

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZE ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARDA TERCİH EDİLEN TEDAVİ
STRATEJİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR MAHMUT ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ.DR. MUSA ŞAHİN

VAN-2013

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

TABLolar LİSTESİ.....	4
KISALTMALAR.....	6
ÖNSÖZ.....	8
ÖZGEÇMİŞ.....	9
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	10
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1.Ateroskleroz	13
2.1.1.Tanım.....	13
2.1.2.Epidemiyoloji.....	13
2.1.3.Patogenez.....	14
2.2.Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	17
2.3.Akut Miyokard İnfarktüsü.....	35
2.3.1.Epidemiyoloji.....	35
2.3.2.Tanım.....	35
2.3.3.Sınıflandırma.....	37
2.3.4.Etyoloji.....	38
2.3.5.Fizyopatoloji.....	38
2.4.STEMI'nün Doğal Seyri	39
2.5.İlk Tıbbi Temas ve Acil Bakım Süreci	40
2.5.1.Ön Tanı ve Erken Risk Sınıflandırması.....	40
2.5.2.Ağrının, Nefes Darlığının ve Anksiyetenin Giderilmesi	43
2.6.Hastane Öncesinde ve Hastanedeki Erken Evrede Tedavi Yaklaşımı.....	43
2.6.1.Koroner Reperfüzyon.....	43
2.6.2.Perkütan Koroner Girişimler.....	45
2.6.3.Fibrinolitik Tedavi.....	50
2.6.4.Fibrinolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri.....	53
2.6.5.Yardımcı Antitrombosit ve Antikuagülan Tedaviler.....	57
2.6.6.Mikrovasküler Tıkanmanın ve Reperfüzyon Hasarının Önlenmesi.....	65
2.6.7.Beta Blokerler.....	67
2.6.8.Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri.....	67

2.6.9.Lipid Profiline Yönelik Tedavi.....	68
2.6.10.Koroner Bypass Cerrahisi.....	68
2.6.11.Pompa Yetersizliği ve Şok.....	69
2.6.12.Mekanik Komplikasyonlar: Kalp Ruptürü ve Mitral Yetersizliği.....	70
2.6.13.Akut Fazda Aritmiler ve İletim Bozuklukları.....	71
2.7.STEMI Ardından Uzun Dönemli Tedavi.....	73
2.8.Bakımın Lojistiği.....	75
2.8.1.Hastane Öncesi Bakım.....	75
2.8.2.Koroner Yoğun Bakım Birimi.....	78
2.8.3.Taburcu Edilme Sonrası Dönem.....	79
3.MATERYAL VE METOD.....	80
4.İSTATİSTİK.....	82
5.BULGULAR.....	83
6.TARTIŞMA.....	93
7.ÖZET.....	102
8.ABSTRACT.....	104
9.KAYNAKLAR.....	107

Tablo 1: Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması (NCEP ATP III).....	20
Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	31
Tablo 3: AMİ Terminolojisi	36
Tablo 4: Kanıt Düzeyleri	42
Tablo 5: Tavsiye Sınıfları	42
Tablo 6: ESC 2008 Kılavuzuna Göre Reperfüzyon Tedavisi.....	44
Tablo 7: Güncellenmiş 2004 ACC/AHA Kılavuzlarında PKG önerilen Spesifik Hasta Grupları	47
Tablo 8: ESC 2008 Kılavuzuna Göre STEMI’de Birincil PKG.....	48
Tablo 9: ESC 2008 Kılavuzuna Göre Birincil PKG ile Eşzamanlı Antitrombosit, Antitrombin Tedaviler.....	48
Tablo 10: 2007 ACC/AHA Kılavuzuna Göre Kolaylaştırılmış PKG	49
Tablo 11: Fibrinolitik Tedavi ve Eşzamanlı Antitrombosit Tedavi	56
Tablo 12 : Başarılı Reperfüzyon Kriterleri.....	56
Tablo 13: Fibrinolitik İlaç Dozları.....	56
Tablo 14: Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları	57
Tablo 15: Enoksaparin Tedavi Dozu.....	63
Tablo 16: Fibrinolitik ile Eşzamanlı Antitrombin Tedavi Önerileri.....	65
Tablo 17: No-reflow Önlenmesine ve Tedavisine Yönelik Tavsiyeler.....	66
Tablo 18: STEMI Ardından Uzun Dönemli Tedavi	74
Tablo 19: Hastaların Demografik Özellikleri	83
Tablo 20: Çalışma Grubunun Laboratuvar Özellikleri.....	84
Tablo 21: Çalışma Grubunun Fizik Muayene Özellikleri.....	85
Tablo 22: Çalışma Grubunun STEMI Lokalizasyonları.....	85
Tablo 23: Çalışma Grubu Hastalarına Dış Merkezlerde Uygulanan Tedavi.....	86
Tablo 24: Çalışma Grubu Hastalarına Bizim Merkezimizde Uygulanan Tedavi	87
Tablo 25: Trombolitik Tedavi Uygulananlarda Kapı-İğne Zamanları.....	87
Tablo 26: Primer PKG Uygulanan Hastalarda Kapı-Balon Süreleri.....	88
Tablo 27: Hastaların Kapı-Balon Sürelerinin ESC ve ACC/AHA Kılavuzlarına Uygunluğu.....	88
Tablo 28: Acil Serviste Kullanılan İlaçlar ve Oranları	89
Tablo 29: Çalışma grubunun KAG sonuçları.....	90

Tablo 30: Trombolitik Tedavi Uygulananlarda KAG Sonuçlarımız.....	91
Tablo 31: Primer PKG’a Alınanlarda KAG Sonuçlarımız.....	92
Tablo 32: Komplikasyon Yaşayan Hasta Oranı ve Hastane İçi Ölüm Oranları	92

KISALTMALAR

- KKH:** Koroner kalp hastalığı
DM: Diabetes mellitus
STEMI: ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü
NSTEMI: ST segment elevasyonu olmayan akut miyokard infarktüsü
Mİ: Miyokard infarktüsü
USAP: Unstabil angina pectoris
AMİ: Akut miyokard infarktüsü
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
AKS: Akut koroner sendrom
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
BMI: Vücut kitle indeksi
KABG: Koroner arter bypass greft
KAG: Koroner anjiyografi
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
AHA: American Heart Association
ESC: European Society of Cardiology
ACC: American College Cardiology
KVH: Kardiyovasküler hastalıklar
İ.V. : İntravenöz
İTT: İlk tıbbi temas
EKG: Elektrokardiyogram
LV: Sol ventrikül
PKG: Perkütan koroner girişim
PCI: Perkütan koroner müdahale
SK: Streptokinaz
t-PA: Alteplaz
TNK: Tenekteplaz
TIMI: Miyokard infarktüsünde tromboliz
MBG: Miyokardiyal boyanma gradı
İABP: İntraaortik balon pompası
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

ARB :Anjiyotensin reseptör blokeri

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

KY: Kalp yetersizliği

ÖNSÖZ

Zor olan asistanlık eğitim süresi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen hocalarımızdan tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Musa Şahin'e, ayrıca yetişmemizde büyük emeği olan Anabilim dalı başkanımız Yrd.Doç.Dr. Hasan Ali Gümrükçüoğlu'na, Yrd.Doç.Dr.Hakkı Şimşek'e, Doç.Dr. Mustafa Tuncer'e, Doç.Dr. Yılmaz Güneş'e, Doç.Dr. Ünal Güntekin'e, asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin fedakar hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca, her türlü sorunumda yanımda olan, sabrına ve anlayışına hayran olduğum en iyi arkadaşım ve çok sevgili eşim İlknur Özdemir'e gönülden teşekkür ederim. Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük katkıları olan, sevgili annem, babam ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlığa hazırlık sürecimde, hayatıma kattığı hareket, heyecan ve mutluluk nedeniyle, canım oğlum Amed Hebun'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

13 MART 1987 yılında Siirt'in Kurtalan ilçesi Bağlıca köyü'nde doğdu. İlköğrenimini Siirt'in Kurtalan ilçesi Atatürk İlkokulunda, orta öğrenimini Siirt'in Kurtalan ilçesi İmam hatip lisesinde, Lise öğrenimini ise Siirt 14 Eylül Şeref Lisesi'nde tamamladı. 2002 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve 2008 yılında Tıp fakültesinden mezun oldu. 2008 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Kardiyoloji ihtisasına başladı ve halen devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kalp hastalığı (KKH), günümüzde tüm dünyanın en önemli sağlık ve ekonomik problemlerinden biridir. Aterosklerotik kalp hastalığı stabil koroner KKH ile akut koroner sendromlar (AKS) olarak tanımlanan çok farklı klinik spektrumlarla karşımıza çıkabilir. AKS; unstabil angina pectoris (USAP), ST segment elevasyonu olmayan akut miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsünü (STEMI) içeren bir klinik spektrumdur. USAP/NSTEMI ve STEMI arasında her AKS tipi için özgül tedavi stratejilerini belirleyen temel fizyopatolojik farklılıklar vardır. Subtotal trombosit tıkaçı USAP'ın başlıca özelliği olan istirahat iskemisine neden olmaktadır. Genelde trombosit tıkaçı distal mikro dolaşıma emboli atarak küçük miyokard nekroz alanları oluşturur ve biyolojik belirteçlerin salınmasına neden olur ve böylece NSTEMI oluşur. STEMI ise infarktüsle ilişkili koroner arterin, fibrin ağı ve hapsolmuş eritrositler ile total oklüzyonu sonucu meydana gelir. STEMI ile ilişkili trombüs büyük bir infarkt alanına neden olur ve hızlı damar perfüzyonu hedefleyen alternatif terapötik stratejiler gerektirir.

Dolayısıyla STEMI tedavisinin en önemli aşaması hızlı damar reperfüzyonudur ve pek çok çalışmada reperfüzyon ne kadar erken sağlanırsa o kadar çok canlı miyokard dokusunun kurtarıldığı gösterilmiştir. Akut ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların acil şartlarda ilk müdahaleleri yapılmalı ve reperfüzyon tedavi stratejisinin hemen belirlenmesi gerekmektedir.

Son 10 yıl içinde teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak STEMI'ye bağlı ölümler %30 oranında azalmıştır. Hastanın göğüs ağrısının başlamasından itibaren hızlı bir şekilde en yakın sağlık kuruluşuna nakli ve tedaviye en kısa sürede başlanması STEMI'ye bağlı ölümleri büyük oranda azaltmaktadır. İnfarkt nedeni olan arterin tamamı ile açılması farmakolojik olarak fibrinolitik tedavi veya primer perkutan koroner girişim (PKG) sağlanır. Semptomların başlamasından itibaren

okluzyonun açılması reperfüzyon stratejisi ne olursa olsun kısa ve uzun dönem belirteçlerini olumlu etkiler. En önemli yapılması gereken tanı konulur konmaz hemen kapı-iğne zamanı <30 dk olacak şekilde fibrinolitik tedaviye başlanması veya kapı-balon zamanı 90 dk olacak şekilde primer PKG uygulanmasıdır.

Reperfüzyonun sağlanmasında kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en sık fibrinolitik tedavi uygulanır. STEMI hastalarında semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde uygulanan fibrinolitik tedavinin yararlı olduğu ve ne kadar erken uygulanırsa mortalitedeki azalmanın o kadar belirgin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Endojen fibrinolitik sistem ile aynı şekilde trombüsü spontan olarak parçalayarak 90. dakikada %20 oranında açıklık sağlanabilir.

STEMI tedavisinde fibrinolitik tedavi ile mortalitenin ve sol ventrikül (LV) fonksiyonlarının düzeldiği randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat hastaların fibrinolitik tedavi sonrası %50-70 kadarında TIMI-III (Miyokard enfarktüsünde tromboliz) akım sağlanıp bunların 2/3'ünde 90.dk'da başarı sağlanabilmektedir. Fibrinolitik tedavi başarısızlığı kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle kalp yetersizliği (KY), rekürren iskemi ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF, sol ventrikül atım hacmi) ile birliktelik gösterir.

Son yıllarda diğer klinik branşlarda olduğu gibi kardiyolojide de ulusal ve uluslararası bilim konseylerince hazırlanan kılavuzlar günlük klinik uygulamalarda hekimlere yol göstermektedir. Fakat bu kılavuzlardaki tavsiyelerin uygulanmasında ülkelerin sağlık politikaları ve sistemleri, finansal sorunlar ve eğitilmiş mevcut eleman durumu önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla kılavuzların ülke gerçeklerine göre yorumlanması büyük önem arz etmektedir. STEMI tedavisinde hem Avrupa

Kardiyoloji Derneği'nin hem de Amerikan Kalp Cemiyeti'nin hazırladığı ve belirli zaman aralıklarıyla güncellediği kılavuzlar bulunmaktadır. Her iki kılavuzda da STEMI'de hem farmakolojik hem de perkütan reperfüzyon tedavisi için bazı kriterler belirlenmiştir. Dolayısıyla bu hastalar için geçen dakikaların büyük önemi vardır ve kılavuzlar STEMI'de reperfüzyon tedavisi seçiminde iki önemli zaman dilimi belirlemiştir. Kapı-iğne zamanı ve kapı-balon zamanı. Kapı-iğne zamanı ile hastanın sağlık kuruluşuna başvurusundan farmakolojik (trombolitik) tedavi başlama süresine kadar olan zamanı, kapı-balon zamanı ile de sağlık kuruluşuna başvurudan itibaren koroner anjiyografi laboratuvarında perkütan koroner girişim ile reperfüzyonun sağlanacağı zamana kadar geçen süre ifade edilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimize STEMI ile başvuran hastaların hastaneye başvuru zamanı ile müdahale arasındaki süreyi tespit etmek, başvuru anındaki klinik durumunu değerlendirmek, seçilen tedavi metodlarını irdelemek, tedavi metodu seçilmesinde etkili olan parametreleri değerlendirmek ve tedavi stratejilerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1. Tanım

Ateroskleroz, orta ve büyük çaptaki arterlerin temel olarak intima tabakasında yerleşen, fokal, kronik, enflamatuvar, fibroproliferatif kesintisiz bir süreçtir (1). Bu süreci açıklamaya yönelik birçok hipotez öne sürülmüşse de en çok kabul gören 1976 yılında Ross ve Glomset tarafından yayınlanan travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerlik ışığında ‘hasara tepki’ hipotezidir (2). Burada lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

21. yüzyılın başında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelişmiş ülkelerde ölümlerin yaklaşık yarısından ve gelişmekte olan ülkelere ise % 25’inden sorumludur (4, 5). 2020 yılına gelindiğinde KVH’ların 25 milyon ölüm olayına yol açacağı ve KKH’nin bir numaralı ölüm ve sakatlık nedeni olarak enfeksiyöz hastalıkları geçeceği tahmin edilmektedir. Birleşik devletlerde KKH birinci sıradaki ölüm nedeni olmakla beraber yılda yaklaşık 500 bin kişi bu nedenle ölmektedir.

Ülkemizde TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre, erişkin bireylerin % 3,8 (2,8 milyon)’inde KKH vardır. Her yıl bu gruba 140 bin yeni hasta eklenmektedir. Ülkemizde yılda 310 bin yeni koroner olay, 170 bin koroner kaynaklı ölüm gerçekleşmektedir. KKH’ye bağlı ölümler, tüm nedenlere bağlı ölümlerin % 42,6’sını oluşturmakla ülkemizde ilk sırada yer almaktadır (6).

2.1.3. Patogenez

1. Endotel İşlev Bozukluğu

Ateroskleroz patogenezinde endotel işlev bozukluğu, dislipidemi, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürü, sigara içme gibi birçok faktör birbiri içine girmektedir. Ancak aterogenez patogenezindeki temel basamağı işlev bozukluğu oluşturmaktadır. Klinik olarak endotel işlev bozukluğu, endotel bağımlı relaksasyonun bozulması şeklinde tanımlanmıştır (7). KKH ve kardiyovasküler risk faktörü olan bireylerin asetilkolin cevaplarının azalmış veya kaybolmuş olması bu kanıyı desteklemektedir (8). Endotel işlev bozukluğu kendini başlıca şu şekillerde gösterir.

- a) Endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur (9).
- b) Nitrik oksid yapım ve salgılanması azalır (10). Sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır (11). Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir (12).
- c) Endotel hücrelerinde, yıkımın azalması (13) nedeniyle, asimetrik dimetil arjinin düzeyi artar (14) ve bu da nitrik oksid sentezini inhibe eder.
- d) Yüksek kolesterol düzeyi endotelden serbest O₂ radikallerinin salınmasına neden olur ki bunlar da nitrik okside bağlanarak aktivitesini bozarlar (15).
- e) Hücre yüzeyinde VCAM1, ICAM-I ve PECAM-I gibi adezyon moleküllerinin düzeyi artar ve endotel disfonksiyonu olan bölgelerde lökositlerin tutulması kolaylaşır (16, 17).

PGI₂ üretiminin azalması, endotel hücrelerine bağlı protein C etkinleşmesinde düşüş, tromboplastin üretiminin ve PAI-1 salgılanmasının artması sonucunda trombüs oluşumuna eğilimli bir durum oluşur. KKH bakımından aile anemnezi pozitif kişiler (18), tip II diyabetes mellitus (DM)'lu hastaların birinci derece akrabalarında (19), insüline bağımlı diyabetes mellitusu olan hastalarda da (20) endotel disfonksiyonu saptanmıştır. Bunların dışında sigara içenlerde (toksik), yaşlı kişilerde, menopozdaki kadınlarda, hipertansiyonlu kişilerde (mekanik), hiperhomosisteinemi (genetik) olanlarda endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (21). Endotel disfonksiyonu yukarıdaki klinik durumlarda,

enflamasyon varlığında ya da yüksek düzeydeki okside düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) varlığında oluşur (22). Fonksiyonu bozulmuş endotel hücresi, koruyucu fenotipini yitirir ve proenflamatuvar, vazokonstriktif ve büyümeyi uyarıcı maddeler üretmeye başlar.

2. Hücre Dışı Lipit Birikimi

Aterogenetik bir diyetle başlamayla özellikle kolesterol, doymuş yağ ve küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmektedir (23). Birikim transendotelyal permabilitenin arttığı damar dallanma bölgelerinde daha fazladır. Bu bölgede mikrodamarlar eksik olduğunda lipoprotein partiküllerinin eliminasyonu sınırlıdır. Bu şekilde intimada lipoprotein partikülleri birikir (24). İntimadaki matriks proteoglikanları lipoprotein partiküllerine bağlanarak buradaki kalış sürelerinin uzamasına, dolayısı ile oksidasyon ve diğer kimyasal modifikasyonlara uğrama olasılıklarını artırır (25-27).

3. LDL Oksidasyonu

İntimada extraselüler matrikste proteoglikana bağlı olarak bulunan LDL, makrofaj, düz kas hücresi ve endotel tarafından okside edilir. İlk aşamada LDL yapısındaki apo B-100 değişmez. Bu lipoprotein partiküllerine ‘minimally modified’ (çok az değiştirilmiş) LDL (mmLDL) adı verilir. Bunlarda klasik LDL reseptörleri tarafından tutuldukları için köpük hücre oluşumuna katılmazlar ancak, MCP-1 yapımını uyararak bölgeye monosit göçünü sağlarlar. Mm LDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisi ile tekrar okside edilir (28). Malondialdehit, apo B-100 proteinin lizin halkasını değiştirerek lipoprotein molekülünü, makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlerce daha kolay tanıyabilecek yönde şekillendirir (29, 30). Oksidasyonu tamamlamış, bir başka deyişle okside LDL’de apo B-100 değişmiştir. Bu lipoprotein de monosit ve lenfositler için kemotaktik maddelerin yapımını uyarır.

4. Lökositlerin Bir Araya Toplanması

LDL oksidasyonu lizofosfatidil kolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülü olarak rol oynayabilir (31). Bu durum immünglobülin üst ailesinden (vasküler adezyon molekülü 1) VCAM-1 ekspresyonuna yol açar. VCAM-1, monosit ve T lenfositler için reseptördür (32). Üzerlerinde VCAM-1'e karşı reseptör olarak VLA-4 taşırlar. VLA-4 damar yüzeyindeki belli matriks proteinlerine ve VCAM-1'e bağlanır. VCAM-1 ile olan etkileşim sonucu monosit ve T lenfosit lipid birikimi ve modifikasyon bölgelerinde, endotel yüzeyine yapışmaya başlar.

5. Hücre İçi Lipit Birikimi

Klasik LDL reseptörleri esasen kolesterol düzeyi ile belirlendiğinden köpük hücre oluşumuna katılmaz. Klasik LDL reseptörü yerine, çöpçü reseptörler olarak bilinen çeşitli moleküllerin köpük hücre oluşumunda karakteristik aşırı lipid tutulumuna aracılık ettiği anlaşılmıştır (33). Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosit edip parçalarlar ve kolesterol esterleri biçiminde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi, çöpçü reseptör sayısında bir azalmaya neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri (foam cells) oluşur. Makrofaj köpük hücreleri TNF-alfa ve metalloproteinazlar gibi enflamatuvar sitokinler ve prokoagulan faktörler salgırlar (34).

6. Lipit Çekirdeğin Oluşumu

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Extrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır: Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da, köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksidlerinde etkisi olmakla birlikte asıl mekanizma apoptozdur (35). Apoptozda MCSF-1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanında TNF –alfa'nın rolü vardır.

Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

7. Fibröz Kapsül Oluşumu

Aterom olgunlaştıkça yüzeyinde fibröz kapsül oluşmaya başlar. Düz kas hücrelerinin medyadan göçü ve proliferasyonu, PDGF, FGF gibi faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Bu faktörler aterogeneizde rol alan hemen her hücre tarafından üretilir (36). Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini üretmesini de uyarır. TNF-B'da güçlü bir bağ dokusu uyarıcısı olmasına karşın, bugüne dek bulunan en güçlü düz kas hücre proliferasyon inhibitörüdür. TNF-B etkilenmiş makrofaj ve trombositlerden salınır. Uyarıcı ve baskılayıcı bu maddeler arasındaki etkileşim, fibröz kapsül oluşumunu etkilemektedir.

Bu gün artık fibröz kapsülün dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kolajen yapımı sürerken, diğer yandan proteaz tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım yıkım arasındaki denge birçok sitokin tarafından kontrol edilmektedir (37).

2.2. Aterosklerotik Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler, hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri, aterosklerotik olaylarla, risk faktörü bazında ilişkilendirmişlerdir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı "Framingham Kalp Çalışmaları", hiperkolesterolemi, HT (hipertansiyon) ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan

benzer alışmalar ABD’de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar KVH için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (38).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)’nın 2001’de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (38).

KKH Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (38)

1. Lipid risk faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol) düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken KKH yks

KKH İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (38):

1. Yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55)
2. Ailede erken KKH öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (Kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolseterol (LDL >130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği riskini azaltır).

*DM varlığı KKH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Aşağıda ise Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı KKH Korunma ve Tedavi Kılavuzunda yer alan KKH risk faktörleri sıralanmıştır (39):

1. Yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KKH bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol >200 mg/dl, LDL-kolesterol >130 mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl)
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, KKH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

Lipid Risk Faktörleri

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserid ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 1'de özetlenmiştir (38).

Tablo 1: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III) (38)

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

1.Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL)

Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin KKH riskini azalttığını göstermiştir (40). Buna göre NCEP lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir (38). Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve bu prosesi devam ettirdiğini işaret etmektedir (41).

Ayrıca yüksek LDL genetik formlarına sahip insanlar erken aterosklerotik hastalık göstermektedir (42). Sözü edilen her iki örnek de diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına yüksek LDL seviyelerinin aterojenik olduğunu saptamaktadır. Yıllar boyunca LDL'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan

olduğu bulunmuştur; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir (43). Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (44). Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur (45, 46). LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir (40). Farklı populasyonlarda KKH riski serum total kolesterol seviyeleri ile pozitif ile ilişkilidir, total kolesterol seviyeleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (38, 47). Serum kolesterol seviyeleri ile KKH riski arasındaki ilişki doğrusaldır (47). Düşük total ve LDL kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, HT, diyabet) sık olsa bile KKH riski düşüktür (42). Sözü edilen son gözlem LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu öne sürmektedir.

TEKHARF çalışması, toplumumuzda total kolesterol düzeylerinin batılı toplumlarla karşılaştırıldığında genelde düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak yine de total kolesterol düzeyi 9 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Türk erkek ve kadını erişkin hayata iyi kolesterol değerleri ile başlamakta, ancak bu düşük kolesterol değerleri zaman içinde korunamamakta, ilerleyen yaşla total kolesterol değerleri her iki cinsiyette de hızla yükselmektedir. 20-29 yaş arası ortalama total kolesterol değeri Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da ortalama 180 mg/dl civarında seyrederken, ülkemizde erkekte 148 mg/dl, kadında 151 mg/dl bulunmuştur. 40-49 yaş grubuna ulaşıldığında her iki cinsiyette ortalama total kolesterol değerleri 188 mg/dl'ye yükselmektedir. İki dekad içinde total kolesterol değerini 39 mg/dl yükselten başka bir ülke bulunmamaktadır. Yaşla

görülen bu yükselmenin LDL yıkımında azalma, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlere bağlı olduğu sanılmaktadır.

