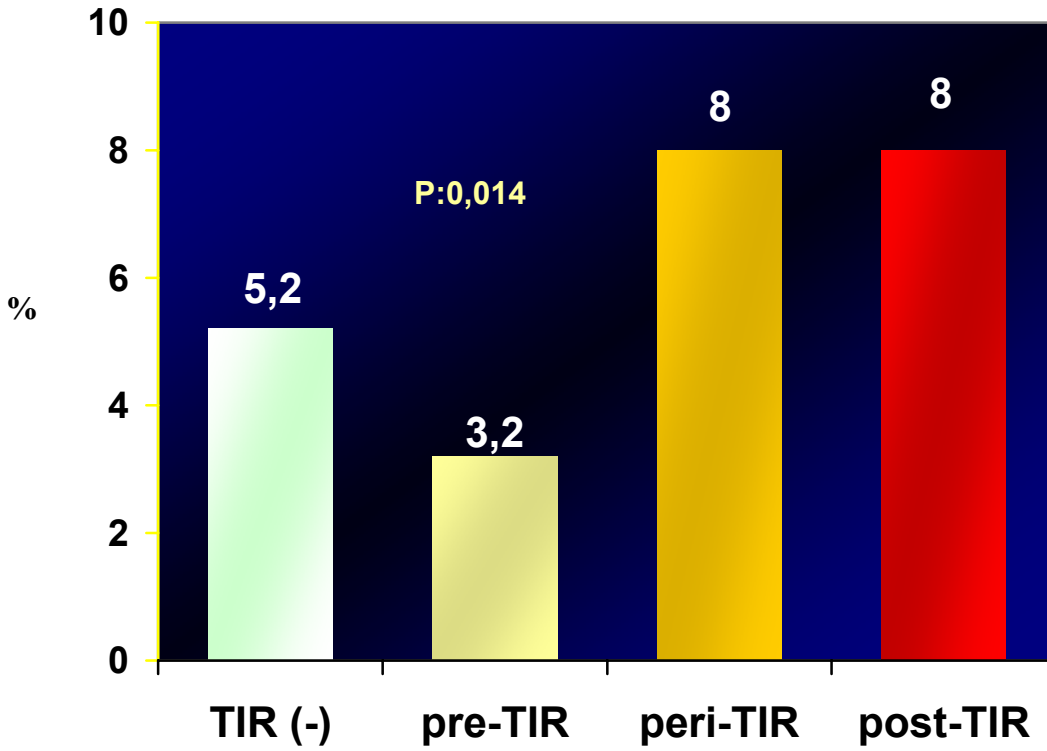
Tirofiban Alt Gruplarında Hastane İçi Ani Kardiyak Ölüm Oranlarının

Karşılaştırılması

Tirofiban alt gruplarının hastane içi ani kardiyak ölüm oranları karşılaştırıldı (Tablo 14). Pre-PKG TİR alt grubunda hastane içi ani kardiyak ölüm oranı %3,2 iken tirofiban kullanılmayan alt grupta % 5,2, peri-PKG TİR ve post-PKG TİR alt gruplarında ise % 8 idi (Şekil 26). En düşük hastane içi ani kardiyak ölüm oranı pre-PKG TİR alt grubundaki hasta popülasyonunda izlendi ve hastane içi ani kardiyak ölüm oranları açısından tirofiban alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0,014).

Tablo 14. Tirofiban Alt Gruplarında Hastane İçi Ani Kardiyak Ölüm Oranlarının Karşılaştırılması

TİROFİBAN ALT GRUPLARI	HASTANE İÇİ ANİ KARDİYAK ÖLÜM	P
PRE-PKG TİR	23 (%3,2)	0,014
PERİ-PKG TİR	4 (%8)	
POST-PKG TİR	18 (%8)	
TİR(-)	13 (%5,2)	



Şekil 26. Tirofiban Alt Gruplarında Hastane İçi Ani Kardiyak Ölüm Oranları

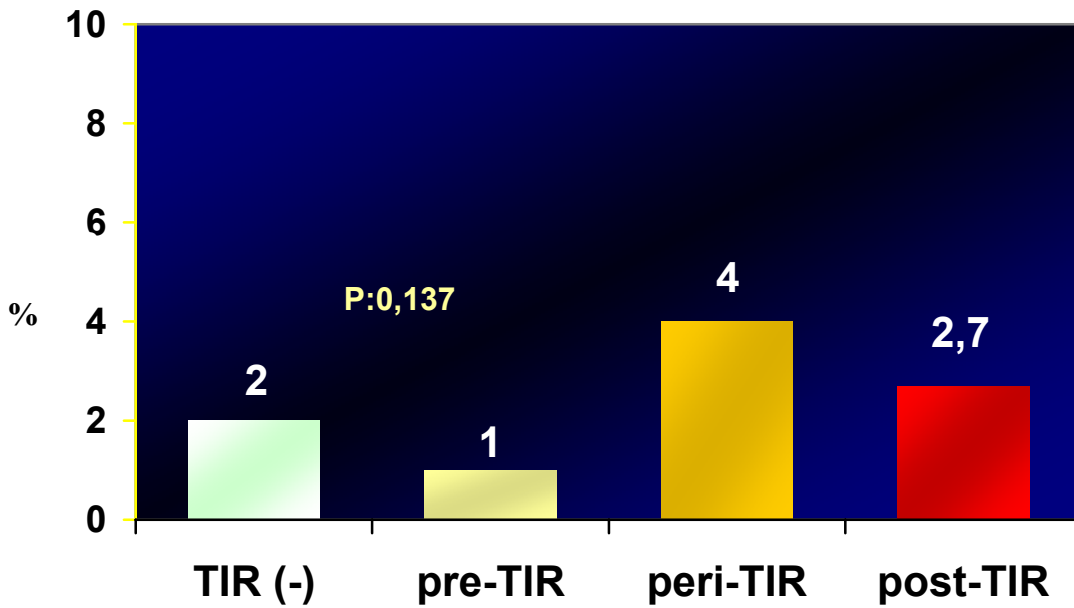
Tirofiban Alt Gruplarında Hastane İçi Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması

Tirofiban alt gruplarının hastane içi mortalite oranları karşılaştırıldı (Tablo 15). Pre-PKG TİR alt grubunda hastane içi mortalite oranı %1 iken tirofiban kullanılmayan alt grupta

% 2, peri-PKG TİR alt grubunda % 4 ve post-PKG TİR alt grubunda ise % 2,7 idi (Şekil 27). En düşük hastane içi mortalite oranı pre-PKG TİR alt grubundaki hasta popülasyonunda izlendi; ancak hastane içi mortalite oranları açısından tirofiban alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,137).

Tablo 15. Tirofiban Alt Gruplarında Hastane İçi Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması

TİROFİBAN ALT GRUPLARI	HASTANE İÇİ MORTALİTE	p
Pre-PKG TİR	7(%1)	0,137
peri-PKG TİR	2(%4)	
Post-PKG TİR	6(%2,7)	
TİR(-)	5(%2)	



