

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ



**ST-SEGMENT YÜKSELMELİ AKUT MİYOKART
ENFARKTÜSÜ İLE BAŞVURAN VE PRİMER PERKÜTAN
GİRİŞİM YAPILAN HASTALARIN HASTANE İÇİ VE UZUN
DÖNEM PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğaç OKŞEN

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Okay ABACI

İSTANBUL - 2020

TEŞEKKÜR

4 yıllık yorucu ihtisas serüveninin ardından uzmanlığa adım attığım şu günlerde desteklerini ve bilgilerini benden esirgemeyen başta Enstitü Müdürü Prof. Dr. Sait Mesut DOĞAN ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Kazım ERSANLI olmak üzere; değerli hocalarım Prof. Dr. Vedat SANSOY, Prof. Dr. Cengiz ÇELİKER'e, Prof. Dr. Nuh Nazmi GÜLTEKİN'e, Prof. Dr. Serdar KÜÇÜKOĞLU'na, Prof. Dr. Barış ÖKÇÜN'e, Prof. Dr. Alev ARAT ÖZKAN'a, Prof. Dr. Işıl UZUNHASAN'a, Prof. Dr. Cengizhan TÜRKOĞLU'na, Prof. Dr. Ahmet YILDIZ' a, Prof. Dr. Mustafa YILDIZ'a, Prof. Dr. Zerrin YİĞİT ve Doç. Dr. Cem BOSTAN'a,

Eşsiz bilgi birikimiyle beni her koşulda destekleyen ve bana yardımcı olan değerli tez hocam Doç. Dr. Okay ABACI' ya,

Asistan eğitimine verdiği önemle birlikte pratik deneyimimizin gelişmesinde büyük katkısı olan Doç. Dr. Cüneyt KOÇAŞ'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli ağabeylerim Uz. Dr. Veysel OKTAY, Uz. Dr. Ümit Yaşar SİNAN ve Uz. Dr. Şükrü ARSLAN'a,

Zorlu asistanlık dönemi boyunca birlikte çalıştığım sevgili eş kıdemlerim Uz. Dr. Gözde MÜMİN, Uz. Dr. Mert SARILAR, Dr. Bengisu KESKİN MERİÇ, Dr. Khayal MİRZAYEV, Dr. Yusuf İNCİ, Dr. Gürsu DEMİRCİ ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Her türlü bilimsel araştırmada büyük yardımları olan Uz. Dr Ebru SERİN' e,

Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük paya sahip olan ve beni her koşulda destekleyen, evlatları olmaktan gurur duyduğum, çok sevgili annem, babam ve kardeşim'e,

Varlığıyla beni anlamlı kılan, desteğini her zaman hissettiğim, çok değerli eşim Dr. Ecem OKŞEN' e teşekkürü bir borç bilirim...

Dr. Doğaç OKŞEN

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1.1 Koroner Arter Hastalığı.....	6
2.1.2 Akut Koroner Sendromlar.....	7
2.1.3 Miyokart Enfarktüsünün Tanımı.....	8
2.1.4 Epidemiyoloji.....	10
2.1.5 Miyokart Enfarktüsündeki Zamansal Değişiklikler.....	11
2.1.6 Miyokart Enfarktüsü Semptomları, Fizik Bakışı ve Tanı Kriterleri.....	12
2.2 Akut Miyokart Enfarktüsü Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler.....	15
2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	19
2.4.1 Miyokart Enfarktüsü Fizyopatolojisi ve Enflamasyon.....	23
2.4.2 Enfarkt Alanın Lokalizasyonu ve Koroner Arter Anatomisi.....	26
2.4.3 Sağ Ventrikül Enfarktüsü.....	26
2.4.4 Atriyum Enfarktı.....	27
2.4.5 Non Obstrüktif Akut Miyokard Enfarktüsü.....	27
2.4.6 Akut Miyokard Enfarktüsü Sonrası Ventrikül Fonksiyonu ve Remodeling.....	28
2.5 Tedavi.....	30
2.6 Farmakoterapi.....	34
2.7.1 Hastanede Yatış ve Taburculuk.....	37
2.7.2 Özel Hasta Gruplarının Yönetimi.....	38