Özellikle ülkemizde yaşla birlikte daha sedanter bir yaşam tarzına eğilim, kilo alma ve diyet alışkanlığının olumsuz yönde değişmesi, bu ani yükselmede etken olmuş olabilir (48). Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin KKH riskini azalttığını göstermiştir (49). Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) ortaya çıkışı kolesterol hipotezinin daha etkili test edilebilmesine olanak sağlamıştır (50, 51). 1993'den itibaren statinler ile yapılan üç sekonder koruma (52, 53, 54) ve iki primer koruma (55, 56) çalışması olmak üzere beş majör çalışma yayınlanmıştır. Tüm bu çalışmalar majör koroner olaylarda belirgin bir azalma göstermiştir. Üç tanesinde total mortalitede azalma tespit edilmiştir (52, 53, 55). Bu çalışmaların hiçbirinde nonkardiyak mortalitede artış oluşmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin KKH riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır (57, 58). LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır (38). Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL kolesterol seviyelerini düşürerek KKH riskini azaltır (59). Diyetle ait yardımcı faktörlerin kullanılması ile risk azaltılması konusunda artan bir ilgi mevcuttur. Bitki stanollerinin günlük 3 gram kullanımı diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini % 10-15 oranında azaltır (60). Diyet ile alınan lif oranının artırılması LDL seviyelerini % 3-5 oranında azaltır (61). Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve KKH global riskini farklı yollardan azaltabilir (62). Belirlenmiş KKH olan hastalarda NCEP, LDL kolesterol seviyelerini $\leq 100\text{mg/dl}$ olarak

hedeflemektedir (38). Kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu amaçla, NCEP ATP III, 20 yaş üzerindeki erişkinlerde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin her 5 yılda bir kontrol edilmesini önermektedir (38).

2.HDL Kolesterol Düşüklüğü:

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (63, 64). Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür (65). Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi KKH riskini % 2-3 artırmaktadır (66). KKH için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (38). Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır (67). Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar (68, 69, 70). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder (71).

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, KKH riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve KKH riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır (72). TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, erişkinlerimizde ortalama HDL kolesterol değerlerinin batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20 oranında daha düşük

olduğunu ortaya koymaktadır. Bunda kalıtsal faktörlerin yanısıra, sigara içimi, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, abdominal şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ile hiperinsülineminin rolü belirlenmiştir. HDL kolesterolde 12 mg/dl’lik azalma, toplumumuzda fatal ve fatal olmayan koroner olay riskini % 36 oranında yükseltmektedir (48). TEKHARF çalışması, total kolesterol /HDL kolesterol oranının, halkımızda KKH’nın en iyi lipid öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir (48). Sigara, obezite ve fiziksel inaktivite plazma HDL kolesterolünü azaltır, bu risk faktörlerinin giderilmesi ise bu etkileri tersine çevirir (73).

3. Trigliseridler

Trigliseridlerle KKH ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, HT, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (74). Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur (75). Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl’den yüksek) trigliserid düzeylerinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (38, 76, 77). Yüksek trigliseridlerin ilaç dışı tedavisi kilo kaybı, bu mekanizmanın neden olabildiği kişilerde alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. Trigliserid düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir (78).

4. Aterojenik Dislipidemi

LDL primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda KKH riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi KKH

patogenezine yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir (79). Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Aterojenik dislipidemisi olan hastalarda primer hedef LDL kolesterol seviyelerini primer ve sekonder koruma için belirlenmiş olan seviyelere indirmektir. Pek çok hastada LDL hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi gerekir. LDL hedeflerine ulaştıktan sonra da anormallikler devam ederse kilo kontrolü ve artmış fiziksel aktivite için yeni gayretler gerekli olabilir. Bu önlemler başarısız olursa ikinci bir lipid düşürücü ilaç diğer lipoproteinleri modifiye etmek için kullanılabilir. NCEP'in sekonder hedefleri olan HDL > 40 mg/dl ve trigliserid < 200 mg/dl seviyelerine ulaşabilmek için fibrik asit veya nikotinik asit kullanılabilir. Fibratların yüksek doz statinler ile kullanımı artmış myopati riski nedeni ile kaçınılması gerekli olan bir durumdur (40, 38).

5.Hipertansiyon

HT KKH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KKH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (80). HT, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü (AMİ) riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (81). HT insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, LV hipertrofisi ve obezite ile birliktedir ve izole olarak populasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (82). HT'si olan ve AMİ geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner bypass operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (83). TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, HT'nin erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik kan basıncında her 20

mmHg'lik yükselme, yeni koroner olayları yüzde 50 oranında, koroner ölüm olasılığını iki kattan fazla artırmaktadır. Sistolik HT'lilerde nabız basıncı, sistolik basıncın koroner olayları öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yapmaktadır. HT ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadınıımızda bulunduğu tahmin edilmektedir (48). HT'nin koroner olaylara neden oluştundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel katılığı (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, KKH'yi tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (84). Hafif orta HT'si olan 47.000 kadın ve erkek üzerinde antihipertansif ilaçlar ile yapılmış olan 17 randomize çalışmanın metaanalizinde inmenin % 38, KKH'nin % 16 oranında azaldığı gösterilmiştir (85). Bu çalışmaların pekçoğu beta blokörü olsun veya olmasın yüksek doz diüretiklerle yapılmıştır. Diüretikler ve beta blokörler primer korumada KKH morbidite ve mortalitesini azalttığı gösterilen ve üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç gruplarıdır (86). Kan basıncı kilo kaybı, egzersiz, tuz kısıtlaması ve alkol kullanımının azaltılması ile de düşürülebilir (87), ancak bu önlemlerin hipertansif hastalarda KKH'yi önlemedeki önemi randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmemiştir. Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini < 140/90 mmHg olarak belirlemiştir (87). Diyabet veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için ise < 130/80 mmHg uygun bir hedeftir (88, 87).

6.Sigara İçiciliği

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile KKH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (89). Sigara içiciliği riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (90). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (Mİ) ve kardiyak ölüm riski

içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur (91). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenabilir nedenidir (40). TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1,7 kat, herhangi bir nedenli ölüm oranını 2-2,5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda KKH mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (48). Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (92, 93). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (94). Bu risk solunum yolu kanserlerine ve diğer sigara- alakalı hastalıklara ek bir riskdir. Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin KKH'ye neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (95). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (95, 96). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması myokardiyal iskemi eşğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (97). Sigara kullanımının bırakılması KKH olaylarında düşüş ile birlikte. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner (98). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde KKH olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (99). Miyokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır (91,100).

7.Diabetes Mellitus

Diyabet KKH için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkek ve kadında riski sırası ile iki ile dört kat artırır (38, 101). Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (102). Tip 2 diyabeti olan bir hasta miyokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan KKH hastalarından çok daha kötüdür (103, 104). Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseridleri kapsamına almaktadır (105). Diyabet premenopozal kadınların KKH korunmasını ortadan kaldırır (101). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınların tekrarlayan miyokard infarktüsü riski iki kat daha fazladır (106). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınlarda daha fazla KKH riskinin gözlenmesi, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (107). TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda KKH'nin önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (48).

Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1,

bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (40). Diyabetin KKH riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur (105, 40). Üniversite Grup Diyabet Programı, tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler sonlanma noktalarını araştıran ilk büyük randomize klinik çalışmadır ve sulfonilüreler ile tedavi artmış kardiyovasküler mortalite ile birlikte (108). Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial) tip 1 diyabetiklerde yoğun insülin tedavisinin etkilerini araştırmıştır (109). Yoğun insülin tedavisi mikrovasküler sonlanma noktalarını azaltmıştır ancak bu çalışma KKH sonlanma noktalarının değerlendirilmesi için küçük bir çalışmadır (40). Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) tip 2 diyabetiklerde sulfonilüreler veya insülin ile yoğun glisemik kontrolünü konvansiyonel tedavi ile, komplikasyon riski açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmada yoğun tedavi grubunda açlık kan şekeri hedefi <108 mg/dl'dir. Konvansiyonel tedavi grubuna ilaç tedavisi hiperglisemik semptomlar oluştuğunda veya açlık kan şekeri >270 mg/dl olduğunda eklenmiştir. 10 yıllık takip sonrasında mikrovasküler sonlanma noktalarında önemli azalma gözlenirken makrovasküler sonlanma noktalarında azalma saptanmamıştır. Sulfonilüreler veya insülin ile yoğun tedavinin makrovasküler hastalık üzerinde olumsuz etkisi tespit edilmemiştir (110). Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü KKH riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100 mg/dl) belirlemiştir (38, 101). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin $\leq 1\%$ 'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (101). HbA1c'de sağlanan 1% oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda 30% azalma sağladığı gösterilmiştir (109). Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde HT önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre HT 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de

mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (111). Bu olgularda HT erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Özellikle proteinürisi olan diyabetlilerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir. HT'si olan diyabetiklerde ilk seçenek ilaç olarak ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılması uygundur (112, 113). Güçlü kontrendikasyonlar olmadığı müddetçe miyokard infarktüsü sonrası diyabetik hastalarda beta blokerler kesilmemelidirler, çünkü diyabetik miyokard infarktüslü hastalar beta blokerler ile tedavi edildiklerinde mortaliteleri azalmaktadır (114).

8. Obezite

Obezite AHA tarafından KKH için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (115). Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (116). Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır (117). TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m², erkeklerde 1.29 kg/m² artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (118). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, HT, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve LV hipertrofisi birliktelik gösterir (87). Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (119, 117). İnsüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülineminin HT, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (141). NCEP Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde

yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır (38). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (38)

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	>88cm
Trigliserid	≥ 150 mg/dL
HDL	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
Açlık plazma glikozu	≥ 110 mg/dL

- Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

TEKHARF çalışması, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendromun fevkalade yaygın olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 9,2 milyon yetişkinimizde metabolik sendrom bulunmaktadır. KKH'ye yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak % 71 oranında ek bir koroner risk katmaktadır (48). Vücut kitle indeksi (body mass index, BMİ) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. BMİ, kilo (kg) / boyun karesi (m²) olarak hesaplanır. BMİ = 25-29,9 ise fazla kilolu; BMİ ≥ 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (40, 120). BMİ vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. BMİ 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir (40, 119,120). Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü kümelenmektedir. HT, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması,

bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır (121). Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (122). Kilo kaybı insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseridleri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltir (48). Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Gerek çocukluk, gerekse erişkin yaşlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedeftir. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir.

9.Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite KKH için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (123). Hayvan çalışmalarında, gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile KKH arasında bir bağlantı saptanmıştır (40). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (124). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin KKH riskini azalttığı saptanmıştır (125). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (126), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (127), insüline duyarlılık artmakta (128), kan basıncı düşmekte (129, 130), endotele bağlı vazodilatasyon (131) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (132). Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir (38). Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir (133). Haftada en az 5 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve

benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardışır kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, KKH riskini azaltmakta yararlı olmaktadır (129, 134).

10. Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünölebilir (134). Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda KKH oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (136, 137). Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda KKH oranı düşüktür (136). Lyon Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır ve geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda % 65 risk redüksiyonu saptamıştır (138). Bu kazançların açıklaması olarak öne sürölen mekanizmalar antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombosit etkilerdir. Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin diyetin bu belirgin ve bağımsız yararı, aterojenik diyetin ayrı ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (40). Kalorisinin % 30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı < %7 ve günlük toplam kolesterol alımı < 200 mg şeklinde olmalıdır (38). Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağı olabilir (139).

11. Yaş ve Cinsiyet

KKH insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünölebilir (40). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen KKH'den ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşık hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dekatta artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (140).

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KKH için güçlü bir risk faktörüdür (141). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri ateroskerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi HT gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokard infarktüsü nadirdir (140). Erkeklerdeki KKH insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır (142). 35-55 yaşları arasında KKH'den ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, miyokard infarktüsü sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır (140). Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir (143). Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

12. Ailesel Predispozisyon

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, KKH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KKH hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (144). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta KKH öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KKH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3- 1,6 kat artırmaktadır (40, 141). Erken yaşta KKH'ye sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede KKH'ye yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (145, 146). Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir.

2.3.Akut Miyokard İnfarktüsü

2.3.1.Epidemiyoloji

AMİ, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, temelinde başlıca ateroskleroz bulunan yaygın bir hastalıktır. Koroner yoğun bakımların kurulması, farmakolojik ve perkütan girişimlerle revaskülarizasyon işlemlerinin geliştirilmesi sonucu, hastane içi mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak değişik farmakolojik ajanlarla yapılan kronik tedavi ile hastalığın prognozunda uzama sağlanmıştır (147). Tanı ve tedavideki son dört dekattaki gelişmelere rağmen AMİ halen gelişmiş ülkelerdeki en büyük ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemi artan ciddi sağlık problemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1 milyonun üzerinde hasta AMİ ile koroner yoğun bakım ünitelerine kabul edilmektedir (148). 2002 yılı verilerine göre Amerika da AMİ nedeniyle 221.000 hastanın öldüğü kaydedilmiştir (149). TEKHARF'in 2003–2004 yıllarında yaptığı tarama sonuçlarına göre yılda ülkemizde 310 bin koroner olay geliştiği söylenebilir. Bu verilerden yola çıkarak halkımızda yılda ortalama 90 bin ölümcül koroner olay geliştiği düşünülebilir. 2004 yılı için yeni koroner olay rakamının, 220 bini ölümcül olmamak üzere 320 bin olduğu tahmin edilmektedir. Sonuçta koroner hasta sayısı bu tahminlere göre yılda 140 bin civarında yükselmektedir.

2.3.2.Tanım

Miyokard infarktüsü, WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'nun yaptığı tanıma göre, 1-tipik göğüs ağrısı, 2-serumda artmış CK-MB konsantrasyonu ve 3-patolojik Q dalgalarını içeren tipik EKG (Elektrokardiyogram) bulguları, kriterlerinden en az ikisinin olması durumudur (150). CK-MB'nin miyokardiyal nekroz için sensitif olmaması, klinik uygulamada birçok hastada eksik ve gecikmiş tanıya neden olmuştur. Miyokardiyal hasar için çok spesifik olan Troponin T ve I belirteçlerinin önem kazanması, yeni gelişen görüntüleme teknikleri ile European Society of Cardiology (ESC) ve American College Cardiology (ACC), Mİ tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü artırmaya yönelik 2000

yılında yeni bir tanımlamaya gitmiştir. Bu tanımlama 2012 yılında tekrar gözden geçirilmiş olup aşağıda gösterilmiştir. Tablo 3'te ise AMİ terminolojisi şematize edilmiştir (147).

Miyokard enfarktüsünün en son yapılan evrensel tanımı;

Kardiyak biyobelirteç değerlerinde bir yükselme ve / veya düşme tespiti [tercihen troponin (cTn) ve enaz 99. persentile üst referans sınırın üstünde bir değer] ve aşağıdakilerden en az biri ile birlikte; (151)

-İskemik semptomlar

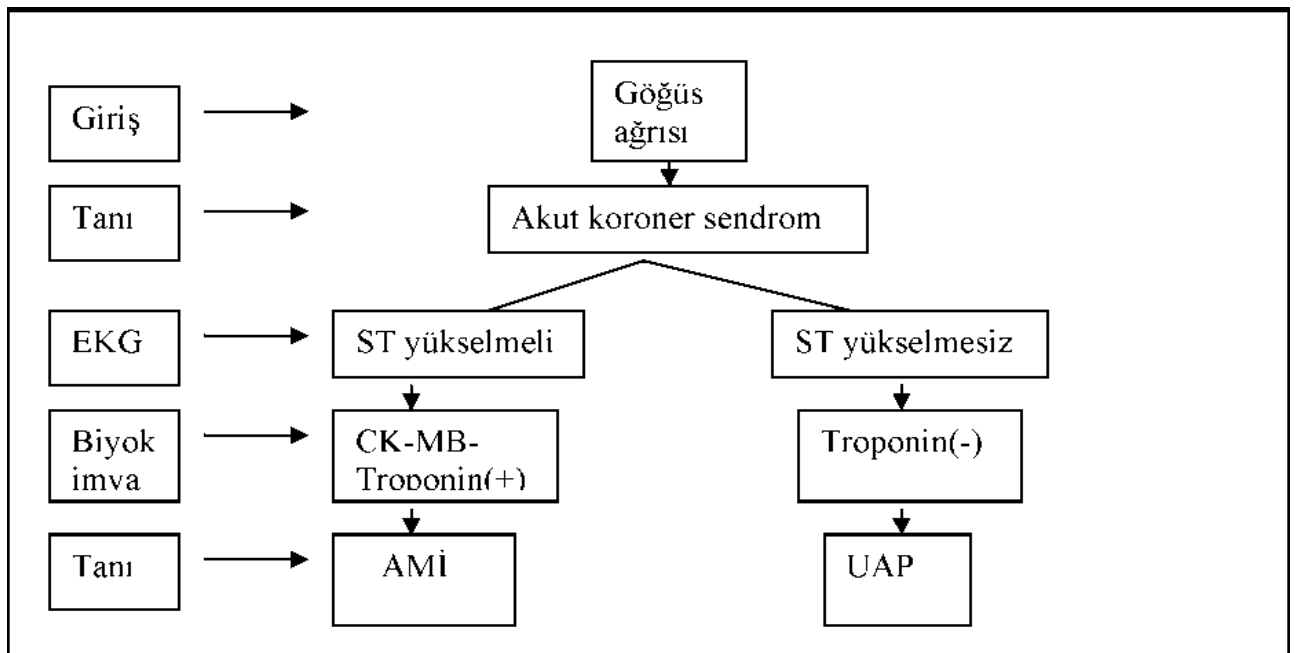
-Yeni veya yeni olduğu varsayılan anlamlı ST segment- T dalga (ST-T) değişiklikleri veya yeni gelişen komplet sol dal bloğu (LBBB)

-EKG' de patolojik Q dalgalarının oluşması

-Bölgesel duvar hareket bozukluğunun veya canlı miyokardın yeni kaybının kanıtının görüntülenmesi

- Anjiyografi veya otopsi ile intrakoronar trombüs saptanması.

Tablo 3: AMİ terminolojisi(147)



Standart STEMI ise aşağıdaki iki maddenin bulunması ile tanımlanır;

1. Miyokard iskemisi semptomları
2. EKG bulguları: İki veya daha fazla ardışık derivasyonda 0,1 mV ve/veya daha fazla ST yükselmesi veya yeni ya da yeni olduğu düşünülen sol dal bloğu. Gerçek posterior Mİ'de V1, V2'de ST çökmesi ile karşımıza çıkabilir. Gerçek posterior Mİ EKG'de çekilen V7, V8 derivasyonlarda ST yükselmesinin görülmesiyle veya hastabaşı yapılan transtorasik ekokardiyografi ile hızla doğrulanabilir.

2.3.3.Sınıflandırma

Geçmişte AMİ, Q dalgalı ve Q dalgasız olarak sınıflansa da bugün artık bu sınıflamanın yanlış olduğu ve EKG bulgularına göre ST segment yüksekliği gösteren ve göstermeyen şeklinde sınıflandırmanın doğru olduğu gösterilmiştir (152).

Miyokard İnfarktüsü Klinik Sınıflaması (153);

- Tip 1; Spontan Mİ- plak erozyonu, rüptürü, fissürü, disseksiyonu gibi primer koroner olaya bağlı Mİ.
- Tip 2; Miyokard oksijen sunu ve gereksinimindeki dengesizliğe bağlı meydana gelen Mİ. Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipo-hipertansiyon gibi.
- Tip 3; Ani beklenmeyen kardiyak ölüm (kardiyak enzimlerle teyit edilmemiş). Miyokard iskemisini düşündüren semptomlarla birlikte yeni ST elevasyonu, yeni LBBB veya KAG (Koroner anjiyografi) veya otopside taze trombüs saptanması.
- Tip 4a; PKG ile ilişkili Mİ
- Tip 4b; Stent trombozu ile ilişkili Mİ. Akut veya otopside teyit edilmiş
- Tip 5; KABG (Koroner arter bypass greft) ile ilişkili Mİ

2.3.4.Etiyoloji

Başlıca 8 farklı etiyolojiden bahsedilebilir. Bunlar;

- Ateroskleroz (% 98)
- Vaskülit sendromları
- Koroner emboli (infektif endokardit, suni kapak vb. sebeplerle)
- Konjenital koroner arter anomalileri
- Koroner arter travma veya anevrizması
- Ciddi koroner arter spazmı (primer veya nikotin, kokainle uyarılmış)
- Kan viskozite artışı (polisitemia vera ve esansiyel trombositemia)
- Miyokard oksijen talebinde aşırı artma (aort darlığı gibi)

2.3.5.Fizyopatoloji

Miyokard infarktüsü terimi, uzamış iskemiye bağlı kardiyak miyositlerin ölümü olarak tanımlanır (154). Mİ, koroner aterosklerozun doğal seyriyle oluşabilecek bir AKS'dir. Aterosklerozun gelişiminde ve yayılmasında birçok faktör etkilidir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde aterosklerotik plak gelişir. Başlangıçta koroner arterler plak etrafında kompensatuvar olarak yeniden şekillenme gerçekleştirir ve kesitlerde arter lümenleri normal olarak değerlendirilebilir. Hastalığın bu yavaş gelişiminden dolayı klinik olarak sessiz seyreder. Uzun dönemde darlık fonksiyonel olarak önemli hale gelir ve artık koroner arter hastalığı semptomatik olur (147). Aterosklerotik plağın fissürleşmesi ve parçalanması sonucunda intraluminal trombüs oluşumu bu kronik sürecin herhangi bir zamanında meydana gelebilir (150). Bu olaylar genellikle anjiyografik olarak kritik olmayan darlıklardan kaynaklanır. İntraluminal trombüs rüptüre olmuş plağa süperempose olur ve epikardiyal koroner arterin tam tıkanmasına neden olabilir. Bunun sonucunda koroner kan akımı ve miyokardın beslenmesi kesintiye uğrar. Bütün bu durumlara ek olarak koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolik olaylar gelişebilir. Eğer koroner oklüzyon 30 dakikadan fazla devam ediyorsa miyokardın irreversible hasarına

bağlı Mİ oluşur (155). Oklüzyon daha da uzun sürerse infarkt alanı genişler ve 6 saatten fazla süren oklüzyonlarda jeopardize alanlar nekrotik hale gelir. Fonksiyonel miyokardın kaybı, LV fonksiyonlarında gerilemeye yol açar ki bu durumda hastanın hayat kalitesini etkileyip erken ölümlere neden olur (147).

2.4.STEMI'nin Doğal Seyri

STEMI'nin gerçek doğal seyrini belirlemek birkaç nedenle güçtür; sessiz enfarktüslerin yaygın olması, hastane dışında ani ölümlerin sık olması ve bu durumun tanısında farklı yöntemlerin ve tanımların kullanılması. Toplum çalışmalarında tutarlı bir biçimde, Mİ ya da AKS bulunduğu varsayılan hastalarda toplam olgu ölüm hızının ilk ayda %50 dolaylarında olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 2 saat içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (156). Bulgular hastane mortalitelerinin aksine, başlangıçtaki bu yüksek mortalitenin son yıllarda pek az değiştiğini düşündürmektedir (157).

Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede muazzam bir düşüş gerçekleşmiştir. 1960'larda koroner bakım birimlerinin uygulamaya sokulmasından önce, hastanedeki ortalama mortalitenin yaklaşık %25–30 arasında değiştiği sanılmaktadır. Reperfüzyon çağı öncesinde, 1980'lerin ortalarında gerçekleştirilen mortalite çalışmalarının sistematik olarak incelendiği bir derlemede, o dönemde hastanedeki ortalama ölümlerin yaklaşık %16 olduğu belirlenmiştir. Koroner girişimlerin, fibrinolitik ilaçların, antitrombotik tedavinin ve ikincil önlemenin yaygınlaşmasıyla birlikte, hiç değilse geniş kapsamlı randomize çalışmalara katılan ve fibrinoliz ve/veya koroner girişim uygulamalarına uygun olan hastalarda 1. aydaki toplam mortalite %4–6'ya düşmüştür (158, 159).

2.5.İlk Tıbbi Temas ve Acil Bakım Süreci

Optimal STEMI tedavisinde, teknolojik düzeyleri birbirinden farklı ve iyi işleyen bir ambulans (ya da helikopter) servisiyle birbirlerine bağlanmış hastaneleri kapsayan bir hizmet ağının işlemlerini sağlayan bir acil sağlık hizmetleri sistemi uygulaması temel alınmalıdır.

Böyle bir hizmet ağından beklenen başlıca özellikler şunlardır: kapsanan coğrafi alanların iyi tanımlanması, risk sınıflandırmasını temel alan ortak protokollere uyulması ve ulaşımın uygun donatıma ve personele sahip ambulans (ya da helikopter) ile sağlanması.