Şekil 27. Tirofiban Alt Gruplarında Hastane - İçi Mortalite Oranları

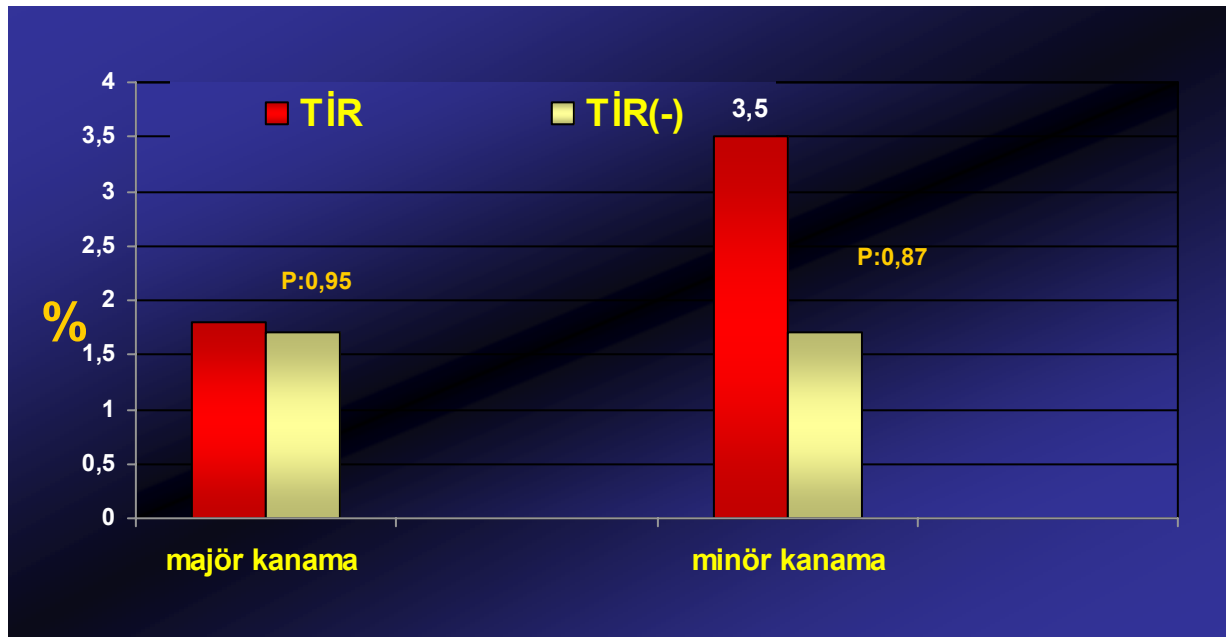
Güvenlik Sonlanım Noktası

Tirofiban kullanılan hasta grubundaki majör ve minör kanama oranları tirofiban kullanılmayan hasta grubundakilerle karşılaştırıldı (Tablo 16). Tirofiban kullanılan hasta popülasyonunda majör (%1,8 karşın% 1,6) ve minör kanama (% 3,5 karşın % 1,6) oranları

tirofiban kullanılmayan hasta grubuna göre daha yüksek olsa da iki grup arasında hem majör hem de minör kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,95, p: 0,87) (Şekil 28).

Tablo 16. Tirofiban Kullanılan Hastalarda Majör ve Minör Kanama Oranlarının Tirofiban Kullanılmayan Hastalardakilerle Karşılaştırılması

	TİR(+)	TİR(-)	P
MAJÖR KANAMA	18 (%1,8)	4 (% 1,6)	0,95
MINÖR KANAMA	35(% 3,5)	4(%1,6)	0,87



Şekil 28. Tirofiban Kullanılan ve Kullanılmayan Hastalarda Majör ve Minör Kanama Oranları

Hastane İçi Ani Kardiyak Ölümün Ön Görülmesinde Lojistik Regresyon Analizi

Hastane içi ani kardiyak ölüm üzerine parametrelerin etkilerini univariate olarak inceledik; burada tek tek etkili olan parametreleri; yaş, geliş killip statusu (kardiyojenik şok), ST rezolüsyonu, tirofiban kullanımı ve kullanım zamanı, troponin pik değeri, çoklu damar hastalığı varlığı, TIMI akım derecesi, TIMI frame sayımı parametrelerini lojistik regresyon analizine tabii tuttuk.

Hastane içi ani kardiyak ölüm üzerine; yaş, geliş killip statusu (kardiyojenik şok), ST rezolüsyonu, tirofiban kullanımı ve kullanım zamanı, troponin pik değeri, çoklu damar hastalığı varlığı, TIMI akım derecesi, TIMI frame sayımı parametrelerinin etkilerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$) bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%95,7) çok iyi düzeyde olduğu görüldü.

Modelde PKG öncesi ve PKG sonrası tirofiban kullanımı ve geliş Killip statusunun IV (kardiyojenik şok) olmasının etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). PKG öncesi tirofiban kullanımı hastane içi ani kardiyak ölümü azaltırken, PKG sonrası tirofiban kullanımı hastane içi ani kardiyak ölümü hafifçe arttırmıştır. Kardiyojenik şokun ise hastane içi ani kardiyak ölümü yaklaşık altı kat arttırdığı izlenmiştir (Tablo 17).

Tablo 17.Hastane İçi Ani Kardiyak Ölümün Ön Görülmesinde Lojistik Regresyon Analizi

Parametreler		B	p	OR	95.0%C.I.for EXP(B)	
					alt	üst
Step 6(a)	tirofiban		.003			
	Tirofiban (Pre-PKG)	-.706	.007	.494	.294	.828
	Tirofiban (Post-PKG)	.634	.020	1.884	1.105	3.214
	tirofiban (Peri-PKG)	.325	.483	1.384	.558	3.432
	geliskilip (Killip IV)	1.854	.000	6.385	3.832	10.641
	Constant	-1.581	.000	.206		

Hastane İçi Mortalitenin Ön Görülmesinde Lojistik Regresyon Analizi

Hastane içi mortalite üzerine parametrelerin etkilerini univariate olarak inceledik; burada tek tek etkili olan parametreleri; yaş, geliş killip statusu (kardiyojenik şok), ST rezolüsyonu, tirofiban kullanımı ve kullanım zamanı, troponin pik değeri, çoklu damar hastalığı varlığı, TIMI akım derecesi, TIMI frame sayımı parametrelerini lojistik regresyon analizine tabii tuttuk.

Hastane içi mortalite üzerine; yaş, geliş killip statusu (kardiyojenik şok), ST rezolüsyonu, tirofiban kullanımı ve kullanım zamanı, troponin pik değeri, çoklu damar hastalığı varlığı, TIMI akım derecesi, TIMI frame sayımı parametrelerinin etkilerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$) bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%98,7) çok iyi düzeyde olduğu görüldü.

Modelde yaş ve geliş Killip statusunun IV (kardiyojenik şok) olmasının etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). İleri yaş, artmış hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hastaların hastaneye başvuru sırasında kardiyojenik şok tablosunda olmasının ise hastane içi mortaliteyi yaklaşık dört kat artırdığı izlenmiştir (Tablo 18).

Tablo 18.Hastane İçi Mortalitenin Ön Görülmesinde Lojistik Regresyon Analizi

Parametreler		B	p	OR	95.0%C.I.for EXP(B)	
					alt	üst
Step 6(a)	Yaş	.083	.001	1.086	1.033	1.142
	Tirofiban		.065			
	Tirofiban (Pre-PKG)	-.740	.098	.477	.198	1.147
	Tirofiban (Post-PKG)	.635	.146	1.887	.802	4.436
	tirofiban (Peri-PKG)	.868	.166	2.383	.697	8.148
	geliskilip (Killip IV)	1.388	.002	4.006	1.689	9.500

TARTIŞMA

GP IIb/IIIa reseptör platelet agregasyon yolunun önemli bir bileşenidir. GP IIb/IIIa reseptör agregasyona doğrudan aracılık etmek suretiyle plateletler arasında köprü oluşturan birkaç alt katmanı bağlar, bunların en önemlisi fibrinojendir. GP IIb/IIIa platelet yüzeyindeki en bol glikoproteindir, inaktive durumda olmasına rağmen GP IIb/IIIa komplekslerinin yaklaşık %70'i platelet yüzeyi üzerine dağılmıştır, geriye kalan reseptörler gizli kalır (288). Platelet aktivasyonunun akabinde hücre yüzeyi üzerindeki GP IIb/IIIa reseptörlerin sayısı katlanarak artar.

Absiksimab, tirofiban ve eptifibatide'den oluşan GP IIb/IIIa inhibitörleri platelet yüzeyindeki GP IIb/IIIa reseptörünü selektif olarak bloke eder, fibrinojenin reseptöre bağlanmasını önler ve platelet aktivitesinin en güçlü inhibitörleri olarak kabul edilirler (289). Klinik uygulamaya sunulan, bu sınıftaki ilk ajan bir chimaeric human-murine monoklonal antikor fab fragmenti olan absiksimab'dı (c7E3) (289). PKG uygulanan STEMI hastalarının tedavisinde GP IIb/IIIa inhibitörlerin kullanımı yönündeki mevcut uygulama öncelikle absiksimab kanıtı konusunda kanıt mevcut olmasına dayalıydı çünkü bu ajan en geniş çaplı olarak araştırılan ajandır.

Tirofiban etkili bir GP IIb/IIIa inhibitörü olup STEMI ve non-ST-segment elevasyon akut koroner sendromlar dahil olmak üzere çeşitli ortamlarda iyice araştırılmış ve klinik olarak kullanılmıştır. Absiksimab'a benzer şekilde, tirofiban GP IIb/IIIa reseptörler için yüksek spesifite ve afinitesi olan rekabetçi bir GP IIb/IIIa inhibitördür (290). Absiksimab'ın aksine tirofiban küçük molekül, nonpeptidli bir tirozin türevidir (291). Tirofiban GP IIb/IIIa reseptörden geçici olarak hızlı bir şekilde ayrışması, yarı ömrünün 2-4 saat oluşu ve infüzyonun tamamlanmasından sonra saatler içinde aksiyonunun tersine dönmesi bakımından Absiksimab'dan farklılık gösterir (291). Absiksimab GP IIb/IIIa reseptöre geri dönülmez şekilde bağlanır, plateletin ömrü boyunca sürecek olan bir etki yaratır (231-236,289-292). Bu reversibilite kanamaya ilişkin olarak özellikle acil koroner arter baypas graft operasyonuna ihtiyaç duyan hastalarda önemli tercihler oluşturabilir.