2.8 STYME Sonrası Görülen Komplikasyonlar.....	40
2.9 Hastane İçi ve Uzun dönem Takip.....	56
3. MATERYAL-METOT	58
3.1 Çalışma Popülasyonu	58
3.2 Sonlanım Noktaları.....	62
3.3 İstatistiksel Analiz	64
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	100
6. SONUÇ	119
7. KAYNAKLAR.....	122

TABLolar

Tablo 1: Troponin kan düzeylerini yükselten akut koroner sendrom harici sebepler.....	18
Tablo 2: Demografik veriler.....	66
Tablo 3: Sayısal tanımlayıcı veriler.....	67
Tablo 4: Başvuru sırasındaki klinik değerlendirmeye göre Killip Skoru dağılımı.....	68
Tablo 5: Miyokart enfarktüsü türü ve sorumlu damar.....	69
Tablo 6: Sorumlu lezyon görüldükten sonra uygulanan tedavi stratejisi.....	69
Tablo 7: Özellikle perkütan koroner girişimler.....	70
Tablo 8: Hastane içi ölüm görülen hastaların demografik verilerinin analizi.....	72
Tablo 9: Hastane içi mortalite izlenen hastaların başvuru sırasındaki Killip Skorları.....	73
Tablo 10: ME türü ve kateter laboratuvarı öncesi klinik tablo	73
Tablo 11: Tedavi ve yapılan girişimin hastane içi mortalite üzerine etkisi.....	75
Tablo 12: Hastane içi mortalite geçiren bireylerdeki sayısal veriler.....	77
Tablo 13: Hastane içi mortalite grubundaki sekonder olaylar.....	78
Tablo 14: Hastane içi mortalitede öngördürücü değişkenleri belirlemek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	80
Tablo 15: Primer sonlanıma göre demografik verilerin değerlendirilmesi.....	83
Tablo 16: Hasta kliniğinin primer sonlanıma etkisi.....	84
Tablo 17: Anjiyografik verilerin primer olay üzerine etkisi	86
Tablo 18: Girişimsel tedavilerin primer olay üzerine etkisi.....	87
Tablo 19: Stent implantasyonu ve stent tipinin primer sonlanımlar üzerine etkisi	88
Tablo 20: Biyokimyasal ve fiziksel parametrelerin primer sonlanım noktasına etkisi	89

Tablo 21: Ekokardiyografik parametrelerin primer sonlanım noktasına etkisi	90
Tablo 22: Hastane içi görülen kardiyak ve non-kardiyak olayların primer sonlanım üzerine etkisi.....	91
Tablo 23: Çıkış tedavisi ile primer sonlanım arasındaki ilişki	92
Tablo 24: Taburculuk sonrası görülen kardiyovasküler olay ile primer sonlanım arasındaki ilişki.....	93
Tablo 25: Primer olay geçirenlerdeki ön gördürücü değişkenleri belirlemek için yapılan cox regresyon analizi	94



FIGÜRLER

Figür 1: Akut koroner sendrom alt başlıkları.....	7
Figür 2: Tüm primer olayları gösteren Kaplan – Meier eğrisi.....	95
Figür 3: Tüm primer olayların Killip sınıfına göre Kaplan – Meier eğrisi ile gösterimi.....	96
Figür 4: Tüm nedenlere bağlı ölümü gösteren Kaplan – Meier eğrisi.....	97
Figür 5: ME geçiren hastaları gösteren Kaplan – Meier eğrisi.....	98
Figür 6: SVO' ları gösteren Kaplan – Meier eğrisi.....	98
Figür 7: Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları gösteren Kaplan – Meier eğrisi	99
Figür 8: Tüm nedenlere bağlı ölüm, ME, SVO ve kalp yetersizliğine bağlı yatışı gösteren Kaplan – Meier eğrisi.....	99