2.5.1.Ön Tanı ve Erken Risk Sınıflandırması

Akut göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda erken girişimlerle sonlanımın iyileştirilebileceği hastaları saptayabilmek için, hızla tanı konulması ve erken evrede risk sınıflandırılmasının yapılması önemlidir. Yapılacak ilk iş STEMI'nin geçici tanısının konulmasıdır. Bu tanıda genellikle 10–20 dakika ya da daha uzun süren, nitrogliserine tam cevap vermeyen göğüs ağrısı veya göğüste rahatsızlık hissi temel alınır. Epigastrik ya da interskapüler alan gibi başka lokalizasyonlar da mümkündür. Daha önce KKH öyküsünün olması ve ağrının boyna, alt çeneye ya da sol kola yayılması önemli ipuçlarını oluşturur. Ağrı şiddetli olmayabilir ve özellikle yaşlılarda halsizlik, dispne, bayılma hissi ya da senkop gibi başka bazı tablolar da karşımıza çıkabilir. STEMI tanısına özgü fiziksel bulgular yoktur, ancak birçok hastada otonom sinir sistemi aktivasyonu (solgunluk, terleme) ve hipotansiyon ya da nabız basıncının daralması gibi kanıtlar saptanır. Diğer özellikler arasında nabız düzensizlikleri, bradikardi ya da taşikardi, üçüncü kalp sesi ve akciğerlerde bazal raller gözlemlenebilir. Mümkün olduğunca erken EKG çekilmelidir. ST elevasyonun görülmesi ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanması durumunda, reperfüzyon tedavisi uygulanması ve bu tedavinin başlatılması için gerekli önlemlerin elden geldiğince çabuk alınması gerekir. Mİ tanısı konmasından hemen sonra enterik kaplı olmayan aspirinin çiğnetilmesi ve yutturulması gerekmektedir (Amerika'da önerilen

dozlar 162–325 mg Avrupa’da ise 150–325 mg). Erken evrede bile EKG’nin normal olması çok seyrek bir bulgudur. İlk saatlerde EKG kesin sonuç vermeyebilir ve kanıtlanmış bazı enfarktüs olgularında bile klasik ST-segment elevasyonu ve yeni Q dalgaları tablosu hiç ortaya çıkmayabilir. EKG yinelenmeli ve mümkünse son alınan EKG öncekilerle karşılaştırılmalıdır. Bazı olgularda V7–V8 ya da V4R derivasyonları gerçek posterior infarktüs ya da sağ ventrikül infarktüs hakkında fikir verebilir. Yaşamı tehdit eden aritmileri tespit etmek için sürekli EKG monitörizasyonu sağlanmalıdır. Akut evrede serumda nekroz belirteçlerini araştırmak için rutin olarak kan örnekleri alınır, ancak reperfüzyon tedavisinin başlatılması için bu sonuçlar beklenmemelidir. Nekroz belirteçlerinde yükselme bulgusu bazen (örn. sol dal bloğu bulunan hastalarda) koroner anjiyografi kararı alınmasına yardım edebilir. İki boyutlu ekokardiyografi akut göğüs ağrısı bulunan hastaların sınıflandırılmasında yararlı bir hastabaşı tekniği olmaya başlamıştır. Nekrozdan çok önce, koroner tıkanmayı izleyen saniyeler içinde bölgesel duvar hareketi anormallikleri gelişmektedir. Bununla birlikte, duvar hareketi anormallikleri STEMI’ye özgü değildir ve iskemiye ya da eski enfarktüse de bağlı olabilir. İki boyutlu ekokardiyografi ise özellikle STEMI tanısının kesin olmadığı ve akut aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon ya da pulmoner emboli gibi diğer göğüs ağrısı nedenlerinin değerlendirildiği durumlarda yararlıdır. Ekokardiyografi yapılması, tedavinin başlatılmasında gecikmeye neden olmamalıdır. Öte yandan, duvar hareketi anormalliklerinin olmaması majör miyokard iskemisini dışlar.

Klinik çalışmalarda erken mortaliteye işaret eden en önemli bağımsız tahmin göstergelerinin ileri yaş, yüksek Killip sınıfı, yüksek kalp hızı, düşük sistolik kan basıncı ve anterior infarkt lokalizasyonu olduğu belirlenmiştir (160, 161, 162). Bu özellikler, prognoz konusunda ilk tıbbi temas sırasında erişim olanağı bulunan klinik verilerle ulaşılabilecek bilgilerin çoğunu kapsamaktadır. Diğer bağımsız tahmin göstergeleri arasında daha önce geçirilmiş enfarktüs, boy, tedaviye kadar geçen süre, diyabet, vücut ağırlığı ve sigara içme durumu bulunmaktadır (161).

Akut STEMI hastası ile ilk tıbbi temas (İTT) kurulmasından itibaren ağrının kesilmesi, reperfüzyon stratejisinin belirlenmesi ve gerek reperfüzyon sonrası akut dönemde gerekse uzun dönem takipte mortalite üzerine etkili ilaçların verilmesi gerekmektedir. Günümüzde kılavuzlar uygulanması gereken bu medikasyonları tavsiye sınıfı ve kanıt düzeyi şeklinde kategorize ederek bizlere önermektedir (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4: Kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi A	Veriler birden çok sayıda randomize klinik çalışma ya da meta- analizden elde edilmiştir.
Kanıt düzeyi B	Veriler sadece bir randomize klinik çalışma veya randomize olmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir.
Kanıt düzeyi C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, kayıt çalışmaları.

Tablo 5: Tavsiye sınıfları

<i>Tavsiye sınıfları</i>	<i>Tanım</i>
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, karlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, karlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşlerin varlığı
Sınıf IIa	Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik yönünde
Sınıf IIb	Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkinliği daha az destekliyor
Sınıf III	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkin olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği

2.5.2.Ağrının, Nefes Darlığının ve Anksiyetenin Giderilmesi

Ağrının giderilmesi, yalnızca insani nedenlerle değil, ağrının vazokonstriksiyona yol açan ve kalbin iş yükünü artıran sempatik aktivasyonla bağlantılı olması nedeniyle de son derece önemlidir. Bu bağlamda en yaygın kullanılan analjezikler i.v. (intravenöz) opioidlerdir. 4–8 mg morfin uygulanır ve ağrı kesilene kadar 5–15 dakika arayla 2 mg dozunda tekrarlanır (ACC/AHA ve ESC kılavuzlarına göre sınıf I ve kanıt düzeyi C öneri). Miyokardiyal rüptür, kalp yetmezliği, HT, reinfarkt ve mortalite risklerindeki artışa neden olmaları sebebiyle nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar önerilmemektedir. Devam eden göğüs ağrısı için dilaltı nitrogliserin 0,4 mg verilebilir, 20 dk içerisinde maksimum üç doz tekrarlanabilir. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olduğu, kalp hızının 50 atım/dk altında veya 100 atım/dk üzerinde olduğu ya da sağ ventrikül infarktüsünden şüphelenildiği durumlarda nitrogliserin kontrendikedir. İntravenöz nitrogliserin inatçı HT'u ve/veya LV yetersizliği bulunan, fibrinolitik verilen hastalarda da faydalı olabilir. İntravenöz infüzyonun amacı, infüzyon oranını titre ederek sistolik kan basıncını normotansiflerde %10 ve hipertansiflerde %30 oranında düşürmektir. İnfüzyon genelde 24–48 saat sonra kesilir.

2.6.Hastane Öncesinde ve Hastanedeki Erken Evrede Tedavi Yaklaşımı

2.6.1.Koroner Reperfüzyon

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST-segment elevasyonu ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede mekanik olarak PKG ya da farmakolojik reperfüzyon uygulanmalıdır. Semptomların ne zaman başladığı genellikle tam olarak bilinmediği için, hastaya göre semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varsa reperfüzyon tedavisi (birincil PKG) üzerinde durulması gerektiğine ilişkin genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Bununla birlikte, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıt bulunmaması durumunda, PKG'nin

semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş hastalarda da yararlı olup olmadığı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Semptom başlangıcından 12 ile 48 saat sonra ısrarcı semptomları olmaksızın başvuran 347 STEMI’li hastanın incelendiği randomize bir çalışmada PKG’nin miyokardın anlamlı ölçüde kurtarılmasıyla bağlantılı olduğunun gösterilmesi, bu gibi hastalarda invazif strateji uygulanmasını belli ölçüde desteklemektedir; bununla birlikte bu hastalarda klinik sonuçlar daha iyi değildir (163). Semptomların başlangıcından 3 ile 28 gün sonra infarktüsle ilgili tıkalı bir damar saptanan 2166 stabil hastanın incelendiği OAT (Occluded Artery Trial) çalışmasında, PKG ile klinik sonuçta düzelme olmamıştır (164); bunlar arasında infarktüs başlangıcından 24 ile 72 saat sonra randomize edilen 331 hastanın yer aldığı bir alt grup da bulunmaktadır (165). Güncel verilerin sınırlı olması nedeniyle, bu konuyla ilişkili görüşler kılavuzlarda net olarak yer almamıştır. ESC kılavuzuna göre reperfüzyon önerileri Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6: ESC 2008 kılavuzuna göre reperfüzyon tedavisi

Tavsiyeler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
12 saatten kısa süredir göğüs ağrısı öyküsü olan ve ısrarcı ST-segment yükselmesi ya da yeni olduğu tahmin edilen LBBB bulunan bütün hastalara reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.	I	A
Halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıt bulunması durumunda, semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile reperfüzyon tedavisi üzerinde durulmalıdır.	IIa	C
Semptom başlangıcının üzerinden >12 ile 24 saat geçtikten sonra karşılaşılan stabil hastalarda PKG ile reperfüzyon uygulanması düşünülebilir.	IIb	B
İskemi bulguları olmayan stabil hastalarda tam olarak tıkalı bir infarkt arterine semptom başlangıcının üzerinden 24 saatten daha uzun süre geçtikten sonra PKG uygulaması.	III	B

2.6.2.Perkütan Koroner Girişimler

STEMI'yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir: birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan kurtarıcı PKG. Birincil PKG daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Birincil PKG, deneyimli bir ekibin sürekli olarak hazır bulunduğu yerleşik kardiyoloji programı olan hastanelerde yapılmalıdır. Birincil PKG koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve fibrinolitikle bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan birincil PKG'lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, birincil PKG ile damarların daha etkili bir biçimde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının daha düşük, rezidüel LV işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir (166). STEMI hastalarına rutin olarak koroner stent uygulanması hedef damarlarda revaskülarizasyon gereksinimini azaltmaktadır, ancak birincil anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden infarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır (167, 168). Bunun yanında, STEMI hastalarının orta vadede izlendiği birkaç randomize klinik çalışmada ilaç salan stentlerle yeniden girişim riskinin çıplak metal stentlerden daha düşük olduğu, ancak stent trombozu riski, yineleyen Mİ ve ölüm üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı gösterilmiştir (169, 170). KKH ile ilişkili diğer klinik tablolarda olduğu gibi, STEMI hastalarında ilaç salan stentlerin etkinlik ve güvenliliğine ilişkin uzun dönemli verilere olan ihtiyaç sürmektedir.

Birincil PKG'ye kadar geçen sürenin uzamasının olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu bilinmektedir (171, 172). Gecikme süresi birkaç şekilde tanımlanabilir: semptomların başlangıcından İTT başlamasına kadar geçen süre, İTT'den kateter laboratuvarına varışa kadar geçen süre, İTT'den

kateter yerleştirilmesine kadar geçen süre, İTT'den balon anjiyoplastiye kadar geçen süre. PKG ile ilişkili gecikme süresi İTT ile balon anjiyoplasti arasında geçen süreden İTT ile fibrinolitik tedavi arasında geçen sürenin çıkarılmasıyla hesaplanan teorik değerdir (= 'kapı-balon' süresi eksi 'kapı-iğne' süresi).

PKG ile ilişkili gecikme süresinin, PKG'nin fibrinolyze üstünlüğünü ne ölçüde ortadan kaldırdığı sorusu birçok analize ve tartışmaya konu olmuştur. Özgül olarak bu konuyu ele almak üzere tasarlanmış herhangi bir çalışma yoktur. Randomize çalışma sonuçları temelinde PKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak (173), 60 dakika (174) ile 110 dakika (175) arasında değiştiği hesaplanmıştır. Bu çalışmaların bir başka analizinde, PKG ile ilişkili gecikme süresinin 120 dakika olmasına kadar birincil PKG'nin fibrinolitik tedaviye üstünlük gösterdiği hesaplanmıştır (176). 645 hastaneden elde edilen kayıtlardaki 192 509 hastada, 114 dakikalık PKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır (177). Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve infarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur: bu süre semptom başlangıcının üzerinden 2 saat geçmeden başvuran anterior infarktüsülü 65 yaşın altındaki bir hastada 1 saatten daha kısayken, semptom başlangıcının üzerinden 2 saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir infarktüs hastasında neredeyse 3 saattir.

Yukarıda sözü edilen çalışmalar ve kayıtlar göz önüne alındığında, bütün hastalarda birincil PKG'nin İTT'yi izleyen 2 saat içinde yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Erken başvuran ve büyük bir miyokard bölgesinin risk altında olduğu hastalarda gecikme süresi daha kısa olmalıdır. Özgül çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, bu hastalarda İTT'den sonra yalnızca 90 dakikalık bir maksimum gecikme süresi akla uygun olacaktır.

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda morbidite ve mortalite, fibrinolitik tedaviye uygun hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarda birincil PKG başarıyla gerçekleştirilebilir (178). Şoktaki hastalarda da tercih edilen tedavi birincil PKG'dir (179). Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında, akut müdahale koşullarında yalnızca tablodan sorumlu lezyon dilate edilmelidir. Tablodan sorumlu olmayan lezyonların tam revaskülarizasyonu, geriye kalan iskemi alanına göre daha sonraki bir girişimde gerçekleştirilebilir.

Tablo 7'de ACC/AHA kılavuzlarına göre PKG yapılması önerilen spesifik hasta kategorileri (180), Tablo 8'de ESC 2008 kılavuzuna göre STEMI'de birincil PKG, Tablo 9'da ise ESC kılavuzuna göre birincil PKG ve eşzamanlı antitrombosit, antitrombin tedavi önerileri gösterilmiştir.

Tablo 7: Güncellenmiş 2004 ACC/AHA kılavuzlarında PKG önerilen spesifik hasta grupları

1. Kapi-balon zamanının 1 saat veya kapi-iğne zamanından daha kısa sürmesi beklenen <3 saat süren semptomlar
2. İTT-balon veya kapi-balon zamanı <90 dk olan ve >3 saat süren semptomlar
3. 75 yaş altında 36 saatten önce Mİ başlangıcı görülmüş ve 18 saatten kısa süredeki şoktaki hastalar. PKG seçilmiş 75 yaş üzerindeki hastalarda da düşünülmelidir
4. 12 saatten kısa süren Mİ, ağır kalp yetersizliği bulunan ve temastan sonraki 90dk içinde reperfüzyon uygulanabilecek hastalar
5. Ağır KKH, hemodinamik kararsızlık veya devam eden iskemik semptomlar varlığında 12-24 saattir devam eden semptomlar

Tablo 8: ESC 2008 kılavuzuna göre STEMI’de birincil PKG

Tavsiyeler	Sınıf	Düzey
İTT’den sonra deneyimli bir ekip tarafından mümkün olduğunca çabuk uygulanması durumunda tercih edilen tedavidir	I	A
İTT’den balon anjiyoplastiye kadar geçen süre bütün olgularda 2 saatten az, büyük bir infarkt ile erken (örn. <2 saat) başvuran kanama riski düşük hastalarda ise 90 dakikadan az olmalıdır	I	B
Şoktaki hastalarda ve fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonları bulunanlarda gecikme süresi ne olursa olsun PKG endikedir	I	B

Tablo 9: ESC 2008 kılavuzuna göre birincil PKG ile eşzamanlı antitrombosit, antitrombin tedaviler

<i>Eşzamanlı antitrombosit tedavi</i>	<i>Sınıf</i>	<i>Düzey</i>
Aspirin	I	B
NSAİİ ve selektif COX-2 inhibitörleri	III	B
Klopidogrel yükleme dozu	I	C

<i>GP2b/3a antagonisti</i>	Sınıf	Düzey
Absiksimab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
eptifibatid	IIb	C
<i>Antitrombin tedavi</i>		
heparin	I	C
bivalirudin	IIa	B
fondaparinux	III	B

Birincil PKG sırasında trombüs aspirasyon cihazının kullanılması ise 2008 ESC kılavuzunda sınıf IIb (kanıt düzeyi B) endikasyon şeklinde önerilmektedir.

Kolaylaştırılmış PKG, planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein GP IIb/IIIa inhibitörüyle birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına GP IIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir (159, 181 ,182 ,183). Litik ilaçların temel alındığı tedavilerde PKG öncesinde sağlanan açıklık oranları daha yüksek olmakla birlikte, mortalite açısından yarar gösterilememiş ve kanama komplikasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. ASSENT-4 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) akut miyokard infarktüsli hastalarda tek bolus TNK (tenekteplaz) ile birlikte planlanmış erken PKG’e karşı tek başına PKG uygulamasını inceleyen randomize bir Faz IIIb/IV klinik çalışmadır. Planlanmış ara veri değerlendirmesinde, heparin ve sadece PKG kolunda tedavi edilen hastalara göre TNK’a ek olarak heparin ve ardından PKG ile tedavi edilen hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışma erken sonlandırılmıştır (159). Kanama riski yarım doz trombolitik verilerek azaltılabilir, ancak bu riskin analiz edilebilmesi için daha fazla güvenlik verileri gerekmektedir. Kolaylaştırıcı tedavinin semptomlar başladıktan 2–3 saat sonra başvuran hastalarda yararlı olup olmayacağı ise belirsizdir. PKG öncesinde, absiksimab ile ya da tek başına bolus olarak yüksek doz tirofiban ile ulaşılan açıklık oranlarının plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda test edildiği şekliyle ESC 2008 kılavuzunda kolaylaştırılmış PKG tavsiye edilmemektedir. Tablo 10’da Güncellenmiş (2007) ACC/AHA 2004 kılavuzundaki kolaylaştırılmış PKG için sınıf IIb ve III öneriler gösterilmiştir.

Tablo 10: 2007 ACC/AHA kılavuzuna göre kolaylaştırılmış PKG

Tavsiyeler	Sınıf	Düzy
Şu 3 durumun bulunması halinde, tam doz fibrinolitik haricindeki diğer rejimler reperfüzyon stratejisi olarak uygulanabilir. a:Yüksek riskli hastalar b: PKG 90 dk içinde yapılamayacaksa c: Kanama riski düşük ise (ör: genç hasta)	IIb	C
Tam doz fibrinolitik sonrası hemen yapılan PKG	III	B

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 alındığı REACT (Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction) çalışmasında başarısız fibrinoliz ardından kurtarıcı PKG ile 6.ayda olaysız sağkalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (184).

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 (185). Klinik bulgular ve ST segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz olması temelinde fibrinolizin başarısız olduğu hastalarda, büyük infarkta 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. Bu durum ESC kılavuzuna göre sınıf IIa tavsiyedir (kanıt düzeyi A).

2.6.3.Fibrinolitik Tedavi

İdeal fibrinolitik, reoklüzyon oranı düşük olan, hızlı ve tam reperfüzyon sağlayan bir ajandır. Uygulanması basit, şiddetli kanama ve antijenite riski düşük olmalıdır. Hemen arkasından PKG veya KABG cerrahisi yapılabilmesi ve ajanın maliyeti de düşük olmalıdır. Fibrinolitiklerin yüksek derecede reperfüzyon sağlamadaki etkinlikleri klinik olarak göğüs ağrısının ve ST yükselmesindeki değişimi

izlemek amacıyla çekilen EKG'lerin seri olarak değerlendirilmesiyle tahmin edilebilir. Fibrinolitikler fibrin spesifik olmayanlar (streptokinaz, anistreplaz, ürokinaz) ya da fibrin spesifik olanlar (alteplaz, reteplaz, tenekteplaz) şeklinde sınıflandırılır.

Altı binin üzerinde hastanın hastane öncesi ya da hastanede fibrinoliz uygulanan gruplara randomize edildiği çalışmaların analizinde hastane öncesi tedaviyle erken mortalitede anlamlı (%17) bir azalma olduğu gösterilmiştir (186). PRAGUE-2 çalışmasına STEMI'li 850 hasta dahil edilmiş ve hastalar trombolitik verilenler ve PKG için transfer edilenler olmak üzere gruplandırılmıştır (maksimum transfer uzaklığı 120 km, kapı-balon süresi 97 ± 27 dk, kapı-iğne süresi 12 ± 10 dk). 30 günlük mortaliteye bakıldığında semptom başlangıcından 3 saat sonra presente olan hastaların birincil PKG yapılabilecek merkeze sevk edilmelerinin güvenli olduğu, 3 saatten önce presente olan hastalarda ise trombolitik verilmesiyle veya PKG için transfer edilmesi arasında belirgin bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (187). Bu hastaların ortalama 5 yıllık uzun dönem takiplerinin yayınlandığı yazıda PKG'nin trombolitik verilmesine göre üstün olduğu bildirilmiştir. Bu üstünlük trombolitik verilen grupta reoklüzyonun daha sık görülmesine ve ek revaskülarizasyona ihtiyaç duyulmasına bağlanmıştır (188).

SK (Streptokinaz): STEMI ya da yeni dal bloğu olan AKS hastalarının yararlandığı gösterilen ilk trombolitik ajandır. Klinik çalışmalar SK kullanımı ile prognoz açısından zamana bağımlı iyileşme sağlandığını göstermiştir. Tedavinin, semptomlar başladıktan sonra 6 saatten kısa bir sürede uygulanması tedavi alan 1000 hastada 30 yaşam kurtarabilir. Ancak göğüs ağrısının başlamasından sonraki 7-12 saat içinde SK ile uygulanan tedavi 1000 hastada 20 yaşam kurtarabilir. Göğüs ağrısı başladıktan 13-18 saat sonra SK ile uygulanan geç tedavi ise 1000 hastada 10 yaşam kurtarabilir ancak bu yarar, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip 4 inmeye de yol açması sebebiyle önemini yitirmektedir. Sonuçta SK'nın semptomlar başladıktan sonraki 12 saat içinde uygulanabilecek

hastalarla sınırlı kalması önerilmiştir (189). Farklı firmalar tarafından üretilen SK preparatlarının aktivite, saflık ve bileşim bakımından büyük farklılıklar gösterebileceği de unutulmamalıdır (190).

t-PA (Alteplaz): Ek farmakolojik özellik olarak fibrin afinitesi gösteren ikinci jenerasyon fibrinolitiklerden ilkidir. t-PA GUSTO I (The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries) çalışmasında SK ile karşılaştırılmıştır (191). t-PA ile tedavi edilen hastalarda mortalite, SK ile tedavi edilenlere göre daha düşük olmuştur. t-PA'nın SK'ya karşı sağladığı bu küçük yararın erken açıklığın (90 dk) t-PA ile daha fazla sağlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. TIMI 3 akım derecesi SK ile tedavi edilen hastaların sadece %32'sinde t-PA alanların ise %54'ünde sağlanmıştır (192).

Reteplaz: Daha uzun bir yarı ömre sahip olmasıyla iki kat bolus uygulanmasına izin verir, t-PA'da ise sürekli infüzyon gerekir. Pıhtı adezyonu ve penetrasyonu t-PA'ya göre daha fazladır ve potansiyel olarak daha fazla koroner açıklık sağlar. Reteplaz reperfüzyon ve mortalite açısından t-PA ile karşılaştırılmıştır. RAPID I'de (Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction) TIMI 3 akım derecesi oranı reteplaz ile %62,7 iken t-PA ile %49,3 olmuştur (193). GUSTO III çalışmasında reteplaz veya t-PA kullanmak üzere randomize edilen STEMI hastalarının klinik sonucu değerlendirilmiş ve iki tedavi arasında 30 günlük mortalite eşit bulunmuştur (194).

TNK (Tenekteplaze): En son geliştirilen fibrinolitik ajandır ve yarı ömrünün daha uzun olması ve böylece tek bir bolus şeklinde uygulanabilmesi nedeniyle avantajlıdır. Daha az kanama ve daha yüksek pıhtı erime potansiyeli ile daha az sistemik fibrinolyze yol açan yüksek fibrin özgüllüğü sayesinde güvenlik ve etkinlik profili daha iyidir (195). Dozaj, kanama riskini en aza indirmek için vücut ağırlığı temel alınarak ayarlanmalıdır. TIMI 10b çalışmasında TNK ile hızlandırılmış t-PA karşılaştırılmış ve

90 dakikalık TIMI 3 akım derecesinin her iki ilaçta eşit olduğu belirlenmiştir (196). Kanama oranı ise t-PA'ya göre TNK'de daha düşük olmuştur.

ASSENT-2 çalışması (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimens) TNK'a karşı t-PA'nın mortalitesini karşılaştırmıştır. Sağkalım iki fibrinolitik ilaçta da benzer bulunmuştur (197). Uygun olanaklar ve yerinde yapılan EKG'yi analiz etme ya da kaydın anında hastanede değerlendirilmesini sağlama olanaklarına sahip eğitilmiş tıbbi ya da paramedikal personel mevcutsa, fibrinolitik tedavinin en uygun reperfüzyon stratejisi olması koşuluyla hastane öncesi fibrinoliz tavsiye edilen bir yaklaşımdır. Hedef, ambulansın gelişini izleyen 30 dakika içinde fibrinolitik tedaviyi başlatmaktır. Hastaneye gelen hastalarda, ilk 30 dakika içinde (kapı-iğne süresi) fibrinoliz uygulanması gerçekçi bir hedef olacaktır.