Pek çok araştırma STEMI hastalarının tedavisinde GP IIb/IIIa inhibitör tedavisinin ve spesifik olarak tirofiban'ın değerini göstermektedir. Ancak, uygulamada bu ajanların uygulamaya dair yönleri bakımından açıklık olmama durumu devam etmektedir. Bunlar bu ajanları kimin alması gerektiği, bu ajanlara ne zaman başlanması gerektiği, tedavi süresi ve ideal konkomitant ajanları içermektedir. Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp

Derneği ve ESC tarafından ortaya konulan kurallar GP IIb/IIIa inhibitörlerin kullanımını sınıf IIa indikasyon olarak adlandırmaktadır (65,243,244).Mevcut kanıtlarla birlikte bu tavsiyeleri dikkate alarak, primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarının büyük çoğunluğunun GP IIb/IIIa inhibitör tedavisi olması makul görülmektedir.

Tirofibanın dozu zamanla değişiklik göstermiştir. Hastanın teşhisine ve PKG zamanlamasına bağlı olarak farklı doz rejimlerinin gerekebileceği tespit edilmiştir. 30 dakika süreyle dakikada 0.4 mg/kg yükleme infüzyonu ve daha sonra dakikada 0.10 mg/kg idame infüzyonu kullanılan bir rejimin PKG'dan en az 4 saat önce verilmesi halinde non-ST-elevasyon akut koroner sendrom hastalarının tedavisinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (206,207,293). PKG'dan önce tirofiban almak yerine PKG'dan hemen önce (219,294) tirofiban verilen hasta popülasyonlarında yapılan araştırmalarda 3 dakika süreyle verilen 10mg/kg bolus ve akabinde dakikada 0.15mg/kg infüzyon yapılan bir doz rejimi kullanılmıştır. Daha önceki doz rejimi ile elde edilen fayda dikkate alındığında, bu dozun PKG'nın başlatılmasından hemen önce verilse dahi yeterli platelet inhibisyonu başaracağı düşünülebilir. Ancak bu gibi araştırmaların sonuçları tirofiban için olumlu değildi, Absiksimab ile karşılaştırıldığında klinik hadiselerde artış ortaya konulmuştu (294). Takip araştırmaları bu araştırmalarda görülen PKG sonrası daha yüksek miyokardiyal infarktüs (MI) insidansının tedavinin başlangıcını takip eden 15-60 dakika içindeki suboptimal platelet inhibisyonunun sonucu olmasının muhtemel olduğunu önermiştir (295). Bu araştırmalar ayrıca bu suboptimal platelet inhibisyonunun daha yüksek bolus tirofiban (25 mg/kg) dozu içeren bir rejimle üstesinden gelinebileceğini de göstermiştir, ayrıca tirofiban yüksek doz bolusunun koroner müdahale (285) için gerekli olan platelet inhibisyonu (296) seviyesiyle sonuçlandığını ortaya koymuştur.

Benzer bir şekilde, yüksek dozlu bir bolus tirofiban rejimi potansiyel olarak plateletler üzerinde absiksimab'la kıyaslandığında tesirli bir etkiye sahip olabilir. Standard absiksimab dozu veya iki tirofiban dozundan biri (10 mg/kg bolus veya yüksek doz bolus rejimi) verilen 112 STEMI hastasında platelet inhibisyonu karşılaştırıldığında %80'i aşan ortalama girişim öncesi platelet inhibisyon yalnızca yüksek doz tirofiban rejiminde görülmüştür (297). PKG geçiren 66 STEMI hastasını içeren ayrı bir araştırma karşılaştırılabilir sonuçlar ortaya koymuştur (298). Yüksek doz bolus tirofiban rejimi derhal (30 dakika) PKG den 60 dakika ve 120 dakika sonra ölçüldüğünde absiksimab'a göre belirgin şekilde daha yüksek platelet inhibisyonu meydana getirmiştir. Platelet fonksiyonu üzerindeki absiksimab'a benzer etkisi düşünüldüğünde, yüksek doz bolus rejimi kullanılarak verilen tirofiban gerçekten de primer PKG geçiren STEMI hastalarında absiksimab'ın faydalı, maliyet etkin bir alternatifi olarak

düşünülebilir (297). ADMIRAL çalışmasında absiksimab'ın eken verilmesinin etkilerine benzer bir şekilde On-TIME 2 klinik sonuçlara ilişkin olarak plasebo ile kıyaslandığında tirofiban yüksek doz bolus rejiminin faydalı olduğunu gösterdi.

Küçük araştırmalar yüksek doz bolus rejiminde verildiği zaman tirofiban ile absiksimab arasında platelet reaktivitesinin inhibe edilmesine dair benzerlikler göstermiştir (297,298). STEMI hastalarında yapılan müteakip çalışmaların sonuçları yüksek doz bolus tirofiban rejiminin klinik sonuç bakımından absiksimab ile karşılaştırılabileceğini göstermiştir. STEMI hastalarında tirofiban'ın faydası birkaç çalışmada araştırılmıştır. Bu araştırmalar hem 10 mg/kg bolus hem de yüksek doz bolus rejimlerinin değerlendirmelerini içermiştir.

GP IIb/IIIa inhibitör tedavisinin uygun olmayabileceği az sayıda hastanın arasında kanama riskleri çok yüksek olanlar ile semptomun başlamasından sonra 6 saat geçtikten sonra sağlık birimine getirilenler bulunmaktadır. Ancak, BRAVE 3 veya CADILLAC araştırmalarından alınan veriler semptomun başlangıcından itibaren GP IIb/IIIa inhibitör verilmesine kadar çok zaman geçen hastaların bu ajanlardan fayda görmeyebileceğini önermektedir (232,245). BRAVE 3 araştırmacıları kateterizasyon laboratuvarında başlanan absiksimab'ın klopidoğrel 600 mg ile önceden yüklenmiş hastalarda sonucu iyileştirmede kararına varmıştır. Bu sonuçlar On-TIME 2 deneyi ile çelişmektedir, söz konusu deneyde yüksek doz klopidoğrel'e ek olarak verilen GP IIb/IIIa inhibisyonu ile önemli fayda görülmüştür. Bu farkın başlıca nedeni BRAVE 3 ve CADILLAC araştırmalarında semptomun başlangıcından araştırma ilacına başlanması arasındaki ortalama sürenin 2 saat olması olabilir, bu süre On-TIME 2 deneyinde 76 dakikadır. Spekülatif olmasına rağmen bu durum semptomun başlangıcından prezentasyona kadar olan süre 6 saati aşarsa GP IIb/IIIa inhibitörleri ile fayda kaybı olduğu anlamına gelebilir. Bu durum semptomların başlamasından itibaren 4-5 saat geçtikten sonra kurtarılabilecek pek az miyokardiyum olduğu bilgisiyle büyük oranda tutarlıdır. Böylece, mikrosirkülasyon restorasyonu bu geç aşamada daha az önemli olabilir.

Çalışmamızda; bir glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü olan tirofibanın primer PKG uygulanan STEMI lı hastalarda PKG öncesinde kullanımının PKG sırasında ve PKG sonrasında kullanılması veya kullanılmamasına göre PKG sonrasında daha iyi anjiyografik ölçümler ve daha yüksek ST segment rezolüsyonu oranlarıyla ilişkili olduğunu gösterdik. Ayrıca tirofibanın primer PKG öncesinde kullanımının hastane içi ani kardiyak ölümü azalttığını ancak tirofiban kullanımının hastane içi mortalite üzerine etkisi olmadığını gözlemledik.