KISALTMALAR

STYME: ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü

PKG: Perkütan koroner girişim

AME: Akut miyokart enfarktüsü

KAH: Koroner arter hastalığı

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı

AKS: Akut koroner sendrom

STYsizME: ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü

EKG: Elektrokardiyografi

ME: Miyokart enfarktüsü

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

SWEDEHEART: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

mV: MiliVolt

AST: Aspartat aminotransferaz

CK: Kreatin kinaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

DM: Diyabetes mellitus

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

INTERHEART: The Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction

hsCRP: C reaktif protein

ICAM – 1: Hücreler arası adezyon molekülü

AF: Atriyal fibrilasyon

AFL: Atriyal flutter

AV: Atriyovenriküler

MINOCA: Non-obstrüktif koroner arterlerle birlikte miyokart enfarktüsü

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

STREAM: Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction

MATRIX: Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX

RIFLE-STEACS: Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome

ÇMS: Çıplak metal stent

İKS: İlaç kaplı stent

DANAMI 3-DEFER: DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment . Elevation Myocardial Infarction Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

TOTAL: Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI

ATLANTIC: The Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery

OASIS 6: Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6

KYBÜ: Koroner yoğun bakım ünitesi

GpIIb/IIIa: Glikoprotein IIb / IIIa

KABG: Koroner arter bypass grefti operasyonu

PAH: Periferik arter hastalığı

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

PIONEER AF-PCI: An Open-Label Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral . Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

KY: Kalp yetersizliği

SHOCK: The Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock

VT: Ventriküler taşikardi

VF: Ventriküler fibrilasyon

SVO: Serebrovasküler olay

HORIZONS-AMI: The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

IVUS: İnvaziv ultrasonografi

FFR: Fraksiyonel akım yedeği

LMCA: Sol ana koroner arter

LAD: Sol inen koroner arter

Cx: Sirkumfleks arter

RCA: Sağ koroner arter

CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon

MPV: Ortalama trombosit hacmi

ES: Eritrosit süspansiyonu

Tg: Trigliserit

SVDC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

sKr: Serum kreatinin

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

EXAMINATION: Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction

APEX-AMI: Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction

ark: Arkadaşlar



ÖZET

Amaç: Tersiyer merkezimize ST – segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü ile başvuran ve primer perkütan koroner girişim yapılan hastaların hastane içi ve taburculuk sonrası prognozlarının değerlendirilmesi

Materyal – Metot: Mart 2011 ile Aralık 2018 tarihleri arasında acil servisimize ST – segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü ile başvuran ve primer perkütan koroner girişim yapılan toplamda 1550 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada, demografik verilerin, farklı anjiyografik tekniklerin, tedavi stratejilerinin ve gelişen komplikasyonların hastane içi mortaliteye ve medyan takip süresi olan 49.50 [25 - 73] ay boyunca primer sonlanıma üzerine etkileri incelendi. Primer sonlanım olarak tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve serebrovasküler olay kabul edildi. Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, aritmiler, stent trombozu, stent restenozu ve tekrarlayan revaskülarizasyon gereksinimi sekonder çıkış noktaları olarak ifade edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 1550 hastanın ortalama yaşı 58.5 ± 11.7 olup, medyan kapı – tel zamanı 43 [29 - 52] dakikadır. Hastaların %4.7' sinde (n: 73) hastane içi mortalite gelişti. Hastane içi mortalitenin öngördürücüleri ileri yaş, hastaneye başvuru yapılana kadar geçen semptomatik olduğu sürenin uzunluğu, Killip skoru III/IV olması, kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, ileri derece AV blok ve VT/VF gelişimi, düşük sol ventrikül ejeksiyonu fraksiyonu olarak belirlendi. Taburculuk sonrası takiplerde %30.8 (n: 456) hastada primer olay gelişti. Taburcu olan hastaların %13' ünde (n: 193) tüm nedenlere bağlı ölüm, %12.4' ünde (n: 192) miyokart enfarktüsü, %2.3' ünde (n: 36) serebrovasküler olay ve %7.1' inde (n: 96) kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış izlendi. Medyan primer olay gelişme süresi 25 [6 - 41] aydı. Primer olay öngördürücü değişkenler arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler olay ve miyokart enfarktüsü vardır. Ayrıca düşük hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı ve albümin değeri, bozulmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kontrast ilişkili akut böbrek hasarı primer olay için kuvvetli öngördürücülerdendir.