2.6.4.Fibrinolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri

Fibrinolitik tedavi sonrası reperfüzyonun meydana gelip gelmediğini belirlemede kullanılan girişimsel yöntemler koroner anjiyografi ve girişimsel olmayan yöntemler ise ağrının kesilmesi, EKG'de ST segment gerilemesi, kardiyak belirteçler ve kombine yaklaşımlardır.

1-Koroner Anjiyografi

TIMI akım sınıflaması koroner kan akımının damarı doldurma ve yıkanma hızlarının normal damarlar ile karşılaştırılması mantığına dayanmakta ve esas olarak epikardiyal koronerlerdeki kan akımı hakkında bilgi vermektedir. Dezavantajı her hastanede yapılamaması, yapılan hastanelerde her zaman yapan ekibin hazır bulunmaması ve girişimsel bir işlem olmasıdır.

2-Ağrının Kesilmesi

Ağrının tamamen kesilmesi veya % 50' den daha fazla azalması reperfüzyon lehine bir durumdur (198). Klinikte elde edilmesi genellikle kolay bir veri olmakla beraber, ağrının esas itibarıyla subjektif

bir veri olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca infarktüs tedavisinde ağrının geçirilmesi rutin bir tedavi amacı olduğundan, narkotik analjezik verilmiş olan hastalarda ağrının geçmesi reperfüzyon kriteri olarak alınamaz. Ağrının reperfüzyon kriteri olarak tek başına kullanılmasından çok kombine olarak diğer reperfüzyon parametreleri ile kullanılması daha uygundur.

3-ST Segment Gerilemesi

ST segment gerilemesi, yükselmiş ST segmentinin belirli bir zaman dilimindeki bazale dönüşü olarak tanımlanabilir. Konuyla ilgili çalışmaların çoğunluğunda fibrinolitik tedavinin başlamasından hemen önce çekilen EKG (0. dakika EKG) ile fibrinolitik tedavinin başlangıcından 60-90 dk sonra çekilen EKG ile karşılaştırılmıştır. Fibrinolitik tedavi başlangıcından 60-90 dk sonra çekilen EKG’de %50’den fazla ST segment gerilemesi fibrinolitik tedavinin başarısını test etmede tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, ucuz ve kolay bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır. İnfarktla ilgili koroner arter açıklığının (TIMI 2-3) güvenilir bir göstergesidir, pozitif prediktif değeri %90’ın üzerindedir (199, 200, 201-203). ST segment gerilemesi ile LV fonksiyonlarında düzelme, infarkt alanının azalması, prognozun düzelmesi ve ölüm oranlarında anlamlı azalma gözlenir (204, 199, 201-203).

MERLIN çalışmasında 60.dk, REACT çalışmasında ise 90.dk EKG ile ST rezolüsyonu değerlendirilip % 50 azalmaması durumunda rescue PCI (Perkütan koroner müdahale) planlanmıştır (200, 202). AHA/ACC 2005 STEMI tedavi klavuzunda sınıf IIa endikasyon ile fibrinolitik tedavi başlangıcından sonra 90.dk ST rezolüsyonun olmaması ve orta/geniş miyokardium riskte olan hastalarda rescue PCI önerilmiştir (205).

ST segment gerilemesi, ucuz olması, her yerde uygulanabilirliği, sonuçların hemen hazır olması, objektif olması gibi olumlu özellikleri üzerinde toplanmıştır. Günümüze kadar en sık çalışılmış reperfüzyon kriteridir. Dezavantajları ise esas itibari ile pace ritmi olan, dal bloğu bulunan hastalarda ST gerilemesinin değerlendirilememesidir (201, 202).

4. Kardiyak Belirteçler

Kardiyak belirteçler miyokard infarktüsünde tanı amacı ile uzun zamandır kullanılmaktadır. Ayrıca fibrinolitik tedavi sonrası infarktla ilişkili arterde açıklığın sağlanması sonrası, sistemik dolaşıma daha hızlı geçmeleri nedeni ile reperfüzyonu değerlendirmek amacı ile de çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kardiyak belirteçlerin örneğin CK aktivitesinin 12 saat içinde, CK-MB aktivitesinin 10 saat içinde, miyogloblin düzeyinin 5 saat içinde pik yapması çeşitli reperfüzyon işaretleri olarak bulunmuştur (206-208). Ancak bu geriye dönük bir veri olacağından hangi hastaların invazif girişime alınacağı konusunda zamanında bilgi vermez (202). Bundan dolayı son zamanlardaki çalışmalar, fibrinolitik tedavi başarısızlığını önceden tahmin edebilecek ve öncelikle ilk saatler içinde artış gösterecek biyokimyasal belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi sonrası troponin T, CK-MB ve myogloblin düzeylerinin fibrinolitik tedavisinin başlangıç değerine bölünmesi bulunan değerin fibrinolitik başarısını göstermede yetersiz olarak bulunmuştur (209, 210).

Tablo 11’de 2008 ESC kılavuzuna göre fibrinolitik tedavi ve eşzamanlı antitrombosit tedavi önerileri gösterilmiştir. Tablo 12’de başarılı reperfüzyon kriterleri, Tablo 13’te ise fibrinolitik ilaç dozları verilmiştir.

Tablo 11: Fibrinolitik tedavi ve eşzamanlı antitrombosit tedavi

Fibrinolitik tedavi	Sınıf	Düzey
Kontrendikasyon yoksa ve tavsiye edilen sürede PKG yapılamıyorsa	I	A
Fibrine özgü ilaç kullanılmalıdır	I	B
Fibrinolitik tedavi hastane öncesinde başlatılmalıdır	IIa	A
<i>Eşzamanlı antitrombosit tedavi</i>		
Aspirin almamış hastalarda oral enterik kılıfsız ya da i.v. aspirin dozu	I	B
75 yaş ve altındaki hastalarda klopidoğrel oral yükleme dozu	I	B
75 yaşın üzerindeki hastalarda idame dozuyla başlama	IIa	B

Tablo 12: Başarılı Reperfüzyon Kriterleri (211)

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

Tablo 13: Fibrinolitik ilaç dozları

Streptokinaz: 30-60 dakikada uygulanmak üzere İ.V. 1.5 milyon ünite
Alteplaz: İ.V. bolus olarak 15 mg, 30 dk uygulanmak üzere İ.V. 0,75 mg/kg ardından 60 dk'da İ.V 0,5 mg/kg. Toplam doz 100 mg'ı geçmemelidir.
Reteplaz: 30 dk arayla İ.V. bolus olarak 10 U + 10 U
Tenekteplaz: Vücut ağırlığına göre tek doz İ.V. bolus olarak uygulanır.
<60 kg ise 30 mg, 60-70 kg ise 35 mg, 70-80 kg ise 40 mg, 80-90 kg ise 45 mg, >90 kg ise 50 mg

Tablo 14’te fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları verilmiştir.

Tablo 14: Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar
• Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme • Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme • Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi • Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/kafa travması (son 3 hafta içinde) • Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama • Bilinen kanama bozukluğu • Aort diseksiyonu • Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)

Göreceli kontrendikasyonlar
• Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak • Oral antikoagülan tedavisi • Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum • Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • İnfektif endokardit • Aktif peptik ülser • Resüsitasyona yanıt alınamaması

2.6.5.Yardımcı Antitrombosit ve Antikoagülan Tedaviler

1-Aspirin:

STEMI olasılığı kabul edildikten sonra bütün hastalara elden geldiğince çabuk aspirin verilmelidir. Aspirin için pek az kontrendikasyon vardır, ancak aşırı duyarlılık öyküsü aktif gastrointestinal kanama, pıhtılaşma bozuklukları öyküsü ya da şiddetli karaciğer hastalığı bulunan kişilere aspirin verilmemelidir. Astımlı hastalarda aspirin seyrek olarak bronkospazmı tetikleyebilir. Aspirine çığnenebilir tablet olarak 150–325 mg dozunda başlanmalıdır. Oral yoldan alınması mümkün değilse, bir seçenek de 250–500 mg dozunda aspirinin i.v. yoldan uygulanmasıdır, ancak bu stratejinin daha üstün olduğuna ilişkin veri bulunmamaktadır. ISIS–2 çalışmasında aspirinin etkili olduğunu gösteren

ikna edici kanıtlar elde edilmiş, aspirin ve SK'nin aditif yarar sağladığı gösterilmiştir (212). Uzun dönem tedavide ömür boyunca oral yoldan daha düşük günlük doz (75–160 mg) aspirin uygulanmaktadır.

2-Klopidogrel:

Birincil PKG tedavisi uygulanan STEMI hastalarında klopidogrel daha az araştırılmış olmakla birlikte, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombosit tedavi olan bu ilacın aspirinden daha yararlı olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt bulunmaktadır (213, 214). Bu veriler temelinde, PKG uygulanmakta olan bütün STEMI hastalarına elden geldiğince çabuk klopidogrel uygulanmalıdır. İlaça yükleme dozu olarak en az 300 mg ile başlanır, ancak 600 mg'lık yükleme dozuyla trombosit kümeleşmesi daha hızlı ve daha güçlü inhibe edilmektedir (215, 216). Bunun ardından günlük doz olarak 75 mg ile devam edilmelidir. CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) çalışmasında, standart fibrinolitik tedavi rejimi uygulanan 75 yaş ve altındaki hastalar aspirin tedavisi yanında, anjiyografi günü de dahil olmak üzere maksimum 8 gün boyunca (ortalama 3 gün) 300 mg yükleme dozu, ardından günde 75 mg klopidogrel ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Klopidogrel tedavisi kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, yineleyen Mİ ya da yineleyen iskemi, bileşik son noktasına ulaşma olasılığını otuzuncu güne kadar düşürerek, acil revaskülarizasyon gereksiniminin %20 azalmasını sağlamıştır. Her iki grupta da majör kanama ve intrakraniyal kanama oranları birbirine benzemektedir (214). COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) çalışmasında, Mİ kuşkusu olan (%93'ü STEMI) her yaştan (ancak 75 yaş üzeri hasta sayısı 1000'in altında) 45 852 Çinli hasta aspirin yanında yükleme dozu yapılmadan klopidogrel 75 mg ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiştir. Klopidogrel grubunda ölüm, Mİ ya da inme bileşik son noktasına ulaşma olasılığı anlamlı ölçüde düşmüş ve yaklaşık 2 hafta tedavi edilen her 1000 hastada 9 olay eksilmiştir (217). Bu da, akut evrede rutin klopidogrel kullanılmasını destekleyen güçlü bir olgudur.

3-Prasugrel:

Prasugrel de bir ön ilaç olup, aktif metabolitinin oluşması için iki metabolizma aşamasından geçmesi gerekmektedir (217, 218). Birinci metabolik aşama yalnızca plazma esterazlarına gerek duyarken, karaciğerdeki ikinci aşamaya CYP izoenzimleri aracılık etmektedir. Prasugrel, klopidoğrel göre daha hızlı ve sürekli bir trombosit inhibisyonu sağlamaktadır (218).

Prasugrelle yanıtın proton pompası inhibitörleri dahil CYP inhibitörlerinden veya CYP2C19 geninin işlevsiz değişken formlarından ve ABCB1 fonksiyonundaki azalmadan anlamlı derecede etkilenmediği bildirilmektedir (218).

TRITON-TIMI-38 çalışmasında; daha önce klopidoğrel kullanmamış koroner anjiyografiden sonra birincil PKG uygulanacak akut STEMI, yakın zamanda geçirilmiş STEMI veya orta/yüksek derecede riske sahip NSTEMI hastalarında önce 60 mg'lık yükleme dozunda daha sonra günde 10 mg dozda verilen prasugrel ile 300 mg yükleme ardından 75 mg/g dozunda verilen klopidoğrel tedavisi karşılaştırılmıştır (219). Bileşik son nokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan Mİ veya inme) prasugrel kullanan grupta daha az olarak izlenmiştir ve Mİ riskinde anlamlı düşüş sağlanmıştır. Bu çalışmada TIMI kriterlerine göre önemli kanamaların oranında anlamlı bir artış izlenmiştir.

4-Tikagrelor:

Tikagrelor, yeni bir kimyasal yapıya sahip ilaç sınıfına ait, oral yolla alınan, direk olarak P2Y₁₂ reseptörüne geri dönüşümlü bağlanan, etkisini göstermek için metabolize olmasına gerek olmayan ve plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir aktif ilaçtır. P2Y₁₂ inhibisyonunun düzeyi plazma tikagrelor düzeyi ve daha düşük oranda da metabolitiyle belirlenmektedir. Ticagrelorün aktif ve inaktif metabolitlerinin oluşumunda CYP3A4 ve CYP3A5 izoenzimlerinin görev aldığı düşünülmektedir.

Prasugrel veya klopidoğrel ile karşılaştırıldığında etkisi daha çabuk ve tutarlı biçimde başlar. Ayrıca, ilaç kesildiğinde trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır (218).

Tikagrelor, CYP3A inhibitörleri yoluyla metabolize edilen simvastatin gibi ilaçların düzeylerini yükseltmektedir. Buna karşın diltiazem gibi ılımlı etkili CYP3A inhibitörleri tikagrelor düzeylerinin yükselmesine ve etkisinin ortadan kalkma hızının yavaşlamasına neden olmaktadır.

PLATO çalışmasında orta-yüksek risk altında olan konservatif veya invaziv tedavi planlanmış NSTEMI hastaları veya primer PKG planlanmış STEMI hastaları yükleme dozu 300 mg, günlük dozu 75 mg olan klopidoğrel veya yükleme dozu 180 mg, günlük dozu günde iki kez 90 mg olan tikagrelorle randomize edilmiştir. Çalışmada birincil bileşik etkinlik son noktasının (damar hastalıklarından ölüm, Mİ veya inme) görülme sıklığı, tikagrelor kullanan grupta anlamlı olarak daha az bulunmuştur. PLATO çalışmasında tanımlanmış önemli kanama oranları açısından klopidoğrelle tikagrelor grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tikagrelor kullananlarda stent tromboz oranlarında azalma, hastalığın daha erken dönemlerinde görülmüştür. Mİ ve ölüm olaylarının azalması açısından en büyük yarar giderek artan oranda 12. aylarda görülmüş, olumsuz kardiyovasküler olay oran eğrileri, 12. aylarda birbirlerinden uzaklaşmayı sürdürmüştür (218, 220).

5-GP IIb/IIIa Antagonistleri:

GP IIb/IIIa inhibitörleri trombosit kümeleşmesi sürecinin son adımını bloke etmektedir. STEMI hastalarında GP IIb/IIIa antagonistlerinin rolünün incelendiği çalışmaların çoğunda absiksimab üzerinde durulmuş, bu ailenin diğer iki üyesi olan tirofiban ve eptifibatid daha az araştırılmıştır. Birkaç randomize çalışmada bu hastalarda girişimle bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulamasına ek i.v. absiksimab uygulamasının yararı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların incelendiği sistematik bir derlemede absiksimab ile 30 günlük mortalitenin %32 azaldığı, buna karşılık kanamalı inme ve majör kanama riskinin yükselmediği gösterilmiştir (221). Absiksimab infarkt ile ilişkili damarların açıklığı

üzerinde anlamlı bir etki yapmamıştır ve planlanan bir PKG girişiminin öncesinde uygulanmasının kateter laboratuvarında uygulanmasına üstün olmadığı belirlenmiştir (182). Bununla birlikte, PKG öncesinde optimal klopidoğrel tedavisi uygulanan STEMI hastalarında absiksimab ile ek yarar sağlanıp sağlanmadığı henüz bilinmemektedir. On-TIME 2 (Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation) çalışmasında hastane öncesinde aspirin, klopidoğrel (600 mg) ve heparin ile birlikte bolus yoluyla yüksek doz tirofiban başlatılmasıyla ST-segment yükselmesinde plaseboya göre daha fazla gerileme olmuştur, ancak buna infarkt damarının daha fazla açık olması ya da anlamlı düzeyde net klinik yarar eşlik etmemiştir (183). Geniş kapsamlı iki randomize çalışmada yarım doz fibrinolitik tedavi ve tam doz absiksimab kombinasyonu ile mortalitede azalma sağlanamamış, ancak tam doz litik tedavi ile karşılaştırıldığında bu yaklaşımın, özellikle yaşlı hastalarda kanama komplikasyonu riskinde artışla bağlantılı olduğu görülmüştür (222, 223).

6-Heparin:

PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. STEMI hastalarında PKG sırasında heparin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamasının nedeni, bu işlem sırasında antikoagülasyon tedavisinin zorunlu olduğuna inanılmasıdır. Heparin alışılmış başlangıç dozu olan 100 U/kg ile i.v. bolus olarak uygulanmalıdır. GP IIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 60 U/kg dozu verilmelidir. Bu girişimin aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kılavuzluğunda uygulanması tavsiye edilmektedir. Uygulanan heparin dozu ACT değerinin 250–350 saniye (GP IIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 200–250 saniye) düzeyinde tutulmasını sağlamalıdır. İşlemin sonunda ise heparin infüzyonu durdurulmalıdır. Heparin fibrinoliz öncesinde ve sonrasında, özellikle t-PA ile birlikte yaygın biçimde kullanılmıştır. t-PA verilen hastalara heparin uygulanmasıyla daha iyi koroner açıklığın sağlandığını düşündüren bulgular vardır (224).

Subkütan ya da i.v. heparin ve SK tedavisi uygulanan hastalarda damar açıklığı açısından belirgin bir yarar sağlanamamıştır (191). Öte yandan, i.v. heparin tedavisinin yakından izlenmesi zorunludur;

aPTT değerlerinin 70'in üzerine çıkması mortalite, kanama ve yeniden infarktüs oluşumu olasılığının artmasıyla bağlantılıdır (225). Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda heparin maksimum 4000 U olmak koşuluyla i.v. bolus olarak 60 U/kg, ardından saatte maksimum 1000 U olmak koşuluyla 24–48 saat boyunca i.v. infüzyon olarak 12 U/kg verilmelidir. Hedef aPTT değeri 50–70 saniye arasında tutulmalıdır. 3. 6. 12. ve 24.saatlerde kontrol edilmelidir. Bu protokol aynı zamanda reperfüzyon tedavisi uygulanamamış hastalara da önerilen protokoldür.

7-Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH):

Birincil PKG uygulanan az sayıda STEMI hastasında incelenmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda heparin yerine DMAH kullanmayı destekleyen kanıt azdır. Fibrinolitik sonrası DMAH'ı değerlendiren klinik çalışmalar mevcuttur. ASSENT–3 alışmasında, TNK ile birlikte maksimum 7 gün boyunca standart enoksaparin dozu uygulanan hastalarda hastanede yeniden infarktüs oluşumu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha düşük olmuştur (223). Bununla birlikte, ASSENT–3 PLUS çalışmasında hastane öncesinde aynı dozda enoksaparin uygulanması yaşlı hastalarda intrakraniyal kanama oranının anlamlı ölçüde artmasına yol açmıştır (225). 20 506 hastanın alındığı geniş kapsamlı ExTRACT çalışmasında, 75 yaşın üzerindeki ve böbrek işlev bozukluğu olan (tahmini kreatinin klirens <30 mL/dakika) hastalara daha düşük doz enoksaparin uygulanmıştır. Vücut ağırlığına uyarlanmış heparin ile karşılaştırıldığında, enoksaparin tedavisi 30. güne kadar ölüm ve yeniden infarktüs oluşumu riskinde anlamlı bir azalmayla bağlantılıdır, ancak bunun bedeli olarak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artış görölmektedir. Net klinik yarar (ölüm, ölümcül olmayan infarktüs ya da intrakraniyal kanama olmaması) açısından değerlendirildiğinde, enoksaparinin üstün olduğu görölmektedir. Bu yarar, kullanılan fibrinolitik ilaç tipinden ve hastanın yaşından bağımsızdır (227, 228). Tablo 15'te fibrinolitik tedaviden sonra veya reperfüzyon tedavisi uygulanamayan hastalarda enoksaparin tedavi dozu gösterilmiştir.

Tablo 15: Enoksaparin tedavi dozu

- 75 yaşın altındaki ve kreatinin düzeyleri <2,5 mg/mL ya da 221 >mol/L (erkek) veya <2 mg/mL ya da 177 >mol/L (kadın) olan hastalarda: İ.V. bolus olarak 30 mg, ardından 15 dakika sonra başlanmak koşuluyla taburcu olana kadar maksimum 8 gün boyunca subkütan yoldan 12 saatte bir 1 mg/kg. İlk subkütan dozda 100 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır.
- 75 yaşın üzerindeki hastalarda: İ.V. bolus uygulanmaz; subkütan doz olarak 0,75 mg/kg ile başlanır ve ilk 2 subkütan dozda maksimum 75 mg uygulanır. Yaştan bağımsız olarak kreatinin klirens değeri <30 mL/dakika olan hastalarda subkütan dozlar 24 saatte bir tekrarlanır.

8-Fondaparinuks:

Bir faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuks, fibrinolitik ilaç tedavisi ya da PKG uygulanan ya da reperfüzyon tedavisi uygulanmayan 12 092 STEMI hastasında heparin ya da plasebo ile karşılaştırılmıştır (228). PKG alt grubunda 30. günde fondaparinuksun ölüm ya da infarktüs yinelenmesi insidansında %1'lik anlamlı olmayan bir artışla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında bu bulgular birincil PKG uygulanmakta olan hastalarda tek antikoagulan olarak fondaparinuks kullanılmasını desteklememektedir. Geniş kapsamlı OASIS-6 çalışmasında fibrinolitik tedavi uygulanmış 5436 hastada, düşük doz fondaparinuksun ölüm ve yeniden infarktüs oluşumunu önleme açısından plasebo ya da heparine üstün olduğu belirlenmiştir (229). Ancak eşzamanlı heparin uygulaması endikasyonu olduğu kanısına varılan 1021 hastayı kapsayan bir alt grupta, ölüm, yeniden infarktüs oluşumu ya da majör kanama komplikasyonlarını önlemede fondaparinuks heparine üstün değildir (230). Fibrinolitik tedavi sonrası fondaparinuks dozu; 2,5 mg i.v. bolus, ardından kreatinin ≤ 3 mg/mL ya da 265 $\mu\text{mol/L}$ ise 8 gün boyunca ya da hastaneden taburcu edilene kadar günde bir kez subkütan yoldan 2,5 mg'dır.

9-Bivalirudin:

Doğrudan trombini inhibe eden bivalirudin, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak incelenmiştir. HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and

Stents in Acute Myocardial Infarction,) çalışmasında, PKG uygulanan 3602 hasta körleştirme uygulanmaksızın rastgele yöntemle geçici GP IIb/IIIa inhibitörü ile birlikte bivalirudin ya da heparin (ya da enoksaparin) artı bir GP IIb/IIIa inhibitörü uygulanan gruplara ayrılmıştır (231). Birincil son nokta olan 30 günlük bileşik majör istenmeyen kardiyak olay ya da majör kanama insidansı bivalirudin ile anlamlı ölçüde azalmış, bu azalma majör kanama riskinde %40 azalma sayesinde gerçekleşmiştir. 30 günlük bütün nedenlere bağlı mortalite %1 düşük bulunmuştur, ancak akut stent trombozu daha sık gerçekleşmiştir.

Bivalirudin i.v. bolus olarak 0.75 mg/kg dozunda başlatılmakta, ardından saatte 1.75 mg/kg infüzyonla devam ettirilmektedir; ACT'ye göre doz ayarı yapılmamakta ve girişim tamamlandığında genellikle tedavi sona erdirilmektedir. SK ile yürütülen geniş kapsamlı bir çalışmada heparin ile karşılaştırıldığında 48 saat boyunca bivalirudin uygulamasının 30. günde mortalite azalması sağlamadığı, ancak yeniden enfarktüs oluşumu olasılığını anlamlı ölçüde düşürdüğü görülmüştür, ancak bunun bedeli olarak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı düzeye ulaşmayan bir artış görülmüştür (232). Bivalirudin fibrine özgü ilaçlarla birlikte araştırılmamıştır. Direkt trombin inhibitörlerinin fibrinolyze yardımcı tedavi olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Tablo 16'da 2008 ESC kılavuzuna göre fibrinoliz ile eşzamanlı antitrombin tedavi önerileri verilmiştir.