Miyokardiyal reperfüzyonun değerlendirilmesinde anjiyografik parametrelerden ikisi TIMI akım sınıflaması ve düzeltilmiş TIMI frame sayımıdır. ADMIRAL araştırmasında (231) absiksimab grubunda plasebo grubuna kıyasla PKG öncesi TIMI (Miyokardiyal Enfarksiyonda Tromboliz) 3 akım oranı belirgin şekilde daha yüksek olmuştur (%16.8'e karşın %5.4; $p = 0.01$). Danzi ve meslektaşları (299) yüksek doz bolus rejimi kullanılarak tirofiban alan hastalarda yalnızca prosedürün tamamlandığı esnadaki TIMI 3 akım oranlarının absiksimab oranlarına benzer olarak bulunmuştur. Fu ve arkadaşlarının akut STEMI lı 150 hasta ile yaptıkları, tirofibanın STEMI hastalarında etkilerini araştıran randomize bir çalışmada (300); primer PKG öncesinde tirofiban kullanımının, infarkt ile ilişkili arterlerdeki PKG sonrasında daha yüksek TIMI 3 akım oranları ve daha düşük TIMI frame sayımlarıyla ilişkili bulunmuştur. Yine Shen ve arkadaşlarının akut STEMI lı 172 hasta ile yaptıkları, tirofibanın STEMI hastalarında optimal kullanım zamanı ve yararlarını araştıran randomize bir çalışmada (301) PKG sonrasında infarkt ile ilişkili arterlerde erken tirofiban kullanılan alt grupta geç tirofiban kullanılan veya plasebo kullanılan hasta gruplarına göre TIMI 3 akım oranının daha yüksek olduğu (75.4, 70.2, 53.4%, $P=0.03$), düzeltilmiş TIMI frame sayımının ise daha düşük olduğu (20.4 ± 5.0 , 23.1 ± 5.3 , 32.2 ± 6.7 , $P<0.001$) tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise; PKG öncesinde tirofiban verilen alt gruptaki hastaların %99,4 ünde primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterde TIMI 3 akım izlenirken, PKG sırasında tirofiban verilen alt gruptaki hastaların %94 ünde TIMI 3 akım izlendi. Tirofiban kullanılmayan alt grupta TIMI 3 akım hastaların %56,5 inde gözlenirken primer PKG sonrasında koroner yoğun bakım ünitesinde tirofiban infüzyonu başlanan alt gruptaki hastaların ise %47 sinde primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterde TIMI 3 akım izlendi. PKG öncesinde tirofiban başlanan alt grupta primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterde TIMI 3 akım oranı diğer alt gruptaki TIMI 3 akım oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Yine bizim çalışmamızda PKG öncesinde tirofiban verilen alt gruptaki düzeltilmiş TIMI frame sayımı ortalaması $21 \pm 5,1$ iken PKG sırasında tirofiban verilen alt grupta $29,3 \pm 17,9$, tirofiban kullanılmayan alt grupta $39,6 \pm 23,7$, primer PKG sonrasında koroner yoğun bakım ünitesinde tirofiban infüzyonu başlanan alt grupta ise $52,7 \pm 29,2$ idi. PKG öncesinde tirofiban verilen alt gruptaki hastaların primer PKG in hemen sonrasında infarkt ile ilişkili arterlerindeki düzeltilmiş TIMI frame sayımı ortalaması diğer alt gruptaki hastaların TIMI frame sayımı ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$).

Miyokardiyal perfüzyonun önemli bir ölçüsü de ST segment rezolüsyonudur. ST segment rezolüsyonun düzeyi enfarktüs büyüklüğünü gösterir. Büyük enfarktüs görülen

hastalarda ST segment rezolusyon hiç yoktur veya eksiktir. Ayrıca, ST segment rezolusyonun prognostik kapasitesinin gücü bir dizi araştırmada gösterilmiştir ve sol ventriküler fonksiyonda iyileşme ile erken ve geç klinik sorunlarda azalmanın bağımsız bir prediktörüdür (302-305). De Luca ve meslektaşları (306) tarafından yapılan ve PKG geçiren 1662 STEMI hastasından kişisel veriler içeren 11 çalışmanın meta analizinde PKG öncesinde GP IIb/IIIa inhibitör kullanımı kateterizasyon laboratuvarında verilen GP IIb/IIIa inhibitör ile karşılaştırılmıştır. GP IIb/IIIa inhibitörlerin PKG öncesi verilmesi belirgin şekilde daha yüksek ST segment rezolusyonu ile ilintiliydi (%60.3'e karşı %54.1; $p = 0.02$). MULTISTRATEGY çalışmasında tirofiban'ı absiksimab ile, çıplak metal stenti (BMS) ilaç kaplı stentle (DES) [sirolimus stent şeklinde] ve iki tedavi arasındaki etkileşimi (GP IIb/IIIa inhibitör ve stent) karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, tirofiban'ın PKG den sonra 90 dakikada ST segment rezolusyonun primer bitiş noktası bakımından absiksimab'a göre aşağıda olmadığı gözlenmiştir. ST-segment rezolüsyonu (STR) $\geq$ %50 oranı tirofiban grubunda %85.3 ve absiksimab grubunda %83.6 olarak meydana gelmiştir (RR 1.02; %95 CI 0.958, 1.086; non-inferiyorite için $p < 0.001$). Ambülansta veya sağlık merkezinde teşhis konulan 984 STEMI hastasını içeren plasebo kontrollü, çok merkezli, uluslararası, randomize bir çalışma olan On-TIME 2 çalışması (237-239) ST segment deviasyon rezolusyon ile ölçülen ikili antiplatelet tedaviye ek olarak yüksek doz bolus rejimde tirofiban'ın hastane öncesinde verilmesinin yararlarını tespit eden ilk araştırmadır. Bu araştırmada PKG'dan 1 saat sonra kümülatif rezidüel ST segment deviasyonu (primer bitiş noktası) tirofiban grubu için 3.6-4.6 mm iken plasebo grubunda 4.8-6.3 mm idi ($p = 0.003$). Ek olarak, 3 mm'den fazla rezidüel ST-segment deviasyonu olan hastaların yüzdesi tirofiban grubunda plasebo grubuna göre belirgin şekilde daha düşük olarak bulunmuştur. (%36.6'ya karşı %44.3; $p = 0.026$). Bizim çalışmamızda; tirofiban alt gruplarındaki hastaların, primer PKG sonrası 90 . dakikada çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyografilerindeki (EKG) ST segment elevasyonunun en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment rezolüsyon (STR) yüzdeleri karşılaştırıldı. PKG öncesinde tirofiban verilen alt gruptaki hastaların % 78,1 inde STR $>$ %75 iken, PKG sırasında tirofiban verilen alt gruptaki hastaların %55,1 inde, primer PKG sonrasında koroner yoğun bakım ünitesinde tirofiban infüzyonu başlanan alt gruptaki hastaların %38,8 inde, tirofiban kullanılmayan alt gruptaki hastaların ise % 30,4 ünde STR $>$ %75 idi. En yüksek STR $>$ %75 oranı PKG öncesinde tirofiban verilen alt grupta iken en düşük STR $>$ %75 oranı tirofiban kullanılmayan alt gruptaki hasta popülasyonunda izlendi ve STR $>$ %75 oranları tüm tirofiban alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p < 0,001$).

10 mg/kg bolus rejimi kullanılarak, primer PKG geçiren hastalarda tirofiban'ın erken

verilmesini konu eden çalışmaların sonuçları tirofiban'ın infarktla ilişkili arter kan akımını ve miyokardiyal perfüzyonu eski haline döndürme kapasitesi aracılığıyla potansiyel bir fayda göstermiştir ancak klinik sonuçlarda herhangi bir iyileşme görülmemiştir (301,307-311). Bizim çalışmamızda klinik sonlanım noktaları hastane içi ani kardiyak ölüm ve hastane içi mortalite olarak tanımlandı. PKG öncesinde tirofiban verilen alt grupta hastane içi ani kardiyak ölüm oranı %3,2 iken tirofiban kullanılmayan alt grupta % 5,2, PKG sırasında ve PKG sonrasında koroner yoğun bakım ünitesinde tirofiban infüzyonu başlanan alt gruptaki hastalarda ise % 8 idi. En düşük hastane içi ani kardiyak ölüm oranı PKG öncesinde tirofiban verilen alt gruptaki hasta popülasyonunda izlendi ve hastane içi ani kardiyak ölüm oranları açısından tirofiban alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0,014). PKG öncesinde tirofiban verilen alt grupta hastane içi mortalite oranı %1 iken tirofiban kullanılmayan alt grupta % 2, PKG sırasında tirofiban başlanan alt grupta % 4 ve PKG sonrasında koroner yoğun bakım ünitesinde tirofiban infüzyonu başlanan alt gruptaki ise % 2,7 idi. En düşük hastane içi mortalite oranı PKG öncesinde tirofiban verilen alt gruptaki hasta popülasyonunda izlendi ancak hastane içi mortalite oranları açısından tirofiban alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,137). Bizim çalışmamızda hastane içi mortalite açısından tirofiban kullanımının anlamlı bir etkisinin gösterilememesi çalışmamızda standart doz tirofiban kullanılmış olması ile ilişkili olabilir.