Tablo 16: Fibrinolitik ile eşzamanlı antitrombin tedavi önerileri

Eşzamanlı antitrombin tedavi	Sınıf	Düzey
<i>Alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz ile:</i>		
Enoksaparin İ.V bolus ardından 15 dakika sonra ilk subkütan doz; 75 yaşın üzerindeki hastalarda i.v. bolus uygulamayın ve tedaviye azaltılmış subkütan dozla başlayın	I	A
Enoksaparin yoksa vücut ağırlığına uyarlanmış bolus olarak i.v. heparin, ardından vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. infüzyonla devam edin, 3 saat sonra ilk aPTT kontrolü	I	A
<i>Streptokinaz ile</i>		
I.V bolus olarak fondaparinuks, 24 sa. sonra subkütan doz	IIa	B
ya da enoksaparin i.v. bolus, ardından 15 dakika sonra ilk subkütan doz; 75 yaşın üzerindeki hastalarda i.v. bolus uygulamayın ve tedaviye azaltılmış subkütan dozla başlayın	IIa	B
ya da vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. heparin, ardından vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. infüzyonla devam edin	IIa	C

2.6.6. Mikrovasküler Tıkanmanın ve Reperfüzyon Hasarının Önlenmesi

STEMI hastalarında ‘no-reflow’ (akıssızlık) fenomeni, epikardiyal infarkt ile ilişkili arterin başarıyla açılmasından sonra yeterli miyokardiyal reperfüzyon sağlanamamasıyla ayırt edilir. Kullanılan tekniğe bağlı olarak, STEMI nedeniyle reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların %10–40’ında ‘no-reflow’ kanıtları saptanabilir (233, 234). ‘No-reflow’ trombotik ya da lipidden zengin debri ile aşağı doğru mikrovasküler embolizasyon, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler hasar, endotel işlev bozukluğu, enflamasyon ve miyokardiyal ödem sonucunda oluşabilir (235, 236). ‘No-reflow’ uzun süreli miyokard iskemisine neden olarak, ciddi aritmilere ve kritik düzeyde hemodinamik bozulmaya yol açabilir ve klinik komplikasyon riskinde anlamlı artışla bağlantılıdır (237, 238). ‘No-reflow’ fenomeninin giderilmesiyle bölgesel kontraktıl işlevde anlamlı düzelme sağlanamasa bile, bunun LV’deki yeniden biçimlenme üzerindeki etkisi olumludur (239). No-reflow tanısı genellikle girişim sonrasında TIMI akışının 3’ün altında olması durumunda ya da TIMI akışının 3 olmasına

karşın MBG (Miyokardiyal boyanma gradı) değerinin 0 ya da 1 olması durumunda ya da girişimi izleyen 4 saat içinde ST yükselmesindeki gerilemenin %70'den az olması durumunda konulur (238).

Birincil PKG sırasında ya da sonrasında intrakoronere olarak adenozin, verapamil, nikorandil, papaverin ve nitroprusid gibi vazodilatörlerin uygulanması durumunda infarkt ile ilişkili koroner arterdeki kan akışının ve miyokard perfüzyonunun düzeldiği ve/veya infarktın küçüldüğü gösterilmiştir, ancak somut klinik sonuçlarının analiz edildiği geniş kapsamlı ileriye dönük randomize çalışmalar bulunmamaktadır (240, 241). Yüksek dozda i.v. adenozin infüzyonu da infarktın küçülmesiyle bağlantılıdır, fakat klinik sonuçlarında anlamlı düzelme sağlanamamıştır (242). GP IIb/IIIa reseptör antagonisti absiksimab ile doku perfüzyonunda düzelme olduğu belirlenmiştir ve birincil PKG ile eşzamanlı antitrombotik tedavi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (243, 244).

Tablo 17'de 2008 ESC kılavuzuna göre no-reflow fenomeninin önlenmesine ve tedavisine ilişkin tavsiyeler verilmiştir.

Tablo 17: No-reflow önlenmesine ve tedavisine yönelik tavsiyeler

Tavsiyeler	Sınıf	Düzey
<i>Önleme</i>		
Trombüs aspirasyonu	IIa	B
Absiksimab: Bolus olarak 0,25mg/kg ve 12-24 sa. boyunca inf. olarak 0,125 µg/kg/dk	IIa	B
<i>Tedavi</i>		
Adenozin: PKG sırasında ve sonrasında 3 saatte I.V 70 µg/kg/dk	IIb	B
Adenozin: PKG sırasında intrakoronere bolus 30-60 µg	IIb	C
Verapamil: PKG sırasında intrakoronere bolus 0,5-1 mg	IIb	C

2.6.7. Beta-Blokerler

Gerek akut dönemde göğüs ağrısının azaltılmasında ve infarkt alanının küçültülmesinde gerekse uzun dönemde mortalite üzerine etkileri nedeniyle b-blokerlerin STEMI hastalarındaki faydaları çok iyi bilinmektedir. 2007 ACC/AHA kılavuzuna göre b-bloker kullanımına ait öneriler şu şekildedir:

Sınıf I tavsiyeler:

1. Kalp yetmezliği ve düşük output bulguları olan, kardiyojenik şok için yüksek riskli olan hastalar ile diğer b-bloker kontrendikasyonu olan (PR mesafesinin 0,24 sn üzerinde olan 2. veya 3. derece AV bloğu olan, aktif astımı olanlar) haricindeki bütün hastalara ilk 24 saat içinde oral b-bloker başlanmalıdır (kanıt düzeyi B).

2. İlk 24 saat içinde erken kontrendikasyonları olan hastalarda sekonder koruma amaçlı b-bloker başlanması tekrar değerlendirilmelidir (kanıt düzeyi C).

3. Orta ve ağır kalp yetmezliği olan hastalarda sekonder koruma amaçlı olarak kademeli titrasyon programı ile b-bloker verilmelidir (kanıt düzeyi B).

Sınıf IIa tavsiye:

1. STEMI ile presente olan ve hipertansif hastalarda i.v. b-bloker uygulanabilir (Kalp yetmezliği ve düşük output bulguları olan, kardiyojenik şok için yüksek riskli olan hastalar, PR mesafesinin 0,24 sn üzerinde olan, 2. veya 3. derece AV bloğu olan, aktif astımı olanlar hariç) (kanıt düzeyi B).

Sınıf III tavsiye:

1. Kalp yetmezliği ve düşük output bulguları olan, kardiyojenik şok için yüksek riskli olan hastalar, PR mesafesinin 0,24 sn üzerinde olan, 2. veya 3. derece AV bloğu olan, aktif astımı olanlarda b-blokerler uygulanmamalıdır.

2.6.8. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Ejeksiyon fraksiyonu bozukluğu ($EF \leq 40\%$) olan ya da kalp yetersizliği gelişen hastalara erken evrede ACE inhibitörleri uygulanması gerektiği artık iyi bilinen kabul edilmiş bir yaklaşımdır. GISSI–

3 (245) ve ISIS-4 (246) çalışmalarında ve Çin Çalışması'nda (247) ilk gün başlatılan ACE-inhibitörleriyle izleyen 4-6 haftada küçük olmakla birlikte anlamlı bir mortalite azalması sağlandığı gösterilmiştir. ACE inhibitörleri, herhangi bir kontrendikasyon yoksa ilk 24 saat içinde başlatılmalıdır (248). ACE inhibitörlerinin bütün hastalara mı, yoksa yalnızca yüksek risk altındaki hastalara mı uygulanması gerektiği konusunda görüş ayrılıkları halen sürmektedir. ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara ARB (anjiyotensin reseptör blokeri) uygulanmalıdır.

2.6.9. Lipid Profiline Yönelik Tedavi

Birkaç çalışmada KKH bulunan kişilerde yeni iskemik olayların ve mortalitenin önlenmesinde uzun süreli statin tedavisinin yararları tartışmasız bir biçimde gösterilmiştir. ESC'nin Dördüncü Ortak Görev Grubu ve diğer dernekler tarafından belirlenen infarktüs sonrasına ilişkin hedefler şöyledir: total kolesterol için 175 mg/dL (4.5 mmol/L); eğer mümkünse 155 mg/dL (4.0 mmol/L); LDL kolesterol için ise 100 mg/dL (2.5 mmol/L), eğer mümkünse 80 mg/dL (2.0 mmol/L) (249). Kalp hastalığına eşlik eden dislipidemide ilaç tedavisiyle çok iyi sonuç alınsa da, KKH bulunan her hastada diyet temel bir önlem olmaya devam etmektedir. Bir meta-analizde KKH bulunan toplam 29 395 hastayı kapsayan yedi çalışma ele alınmıştır (250). Görece daha az yoğun statin rejimleriyle karşılaştırıldığında, daha yoğun rejimlerle LDL kolesterol düzeyleri daha fazla düşmekte ve Mİ ve inme riski azalmaktadır. Mortalite açısından kronik koroner arter hastalığı bulunan hastalar arasında herhangi bir etki saptanamamasına karşın AKS tedavisinde daha yoğun statin rejimleri uygulanan hastalarda bütün nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı bildirilmiştir. Bu analiz koroner arter hastalığı kesinleşmiş kişilerde daha yoğun statin rejimlerinin kullanılmasını desteklemektedir.

2.6.10. Koroner Bypass Cerrahisi

Akut evrede KABG cerrahisi gerekli olan hasta sayısı sınırlıdır, ancak başarısız PKG, PKG ile giderilemeyecek nitelikte koroner tıkanma, PKG'den sonra tedaviye dirençli semptomlar ya da

kardiyojenik şok bulunan hastalarda ya da ventrikül rüptürü, akut mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlar gelişmesi durumunda KABG uygulanması gerekli olabilir (251, 252).

2.6.11. Pompa Yetersizliği ve Şok

Kalp yetersizliği genellikle miyokard hasarına bağlıdır, ancak aritmi sonucunda ya da mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlara bağlı olarak da gelişebilir. STEMI'nin akut evresinde kalp yetersizliği gelişmesi, kısa ve uzun dönemde kötü prognozla bağlantılıdır (253). Hafif kalp yetersizliğinde çoğu zaman nitratlara ve diüretiklere, örneğin i.v. yoldan yavaş olarak önce 20–40 mg uygulanan, daha sonra gerektiğinde 1–4 saatte bir tekrarlanan furosemide hızla yanıt alınır. Hipotansiyon yoksa nitratlar i.v. yoldan uygulanmalıdır. Kan basıncı izlenerek nitrat dozu ayarlanmalı ve hipotansiyon önlenmelidir. Hipotansiyon, hipovolemi ya da önemli düzeyde böbrek yetersizliği yoksa ilk 24 saat içinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ya da ACE inhibitörleri tolere edilemiyorsa ARB başlatılmalıdır.

Ağır kalp yetersizliği durumunda oksijen uygulanmalı ve pulse oksimetri ile oksijen satürasyonu izlenmelidir. Kan gazları düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir; kesintisiz pozitif havayolu basıncı uygulanması ya da endotrakeal entübasyonla ventilasyon desteği sağlanması gerekli olabilir. Hasta hipotansif değilse, i.v. nitrogliserin uygulanmalı, tedaviye dakikada 0.25 µg/kg dozuyla başlanmalı ve sistolik kan basıncında ≥ 30 mmHg düşüş gözlemlenene ya da sistolik kan basıncı 90 mmHg düzeyinin altına düşene kadar her 5 dakikada bir doz artırılmalıdır. Hipotansiyon varsa inotrop ilaçlar yararlı olabilir. Kan basıncı çok düşükse, dakikada 5–15 µg/kg dozunda dopamin uygulanması tercih edilmektedir. Renal hipoperfüzyon bulguları varsa, dopamin dozunun dakikada 3,0 µg/kg'ın altına çekilmesi gerekli olabilir. Kardiyojenik şok; sistolik kan basıncının 90 mmHg düzeyinin altında, santral dolum basıncının da (kama basıncı) 20 mmHg düzeyinin üzerinde olmasıyla ya da kardiyak

indeksin 1,8 L/dak/m² düzeyinin altına inmesiyle ayırt edilen, canlı miyokard dokusunun çok azalmasına bağlı bir klinik hipoperfüzyon durumudur. Sistolik kan basıncını 90 mmHg düzeyinin üzerinde, kardiyak indeksin de 1,8 L/dak/m² düzeyinin üzerinde tutabilmek için i.v. inotrop ilaçlar ve/veya intraaortik balon pompası (İABP) uygulanması gereken hastalarda da şok olabileceği varsayılmaktadır. LV işlevi ve bununla bağlantılı mekanik komplikasyonlar acil olarak iki boyutlu Doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilmelidir. Hemodinamik durumu iyileştirmek ya da stabilize etmek için, daha yüksek dozlarda dopamin ya da dakikada 5–20 µg/kg dobutamin uygulanabilir. Mekanik girişimlere kadar yaşamı sürdürücü köprü oluşturmak amacıyla, balon pompası ile destekleyici tedavi tavsiye edilmektedir. Acil PKG ya da cerrahi girişim yaşam kurtarıcı olabilir ve erken evrede bu seçenek üzerinde durulmalıdır (191, 254).

2.6.12. Mekanik Komplikasyonlar: Kalp Rüptürü ve Mitral Yetersizliği

Akut serbest duvar rüptürü; kardiyovasküler kollaps ve buna eşlik eden elektromekanik disosiyasyonla, bir başka deyişle elektriksel aktivite sürerken kardiyak debi ve nabızın yok olmasıyla ayırt edilir. Genellikle birkaç dakika içinde ölümle sonuçlanır ve standart kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermez. Hastayı ameliyata alacak kadar zaman pek az olguda vardır. Subakut serbest duvar rüptürü; bu olguların yaklaşık %25’inde tablo subakuttur (trombüs ya da adezyonlar rüptürü kapatmıştır); bu da girişime kadar zaman kazandırır. Ağrının yinelenmesi ve yeniden ST-segment yükselmesi nedeniyle, klinik tablo yeniden infarktüs oluşumunu taklit edebilir, ancak daha sık olarak ani hemodinamik bozulma ve geçici ya da kalıcı hipotansiyon gelişir. Klasik kalp tamponadı bulguları vardır ve bu ekokardiyografi ile doğrulanabilir. Akut Mİ’nin ardından görece sık görüldüğü için, tek başına perikardda sıvı saptanması subakut serbest duvar rüptürü tanısı için yeterli değildir. Tipik bulgu perikard boşluğunda pıhtıyla uyumlu ekodens kitle görülmesidir (hemoperikard). Acil cerrahi girişim üzerinde durulmalıdır. Ventriküler septal rüptür; hastanın klinik durumunun aniden ağırlaşması nedeniyle kuşkuyla karıştıran ventriküler septal rüptür tanısını doğrulamak, güçlü bir sistolik

üfürüm gelişmesiyle, ekokardiyografiyle ve/veya sağ ventrikülde oksijen saturasyonunda artış saptanmasıyla mümkündür. Ekokardiyografi ventriküler septal defektin yerini ve büyüklüğünü ortaya koyar; hasta ameliyata hazırlanırken dolaşım desteğini sürdürmede en etkili yöntem İABP uygulamasıdır.

Mitral yetersizliği; yaygın bir bulgudur ve genellikle 2–7 gün sonra gelişir. Bu koşullarda akut mitral yetersizliği gelişmesinde üç mekanizma rol oynar: (i) LV dilatasyonu ve işlev bozukluğu sonucunda mitral kapakta anulus dilatasyonu; (ii) genellikle inferiyor Mİ sonucunda papiller kas işlev bozukluğu; (iii) papiller kas gövdesinde ya da ucunda rüptür. Papiller kasta en yaygın kısmi ya da tam rüptür nedeni, sağ ya da sirkumfleks koroner arterden beslenen posteromedial papiller kasta küçük bir infarkt gelişmesidir (255). Mitral yetersizliğinin varlığı ve şiddeti en iyi renkli Doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilebilir. Akut mitral yetersizliği gelişen hastaların çoğunda tablo ansızın ağırlaşabileceği için, erken cerrahi girişim yapılmalıdır. Koroner anjiyografi ve cerrahi girişime hazırlanırken, hastaların çoğuna İABP yerleştirilmesi gereklidir. Papiller kas rüptüründe tercih edilen cerrahi girişim kapak replasmanıdır, ancak seçilmiş bazı olgularda kapak onarımı da denenebilir (256).

2.6.13. Akut Fazda Aritmiler ve İletim Bozuklukları

İskeminin ilk bulgusu ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve total atriyoventriküler blok gibi yaşamı tehdit edici nitelikte bir aritmi olabilir ve aritminin derhal düzeltilmesi gerekir. Akut iskemik sendrom gelişen hastalarda bildirilen ani kardiyak ölümlerin çoğundan bu aritmilerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Aritminin tedavi edilip edilmeyeceği kararında ve tedavinin acilliğinde, esas olarak ritim bozukluğunu hemodinamik sonuçları temel alınmalıdır.

Ventriküler aritmiler; STEMI başlangıcını izleyen 48 saat içinde gelişen ventriküler fibrilasyon insidansının, reperfüzyon ve b-bloker uygulamalarının artmasıyla, giderek azalıyor olabileceği tahmin

edilmektedir (257). STEMI ardından erken gelişen ventriküler fibrilasyon hastanedeki mortalitenin artmasıyla bağlantılandırılmıştır, ancak uzun dönemde mortalite artışıyla bağlantılı değildir. Ani ölüm riskinde belirleyici rol oynayan başlıca etmenler, ventriküler aritmilerin sıklığı ya da tipinden çok, kalp hastalığının ağırlık derecesiyle ilişkilidir (258, 259). STEMI koşullarında gerek süregelen olmayan ventriküler taşikardi (30 saniyeden kısa süren), gerekse akselere idioventriküler ritim erken ventriküler fibrilasyon açısından güvenilir bir tahmin göstergesi değildir. Bu nedenle, bu aritmiler profilaktik antiaritmik tedavi gerektirmez.

Supraventriküler aritmiler; STEMI olgularının %10–20’sinde komplikasyon olarak gelişen atriyal fibrilasyon yaşlı hastalarda ve ağır LV hasarı ve kalp yetersizliği bulunan kişilerde daha sık görülür. STEMI ve atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda inme oranı, atriyal fibrilasyon bulunmayan hastalardan daha yüksektir. Atriyal fibrilasyon hastanedeki mortalitede artışla da bağlantılıdır (256). Olguların çoğunda aritmi iyi tolere edilir ve tedavi gerektirmez. Ancak bazı olgularda yüksek kalp hızı kalp yetersizliğini ağırlaştırır ve derhal tedavi edilmesi gerekir. Hastaya henüz uygulanmıyorsa, antikoagülan tedavisi başlatılması gerekir. Diğer supraventriküler taşikardiler seyrek görülür ve genellikle kendiliğinden geçer.

Geniş kapsamlı dört randomize çalışmanın verileri STEMI olgularının neredeyse %7’sinde blok, %5,3’ünde ise ısrarcı dal bloğu geliştiğini düşündürmektedir (260, 261). İnfarktüsle bağlantılı atriyoventriküler blok hastalarında hastanede ve geç mortalite, atriyoventriküler iletiminin korunduğu hastalardan daha yüksektir (260). Mortalitedeki artış kalp bloğunun kendisiyle değil, kalp bloğu gelişmesi için gerekli olan yaygın miyokard hasarıyla ilişkilidir. Pacing ile uzun dönemli sağkalım artışı gösterilememiş olmakla birlikte, STEMI ile bağlantılı semptomatik bradiaritmilerde gerekli olabilir (262). Birinci derece atriyoventriküler blok tedavi gerektirmez. Yeni gelişmiş sol dal bloğu genellikle yaygın anterior infarktüse işaret eder ve bu gibi olgularda tam atriyoventriküler blok ve

pompalama yetersizliği gelişme olasılığı yüksektir. Önleyici amaçla geçici pacing elektrodu yerleştirilmesi gerekli olabilir.

2.7. STEMI Ardından Uzun Dönemli Tedavi

Akut olaydan çıkış süreci temelinde yaşları, infarktüs öncesi etkinlik düzeyleri fiziksel kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak bütün hastalara fiziksel etkinlik konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Haftada en az beş kere egzersiz testi kılavuzluğunda orta yoğunlukta aerobik egzersiz, yüksek risk altındaki hastalarda tıbbi gözetim altında iyileştirme programları uygulanmalıdır. Sistematik bir derlemede ikincil önlemede besinlerin ve beslenmenin rolünün araştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların kanıtları yayımlanmıştır (263).

Güncel önleme kılavuzlarında (i) çok çeşitli besinlerin yenilmesi; (ii) aşırı kiloluluktan kaçınmak için alınan kalorilerin ayarlanması; (iii) meyve ve sebze tüketiminin artırılması ve tam tahıllı ekmek ve unlu gıdalar, balık (özellikle yağlı balık), yağsız et ve az yağlı süt ürünlerinin tüketilmesi; (iv) doymuş ve trans yağlar yerine bitkisel ve deniz ürünü kaynaklı doymamış ve çoklu doymamış yağların geçirilmesi ve tüketilen toplam yağ miktarının toplam kalori miktarının %30'undan az olması, bunun içinde de doymuş yağ payının üçte birden az olması ve (v) kan basıncı yüksekse tuz tüketiminin azaltılması tavsiye edilmektedir (249).

2008 ESC kılavuzuna göre uzun dönem medikal tedavi önerileri ise Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: STEMI ardından uzun dönemli tedavi

Tavsiyeler	Sınıf	Düzey
Antitrombosit/antikoagülan ilaçlar		
• Alerjisi olmayan bütün hastalarda daima kullanılmak üzere aspirin (günde 75-100 mg)	I	A
• Akut tedaviden bağımsız olarak bütün hastalarda 12 ay boyunca klopidoğrel (günde 75 mg)	IIa	C
• Aspirinin kontrendike olduğu bütün hastalarda klopidoğrel (günde 75 mg)	I	B
• Aspirin ve klopidoğrelle tolere edemeyen hastalarda INR 2-3 dozunda oral antikoagülan	IIa	B
• Klinik endikasyon varsa (ör. AF, LV'de trombüs, mekanik kapak) tavsiye edilen INR dozunda oral antikoagülan	I	A
• Tromboembolik olay riski yüksek olan hastalarda düşük doz (75-100 mg) aspirine ek olarak antikoagülan (INR 2- 3 dozunda)	IIa	B
• Aspirin ve klopidoğrelle ek olarak oral antikoagülan (yakın zamanda stent yerleştirilmesi artı oral antikoagülasyon endikasyonu)	IIb	C
• Aspirin ve klopidoğrelle ek olarak oral antikoagülan (yakın zamanda stent yerleştirilmesi artı oral antikoagülasyon endikasyonu ve yüksek	IIb	C
b-blokerler		
Kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak, bu ilaçları tolere eden ve kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda oral b-bloker	I	A
ACE inhibitörü ve ARB		
• Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak ACE inhibitörü üzerinde durulmalıdır	IIa	C
• Kontrendikasyon bulunmayan ve ACE inhibitörlerini tolere edemeyen bütün hastalarda, kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız	IIa	C
Statinler		
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak elden geldiğince çabuk statin başlatılmalı ve LDL kolesterolün 100 mg/dL (2.5 mmol/L) düzeyinin altına inmesi hedeflenmelidir	I	A
Grip aşısı: Bütün hastalarda	I	B

2.8.BAKIMIN LOJİSTİĞİ

2.8.1.Hastane Öncesi Bakım

1-Hastaya Bağlı Gecikme

STEMI’de en kritik dönem, çoğu zaman hastanın şiddetli ağrı çektiği ve kardiyak arrest riski altında olduğu en erken evredir. Ayrıca, reperfüzyon tedavisi başta gelmek üzere, bazı tedaviler ne kadar erken başlatılırsa, yararlı etkileri de o kadar fazla olacaktır (‘kazanılan zaman kas demektir’). Oysa çoğu zaman tıbbi yardım semptomların başlamasının üzerinden bir saat, hatta daha uzun süre geçtikten sonra talep edilmektedir. Yaşlı hastalarda, kadınlarda, diyabet hastalarında ve konjestif kalp yetersizliği hastalarında geç yardım talep etme olasılığı daha fazladır.

KKH olduğu bilinen kişilerin eşlerini ve ailelerini kalp krizi semptomlarının neler olabileceği ve bunlara nasıl yanıt verilmesi gerektiği konusunda bilgilendirmek, tıbbi bakımın normal bir parçası sayılmalıdır. Gecikme süresini kısaltmak için toplumun eğitilmesinin yararı kesin olarak belli değildir. Ancak toplum hiç değilse acil sağlık hizmetlerine nasıl başvurabileceğini bilmelidir.

2-Acil Sağlık Hizmetleri

Daha fazla gecikme olmasını önlemek için, acil tıbbi durumlarda başvurulacak iyi bilinen tek bir telefon numarasına sahip olan bir acil sağlık hizmetleri sisteminin varlığı önemlidir (264). Hizmeti sunanların tıbbi eğitim düzeyleri değişkenlik gösterebilmektedir. İdeal olan kardiyolojik bir başvuru merkeziyle tele-konsültasyon olanağı bulunmasıdır, ancak bu olanak yalnızca az sayıda ülkede bulunmaktadır. Sürekli güncelleştirilen ve paylaşılan yazılı bir tedavi protokolü belirleyici önem taşımaktadır (265). Acil sağlık hizmetlerinin kullanılması gecikme süresini kısaltsa da, (266) birçok ülkede bu olanak, olması gerekenden daha az kullanılmaktadır (267).

3-Kardiyopulmoner Resüsitasyon Konusunda Toplumun Eğitilmesi

Temel yaşam desteği teknikleri okullardaki eğitimin bir parçası olmalıdır. Polis ve itfaiye örgütleri gibi iş yaşamlarında kardiyak arrest ile karşılaşma olasılıkları en yüksek gruplar olan personeli ileri kardiyopulmoner resüsitasyon konusunda yeterince eğitilmelidir.

4-Ambülans Servisi

STEMI tedavisinde ambülans (helikopter) servisinin belirleyici önemi vardı (268) ve bu servis yalnızca bir nakil aracı olarak değil, başlangıçta tanı, sınıflandırma ve tedavinin uygulanacağı yer olarak da ele alınmalıdır (269). Ambülans, göğüs ağrısı çeken hastaların büyük çoğunluğuna çağırılı izleyen 15 dakika içinde ulaşabilmelidir. Uygulanan bakımın kalitesi ilgili personelin eğitime düzeyine göre değişir. En basitinden bütün ambülans personeli STEMI semptomlarını tanımalı, oksijen uygulayabilmeli, ağrıyı giderebilmeli ve temel yaşam desteği sağlayabilmek üzere eğitilmelidir. Bütün acil ambülanslarında (helikopterlerinde) 12 derivasyonlu EKG kayıt cihazı ve defibrilatör bulunmalı ve ekipten en az bir kişi ileri yaşam desteği eğitimi görmüş olmalıdır.

Ambülans personeli tanısal amaçlı EKG kaydı yapabilmeli ve bu kaydı ya yorumlayabilmeli, ya da deneyimli personel tarafından yorumlanmak üzere koroner yoğun bakım birimine ya da bir başka yere aktarabilmelidir. Hastaneye yatış öncesinde EKG kaydı hastanedeki kaydı çok hızlandırabilecek (270, 271) ve reperfüzyon tedavisi uygulanma olasılığını reperfüzyon tedavisi çok arttırabilecektir (272, 273). Yalnızca birkaç ülkede var olan hekim de bulundurulmuş ambülanslarla, opioid ve fibrinolitik ilaç uygulamaları gibi daha ileri tanısal ve terapötik hizmetler verilebilir. Hastane öncesinde fibrinolitik tedavi uygulanması bu tür reperfüzyon tedavisinde gecikme süresini kısaltmanın en etkili yolu olduğu için, (274) paramedikal personelin bu işlemleri yerine getirecek biçimde eğitilmesi tavsiye edilmektedir (275). Özgül bazı bölgelerde, havayolunu kullanan ambülans sistemleriyle nakildeki gecikmeler azaltılabilir ve sonuçları iyileştirilebilir (276).

5-Hizmet Ağları

Yukarıda belirtildiği gibi, verimli çalışan bir ambülans (helikopter) servisiyle birbirine bağlanan bir hastane ağının kurulması ve ortak bir tedavi protokolü uygulanması STEMI hastalarının optimal tedavisinde belirleyici önem taşımaktadır. Böyle bir ağın kurulması durumunda, EKG'nin çekilip aktarılmasına kadar geçen sürenin 10 dakikanın altına, tele-konsültasyon süresinin en çok 5 dakikaya, ambülansın ulaşmasından fibrinolitik tedavinin başlatılmasına kadar geçen sürenin 30 dakikanın altına, ambülansın ulaşmasından ilk balon anjiyoplastiye kadar geçen sürenin ise en çok 120 dakikaya indirilmesi hedeflenmelidir. Düzenli aralıklarla bakım kalitesi, reperfüzyon tedavisinin gerektiği gibi uygulanıp uygulanmadığı, gecikme süreleri ve hasta sonuçları değerlendirilip karşılaştırılmalı ve süreci iyileştirmek için uygun önlemler alınmalıdır.

6-Pratisyen Hekimler

Birçok ülkede erken STEMI tedavisinde pratisyen hekimlerin rolü önemini korumaya devam etmektedir. Bu ülkelerde çoğu zaman hastaların ilk başvurdıkları merci pratisyen hekimdir. Genellikle hastayı tanıdıkları ve EKG kaydedip yorumlayabildikleri, opioid uygulayabildikleri, ambülans servisini çağırabildikleri ve gerekiyorsa defibrilasyon uygulayabildikleri için, çabuk hareket ederlerse pratisyen hekimler çok etkili olabilmektedirler (271, 277). Ancak diğer bazı durumlarda pratisyen hekime başvuru hastane öncesindeki gecikmenin nedenlerinden birini oluşturmaktadır (278, 279).

7-Hastaneye yatırma işlemleri

Hastaneye ulaştıklarında hastalara uygulanan işlemler hızla yapılmalı, özellikle tanı konulmasına ve endikasyon varsa fibrinolitik ilaç ya da birincil PKG uygulanmasına kadar geçen süre kısa olmalıdır. Birincil PKG adayları acil servise ya da koroner yoğun bakım birimine uğramaksızın, doğrudan kateter laboratuvarına alınmalı, fibrinoliz uygulamasına aday hastalar ise doğrudan acil serviste tedavi edilmelidir (280).

2.8.2. Koroner Yoğun Bakım Birimi

STEMI hastaları ambulansa, acil serviste ya da kateter laboratuvarında uygulanan ilk reperfüzyon tedavisi ardından koroner yoğun bakım birimine yatırılmalıdır. Yaşlı ve ağır hastalardaki karmaşık tablolar göz önünde tutularak, koroner yoğun bakım birimleri yeterli donanıma sahip olmalı ve kendini mesleğine adanmış ve yeterli eğitimden geçmiş hekim ve hemşirelerden oluşan uygun personele sahip olmalıdır.

a)İnvazif olmayan izleme

STEMI'den kuşkulanan bütün hastalarda derhal EKG ile aritmilerin ve ST-segment değişikliklerinin izlenmesine başlanmalıdır. Bu en az 24 saat süreyle devam ettirilmelidir. EKG ile aritmilerin izlenmesine daha sonra da devam etmek gerekip gerekmediğine algılanan risk ve eldeki donanım olanakları temelinde karar verilir. Hasta koroner yoğun bakım biriminden çıktıktan sonra, gerekiyorsa ritmin izlenmesine telemetri ile devam edilebilir. Akut evrede kalıcı kalp yetersizliği, blok ya da ciddi aritmiler gelişen hastalarda yeni olay riski yüksek olduğu için, bu gibi hastaların koroner yoğun bakım biriminde daha uzun süre yatırılması gerekli olabilir.

b)İnvazif izleme

Bütün KYB birimleri invazif yoldan arteriyel kan basıncının ve pulmoner arter basıncının izlenmesine olanak veren beceri ve donanıma sahip olmalıdır. Arteriyel kan basıncının izlenmesi kardiyojenik blok gelişen hastalarda gereklidir. Geçmişten beri koroner yoğun bakım birimlerinde hemodinamik açıdan stabil olmayan hastaların izlenmesinde pulmoner arter kateterleri kullanılagelmıştır. Ancak yeni çalışmalarda (281-283) rutin olarak bu girişimlere başvurma mortalite ya da hastanede yatış süresi üzerinde olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir. İnvazif izleme yöntemlerinin sınırlı olarak kullanılması tavsiye edilmektedir.

2.8.3. Taburcu edilme sonrası dönem

Multidisipliner hizmetleri oluşturulmalı ve hasta taburcu edilmeden önce ikincil önleme programının nasıl sürdürüleceği örgütlenmelidir.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Acil servis veya Kardiyoloji kliniğine 07.06.2012-01.03.2013 tarihleri arasında başvuran, iskemik semptomlar ile birlikte EKG'sinde birbirine komşu iki derivasyonda 0,1 mV veya daha fazla ST segment elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu olan hastaların çalışmaya alınması planlandı. Çalışmaya alınan hastaların bilgileri (hikaye, risk faktörleri, özgeçmişleri, fizik muayene, laboratuvar, EKG bulguları) kayıt altına alındı. Göğüs ağrısıyla başvuran, STEMI tanısı konulan hastalardan, tam kan ve biyokimya tetkikleri için kan örneği alındı. Reperfüzyon stratejisi olarak trombolitik veya primer KAG'yi kabul etmeyenler ve ve göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 24 saat geçmiş olan ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsli hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu grup hastalardan yeterli anamnez alınabilen, İTT anı belirlenebilen, uygulanan reperfüzyon stratejisi belirlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. İTT anı ve uygulanan reperfüzyon stratejisi hastayı sevk eden doktorun yazdığı epikrizden ya da sevk kağıdından tespit edildi. Bu belgelerden aynı zamanda ilk uygulanan ilaçlar da kaydedildi. Epikriz ya da sevk kağıdı olmayan hastaların İTT anı ilk çekilen EKG saatinden veya zamanı çok iyi hatırlayan hasta ya da hasta yakınından öğrenildi.

Hastalar dış merkezlerden sevk edilen ve direkt merkezimize başvuran hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamızın amacı; fakültemize göğüs ağrısı ile başvuran ve göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 24 saat geçmemiş olan ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsli hastaların, reperfüzyon tedavilerinin günümüz kılavuzların önerdiği sürelerle ne kadar hastada uyulabildiğini tespit etmek, ayrıca hangi reperfüzyon tedavisinin kullanıldığını tespit etmek ve tedavi stratejilerimizi karşılaştırmak olduğu için her hastanın kapı-iğne, kapı-balon süreleri belirlendi. İTT anından TIMI 3 akım veya sağlanabilen en iyi koroner akıma kadar geçen süre kapı- balon süresi olarak belirlendi. İTT anından trombolitik ilaç başlama anına kadar geçen süre ise kapı-iğne süresi olarak kabul edildi. Hastaların

koroner anjiyografi laboratuvarına transfer için geçen süre ve hastalara uygulanan reperfüzyon tedavisi başlanması arasındaki süre ayrı ayrı hesaplandı.

Hastaların acil servise kabul anı sağlık memuru tarafından kaydedildi. Koroner anjiyografi laboratuvarına alınan hastaların kabul anı ise KAG teknisyeni veya ilgili hekim tarafından kaydedildi. Hastaların koroner anjiyografi sonuçları KAG laboratuvarındaki kayıtlardan alındı. Trombolitik tedavi verilen hastaların trombolitik başlama anı kaydedildi. Trombolitik tedavi verilen hastalardaki tedavinin etkinliği reperfüzyon kriterleri temel alınarak başarılı ya da başarısız şeklinde kaydedildi. Primer PKG için KAG laboratuvarına alınan hastaların TIMI 3 koroner reperfüzyon veya en iyi koroner akımın elde edildiği zaman kaydedildi. TIMI 3 akım anı aynı zamanda KAG kayıtlarındaki saatlerden teyit edildi. Primer PKG (balon anjiyoplasti ve/veya stent yerleştirme) lezyon tipine göre yalnızca infarktüsle ilişkili artere uygulandı. Akut fazdaki işlem başarısı, her bir girişim sonucunda infarktüsle ilişkili arterde darlığın %50'nin altına düşmesi ve TIMI III akımın sağlanması olarak tanımlandı.

Yapılan reperfüzyon tedavisinin ESC (Avrupa) ve AHA (ABD) kılavuzlarına uygunluğunu ayrı ayrı tespit etmek için hastaların kapı-balon süreleri 90 dk ve altı, 120 dk ve altı, 120 dk ve üzeri olmak üzere sınıflandırıldı. Ayrıca son ESC kılavuzu dikkate alınarak ağrısının ilk 2 saatinde başvuran anterior MI'yı olan 65 yaş altındaki kanama riski düşük olan hastalar belirlendi ve bu hastalarda ideal kapı-balon süresi 90 dk ve altı olarak hedeflendi.

Hipertansiyon varlığı JNC VII kılavuzuna göre tanımlandı; hastanın daha önceden antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90mmHg'dan yüksek saptanması ile HT (284) tanısı konuldu. Önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni tanı konulmuş olması (1- HbA1c $\geq$ %6.5, 2- Açlık plazma glukozu (PG) $\geq$ 126 mg/dl, 3- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2. saate bakılan PG $\geq$ 200 mg/dl, 4- Klasik semptomların varlığında herhangi zamanda bakılan PG $\geq$ 200mg/dl. Bu

maddelerden herhangi birinin varlığı tanı için yeterlidir) (285) ile DM tanımlandı. Önceden konulmuş tanının olması veya NCEP AT III kılavuzu esas alınarak yeni tanı konulmuş olması (1-Total kolesterol ≥ 240 mg/dl, 2- Trigliserid ≥ 200 mg/dl, 3-LDL ≥ 160 mg/dl. Bu maddelerden herhangi birinin varlığı tanı için yeterlidir) ile hiperlipidemi tanımlandı (38). Sigara içiciliği için güncel sigara içiciliği ve son bir yıl öncesine kadar sigara kullanılmış olması şeklinde tanımlar yapıldı. Alkol içiciliği en az 6 ay düzenli alkol alımı şeklinde tanımlandı. Birinci derecede akrabaların içinde erkeklerde 55 yaşından önce, kadınlarda 65 yaşından önce KKH'ın saptanması ile aile öyküsü tanımlandı.

Mİ lokalizasyonları temel olarak anterior, inferior ve diğer (lateral, yüksek lateral, gerçek posterior) olarak gruplandırıldı. Sevk sırasında verilen ilaçların hangi oranda uygulandığı hesaplandı. Kliniğimize ait epikrizlerden hastaların hastane içi mortalite oranı, gelişen komplikasyonlar tespit edildi. Komplikasyonlar; yok, giriş yerinde kanama, aritmi, serebrovasküler olay (SVO), eksitus olarak kaydedildi.

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmişti. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student - t testi, gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılmıştı.

5.BULGULAR

Bu grup hastalardan yeterli anamnez alınabilen, ilk İTT anı belirlenebilen, uygulanan reperfüzyon stratejisi belirlenen yüz yetmiş beş STEMI hastası çalışmaya alındı. Yüz yetmiş beş hastadan 10 hastada göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 24 saat üzerinden geçtiği için çalışmadan çıkartıldı. Kalan 165 hastanın yaş aralığı 28-85 (ortalama 58,3), en sık risk faktörleri sigara içiciliği (%75,8) ve HT (%39,4) olarak saptanmıştır (Tablo 19). Hastaların %21,8'inde DM, %17,6'sında aile öyküsü pozitifliği, %12,1'inde dislipidemi, %6,1'inde alkol alım öyküsü mevcuttu. Hastaların 31'inde önceki KKH öyküsü saptandı. Hastaların 28 (%17)'i kadın, 137 (%83)'si erkekti. Tablo 19'da hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 19: Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Sayı (n=)	Ortalama
Yaş	165	58,3 (28-85)
Kadın	28	%17
DM	36	%21,8
HT	65	%39,4
Sigara	125	%75,8
Hiperlipidemi	20	%12,1
Ailede KKH öyküsü	29	%17,6
KKH öyküsü	31	%18,8
Alkol	10	%6,1

* KKH: Koroner Kalp hastalığı HT: Hipertansiyon DM: Diabetes Mellitus

Çalışma grubunun hemogram, lipid profili, başvuru sırasındaki kan şekeri, serum kreatinin düzeyleri, CK MB ve Troponin-I başvuru ve peak değerleri tablo 20’de, fizik muayene özellikleri Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 20: Çalışma grubunun laboratuvar özellikleri

	Min.	Max.	Ort.
Hemoglobin (gr/dl)	5,6	20	14,4
Hemotokrit	16	63	42,5
Kreatinin (mg/dl)	0,0	10	1,18
Glukoz (mg/dl)	43	476	154,4
Total kolesterol (mg/dl)	72	325	186,5
LDL (mg/dl)	27	256	122,5
HDL (mg/dl)	6	79	37,2
Trigliserit (mg/dl)	22	451	149,7
CK MB başvuru (u/L)	11	814	93,8
CM MB zirve (u/L)	15	1031	189
Troponin başvuru (ng/L)	<0,01	30,00	2,5
Troponin zirve (ng/L)	<0,01	30,00	7,73

Min.: minimum , Max.: maximum , Ort.: ortalama, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein , HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, CK MB: Kreatin kinaz-MB fraksiyonu

Tablo 21: Çalışma grubunun fizik muayene özellikleri

Özellik	Sayı (n=)	Ortalama
SKB (mmHg)	162	124,3 (60, 200)
DKB (mmHg)	162	76,2 (40, 120)
BMI (kg/m ²)	159	25,9 (18,8, 36,4)
KalpHızı(at/dk)	151	78,7 (36, 156)

BMI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik Kan basıncı, DKB: Diyastolik Kan basıncı

Hastaların 75'i Anterior Mİ, 61'i İnferior Mİ, 29'u ise diğer Mİ (lateral, yüksek lateral, gerçek posterior) ile başvurdu. Tablo 22'de hastaların STEMI lokalizasyonları verilmiştir.

Tablo 22: Çalışma grubunun STEMI lokalizasyonları

STEMI Lokalizasyonları	Sayı (n=)	%
Anterior MI	75	45,5
İnferior MI	61	37
Diğer MI	29	17,6
	165	100

Not: MI lokalizasyonları temel olarak anterior, inferior ve diğer (lateral, yüksek lateral, gerçek posterior) gruplandırıldı.

Hastaların 76'sı başka merkezlerden sevk edilen, 89 hasta ise fakültemiz acil servisine direkt başvuran hastalardan oluşuyordu. Başka merkezlere başvuran hastaların 56'sı primer PKG için merkezimize sevk edilirken, 20 hastaya ise dış merkezlerde reperfüzyon stratejisi olarak trombolitik tedavi uygulanmıştır. Dış merkezlerde reperfüzyon stratejisi olarak trombolitik tedavi uygulanan hastaların 18'inde trombolitik tedavi başarılı iken, 2'sinde trombolitik tedavi başarısızlığı saptanması üzerine rescue PCI yapılması için merkezimize sevk edildi. Fakültemiz acil servisine direkt başvuran 89 hastanın 19'una KAG laboratuvar şartları uygun olmadığından trombolitik tedavi verilirken, 70 hastaya ise primer PKG uygulanmıştır. Bizim merkezimize direkt başvurup laboratuvar koşulları uygun olmadığından dolayı trombolitik tedavi verilen hastaların 15'inde trombolitik tedavi başarılı iken, 4'ünde trombolitik tedavi başarısız olmuştur. Trombolitik tedavi verilip reperfüzyon sağlanmayan 6 hasta rescue PCI'ya alındı. Tablo 23 ve 24'de uygulanan reperfüzyon stratejileri verilmiştir.

Tablo 23: Çalışma grubu hastalarına dış merkezlerde uygulanan tedavi

Uygulanan tedavi protokolü	Sayı (n=)	Oran-%
Uygulanmamış	145	87,9
TPA (doku plazminojen aktivatörü) (başarılı)	9	5,5
TNK (tenekteplase)/reteplase (başarılı)	4	2,4
SK (streptokinase) (başarılı)	5	3,0
TPA (doku plazminojen aktivatörü) (başarısız)	1	0,6
TNK (tenekteplase)/reteplase (başarısız)	1	0,6
SK (streptokinase) (başarısız)	0	0
Toplam	165	100,0

Tablo 24: Çalışma grubu hastalarına bizim merkezimizde uygulanan tedavi

Uygulanan tedavi protokolü	Sayı (n=)	Oran-%
TPA (doku plazminojen aktivatörü) (başarılı)	10	6,8
TNK (tenekteplase)/reteplase (başarılı)	3	2,1
SK (streptokinase) (başarılı)	2	1,4
TPA (doku plazminojen aktivatörü) (başarısız)	2	1,4
TNK (tenekteplase)/reteplase (başarısız)	1	0,7
SK (streptokinase) (başarısız)	1	0,7
Primer PKG	127	86,9
Toplam	146	100

NOT:1 hastaya başarısız primer PKG sonrası trombolitik tedavi uygulanmış.
 PKG: Perkütan koroner girişim

Dış merkezlerde trombolitik tedavi verilen hastalardaki kapı-iğne ortalama süresi 41,3 dakika iken, bizim merkezimizde trombolitik tedavi verilen hastalardaki kapı-iğne ortalama süresi 35 dakika idi. İkisi arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,454). Sevk edilen ve ilk kez fakültemize başvuran hastalardaki kapı-iğne, kapı-balon ve toplam iskemik süreler tablo 25, 26 ve 27’de verilmiştir.

Tablo 25: Trombolitik tedavi uygulananlarda kapı-iğne zamanları

	Dış merkezlerde trombolitik tedavi uygulananlar		Bizim merkezimizde trombolitik tedavi uygulananlar		<i>P</i>
	Hasta Sayısı (n=)	Ortalama	Hasta Sayısı (n=)	Ortalama	
Kapı-iğne	20	41,3 dk min:20 dk max:180 dk	19	35 dk min:15 dk max:80 dk	0,454 AD

*P değeri: Dış merkezlerde trombolitik tedavi uygulananlar ile bizim merkezimizde trombolitik tedavi uygulanan hastalar arasındaki kapı-iğne zamanları arasındaki istatistiksel farktır.

Hastalarımızdan merkezimize direkt başvuran primer PKG uygulanan hastalarda ortalama kapı balon süresi 64,6 dakika iken, dış merkezlerden sevk edilip primer PKG uygulanan hastalarda ise ortalama kapı balon süresi 240 dakika saptandı. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(**p değeri:0.000**).

Tablo 26: Primer PKG uygulanan hastalarda kapı-balon süreleri

	Bizim merkezimize direkt başvuran Primer PKG uygulanan hastalar		Dış merkezlerden sevk edilip Primer PKG uygulanan hastalar		<i>P</i>
	Hasta Sayısı (n=)	Ortalama	Hasta Sayısı (n=)	Ortalama	
Kapı-balon	70	64.6 dk min:20 dk max:190 dk	58	240 dk min:40 dk max:1080	0.000

Sevk edilen ve ilk kez fakültemize başvuran hastaların AHA ve ESC kılavuzlarına uygun sürelerde PKG uygulananların oranı tablo 27’de gösterilmiştir. Beklenildiği gibi 2008’de güncellenen ESC kılavuzuna göre uygun sürede PKG uygulanan hastaların sayısı AHA kılavuzuna göre daha fazla bulundu. Yine göğüs ağrısı şikayetiyle ilk fakültemize başvuran hastalarda ise her iki kılavuza göre uygun sürelerde PKG uygulama oranları sevk edilen hastalara göre daha yüksek bulundu.

Tablo 27: Hastaların kapı-balon sürelerinin ESC ve ACC/AHA kılavuzlarına uygunluğu

	ESC kılavuzuna göre		AHA kılavuzuna göre	
	PKG Yapılan 58 hasta	15 uygun (%26) 43 uygun değil (%74)	PKG Yapılan 58 hasta	4 uygun (%7) 54 uygun değil (%93)
Acilimize başvuran	PKG yapılan 70 hasta	68 uygun (%97) 2 uygun değil (%3)	PKG yapılan 70 hasta	60 uygun (%86) 10 uygun değil (%14)

Acil servise başvuru anında hastaların %95,15'ine Aspirin, %53,9'una Heparin, %33,9'una DMAH, %19,3'üne Nitrat , %27,2'sine Klopidoğrel, %12,1'ine ise B-bloker uygulanmıştır. İTT ile başlayan sevk zinciri süresinde uygulanan ilaçlar, hasta sayısı ve oranları Tablo 28'de şematize edilmiştir.

Tablo 28:Acil serviste uygulanan tedaviler ve oranları

<i>İlaçlar</i>	Aspirin	Heparin	DMAH	Nitrat	B-Bloker	Klopidoğrel
<i>Sayı ve oran</i>	157 (%95,15)	89 (%53,9)	56 (%33,9)	32 (%19,3)	20 (%12,1)	45 (%27,2)

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Çalışma grubuna alınan hastaların 127'sine PKG uygulanmış olup, trombolitik tedavi alan 39 hastayada sonrasında elektif KAG yapılmıştır. Hastaların 114'üne (%69,1) başarılı PCI uygulanırken, 10 (%6) hastaya ise başarısız PCI uygulandı. Hastaların 26'sına (%15,8) KABG kararı, 14'üne (%8,5) ise medikal tedavi kararı verildi. Tablo 29'da KAG sonuçlarımız görülmektedir.

Tablo 29:Çalışma grubunun KAG sonuçları

KAG Sonucu	Sayı (n=)	Oran-%
Medikal tedavi	14	8,5
Başarılı PCI	114	69,1
KABG	26	15,8
Başarısız primer KAG sonrası trombolitik tedavi	1	0,6
Başarısız PCI	10	6,0
Toplam	165	100

KABG: Koroner arter bypass greft PCI: Perkütan koroner müdahale

Trombolitik tedavi verilen 39 hastanın daha sonra yapılan elektif KAG'lerinde hastaların 24'üne (%63,2) başarılı PCI uygulanırken, 2 (%5,2) hastaya ise başarısız PCI uygulandı. 6'sına (%15,8) medikal tedavi kararı verilirken, 6'sına (%15,8) ise KABG kararı verildi. Tablo 30'da trombolitik tedavi alan hastalarımızdaki KAG sonuçları verilmiştir.

Tablo 30:Trombolitik tedavi alan hasta grubundaki KAG sonuçlarımız

KAG Sonucu	Sayı (n=)	Oran-%
Medikal tedavi	6	15,8
Başarılı PCI	24	63,2
KABG	6	15,8
Başarısız PCI	2	5,2
Toplam	38	100

Primer KAG'ye alınan hastaların 90'ına (%70,9) başarılı PCI uygulanırken, 9'una (% 7) başarısız PCI uygulandı. 20'sine (%15,8) KABG kararı alınırken, 8'ine (%6,3) ise medikal tedavi kararı verildi. Tablo 31'de primer PKG uygulanan hastalardaki KAG sonuçlarımız gösterilmiştir.