Platelet fonksiyonunu bastıran ajanların plaseboyla karşılaştırıldığında kanama riskinde artışla ilintili olacağı beklenecektir. İyi bilindiği gibi, PKG geçiren hastalarda kanama komplikasyonları artmış morbidite ve mortalite riskiyle (312) ilintilidir. PKG ile tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalarda GP IIb/IIIa inhibitörün erken başlatılmasının artmış kanamaya yol açabileceği öngörülmüş olmasına rağmen (222) bu fenomen ne On-TIME 1 ne de On-TIME 2 araştırmalarında bariz değildir. On-TIME 2 yüksek doz klopidoğrel'e ek olarak hastane öncesinde yüksek doz bolus tirofiban alan hastalarda dahi büyük kanamalarda fazlalık olmadığını göstermiştir (%4.0'a karşı %2.9; p = 0.363) (239). Absiksimab'la doğrudan karşılaştırıldığında majör ve minör kanama genelde PKG'dan hemen önce verilen yüksek doz bolus tirofiban ile sayısal olarak daha azdır, ancak bu fark istatistiksel olarak önemli değildir (240,242,299).

Bizim çalışmamızda da tirofiban kullanılan hasta popülasyonunda majör (%1,8 e karşı % 1,6) ve minör kanama (% 3,5 e karşı % 1,6) oranları tirofiban kullanılmayan hasta grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında hem majör hem de minör kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,95, p: 0,87).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastaların tirofiban alt gruplarına seçiminde randomizasyon yönteminin kullanılmaması ve hastaların uzun dönem klinik takiplerinin yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

SONUÇLAR

- Primer PKG öncesinde tirofiban kullanımı, PKG sonrası infarkt ile ilişkili arterde PKG sırasında tirofiban kullanımı veya tirofiban kullanılmamasına göre daha yüksek TIMI 3 akım oranı ve daha düşük DTFS ile ilişkili bulundu ($p<0,001$).
- Primer PKG öncesinde tirofiban kullanımı ile, PKG sırasında veya sonrasında tirofiban kullanımı veya tirofiban kullanılmamasına göre daha yüksek $STR \geq \% 75$ oranlarının izlendiği tespit edildi ($p<0,001$).
- Primer PKG öncesinde tirofiban kullanımının hastane içi ani kardiyak ölümün azalmasında olumlu etkisinin olduğu ($p:0,014$), ancak tirofiban kullanımının hastane içi mortalite üzerine etkisinin olmadığı izlendi ($p:0,137$).
- Tirofiban kullanımının majör (% 1,8 e karşın % 1,6, $p:0,95$) ve minör (%3,5 e karşın %1,6, $p:0,87$) kanamayı artırıcı etkisi olmadığı gözlemlendi.
- Hastane içi ani kardiyak ölümün öngörülmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde, PKG öncesi tirofiban kullanımı hastane içi ani kardiyak ölümü azaltırken ($p=0,007$), PKG sonrası tirofiban kullanımı hastane içi ani kardiyak ölümü arttırdığı gözlemlendi ($p=0,02$). Kardiyojenik şokun ise hastane içi ani kardiyak ölümü yaklaşık altı kat artırdığı izlendi ($p<0,0001$).
- Hastane içi mortalitenin öngörülmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde İleri yaş, artmış hastane içi mortalite ile ilişkili bulundu ($p=0,001$). Hastaların hastaneye başvuru sırasında kardiyojenik şok tablosunda olmasının ise hastane içi mortaliteyi yaklaşık dört kat artırdığı izlendi ($p=0,002$).

KAYNAKLAR

1. R. Ross and J.A. Glomset, The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 295 (1976);369–377.
2. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan matb. Ltd. Şti. İstanbul. 2000,
3. Kruth HS: Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:483.
4. Williams KJ, Tabas I: Lipoprotein retention—and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1536.
5. Heinecke JW: Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:12A.
6. Griending KK: Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. *Heart* 2004; 90:491
7. Griending KK: ATVB in focus: Redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:272.
8. Lyle AN, Griending KK: Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21:269.
9. Cybulsky MI, Won D, Haidari M: Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol* 2004; 20(Suppl B):24B.)
10. Ley K: The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003; 9:263.
11. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al: Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 2007; 117:185
12. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354:610.
13. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868.
14. Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al: Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest* 2006; 116:49.
15. Libby P, Aikawa M, Jain MK: Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 285:
16. Yoshida T, Owens GK: Molecular determinants of vascular smooth muscle cell diversity. *Circ Res* 2005; 96:280.

17. Majesky MW: Vascular smooth muscle diversity: Insights from developmental biology. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:208.
18. Shimizu K, Mitchell RN: Stem cell origins of intimal cells in graft arterial disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:230
19. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, et al: Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:437.
20. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, et al: Scavenger receptors: Friend or foe in atherosclerosis?. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:525.
21. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91:281.
22. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al: Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002; 8:1218.
23. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:A33.
24. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685.
25. Hansson GK, Libby P: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:508.
26. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al: Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 2002; 90:1064.
27. Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1370.
28. Littlewood TD, Bennett MR: Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:469.
29. Mulvihill ER, Jaeger J, Sengupta R, et al: Atherosclerotic plaque smooth muscle cells have a distinct phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1283.
30. Manabe I, Nagai R: Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:214.
31. Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR: Tumor Necrosis Factor- α Promotes Macrophage-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis by Direct and Autocrine Mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1553.
32. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, et al: Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nat Med* 2006; 12:1075.

33. Wight TN, Merrilees MJ: Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican. *Circ Res* 2004; 94:1158.
34. Dollery CM, Libby P: Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006; 69:625.
35. Pipp F, Heil M, Issbrucker K, et al: VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic: Evidence for a monocyte-mediated mechanism. *Circ Res* 2003; 92:378.
36. Moulton KS: Angiogenesis in atherosclerosis: Gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:548.
37. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al: Intraplaque Hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349:2316.
38. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al: Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:11201.
39. Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111:3481.
40. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, et al: Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1895.
41. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13.
42. Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002; 8:1257.
43. Aikawa M: Lipid lowering therapy in atherosclerosis. *Semin Vasc Med* 2004; 4:357.
44. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al: Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: Involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1309.
45. Libby P: Act local, act global: Inflammation and the multiplicity of “vulnerable” coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1600.
46. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al: Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347:5.
47. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135.

- 48-. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al: Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108:2543.
49. Alpert JS, et al. Definition of myocardial infarction—a global consensus document of The Joint ESC/ACC/AHA/WHF/WHO Task Force, 2007 (in press).
50. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, et al: Clinical end point definitions after percutaneous coronary intervention and their relationship to late mortality: An assessment by attributable risk. *Heart* 2006; 92:945.
51. Zahger D, Hod H, Gottlieb S, et al: Influence of the new definition of acute myocardial infarction on coronary care unit admission, discharge diagnosis, management and outcome in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A national survey. *Int J Cardiol* 2006; 106:164.
52. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, et al: Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51:2198.
53. Phibbs B, Marcus F, Mariott HJC, et al: Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: A meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol* 33:576, 1999.
54. Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, et al: Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: Detection of vulnerable patients by angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2194.
55. Wasserman EJ, Shipley NM: Atherothrombosis in acute coronary syndromes: Mechanisms, markers, and mediators of vulnerability. *Mt Sinai J Med* 2006; 73:431.
56. Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282:2035.
57. Rosenberg RD, Aird WC: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340:1555.
58. Fuster V, Corti R, Fayad ZA, et al: Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 1:1410, 2003.
59. Ertl G, Frantz S: Healing after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2005; 66:22.

60. Kher N, Marsh JD: Pathobiology of atherosclerosis—a brief review. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30:665.
61. Kloner RA: Can we trigger an acute coronary syndrome?. *Heart* 2006; 92:1009.
62. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al: Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361:847-858.
63. Gurm HS, Topol EJ: The ECG in acute coronary syndromes: New tricks from an old dog. *Heart* 2005; 91:851.
64. Bayes-de-Luna A, Wagner G, Birnbaum Y, et al: A new terminology for the left ventricular walls and location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2006; 114:1755.
65. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al: July 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;(in press).
66. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;(in press).
67. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). American College of Cardiology Web Site, 2006.
68. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897.
69. Kloner RA: Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48:285.
70. U.S. Department of Health and Human Services: Centers for Disease Control and Prevention. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A report of the Surgeon General—executive summary. Accessed 6/30/06.

71. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al: Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114:82.
72. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2343.
73. Singh JP, Muller JE: Triggers to acute coronary syndromes. In: Theroux P, ed. *Acute Coronary Syndromes: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Philadelphia: WB Saunders; 2003:108-118.
74. Davis TM, Fortun P, Mulder J, et al: Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of type 2 diabetic patients: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2004; 47:395.
75. Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, et al: Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77:1037.
76. Killip III T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457.
77. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al: Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477.
78. Ware JH, Antman EM: Equivalence trials. *N Engl J Med* 1997; 337:1159-1161.
79. White HD: Thrombolytic therapy and equivalence trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:494-496.
80. Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, Ghali M, Sequeira RF, McKendall GR, Breed J, Modi NB, Fox NL, Tracy RP, Love TW, Braunwald E: TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95:351-356.
81. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, Bluhmki E, Sarelin H, Wang-Clow F, Fox NL, Braunwald E: Safety assessment of single-bolus

administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999; 137:786-791.

82. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators : Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354:716-722.

83. Armstrong PW, Burton J, Pakola S, Molhoek PG, Betriu A, Tendera M, Bode C, Adgey AA, Bar F, Vahanian A, Van de Werf F: Collaborative Angiographic Patency Trial Of Recombinant Staphylokinase (CAPTORS II). *Am Heart J* 2003; 146:484-488.

84. Penttilä K, Koukkunen H, Halinen M, et al: Myoglobin, creatin kinase MB isoforms and creatin kinase MB mass in early diagnosis of myocardial infarction in patients with acute chest pain. *Clin Biochem* 35:647, 2002.

85. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ: Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:991-997.

86. Ndrepepa G, Kastrati A, Schwaiger M, Mehilli J, Markwardt C, Dibra A, Dirschinger J, Schomig A: Relationship between residual blood flow in the infarct-related artery and scintigraphic infarct size, myocardial salvage, and functional recovery in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2005; 46:1782-1788.

87. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1775-1780.

88. ASSENT-4 PCI Investigators : Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569-578.

89. Giannitsis E, Katus HA: Biomarkers of necrosis for risk assessment and management of ST-elevation myocardial infarction. In: Morrow DA, ed. *Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Disease Management*, Totowa, NJ: Humana Press; 2006:119-128.

90. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS: Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1.

91. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115:e356.

92. Antman EM: Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002; 346:2079.
93. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al: Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:2047.
94. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV et al: Troponin I is released in bloodstream of patients with myocardial infarction not in free form but as complex. *Clinic Chem* 43:1379, 1997.
95. Cheitlin MD, Khayam-Bashi H: Biomarkers of myocardial infarction: Finding the right cut-off point. *Cardiol Rev* 9:323, 2001.
96. Zimetbaum PJ, Josephson ME: Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:933.
97. Manes C, Pfeffer MA, Rutherford JD, et al: Value of the electrocardiogram in predicting left ventricular enlargement and dysfunction after myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 114:99.
98. Pope JH, Ruthazer R, Kontos MC, et al: The impact of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and bundle branch block on the triage and outcome of ED patients with a suspected acute coronary syndrome: A multicenter study. *Am J Emerg Med* 2004; 22:156.
99. Feldman LJ, Coste P, Furber A, et al: Incomplete resolution of ST-segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after stenting for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2684.
100. De Luca G, Ernst N, van't Hof AW, et al: Preprocedural Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute anterior myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Am Heart J* 2005; 150:827.
101. Cooksey JD, Dunn M, Massie E: *Clinical Vectorcardiography and Electrocardiography*. 2nd ed Chicago, Year Book Medical Publishers, 1977.
102. Moon JC, De Arenaza DP, Elkington AG, et al: The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:554.
103. Levine HD: Subendocardial infarction in retrospect: Pathologic, cardiographic and ancillary features. *Circulation* 72:790, 1985.
104. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al: ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: A report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). American College of Cardiology web site, 2006.

105.. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, et al: Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: Sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1273.

106. Geft IL, Shah PK, Rodriguez L, et al: ST elevations in leads V1 to V5 may be caused by right coronary artery occlusion and acute right ventricular infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53:991.

107. Acikel M, Yilmaz M, Bozkurt E, et al: ST segment elevation in leads V1 to V3 due to isolated right ventricular branch occlusion during primary right coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60:32.

108. Finn AV, Antman EM: Images in clinical medicine. Isolated right ventricular infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:1636.

109.Brattler A, Karliner JS, Higgins CB, et al: The initial chest X-ray in acute myocardial infarction:Prediction early and late mortality and survival.*Circulation* 61:1004,1980

110. Pohost GM, Hung L, Doyle M: Clinical use of cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108:647.

111. Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, et al: ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging). American College of Cardiology Web Site, 2006. Accessed 6/21/06.

112. Diercks DB, Kirk JD, Lindsell CJ, Pollack Jr. CV, Hoekstra JW, Gibler WB, Hollander JE: Door-to-ECG time in patients with chest pain presenting to the ED. *Am J Emerg Med* 2006; 24:1-7.

113. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, McNamara RL, Radford MJ, Magid DJ, Canto JG, Blaney M, Krumholz HM: Door-to-drug and door-to-balloon times: where can we improve? Time to reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Am Heart J* 2006; 151:1281-1287.

114. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-

segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66.

115.. Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, Moyer P, Ornato J, Peterson ED, Sadwin L, Smith SC: Recommendation to develop strategies to increase the number of ST-segment-elevation myocardial infarction patients with timely access to primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006; 113:2152-2163.

116. Meyer MC, Mooney RP, Sekera AK: A critical pathway for patients with acute chest pain and low risk for short-term adverse cardiac events: role of outpatient stress testing. *Ann Emerg Med* 2006; 47:435 e1-435 e3.

117. Chockalingam A, Gnanavelu G, Subramaniam T, Dorairajan S, Chockalingam V: Right ventricular myocardial infarction: presentation and acute outcomes. *Angiology* 2005; 56:371-376.

118. Ellis TC, Lev E, Yazbek NF, Kleiman NS: Therapeutic strategies for cardiogenic shock, 2006. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8:79-94.

119. Gibson CM: Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation* 2001; 104:2632-2634.

120. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A: Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108:1084-1088.

121. Hausenloy DJ, Yellon DM: Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006; 70:240-253.

122. Faxon DP: Early reperfusion strategies after acute ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of timing. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:22-28.

123. Jackson G: Primary angioplasty in acute myocardial infarction—the preferred option, but time is of the essence. *Int J Clin Pract* 2006; 60:379.

124. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM: Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109:1223-1225.

125. Fibrinolytic Therapy Trialists' 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.

126. Leong-Poi H, Coggins MP, Sklenar J, Jayaweera AR, Wang XQ, Kaul S: Role of collateral blood flow in the apparent disparity between the extent of abnormal wall thickening and perfusion defect size during acute myocardial infarction and demand ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:565-572.
127. Serra V, de Isla LP, Ferro MP, Rodrigo JL, Almeria C, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Rubira JC, Zamorano J, Macaya C: Identification of stunned myocardium with parametric imaging-based, quantitative myocardial contrast echocardiography after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96:167-172.
128. Couvreur N, Lucats L, Tissier R, Bize A, Berdeaux A, Ghalch B: Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:H1345-H1350.
129. Gerber BL, Wijns W, Vanoverschelde JL, Heyndrickx GR, De Bruyne B, Bartunek J, Melin JA: Myocardial perfusion and oxygen consumption in reperfused noninfarcted dysfunctional myocardium after unstable angina: direct evidence for myocardial stunning in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1939-1946.
130. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, Geraci E, Lotto A, Maggioni AP, Mauri F, Rovelli F, Santoro L, Tavazzi L, Tognoni G: Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998; 98:2659-2665.
131. TIMI Study Group : The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932-936.
132. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, et al: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76:142-154.
133. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99:2720-2732.
134. Gibson CM: Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion?. *Circulation* 2003; 108:504-507.

135. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E: Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation* 1999; 99:1945-1950.
136. Gibson CM, Murphy S, Menown IB, Sequeira RF, Greene R, Van de Werf F, Schweiger MJ, Ghali M, Frey MJ, Ryan KA, Marble SJ, Giugliano RP, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E: Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. TIMI Study Group. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1403-1412.
137. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA, Marble SJ, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM: Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2002; 144:649-656.
138. Schroder R: Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110:e506-e510.
139. Krucoff MW, Johanson P, Baeza R, Crater SW, Dellborg M: Clinical utility of serial and continuous ST-segment recovery assessment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: assessing the dynamics of epicardial and myocardial reperfusion. *Circulation* 2004; 110:e533-e539.
140. Baine KR, Senaratne MP: Is the outcomes of early ST-segment resolution after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction always favorable?. *J Electrocardiol* 2005; 38:354-360.
141. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, VerSteeg DS, Muncy DB, Moore S, Gupta N, Downey WE: Relation between electrocardiographic ST-segment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95:343-348.
142. Gibson CM, Karha J, Giugliano RP, Roe MT, Murphy SA, Harrington RA, Green CL, Schweiger MJ, Miklin JS, Baran KW, Palmeri S, Braunwald E, Krucoff MW: Association of the timing of ST-segment resolution with TIMI myocardial perfusion grade in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147:847-852.
143. Terkelsen CJ, Norgaard BL, Lassen JF, Poulsen SH, Gerdes JC, Sloth E, Gotzsche LB, Romer FK, Thuesen L, Nielsen TT, Andersen HR: Potential significance of spontaneous and interventional ST-changes in patients transferred for primary percutaneous coronary intervention: observations from the ST-MONitoring in Acute Myocardial Infarction study (The MONAMI study). *Eur Heart J* 2006; 27:267-275.

144. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-775.
145. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E: 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; 102:2031-2037.
146. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, McCabe CH, Barron HV, Braunwald E: Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 2001; 286:1356-1359.
147. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP, van Boven AJ, Vromans RP, Uijen GJ, Verheugt FW: Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002; 106:659-665.
148. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, Forman SA: Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1943-1951.
149. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM: Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286:442-449.
150. 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.
151. Ware JH, Antman EM: Equivalence trials. *N Engl J Med* 1997; 337:1159-1161.
152. White HD: Thrombolytic therapy and equivalence trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:494-496.
153. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AA, Schweiger MJ, Sequeira RF, Grollier G, Giugliano RP, Frey M, Mueller HS, Steingart RM, Weaver WD, Van de Werf F, Braunwald E: TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation* 1998; 98:2805-2814.
154. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de Werf F, Aylward PE, Topol EJ, et al: Stroke after thrombolysis. Mortality and

functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995; 92:2811-2818.

155. Kleiman NS, Terrin M, Mueller H, Chaitman B, Roberts R, Knatterud GL, Solomon R, McMahon RP, Braunwald E: Mechanisms of early death despite thrombolytic therapy: experience from the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1129-1135.

156. Voisine P, Mathieu P, Doyle D, Perron J, Baillot R, Raymond G, Metras J, Dagenais F: Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:319-323.

157. 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.

158. Kereiakes DJ, Antman EM: Clinical guidelines and practice: in search of the truth. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1129-1135.

158. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295:2511-2515.

159. Kent DM, Schmid CH, Lau J, Selker HP: Is primary angioplasty for some as good as primary angioplasty for all?. *J Gen Intern Med* 2002; 17:887-894.

160. Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, Welch R, Tintinalli AT, Ross MA, Zalenski RJ: Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA* 2003; 290:1891-1898.

161. The GUSTO Angiographic Investigators : The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-1622.

162. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P: Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104.

163. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS: A comparison of

coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:733-742.

164. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G: Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108:1809-1814.

165. Pinto SD, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al: Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006; 114:2019-2025.

166. 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.

167. Scirica BM, Sabatine MS, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Wiviott SD, Giugliano RP, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E: The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: the ECG CLARITY-TIMI 28 Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:37-42.

168. Morrow DA: Heparin and low-molecular-weight heparin. In: Manson JE, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM, ed. *Clinical Trials in Heart Disease; a Companion to Braunwald's Heart Disease*, 2nd ed.. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:45-65.

169. Menon V, Berkowitz SD, Antman EM, Fuchs RM, Hochman JS: New heparin dosing recommendations for patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2001; 110:641-650.

170. Keeling D, Davidson S, Watson H: The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133:259-269.

171. Antman EM: The search for replacements for unfractionated heparin. *Circulation* 2001; 103:2310-2314.

172. Bittl JA, White HD, Antman EM: Direct thrombin inhibitors. In: Manson JE, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM, ed. *Clinical Trials in Heart Disease; a Companion to Braunwald's Heart Disease*, 2nd ed.. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:83-96

173. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K: Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue

plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104:648-652.

174. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, Gosset F, Louer V, Bigonzi F: Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23:1282-1290.

175. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidebuchel H, Braunwald E, Van de Werf F: Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105:1642-1649.

176. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, Zhu J, Liu L: Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293:427-435.

177. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen A-, 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.

178. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van de Werf F: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital 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.

179. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, Lopez-Sendon JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E: Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477-1488.

180. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA: 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.

181. Beygui F, Collet JP, Nagaswami C, Weisel JW, Montalescot G: Images in cardiovascular medicine. Architecture of intracoronary thrombi in ST-elevation acute myocardial infarction: time makes the difference. *Circulation* 2006; 113:e21-e23.
182. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Binbrek A, Van De Werf F, Alexander JH, Granger CB, Gurbel PA: Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent (ASSENT-2) platelet substudy. *Am Heart J* 2003; 145:636-642.
183. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
184. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
185. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. *JAMA* 2005;294:1224-32.
186. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005;366:1607-21.
187. Eisenberg MJ, Jamal S: Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in the setting of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1-6.
188. Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM, George BS, Kereiakes D, Aguirre FV, Weisman H, Schaible T, Topol EJ: Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:381-389.
189. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW, Topol EJ: Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute

myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 1997; 95:846-854.

190. Ronner E, van Kesteren HA, Zijnen P, Altmann E, Molhoek PG, van der Wieken LR, Cuffie-Jackson CA, Neuhaus KL, Simoons ML: Safety and efficacy of eptifibatide vs placebo in patients receiving thrombolytic therapy with streptokinase for acute myocardial infarction; a phase II dose escalation, randomized, double-blind study. *Eur Heart J* 2000; 21:1530-1536.

191. The PARADIGM Investigators : Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:2003-2010.

192. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department—SPEED—Group : Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2788-2794.

193. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA, Gibson CM, Zeymer U, Van de Werf F, Baran KW, Hobbach HP, Woodlief LH, Hannan KL, Greenberg S, Miller J, Kitt MM, Strony J, McCabe CH, Braunwald E, Califf RM: Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1251-1260.

194. Ohman EM, Van de Werf F, Antman EM, Califf RM, de Lemos JA, Gibson CM, Oliverio RL, Harrelson L, McCabe C, DiBattiste P, Braunwald E: Tenecteplase and tirofiban in ST-segment elevation acute myocardial infarction: results of a randomized trial. *Am Heart J* 2005; 150:79-88.

195. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van De Werf F, Braunwald E: Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101:239-243.

196. Topol EJ: 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.

197. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention

of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000;**355**:337–345.

198. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;**108**:399–406.

199. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;**359**:189–198.

200. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;**23**:1441–1448.

201. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;**100**:2045–2048.

202. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, Tcheng JE, Lincoff AM, Hasselblad V, Topol EJ. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;**98**:2829–2835.

203. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;**104**:2767–2771.

204. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1915–1924.

205. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet

Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; **339**:436–443.

206. PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **338**:1498–1505.

207. PRISM PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **338**:1488–1497.

208. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tcheng JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; **92**:651–655

209. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; **336**:1689–1696.

210. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; **352**:87–92.

211. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:149–156.

212. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ III, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**:2059–2065.

213. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; **349**:1429–1435.

214. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in

patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; **295**:1531–1538.

215. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; **344**:1888–1894.

216. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann FJ, Ardissino D, Bassand JP, Borzi L, Yeung AC, Haris KA, Demopoulos LA, Topol EJ. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; **360**:355–360.

217. IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT- II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; **349**:1422–1428.

218. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; **356**:2037–2044.

219. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; **96**:1445–1453.

220. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**:14–19.

221. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; **344**:1879–1887.

222. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream

initiation vs. deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA* 2007;**297**:591–602.

223. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;**292**:2096–2104.

224. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P, Scholte op Reimer WJ, Mercado N, Wijns W. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005;**26**:1169–1179.

225. Li YF, Spencer FA, Becker RC. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002; **143**:725–732.

226. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized doubleblind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The antithrombotic combination using tirofiban and enoxaparin. *Am Heart J* 2002;**144**:470–477.

227. Zeymer U, Gitt A, Junger C, Koeth O, Zahn R, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice. *Am J Cardiol* 2006;**98**:19–22.

228. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, Palmisano J, Ramsey KE, Bilheimer DW, Lewis EF, Pfeffer M, Califf RM, Braunwald E. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J* 2004; **25**:1688–1694.

229. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol* 2000;**12**(Suppl. E):E14–E18.

230. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward P, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra JW, Mehran R, Ohman EM,

for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;**355**:2203–2216.

231. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long-term follow-up: platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 Jun 21; 344 (25): 1895-903

232. 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 Mar 28; 346(13): 957-66

233 . Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003 Dec 3; 42 (11): 1879-85

234. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004 Apr 13; 109 (14): 1704-6

235. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005 Apr 13; 293 (14): 1759-65

236. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007 Feb; 28 (4): 443-9

237. van 't Hof AW, Hamm C, Rasoul S, et al. Ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) 2 trial: rationale and study design. *EuroInterv* 2007; 3: 371-80

238. Hamm C, van 't Hof AW, ten Berg J, et al. Results of the On-TIME 2 trial: prehospital tirofiban in STEMI [abstract no.413-5]. *American College of Cardiology 57th Annual Scientific Sessions*; 2008 Mar 29-Apr 1; Chicago (IL)

239. van 't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME) 2: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Aug 16; 372 (9638): 537-46

240. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005 May 4; 293 (17): 2109-17

241. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C, et al. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa inhibitor infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 10; 50 (2): 138-45
242. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008 Apr 16; 299
243. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003 Jan; 24 (1): 28-66
244. Van de Werf F. Optimal management of ST-elevation myocardial infarction patients on both sides of the Atlantic. *European Society of Cardiology Congress*; 2008 Aug 30-Sep 3; Munich
245. Mehilli J, Kastrati A, Huber K, et al. Pretreatment With a High Loading Dose of Clopidogrel and Value of Abciximab During Primary Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. Results of the Randomized Bavarian reperfusion alternatives evaluation-3 (BRAVE-3) trial [abstract no. 2404-7]. *American College of Cardiology 57th Annual Scientific Sessions*; 2008 Mar 29-Apr 1; Chicago (IL)
246. Moliterno D. A randomized, multicenter, double-blind, abciximab-controlled study to evaluate the efficacy of tirofiban versus abciximab among subjects undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stent placement receiving bivalirudin or heparin [abstract]. *Transcatheter Coronary Therapeutics Symposium*; 2005 Oct 17-21; Washington, DC
247. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:673.
248. Grines C, Patel A, Zijlstra F, et al: Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Six-month follow-up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145:47.
249. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al: Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343:385.

250. Widimský P, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Bednár F, Suryapranata H: Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*. 2000 May;21(10):823-31.
251. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Branny M, St'ásek J, Formánek P; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003 Jan;24(1):94-104.
252. Moon JC, Kalra PR, Coats AJ. DANAMI-2: is primary angioplasty superior to thrombolysis in acute MI when the patient has to be transferred to an invasive centre? *Int J Cardiol*. 2002 Oct;85(2-3):199-201.
253. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*. 1993 Nov 25;329(22):1615-22. Erratum in: *N Engl J Med* 1994 Feb 17;330(7):516.
254. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW: Fibrinolytic therapy: Is it a treatment of the past?. *Circulation* 2003; 107:2538.
255. Prasad A, Gersh BJ: Management of microvascular dysfunction and reperfusion injury. *Heart* 2005; 91:1530
256. Gibson CM, Schomig A: Coronary and myocardial angiography: Angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation* 2004; 109:3096.
257. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, et al: Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:305.
258. Zeymer U, Schroder R, Machnig T, et al: Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty accelerates early myocardial reperfusion compared to thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146:686.
259. Murakami T, Mizuno S, Takahashi Y, et al: Intracoronary aspiration thrombectomy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 82:839, 1998.

260. Llevadot J, Giugliano RP, McCabe CH, et al: Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trials). *Am J Cardiol* 2000; 85:1409.
261. Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, Moyer P, Ornato J, Peterson ED, Sadwin L, Smith SC: Recommendation to develop strategies to increase the number of ST-segment-elevation myocardial infarction patients with timely access to primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006; 113:2152-2163.
262. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al: Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:967
263. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, et al: Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42:151.
264. Moreno R, Lopez-Sendon J, Garcia E, et al: Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:598.
265. Lane GE, Holmes DR: The modern strategy for cardiogenic shock. In: Cannon CP, ed. *Management of Acute Coronary Syndromes*, Totowa, NJ: Humana Press; 2003:603-652.
266. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al: One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285:190.
267. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al: Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003; 24:828.
268. Cox DA, Stone GW, Grines CL, et al: Outcomes of optimal or "stent-like" balloon angioplasty in acutemyocardial infarction: The CADILLAC trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:971.
269. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al: Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001; 88:297.
270. Mehta RH, Harjai KJ, Cox DA, et al: Comparison of coronary stenting versus conventional balloon angioplasty on five-year mortality in patients with acute myocardial

infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96:901.

271. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–2768.

272. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, Kashani A, You JJ, Tu JV, Ko DT. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–430.

273. Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, et al: Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001; 88:831.

274. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al: Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:947.

275. 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.

276. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007 Nov 27; 116 (22): 2634-53

277. Simes RJ, Topol EJ, Holmes Jr DR, et al., for the GUSTO-II Investigators. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995 Apr 1; 91 (7): 1923-8

278. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 Jul 1; 78: 1-8

279. Zeymer U, Schroder R, Machnig T, et al. Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty accelerates early myocardial reperfusion compared to thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003 Oct; 146: 686-91

280. European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979 Oct 11;301 (15): 797-802

281. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997 Jun 5; 336 (23): 1621-8
282. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993 Mar 11; 328 (10): 673-9
283. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje J, et al. Comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1993 Mar 11; 328 (10): 680-4
284. Colman RW, Clowes AW, George JN, et al. Overview of hemostasis. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, et al., editors. *Hemostasis and thrombosis*. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 3-16
285. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001 May 29; 103: 2572-8
286. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et al. Value of platelet reactivity in predicting response to treatment and clinical outcome in patients undergoing primary coronary intervention: insights into the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol* 2006 Dec 5; 48 (11): 2178-85
287. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008 Feb 7; 358: 557-67
288. Phillips DR, Charo IF, Prise LV, et al. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1988 Apr; 71: 831-43
289. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, et al. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994 Oct; 90 (4): 1757-64
290. Scarborough RM, Kleiman NS, Phillips DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: what are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation* 1999 Jul 27; 100: 437-44
291. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, et al. MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993 Oct; 88 (4 Pt 1): 1512-7

292. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, et al. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998 May 5; 97 (17): 1680-8
293. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol* 2006 Feb 7; 47: 522-8
294. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001 Jun 21; 344 (25):1888-94
295. Kabbani SS, Aggarwal A, Terrien EF, et al. Suboptimal early inhibition of platelets by treatment with tirofiban and implications for coronary interventions. *AmJ Cardiol* 2002 Mar 1; 89 (5): 647-50
296. Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, et al. Enhanced early inhibition of platelet aggregation with an increased bolus of tirofiban. *Am J Cardiol* 2002 Dec 15; 90 (12): 1421-3
297. Ernst NMSKJ, Suryapranata H, Miedema K, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004 Sep 15; 44: 1187-93
298. van Werkum JW, Gerritsen WBM, Kelder JC, et al. Inhibition of platelet function by abciximab or high-dose tirofiban in patients with STEMI undergoing primary PCI: a randomised trial. *Neth Heart J* 2007 Nov; 15 (11): 375-81
299. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, et al. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol* 2004 Jul 1; 94 (1): 35-9.
300. Fu XH, Hao QQ, Jia XW, Fan WZ, Gu XS, Wu WL, Hao GZ, Li SQ, Jiang YF, Geng W.:Effect of tirofiban plus clopidogrel and aspirin on primary percutaneous coronary intervention via transradial approach in patients with acute myocardial infarction: *Chin Med J (Engl)*. 2008 Mar 20;121(6):522-7.
301. Shen J, Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, Hu J, Yang ZK, Zheng AF, Zhang X, Shen WF.: Clinical benefits of adjunctive tirofiban therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: *Coron Artery Dis*. 2008 Jun;19(4):271-7.

302. van 't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, et al. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial infarction Study Group. *Lancet* 1997 Aug 30; 350 (9078): 615-9
303. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2002 Jan 22; 105 (3): 282-5
304. De Luca G, Maas AC, van 't Hof AW, et al. Impact of STsegment depression resolution on mortality after successful mechanical reperfusion in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005 Jan 15; 95 (2): 234-6
305. Anderson RD, White HD, Ohman EM, et al. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a GUSTO-III trial. Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries. *Am Heart J* 2002 Jul; 144 (1):81-8
306. De Luca G, Gibson M, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patients' data meta-analysis. *Heart* 2008; 94: 1548-58
307. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Ling FS, et al. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003 Oct 15; 92: 977-80
308. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Tirofiban given in the emergency room before primary angioplasty. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003 Mar 25; 107 (11): 1497-501
309. van 't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004 May; 25 (10): 837-46
310. De Luca G, Smit JJ, Ernst N, et al. Impact of adjunctive tirofiban administration on myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2005 May; 93 (5): 820-3
311. Emre A, Ucer E, Yesilcimen K, et al. Impact of early tirofiban administration on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction undergoing infarctrelated artery stenting. *Cardiology* 2006; 106 (4): 264-9

312. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005 Nov 1; 96 (9):1200-6
313. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 256–65.