Tablo 31:Primer PKG’ye alınanlarda KAG sonuçlarımız

KAG Sonucu	Sayı (n=)	Oran-%
Medikal tedavi	8	6,3
Başarılı PCI	90	70,9
KABG	20	15,8
Başarısız PCI	9	7
Toplam	127	100

Tablo 32’de takipte komplikasyon yaşayan hasta oranı ve hastane içi ölüm oranları verilmiştir.

Tablo 32:Komplikasyon yaşayan hasta oranı ve hastane içi ölüm oranları

	Sayı (n=)	Oranca-%
Komplikasyon	19	%11,5
Hastane içi ölüm	10	% 6,0

Komplikasyonların ciddiyeti ele alındığında 6 hastada giriş yerinde hematom, 11 hastada ciddi aritmi(ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, atrioventriküler tam blok), 2 hastada ise majör kanama(serebrovasküler kanama) geliştiği görülmüştür.10 hastamızda ise hastane içi ölüm meydana gelmiştir.

6.TARTIŞMA

Akut miyokard infarktüsü, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, temelinde başlıca ateroskleroz bulunan yaygın bir hastalıktır. Tanı ve tedavideki son dört dekattaki gelişmelere rağmen AMİ halen gelişmiş ülkelerdeki en büyük ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemi artan ciddi sağlık problemidir. AMİ sonrası kalp yetmezliği gelişebilmekte ve ilaç gereksinimi artmaktadır. Yine bu nedenle hospitalizasyon sıklığı artmakta ve bazı hastalarda ise bunlara ilaveten implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör cihazları gerekebilmektedir. Neticede AMİ sonrası hayatta kalan hastaların yaşam kalitesi bozulabilmekte ve yapılan tedavi masrafları ile ülke ekonomisine ek yük oluşabilmektedir. ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsünde gelişebilecek kalp yetmezliği riskini en aza indirebilecek ve hastaların mortalite oranlarını azaltabilecek en önemli tedavi stratejisi acil koroner revaskülarizasyondur.

Biz bu çalışmamızda tersiyer bir merkez olan hastanemize başvuran STEMI hastalarının klinik özelliklerini, uygulanan tedavi yöntemlerini belirlemeyi, daha hızlı ve etkin tedavi imkanlarını artırmayı hedeflemenin yanısıra, bölgemiz ve hastanemiz için STEMI tedavi stratejilerinin daha iyi ve kılavuzlara uygun olarak yapılabilmesi için bu yönde dikkat çekmeyi ve bilinci artırmayı amaçladık.

Tersiyer bir merkez olan hastanemizde yapılan çalışmamızda ortaya çıkan sonuç olguların; literatür ile uyumlu olarak çoğunlukla erkek cinsiyette olduğu (%83), yaş ortalamasının 58,3 olduğu, tüm hastalarda en sık risk faktörlerinin sigara içiciliği (%75,8) ve hipertansiyon (%39,4), ortalama sistolik kan basıncının 124,3 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncının 76,2 mmHg, ortalama kalp hızının 78,7 at/dk olduğu saptandı. Ortalama BMI 25,9 kg/m² saptandı. Karaaslan ve ark. (286) yaptığı çalışmada erkek cinsiyet oranı %79,9, sigara içiciliği oranı %68,7, hipertansiyon %42,3 oranında bildirilmiştir.

Çalışmamızda dış merkezlerden sevk edilen hastaların %26,3'üne reperfüzyon stratejisi olarak trombolitik tedavi uygulanırken, hastaların %74,7'sine reperfüzyon stratejisi uygulanmayıp primer PKG için sevk edilmiştir. Bizim merkezimize direkt başvuran hastaların %21,3'üne trombolitik tedavi verilirken, %78,7'sine primer PKG uygulanmıştır. Bozkurt ve ark. (287) acil serviste STEMI tanılı hastaların %8,3'üne trombolitik tedavi uygulamıştır. Özer ve ark. (288) AMI tanılı hastaların %3,5'ine trombolitik tedavi uygulamışlardır. Eren ve ark. (289) acil serviste AMI tanısı koydukları hastaların %49,2'sine trombolitik tedavi uygulamışlardır. Karaaslan ve ark. (286) yaptığı çalışmada STEMI hastalarının %84,1'ine primer PKG, %15,9'una ise trombolitik tedavi uygulanmıştır. Bu çalışmada hastalarımızın %23,6'sına trombolitik tedavi uygulanırken, %76,3'üne primer PKG uygulanmıştır. Burada görüldüğü gibi trombolitik tedavi verilme oranı bölgelere göre değişmektedir. Özellikle dış merkezlerden hastanemize sevk edilen hastaların %74,7'sine reperfüzyon stratejisi uygulanmamıştır. Bu bulgu trombolitik verilebilecek çok sayıda hastanın yanlış olarak sevk edildiğini göstermektedir. Bu uygulamanın sebebi kılavuzların takip edilmemesi yanında hekimin sorumluluk almaktan kaçınması ya da hastaların ısrarla fakültemize sevk istemesine bağlı olabilir. Bu konuda ulusal ve bölgesel bazda daha geniş proje ve çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşıkardır.

Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada reperfüzyon tedavisinin kontrol tedavilere kıyasla infarkt büyüklüğünü azalttığı ve erken ile geç dönem klinik sonuçlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi koroner revaskülarizasyon farmakolojik ya da mekanik yöntemler ile sağlanabilmektedir. Farmakolojik olarak fibrinolitik ilaçlar kullanılabilmekte, perkütan koroner girişimler ile de mekanik revaskülarizasyon sağlanabilmektedir. PKG ile trombolitik tedaviyi karşılaştıran çok sayıda randomize çalışma ve şu ana kadar rapor edilmiş gözlemsel çalışmaların yeni yayınlanmış bir meta analizinde; PKG ile trombolitik tedaviye göre randomize çalışmalarda, gerek kısa gerekse uzun dönemde tutarlı ölüm oranı yararları olduğu gösterilmekte iken gözlemsel çalışmaların metaanalizinde erken dönemde gözlenen yararların uzun dönemde görülmediği saptanmıştır (290). Bu sonuçlara dayanarak STEMI'de tercih edilen tedavi şekli PKG olsa da ulaşım, acil servisteki beklemler ve kateterizasyon

laboratuvarının hazırlanması gibi nedenlerle tedavi gecikmektedir. Dolayısıyla bu çalışmaların yorumlanmasından ortaya çıkan güncel kılavuzlar reperfüzyon tedavisinin seçiminde, uygulanan tedavinin cinsinden çok en erken uygulanabilen tedavi yöntemini önermiştir ve çalışmaların sonucuna dayanarak tedavi seçiminde göz önüne alınacak zaman kriterleri koymuştur. Bununla birlikte, PKG için sevk edilen hastalarda kapı-balon süresini 90 dk. ve altında tutmak her hastada mümkün olmamaktadır. Gelişmiş ülkelerde bile kılavuzların önerdiği bu süreye ancak %5'den daha az hastada (transfer edilen hastalarda) uyulabilmektedir (177). ABD'de 4000'den fazla hastaneden elde edilen verilere göre kapı-iğne süresi 30 dk.'nın altında olan hasta oranı %27, kapı-balon süresi 90 dk.'nın altında olan hasta oranı ise %32'dir (291). Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak STEMI'li hastaların büyük bir kısmında reperfüzyon tedavisinin kılavuzlarda önerilen zaman aralıklarında uygulanamadığını tespit ettik. Çalışmaya katılan tüm hastalarda baz alındığında primer PKG uygulanan hastaların %50'sinin kapı-balon süresi 90 dk ve altında, %64,8'inin 120 dk ve altında, %35,2'nin ise 120 dakikadan daha uzun olduğu görüldü. Çalışmamızda görüldüğü gibi hastaların birçoğunda kapı-balon süresinde literatürdeki sürelerle uyulmakla beraber çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından dolayı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda dış merkezlerde trombolitik tedavi verilen hastalarda ortalama kapı-iğne zamanı 41,3 dakika iken, trombolitik tedavi verilen 20 hastadan 10'unda kapı-iğne süresinde hedefe ulaşılabildiği tespit edildi. Bizim merkezimizde trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ortalama kapı-iğne süresi 35 dakika saptanmış olup, kapı-iğne süresinde trombolitik tedavi verilen 19 hastadan 10'unda hedef değer olan 30 dakikanın altında kalınabilmiştir. GRACE 1999-2006 registry verilerinde ortalama kapı-iğne zamanı 40-34 dk ve hastaların %52'sinde kapı iğne zamanı 30 dk üstünde bulunmuştur (292). NRMI 1999-2002 registry verilerinde ortalama kapı-iğne zamanı 34,3 dk bulunmuş ve hastaların %54'ünde kapı- iğne zamanı 30 dk üstünde bulunmuştur (293). Trombolitik tedavi verilen hasta sayısı az olduğundan kapı-iğne süresinin güvenilirliği düşük olmakla beraber hastaların %50'sinde hedef

değerlere ulaşmakla beraber literatür bulgularıyla uyumludur. Bu da gösteriyor ki; özellikle dış merkezlerden sevk edilen hastalarda trombolitik tedaviye daha fazla önem vermemiz, bu konuda çekingen kalan kardiyolog, acil servis uzmanları ve pratisyen hekimlerin cesaretlerini arttırmamız, bu konuda rol alacak tüm yolları tekrar gözden geçirmemiz gerekmektedir.

Kapı-balon süresi sevk edilen hastalarda ortalama 240 dk, doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise ortalama 64,6 dk olarak hesaplandı. İkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p değeri: <0.001**). Sevk edilen hastaların mekanik reperfüzyon süreleri AHA kılavuzuna göre sadece %7 hastada uygunken, ESC kılavuzuna göre %26 hastada uygundu. Doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise bu oranlar AHA kılavuzuna göre %86 iken ESC kılavuzuna göre %97 idi. Karaaslan ve ark. yaptığı (286) çalışmada kapı-balon süresi sevk edilen hastalarda ortalama 228 dk, doğrudan acile başvuran hastalarda ise ortalama 98 dk olarak saptanmıştır. Sevk edilen hastaların mekanik reperfüzyon süreleri AHA kılavuzuna göre sadece %6 hastada uygunken, ESC kılavuzuna göre %13 hastada uygun bulunmuştur. Doğrudan acile başvuran hastalarda ise bu oranlar AHA kılavuzuna göre %58 iken, ESC kılavuzuna göre ise %73 olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi kapı-balon sürelerimiz ve kılavuzlara uygunluğu yapılan çalışmalarla benzer oranlarda bulunmakla beraber özellikle sevk edilen hastalardaki oranların düşük olması beklenildiği gibi hastanın sevke ve ulaşımına bağlı süre uzamasından kaynaklanmaktadır. Özellikle primer PKG için dış merkezlerden sevk edilen hastalarda kılavuzlarda belirtilen değerlerin çok altında kalınması uyguladığımız reperfüzyon stratejilerini tekrar gözden geçirmemiz, özellikle bölgemiz koşullarını da gözönüne alarak trombolitik tedaviyi daha fazla kullanım konusunda çalışmalar yapmamız gerekmektedir. Çalışmaya alınan hasta sayısı az olduğundan daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Hastaların 75'i Anterior Mİ, 61'i İnferior Mİ, 29'u ise diğer Mİ (lateral, yüksek lateral, gerçek posterior) ile başvurdu. Bu çalışmada 2012 yılı süresince reperfüzyon stratejisi olarak 127 hastaya primer PKG, 39 hastaya trombolitik tedavi verildi. Hastaların 114'üne (%69,1) başarılı PCI

uygulanırken, 10 (%6) hastaya ise başarısız PCI uygulandı. Hastaların 26'sına (%15,8) KABG kararı verilirken, 14'üne (%8,5) ise medikal tedavi kararı verildi. Primer KAG'ye alınan hastaların 90'ına (%70,9) başarılı PCI, 9'una (%7) başarısız PCI uygulandı. 20'sine (%15,8) KABG kararı alınırken, 8'ine (%6,3) ise medikal tedavi kararı verildi. Çalışmamıza alınan hastaların 39'una trombolitik tedavi verilmiş olup bunların 6'sında (%15,4) başarısız olunmuştur. Primer PKG için başarı oranının %93 olduğu, trombolitik tedavi başarı oranının ise %84,6 olduğu saptanmıştır. Kala ve ark. (294) yaptığı çalışmada trombolitik tedavi başarı oranı %65 saptanmıştır. Gümrükçüoğlu ve ark. (295) yaptığı çalışmada primer PKG başarı oranı %95,8 olarak bildirilmiştir. Buradan da anlaşılacağı gibi trombolitik tedavi başarı oranımız literatür verilerinin üstünde seyretmekle beraber, primer PKG başarı oranlarımız literatür oranlarıyla aynı düzeyde seyretmiştir. Mİ tedavisinde yaşam kurtarıcı reperfüzyon tedavisinin hızlı ve uygun kullanımı çok önemlidir (296). Reperfüzyon tedavisinin semptomların başlangıcından sonra en kısa sürede başlatılması ve iskemik sürenin en aza indirilmesi için Mİ tedavi sistemlerinin geliştirilmesi önerilmektedir. Reperfüzyon tedavisi bilindiği üzere primer PKG ve fibrinolitik tedavi ile yapılabilmektedir. Perkütan koroner girişim ile fibrinolitik tedavinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, PKG'nin daha az mortalite, tekrarlayan Mİ, tekrarlayan iskemi, hedef damar revaskülarizasyonu ve kanamaya neden olduğu gösterilmiştir (297, 298).

PKG, fibrin spesifik bir ajanın verilmesinden bir saat sonra yapılabilecekse, fibrinolitik ajan kullanımı üzerine avantajları kaybolmaktadır (299, 300). 1993 yılında yayınlanan 3 randomize çalışma sonrasında primer PKG ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu çalışmaların en büyüğü (n=395) PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) çalışmasında 60 dakika içinde %97 oranında reperfüzyon sağlanmıştır (301). 10 randomize çalışmanın meta-analizi olan PCAT (Primary Coronary Angioplasty Trialists) çalışmasında ise primer balon anjiyoplasti ile 30 günlük mortalite ve reinfarkt oranının anlamlı olarak azaldığı bunun yanında hemorajik inme oranında da anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (302). Keeley ve arkadaşları (298) tarafından yayınlanan 23 çalışmanın meta-analizinde,

3872 primer PKG uygulanmış, 3867 trombolitik tedavi almış hastaların sonlanım noktaları karşılaştırılmış, 30 günlük mortalite, reinfarktüs ve stroke primer PKG grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır.

Fibrinolitik tedavisinin etkisi fibrinolitik ajanlarının trombüsü eritmesi ve pasajın açılmasıdır. Fibrinolitik tedavinin ilk 2 saat içerisinde uygulanması ile mortalitede belirgin azalma gözlenir. Fibrinolitik tedavinin başlanması için gereken en geç zaman 30 dk'dır (302). Yapılan çalışmalarla hastane öncesi fibrinolitik tedavisi ile tedavinin başlanması açısından 1 saat kazanılmış ve mortalitede %17 azalma sağlanmıştır (303).

İki tedavi yöntemini arasındaki farklardan biri de inme açısından korunmadır. 23 çalışmanın meta-analizinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre inme oranı anlamlı oranda azalmıştır (304). PCAT meta-analizinde inme oranlarında ilk 2 saat içinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre %0,7, 2 saat üzerinde %1,2 kesin risk azalması gözlenmiştir (305).

Yüksek riskli hastalarda primer PKG ön plandadır. NRMI çalışmasında yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde killips II ve üstündeki hastalarda primer PKG ile fibrinolitik tedaviye göre ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (306). Kardiyojenik şok hastalarının alındığı SHOCK çalışmasında erken dönem perkutan koroner girişim ile medikal tedavi veya geç revaskülarizasyon yapılan hastalara göre 1 yıllık mortalitede anlamlı azalma (%53-%66) saptanmıştır (307).

22 çalışmanın meta-analizinde süre geçtikçe fibrinolitik tedavinin başarısının ve yararının azaldığı gözlenmiştir. Özellikle ilk 3 saat içinde verilen fibrinolitik tedavi ile belirgin fayda sağlanmaktadır. Mortalitede azalma cinsiyet, DM, kan basıncı (SKB <180 mmHg), kalp hızı ve Mİ öyküsünden bağımsızdır. Yaş ile birlikte (özellikle 75 yaş üstü) faydası azalmaya başlar (308).

Mortalitede en büyük azalma sağlanan gruplar özellikle anterior STEMI, yeni gelişen sol dal bloğu, DM, düşük kan basıncı (SKB <100 mmHg) ve yüksek kalp hızı (>100/dk) durumlarda gözlenir. Fibrinolitik tedavinin olumlu etkileri erken verilmesi ve özellikle ilk 3 saatte verilmesi ile gözlenir. Bununla beraber zaman ilerledikçe beklenen yarar azalmakla birlikte semptomların ilk 12 saati içinde de verilmesi ile yarar sağlanabilmektedir (302). Fibrinolitik tedavinin dezavantajları; komplikasyonlar olarak kanama, inme riski (%2-3), hastaların 1/3'ünde uygulanamaması, kontrendikasyon, hastaneye geç geliş, tanısız olmayan EKG, %35-40 hastada tedavi başarısızlığı ve ancak %50-60 hastada TIMI-3 akım sağlanabilmesi şeklindedir (302).

Akut miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin yarısına yakını, hastalar daha hastaneye ulaştırılmadan ilk 1 saat içinde görülür. Bu erken ölümlerin çoğu ventriküler aritmiler neticesinde gelişir. Koroner yoğun bakım ünitelerinin modernizasyonu, trombolitik tedavide kullanılabilen ilaçların geliştirilmesi ve kateter laboratuvarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin kullanıma girmesiyle hastalıktan ölümlerde belirgin bir azalma görülsede hastalık multifaktoriyel patogenezi nedeniyle halen önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (309). ST yükselmeli Mİ'de hastane içi mortalitesi %7-8 düzeyindedir (309). Çalışma grubumuzda hastane içi mortalite %6 olarak belirlenmiş olup, literatürdeki hastane içi mortalite oranlarına benzerdir.

Primer PKG, STEMI hastalarında artan sıklıkla kullanılan etkin bir reperfüzyon tedavisi yöntemidir (310). Avrupa Kardiyoloji Derneği, Mİ'ye bağlı mortalitenin azaltılması için bölgesel ve ulusal düzeylerde PKG olanaklarını da kapsayan reperfüzyon tedavi ağlarının kurulmasını tavsiye etmektedir (302). Bu sistemler, Mİ geçirmekte olan hastaların doğrudan PKG yapılabilen hastanelere naklini veya acil hastaneler arası nakil düzenlemelerini yaparak hastalık sonuçlarında düzelmeler sağlayabilir. Bu ağ sistemi ile Mİ geçiren hastaların primer PKG daha fazla ulaşmaları hedeflenmektedir (311, 312) Ancak primer PKG yapabilen hastane sayısı kısıtlı olduğundan, bunun gerçekleştirilmesi zordur (309, 313) Hastanemiz günde 24 saat, haftada 7 gün primer PKG olanaklarına sahip olduğu bir merkezdir.

Sonuç olarak primer PKG, reperfüzyon tedavisinde uygun zamanlama ile kullanıldığında ölümlerde belirgin azalma sağlamaktadır.

Semptom başlangıcının üzerinden 12 saatten daha uzun süre geçtikten sonra karşılaşılan STEMI hastalarında PKG uygulamasına ilişkin deneyimler sınırlıdır. Hastaların toplumdaki sağlık kuruluşlarından birincil PKG uygulanmak üzere PKG uygulanabilen bir hastaneye nakledilmesi bir sorun olmaya devam etmektedir. En iyi hizmet ağlarında bile, birçok hastaya PKG tedavisi tavsiye edilen pencere dönemi geçtikten sonra uygulanabilmektedir. Acil sağlık hizmetlerine erken ulaşan hastalarda bu girişim tavsiye edilen pencere dönemi içinde uygulanamayacaksa, PKG uygulanabilen bir hastaneye nakil sırasında hastane öncesinde fibrinoliz tedavisi uygulanmasının yararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Toplumdaki hastanelerde çalışan kardiyologlar nakil öncesinde hangi farmakolojik tedavilerin başlatılması gerektiği konusuna henüz kesin yanıt verememektedirler. Bazı hastalarda birincil PKG ve stent uygulaması ardından oral antikoagölasyon başlatılması gerekmektedir. Bu amaçla aspirin ve/veya bir ADP antagonisti artı kumadin tedavisinin bütün hastalarda etkili ve güvenli olup olmadığı, ayrıca bu antitrombotik rejim için optimal uygulama süresinin ne olduğu bilinmemektedir. Mekanik komplikasyonlar gelişen hastalarla ilgili randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Ayrıca hastanın kliniğimize kabulüne kadar geçen sürede aspirin ve heparin uygulamalarının yüksek oranda yapıldığı fakat oral beta blokör (%12,1) ve klopidoğrel (%27,2) uygulamalarının yeterli oranlarda yapılmadığı görülmüştür. Yatış sırasında komplikasyon gelişen hasta oranı %11,5 ve hastane içi mortalite oranı ise %6,0 olarak tespit edilmiştir. Karaaslan ve ark. (286) yaptığı çalışmada aspirin ve heparin uygulamalarının yüksek oranda yapıldığı fakat oral beta blokör ve klopidoğrel uygulamalarının yeterli oranlarda yapılmadığı görülmüştür (%14,8). Komplikasyon gelişen hasta oranı %11,6 ve hastane içi mortalite oranı ise %6,8 olarak tespit edilmiştir. Komplikasyon oranlarımız ve hastane içi mortalitemiz literatürdeki oranlarla benzerdi. Bu veriler ışığında özellikle STEMI

tedavisinde aspirin ve heparin uygulamaları dışındaki tedavilere kılavuzlara uygun şekilde riayet edilmesi için bu konuda tedavi uygulayan tüm hekim ve hekim adaylarının daha fazla bilgilendirilmesi için çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; STEMI tedavisinin en önemli aşaması olan reperfüzyon tedavisinin uygun olarak verilmesi ve buna bağlı morbitide ve mortalitenin azaltılması için; sağlık kurumları arasında koordinasyonun sağlanması, ambulanslar ile sağlık merkezleri arasında iyi bir haberleşme sistemi olması, sağlık personelinin eğitimin sağlanarak güncel kılavuzların önerileri ve ulaşımın uzun olduğu bölgelerde trombolitik tedavinin öneminin vurgulanması, EKG'yi yorumlayabilecek ve gerektiğinde merkeze aktarabilecek özel olarak eğitilmiş sağlık ekiplerin kurulması, acil servislerde tanının ve transferin hızla sağlanması konusunda gerekli imkanların sağlanması ve deneyimli personelin hareketliliğinin önlenmesi ve dolayısıyla her sağlık kuruluşunun kendi konumuna, hastanın klinik durumuna ve ağrısının kaçınıcı saatinde başvurduğuna bakarak reperfüzyon stratejisini belirlemesi gereklidir.

7.ÖZET

Amaç: Kliniğimize ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ile başvuran hastaların hastaneye başvuru zamanı ile müdahale arasındaki süreyi tespit etmek, başvuru anındaki klinik durumunu değerlendirmek, seçilen tedavi metodlarını irdelemek, tedavi metodu seçilmesinde etkili olan parametreleri değerlendirmek ve tedavi stratejilerini karşılaştırmaktır.

Metod: Fakültemize ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı ile başvuran 165 hastanın reperfüzyon stratejisi belirlendi. İlk tıbbi temas anından TIMI 3 (Miyokard infarktüsünde tromboliz) akımın sağlandığı zamana kadar geçen süre kapı-balon süresi, ilk tıbbi temas anından fibrinolitiğin başlandığı zamana kadar geçen süre ise kapı-iğne süresi olarak belirlendi. Trombolitik tedavi verilen hastaların trombolitik başlama anı kaydedildi. Trombolitik tedavi verilen hastalardaki tedavinin etkinliği reperfüzyon kriterleri temel alınarak başarılı ya da başarısız şeklinde kaydedildi. Primer perkütan koroner girişim (balon anjiyoplasti ve/veya stent yerleştirme) lezyon tipine göre yalnızca infarktüsle ilişkili artere uygulandı. Akut fazdaki işlem başarısı, her bir girişim sonucunda enfarktüsle ilişkili arterde darlığın %50'nin altına düşmesi ve TIMI III akımın sağlanması olarak tanımlandı.

Bulgular: Kapı-balon süresi sevk edilen hastalarda ortalama 240 dk, doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise ortalama 64,6 dk olarak hesaplandı. Sevk edilen hastaların mekanik reperfüzyon süreleri AHA (American Heart Association) kılavuzuna göre sadece %7 hastada uygunken, ESC (European Society of Cardiology) kılavuzuna göre %26 hastada uygundu. Doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise bu oranlar AHA kılavuzuna göre %86 iken ESC kılavuzuna göre %97 idi. Çalışmamızda dış merkezlerde trombolitik tedavi verilen hastalarda ortalama kapı-iğne zamanı 41,3 dakika iken, trombolitik tedavi verilen 20 hastadan 10'unda kapı-iğne süresinde hedefe ulaşılabildiği tespit edildi. Bizim merkezimizde trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ortalama kapı-iğne süresi 35 dakika saptanmış olup, kapı-iğne süresinde trombolitik tedavi verilen 19 hastadan 10'unda hedef değer olan 30 dakikanın altında kalınabilmiştir. Primer perkütan koroner girişim için başarı oranının %93 olduğu,

trombolitik tedavi başarı oranının ise %84,6 olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Kliniğimize ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı ile dış merkezlerden merkezimize sevk edilen ve fakültemize direkt başvuran hastaların hastaneye başvurma süreleri değerlendirildiğinde güncel kılavuzlara düşük oranda uyulduğu ortaya çıkmıştır. Aslında çok iyi organize edilmiş çalışmalar dışında gelişmiş ülkelerde de bu oranlar düşüktür. Özellikle dış merkezlerden hastanemize sevk edilen hastaların %74,7'sine reperfüzyon stratejisinin uygun şekilde gerçekleştirilemediği tespit edilmiştir. Bu bulgu uygun zamanda trombolitik tedavi verilebilecek çok sayıda hastanın yanlış olarak sevk edildiğini göstermektedir. Bu uygulamanın sebebi kılavuzların takip edilmemesinin yanında hekimin sorumluluk almaktan kaçınması ya da hastaların ısrarla fakültemize sevk istemesine bağlı olabilir. Ayrıca sevk ve ulaşımına bağlı süre uzamasından kaynaklandığını düşündüğümüz primer perkütan koroner girişim için dış merkezlerden sevk edilen hastalarda kapı-balon süresinde kılavuzlarda belirtilen değerlerin çok altında kalınması uyguladığımız reperfüzyon stratejilerini tekrar gözden geçirmemiz, özellikle bölgemiz koşullarında gözönüne alarak trombolitik tedaviyi daha fazla kullanım konusunda ciddi çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamız sırasında tespit ettiğimiz gecikme sebeplerine bakacak olursak gerek sağlık camiası bakımından gerekse ülke politikası bakımından ciddi derecede tedbirler almamız gerektiği ortadadır.

Anahtar Kelimeler: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, Reperfüzyon stratejileri, Kapı-iğne ve kapı-balon zamanı.

8.ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to determine the time interval between the time of the patients' admission to our clinic, who are presenting ST-elevation myocardial infarction, and the intervention time of hospital, to evaluate the clinical status of the selected treatment methods during the moment of application, to examine the choice of methods of treatment and also to evaluate and compare the parameters that are influential in selecting the methods of the treatment.

Method: The 165 patients applying to our hospital with ST-segment elevation myocardial infarction reperfusion strategy was determined. The process from the time of first medical contact to the time of TIMI 3 (Thrombolysis in myocardial infarction) current provided was called door-to-balloon time, and the process from the time of first medical contact to the time of fibrinolytic current provided was called door-to-needle time. Moment of the starting thrombolytic therapy in patients treated with thrombolytic was recorded. The effectiveness of treatment in patients treated with fibrinolytic therapy was recorded as successful or failure by taking the criteria of reperfusion as the basis. According to the type of lesion, the primary percutaneous coronary intervention (balloon angioplasty and / or stent placement) was applied to only the infarct-related artery. The success of the acute phase process, the result of each attempt was defined as the provision of the infarction-related artery stenosis and the flow of TIMI III falling below 50% .

Findings: The mean door-to-balloon time in patients referred was 240 minutes and the average time in the patients admitted directly to the our emergency service was 64,6 minutes. According to AHA (American Heart Association) guidelines only 7% of the referred patients, whereas according to ESC (European Society of Cardiology) guidelines, 26% of referred patients' duration of mechanical reperfusion was appropriate. These rates in patients applying directly to our emergency service were 86% according to AHA, whereas this rate 97% according to the guidelines of ESC. In our study, the

average door-to-needle time for thrombolytic therapy in patients received in external centers was 41.3 minutes, whereas the target of the door-to-needle time was achieved only in 10 out of the 20 patients having thrombolytic therapy. In our institution, the average door-to-needle time of patients treated with thrombolytic therapy have been found to be 35 minutes, and the door-to-needle time of 10 out of 19 patients given thrombolytic therapy was 30 minutes which is under the target value. The success rate was 93% for primary percutaneous coronary intervention and the success rate of thrombolytic therapy was found to be 84,6%.

Conclusion: When evaluating the admission of the hospital duration for the patients with the diagnosis of ST-segment elevation myocardial infarction were referred to our center from other centers and applying to our faculty directly low rate of current guidelines following has been determined. In fact, apart from a very well-organized studies in the developed countries, these rates are generally low. It has been determined, particularly, that the reperfusion strategy could not be performed properly in 74,7% of patients were referred our hospital from external centers. This finding shows that many patients that could be given thrombolytic therapy at the appropriate time were incorrectly referred to the our center. The reason of this application may stem from failure to follow the guidelines, as well as physician's avoiding taking the responsibility or may be because of the persistent request of patients to be referred to our faculty. In addition, we consider that due to prolonged period of time referral and the access, the door-to-balloon time in patients referred from other centers remain below guidelines specified values for primary percutaneous coronary intervention. Therefore, we should re-revise our applied reperfusion strategies, especially by taking the region conditions into account and serious efforts are needed to for further use of thrombolytic therapy. If we look at the reasons for the delay we have detected during our study, we should take serious measures both in terms of the policy of the country and in terms of the health community.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon time.

9-KAYNAKLAR

- 1-Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
- 2- Ross R, Glomset, JA. The patogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295:420-5.
- 3- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase the aterogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320:915-25.
- 4- World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. *Geneva, World Health Organization* 2002.
- 5-Murray CJL, Lopez AD: The Global Burden of Disease. Cambridge, MA, Harvard school of Public Health, 1996.
- 6- Onat A, Keleş I, Çetinkaya A. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre TURK erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevelansı yüksek. *TürkKardiyol Dern Arş* 2001; 29:8-19.
- 7-Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. Pathophysiolgy of myocardial ischemia. *Boston: Little Brown;* 1992; 1-36.
- 8- Braunwald E: Myocardial oxygen consumption: The quest for its determenants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:45B.
- 9-Kuhn F, Mohler ER, Satler E. Effects of high density lipoprotein on acethycholine induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 1991; 68:1425.
- 10-Boger RH, Bode-Boger SM, Theile W. Biochemical evidence of impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95:2068-2074.
- 11-Diodali JG, Dakak N, Gilligan DM. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:1724.
- 12-Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 79:17-23
- 13-Ito A, Tsao PS, Adimoolan S. Novel mechanisms for endothelial dysfunction: Dysregulation dimethylarginine dimethilanhidrolase. *Circulation* 1999; 99:3092-3095.
- 14- Boger RH, Bode-Boger SH, Szuba A. Asymétrie dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. *Circulation* 1998; 98:1842-1847.
- 15- Vergnani L, Hatrick S, Ricci F. Effect of native and oxidized LDL on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability. *Circulation* 2000; 101:1261-66.
- 16- Libby P Atherom: More than mush. *Lancet* 1996; 348(supp I):4-7.
- 17- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Cardiol* 1997; 30:325-333.
- 18- Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69:19-29.
- 19- Balletshofer BM, Ritting K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotansive first degree relatives of subjects with type II diabetes in assosication with insülin resistance. *Circulation* 2000; 101:1780-84.
- 20- Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE. impaired vascüler reactivty in insülin-dependent diyabetes mellitus

is related to disease duration and LDL levels. *JACC* 1996; 28:573-579.

- 21- Bellamy MF, McDowell IFW, Ramsey MW. Hyperhomocystinemia after an oral methionin loaded acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98:1848-1852.
- 22- Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101:1500-1502.
- 23- Kruth HS. The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8:246.
- 24- Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier-selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:269-73.
- 25- Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139:205.
- 26- Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:441
- 27- Tabas L Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 1999; 19:123.
- 28- Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JT. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation* 1996; 93:1185-1193.
- 29- Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 334:793.
- 30- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1991; 88:1785
- 31- Navab M, Berliner JA, Watanabe AD. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Atherosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 1996; 16:831-42.
- 32- Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991; 251:788-91.
- 33- Miller YI, Chang MK, Binder CJ. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:437.
- 34- Annex BH, Denning SM, Channon KM, Skutch MH, Stacks RS, Morrissey JH. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 9:619-22.
- 35- Ball RY, Storer EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114:45-54.
- 36- Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993; 69:30-37.
- 37- Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JT. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation* 1996; 93:1185-1193
- 38- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 025215 September 2002

- 39- Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002.
- 40- Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.
- 41- Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1987; 1:515
- 42- Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis : Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. N Eng J Med 1983; 309:288
- 43- Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterioscler Thromb Vas Biol 1996; 16:831
- 44- Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. Circulation 1992; 85:1927
- 45- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1995; 332: 481
- 46- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AJ, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium-dependent coronary vasomotion. N Engl J Med 1995; 332:488
- 47- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 1994; 308:367
- 48- TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
- 49- Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM,ed. Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations. New York: Marcel Dekker; 1995:33
- 50- Endo AL. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J Lipid Res 1992;33:1569
- 51- Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med 1988;319:24
- 52- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1001
- 53- Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998;339:1349
- 54- Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344:1383
- 55- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with

- hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301
- 56-** Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615
- 57-** Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781
- 58-** Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. *Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York: Marcel Dekker; 1999:191
- 59-** National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998
- 60-** Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT, ed. *Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol*. New York: McGrawHill; 1998:6
- 61-** Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95:2701
- 62-** Grundy SM. The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr* 1999;19:325
- 63-** Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63:42H-47H.
- 64-** Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989; 298: 998-1002.
- 65-** Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190
- 66-** Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
- 67-** Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
- 68-** Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62 (4Pt):IV70-6.
- 69-** Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3:160-9.
- 70-** Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325:461-6.

- 71-** Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
- 72-** Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70:733-737.
- 73-** Robinson D, Ferns JA, Bevan EA, et al. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 341-346.
- 74-** Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*. 1991; 121:1283-1288.
- 75-** Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med*. 1992;152:28-34.
- 76-** Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998; 19 (suppl M): M8- M14.
- 77-** Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 7B-12B.
- 78-** ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003; 107: 149
- 79-** Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B
- 80-** Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60
- 81-** Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83:1692-7
- 82-** Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571
- 83-** Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305:1483-9
- 84-** Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354
- 85-** Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272
- 86-** Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment. *Am J Hypertens* 1996; 9:342

- 87-** Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572
- 88-** Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/ AHA/ ACPASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina : A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
(Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33:2092
- 89-** US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease _ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983
- 90-** Castelli WP, Garrison RJ,Dawber TR,et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. Lancet 1981; 2: 109
- 91-** Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D,et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1: 415-419.
- 92-** Fielding JE, Phenov KJ. Health effects oh involuntary smoking. N Eng J Med 1988; 319:1452
- 93-** Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. JAMA, 1995; 273: 1047
- 94-** He J, Vupputuri S, Allen K, et al.Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. N Eng J Med 1999; 340: 920
- 95-** Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. Biochem J 1991; 277: 133
- 96-** Celermajer DS,Sorensen KE,Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 1993; 88: 2149
- 97-** Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. Thromb Res 1987; 45: 75
- 98-** Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. Lancet 1974 ; 2: 1345
- 99-** Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. Circulation 1991; 83 : 1194
- 100-** Hermanson B,Omenn GS, Kronmal RA,et al. Benefical six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. N Eng J Med 1988; 319: 1365
- 101-** Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134
- 102-** Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339: 229

- 103-** Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. J Am Coll Cardiol 1989; 14:49
- 104-** Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 54:718
- 105-** Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387
- 106-** Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. JAMA 1988; 260: 3456
- 107-** Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. N Eng J Med 1984; 311: 953
- 108-** Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes : II. Mortality results. Diabetes 1970; 19: 789
- 109-** Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Eng J Med 1993; 329: 977-86
- 110-** UK Prospective Diabetes Study Group. intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837
- 111-** UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-13
- 112-** HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. Lancet 2000; 355:253-9
- 113-** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60
- 114-** Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diayabetic patients. Diayabetes Care. 1983; 6: 285
- 115-** Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. Circulation 1998; 97: 2099
- 116-** National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. Arch Int Med 2000; 160: 2581-9.
- 117-** Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 1999; 341: 1097
- 118-** Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and

interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.

119- Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342:

120- *Clinical Obesity* / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1,2,3.

121- Seidell J, Verschuren M, van Leer E et al. Overweight, underweight and mortality. *Arch Intern Med* 1996; 156: 958-63

122- Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 350-7.

123- Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94:857

124- Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993;

22:468

125- Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:173

126- Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46

127- Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303

128- Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52

129- Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43

130- Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73

131- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60

132- Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7

133- Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902-6

134- Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483-9

135- McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA*1993; 270:2207

136- Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P,eds.

- Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health. Oxford: Oxford University Press; 1993;152
- 137-** Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980
- 138-** De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779
- 139-** Kris- Etherton PM. AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. *Circulation* 1999; 100:1253
- 140-** Basic Pathology. Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000.283-289.
- 141-** İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
- 142-** Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4
- 143-** Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. *Coronary Heart Disease in Women*. New York: Hay market Doyma; 1987
- 144-** Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303
- 145-** Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294
- 146-** Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology* . Dallas:American Heart Association; 1994:93
- 147-** Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-58
- 148-** Elliott M. Antman, Braunwald E ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features: In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1141-63
- 149-** Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2007;115:e69- 171
- 150-** Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-38.
- 151-** Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567.
- 152-** Brendan Phibbs, Frank Marcus, H.J. Marriott, Arthur Moss, David H. Spodick Q- Wave Versus Non-Q Wave Myocardial Infarction: A Meaningless Distinction. *J Am Coll Cardiol*.1999; 33(2);576-82
- 153-** Antman E, Bassand JP, Klein W, Alpert JS, Thygesen K, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-

- 154-** The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
- 155-** Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. *Lancet* 1992; 340: 1297.
- 156-** Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547- 1557.
- 157-** Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006;151:501-507
- 158-** Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43-51.
- 159-** 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.
- 160-** Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091-1094.
- 161-** Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J et al. Predictors of 30- day mortality in the era of Reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-1668.
- 162-** Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.
- 163-** Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F et al; Beyond 12 h Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293: 2865-2872.
- 164-** Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ et al; Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-2407.
- 165-** Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD et al; Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently Occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2008, in press.
- 166-** 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.

- 167-** Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-1956.
- 168-** Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-966.
- 169-** Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093-1104.
- 170-** Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706-2713.
- 171-** De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991-997.
- 172-** Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;93:1552-1555.
- 173-** Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;94:772-774.
- 174-** Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-826.
- 175-** Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95:100-101.
- 176-** Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-788.
- 177-** Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.
- 178-** Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J et al. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:734-741.
- 179-** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.
- 180-** 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. J Am Coll Cardiol 2004;44:E1-E211

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

182- Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2205-2217.

183- Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:537-546.

184- Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2005;353:2758-2768.

185- Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO et al. 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.

186- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000;283:2686-2692.

187- Widimsky P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. '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;24:94-104.

188- Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, et al. PRAGUE Study Group Investigators. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. Eur Heart J. 2007 Mar;28(6):679-84

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

190- Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. Eur Heart J 2005;26:933-940

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

192- 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.

193- Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomised comparison of coronary thrombolysis achieved with

double-bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996;94:891-898

194- GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997;337:1118-1123

195- Van der FJ. The ideal fibrinolytic: can drug design improve clinical results? *Eur Heart J* 1999;20:1452-1458

196- Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue Plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Trombolysis in myocardial infarction 10B investigators. Circulation* 1998;98:2805-2814

197- ASSENT 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

198- Corbalan R, Prieto JC, Chavez E, et al. Bedside markers of coronary artery patency and short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Am Heart J* 1999; 138:533-539.

199- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing 4 thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329: 673-682.

200- Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, et al. the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 287-296.

201- Sutton AG, Campbell PG, Grech ED, et al. Failure of thrombolysis: Experience with a policy of early angiography and rescue angioplasty for electrocardiographic evidence of failed thrombolysis. *Heart* 2000;84:197-204.

202- Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: A metaanalysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-430.

203- Shavelle DM, Salami A, Abdelkarim M, et al. Rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;637:214-220.

204- DeWood MA, Spores J, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303: 897-902.

205- Elliott M. Antman, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST- Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2004.07.014.

206- Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, et al. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991 ;18: 44-49.

207- Shell W, Mickle DK, Swan HJ. Effects of nonsurgical myocardial reperfusion on plasma creatinekinase kinetics in man. *Am Heart J* 1983;106: 665-669.

208- Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, et al. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis.

Circulation 1993;87: 1542-1550.

209- de Lemos JA, Antman EM, Morrow DA, et al. Hearttype fatty acid binding protein as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy. Clin Chim Acta 2000;298:85-97.

210- Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM, et al. Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: (results from the TIMI-10B) J Am Coll Cardiol 1999;34: 739-747.

211- F. Ribichini and W. Wijns, Acute myocardial infarction: reperfusion treatment, Heart 88 (2002);298-305.

212- 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;ii:349- 360.

213- Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical Revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation 2004;110:1202-1208.

214- 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. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.

215- von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300, 600, and 900 mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. Circulation 2005;112:2946-2950.

216- Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST- segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. J Am Coll Cardiol 2006;48:931-938.

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

218- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).(<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines>)

219- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376:13121319.

220- Cannon C, Harrington R, James S, et al: the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned

invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-293.

221- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-1765.

222- Topol EJ for The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-1914.

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

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

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

226- Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. 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.

227- Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566-1573.

228- White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI. *Eur Heart J* 2007;28:1066-1071.

229- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.

230- Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, et al. for the OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324-331.

231- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230.

232- The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial

infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863.

233- Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699- 1705.

234- Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072-2078.

235- Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310-315.

236- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-1135.

237- Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223-228.

238- Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary Percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-674.

239- Galiuto L, Barchetta S, Paladini S, Lanza G, Rebuzzi AG, Marzilli M, Crea F. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:1376-1380.

240- Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovas Med* 2006;3:499-506.

241- Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-739.

242- 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.

243- de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST- elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239-243.

244- Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67-76.

245- GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-1122.

246- ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous

magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-685.

247- Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686-687.

248- Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol* 1995;75:1173-1175.

249- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.

250- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.

251- Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:I448-I453.

252- Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:115- 119.

253- Nicod P Jr., Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1165- 1171.

254- Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285:190-192.

255- Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, et al. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:330-335.

256- Chen Q, Darlymple-Hay MJ, Alexiou C, Ohri SK, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Mitral valve surgery for acute papillary muscle rupture following myocardial infarction. *Heart Valve Dis* 2002;11:27-31.

257- Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006;151:806-812.

258- Huikuri H, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-1482.

259- Gardner RA, Kruyer WB, Pickard JS, Celio PV. Nonsustained ventricular tachycardia in 193 U.S. military aviators: long-term follow-up. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:783-790.

260- Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149:670-674.

261- Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424-2428.

- 262-** Gregoratos G Jr., Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-2161.
- 263-** Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease-evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006;19:401-419.
- 264-** Chevalier V, Alauze C, Soland V, Cuny J, Goldstein P. Impact of a public-directed media campaign on emergency call to a mobile intensive care units center for acute chest pain. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003;52:150-158.
- 265-** Terkelsen CJ, Norgaard BL, Lassen JF, Andersen HR. Prehospital evaluation in ST elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Electrocardiol* 2005;38:187-192.
- 266-** Hutchings CB, Mann NC, Daya M, Jui J, Goldberg R, Cooper L, Goff DC Jr, Cornell C. Patients with chest pain calling 9-1-1 or self-transporting to reach definitive care: which mode is quicker? *Am Heart J* 2004;147:35-41.
- 267-** Cabrita B, Bouyer-Dalloz F, L'Huillier I, Dentan G, Zeller M, Laurent Y, Bril A, Jolak M, Janin-Manificat L, Beer JC, Yeguiayan JM, Cottin Y, Wolf JE, Freysz M. Beneficial effects of direct call to emergency medical services in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med* 2004;11:12-18.
- 268-** Fukuoka Y, Dracup K, Ohno M, Kobayashi F, Hirayama H. Symptom severity as a predictor of reported differences of prehospital delay between medical records and structured interviews among patients with AMI. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2005;4:171-176.
- 269-** Johansson I, Stromberg A, Swahn E. Ambulance use in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 2004;19:5-12.
- 270-** Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270:1211-1216.
- 271-** GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992;305:548-553.
- 272-** Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The pre-hospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:498-505.
- 273-** Le May MR, Davies RF, Dionne R, Maloney J, Trickett J, So D, Ha A, Sherrard H, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Stiell IG, Poirier P, Labinaz M. Comparison of early mortality of paramedic-diagnosed ST-segment elevation myocardial infarction with immediate transport to a designated primary percutaneous coronary intervention center to that of similar patients transported to the nearest hospital. *Am J Cardiol* 2006;98:1329-1333.

- 274-** Bouten MJ, Simoons ML, Hartman JA, van Miltenburg AJ, van der Does E, Pool J. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992;13:925–931.
- 275-** Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, Hartman JA, Van der Does E, Van Loenen E, Simoons ML. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J* 1995;16:325–332.
- 276-** Hata N, Kobayashi N, Imaizumi T, Yokoyama S, Shinada T, Tanabe J, Shiiba K, Suzuki Y, Matsumoto H, Mashiko K. Use of an air ambulance system improves time to treatment of patients with acute myocardial infarction. *Intern Med* 2006;45:45–50.
- 277-** Colquhoun MC, Julian DG. Treatable arrhythmias in cardiac arrests seen outside hospital. *Lancet* 1992;339:1167.
- 278-** Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168–182.
- 279-** Leslie WS, Urie A, Hooper J, Morrison CE. Delay in calling for help during myocardial infarction: reasons for the delay and subsequent pattern of accessing care. *Heart* 2000;84:137–141.
- 280-** Rokos IC, Larson DM, Henry TD, Koenig WJ, Eckstein M, French WJ, Granger CB, Roe MT. Rationale for establishing regional ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks. *Am Heart J* 2006;152:661–667.
- 281-** Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K. PAC-Man study collaboration. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:472–477.
- 282-** The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness. The ESCAPE Trial. *JAMA* 2005;294:1625–1633.
- 283-** Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O’Conor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664–1670.
- 284-** Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 285-** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010.
- 286-** Karaaslan Ş. Fakültemize ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü ile başvuran hastaların tedavilerinin güncel kılavuzlara uygunluğu. Uzmanlık tezi. Konya. Selçuk Üniversitesi. 2010

- 287-** Bozkurt Ş. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların akut koroner sendrom tanısı açısından değerlendirilmesinde 'glycogen phosphorylase isoenzyme bb nin tanısal ve prognostik değeri. Uzmanlık tezi. Ankara. Hacettepe Üniversitesi.2006
- 288-** Özer S. Akut Koroner Sendromlarda vücut sıcaklığı değişikliklerinin hasta sonuçlarına etkisi. Doktora tezi. İzmir. Ege Üniversitesi. 2007.
- 289-** Eren Ş. Acil Serviste Akut Miyokard Enfarktüsü Tanısı Almış Hastalarda Trombolitik Tedavi Uygulanmasını Etkileyen Faktörler. Fırat tıp dergisi.2006.sayı 3,s 163-165.
- 290-** Huynh T, Peron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV at al. Comparison of primary coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: Bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. Circulation. 2009;119:3101-3109
- 291-** Samip Vasaiwala, Mladen I. Vidovich. Door-to-Balloon and Door-to-Needle time for ST-segment elevation myocardial infarction in the U.S. J Am Coll Cardiol 2009;53:898
- 292-** Kim A. Eagle et, al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting beter but we have got a long way to go. European Heart Journal 2008;29: 609-617
- 293-** Robert L. McNamara, Hospital Improvement in Time to Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction, 1999 to 2002. JACC Vol. 47, No. 1, 2006: 45-51
- 294-** Kala V.Fibrinolitik tedavi verilen ST yükselmeli miyokard enfarktüsü olgularında fibrinojen ve d-dimer düzeyleri ile fibrinolitik tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi.İzmir. 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi .2008
- 295-** Gümrükçüoğlu ve ark.Primer perkütan koroner girişim:1 yıllık sonuçlarımız. TGKD Cilt 15, Sayı 1 Şubat 2011:11-14
- 296-** Birkhead JS, Weston C, Lowe D. Impact of specialty of admitting physician and type of hospital on care and outcome for myocardial infarction in England and Wales during 2004-5: observational study. BMJ 2006; 332:1306-11.
- 297-** Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. Eur Heart J 2003;24:21-23.
- 298-** 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.
- 299-** Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:28-66.
- 300-** Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004;110:e82-92.

- 301-** 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.
- 302-** Fibrinolytic Therapy Trialists'(FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1994;343:311-312
- 303-** Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108: 2851-2856.
- 304-** Keeley EC, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361,13.
- 305-** C. Grines, A. Patel, F. Zijlstra, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145: 47-57
- 306-** Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, for the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1389-1394.
- 307-** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Investigators.. *N Engl J Med* 1999;341:625-634
- 308-** Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847- 858.
- 309-** Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
- 310-** Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2411-16.
- 311-** Faxon DP. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: current state of ST-elevation myocardial infarction care. *Circulation* 2007;116:e29-32.
- 312-** Granger CB, Henry TD, Bates WE, Cercek B, Weaver WD, Williams DO. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: the primary percutaneous coronary intervention (ST-elevation myocardial infarctionreceiving) hospital perspective. *Circulation* 2007;116:e55-9.
- 313-** Widimsky P, Budesisky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.