Sonuç: ST – segment yükselmeli miyokart enfarktüsü ile başvuran hastalarda yüksek hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası yüksek kardiyovasküler olay görülmektedir. Hastalar, uzun dönemde artmış riske sahip oldukları yönünde bilgilendirilmeli ve taburculuk

sonrası yalnızca kısa dönemde değil uzun dönemde de yakın kardiyoloji takipleri ile izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: *ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü, primer perkütan koroner girişim, hastane içi ölüm, uzun dönem sonuçlar*



ABSTRACT

Objective: Evaluation of in-hospital and long-term outcomes of patients who admitted to our tertiary center with ST-segment elevation acute myocardial infarction and underwent primary percutaneous coronary intervention

Material – Method: A total of 1550 patients who presented with an ST-segment elevation acute myocardial infarction between March 2011 and December 2018 and underwent primary percutaneous coronary intervention were included in the study. The effects of demographic characteristics, different angiographic techniques and treatment strategies, developed complications on in-hospital mortality and primary outcomes during the median follow up 49.50 [25 - 73] months were examined. As primary end points, all-cause of death, myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and cerebrovascular accidents were identified. Contrast induced acute kidney injury, arrhythmias, stent thrombosis, stent restenosis and target vessel revascularization due to ischaemia were determined as secondary end points.

Results: 1550 patients were admitted in the study, the mean age was 58.5 ± 11.7 and the median door to wire time was 43 [29 - 52] minutes. In-hospital mortality was observed in 4.7 % (n: 73) of the patients. The predictors of in-hospital mortality were advanced age, prolonged time of symptomatic term until hospital admission, Killip score III/IV, contrast induced acute kidney injury, high grade AV block, VT/VF, impaired left ventricular ejection fraction. During the follow-up, 30.8% (n: 456) primary end points were determined. All-cause of death was 13% (n: 193); myocardial infarction was 12.4% (n: 192); cerebrovascular accident was 2.3% (n: 36) and hospitalization due to heart failure was 7.1% (n: 96) of the primary end points. Median primary event development time was 25 [6 - 41] months. Predictors of primary events-were diabetes mellitus, hypertension, previous cerebrovascular accident, and myocardial infarction. In addition, decreased glomerular filtration rate and albumin level, impaired left ventricular ejection fraction, contrast induced acute kidney injury were other crucial predictors for the cardiovascular adverse events.

Conclusion: Patients presenting with ST-segment elevation acute myocardial infarction have high incidence of in-hospital mortality and cardiovascular adverse events even after discharge. Patients should be informed that they have an increased risk in the long term and

should be followed up closely after discharge not only in the short term but also along the long term.

Keywords: *ST-segment elevation acute myocardial infarction, primary percutaneous intervention, in-hospital mortality and long term outcomes*



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışma tersiyer bir merkezde ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) nedeniyle primer perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastaların hastane içi ve taburculuk sonrası uzun dönem takiplerde gelişen mortalite ve morbiditeleri göstermek amacıyla planlanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar hali hazırda dünya üzerindeki en sık ölüm sebebidir. STYME kardiyovasküler hastalıklar arasında en yüksek mortalite oranlarına sahip, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık rastlanan bir alt gruptur. Son yıllarda yaygınlaşan hastane ağı ve kateter laboratuvarına sahip merkezlerin ve tecrübeli operatör sayısının artması STYME geçiren hastalarda mortaliteyi bir miktar azaltsa da, hali hazırda oranlar istenilen seviyelere indirilememiştir. Tüm reperfüzyon tedavileri, primer koroner girişim, gelişen antitrombotik tedavi ve sekonder koruma yollarına rağmen güncel çalışmalarda hastaların %12' ye yakın bir kısmı 6 aylık dönem içerisinde ölmesi nedeniyle mortalite riski önemini korumaktadır (1). Gelişen stent teknolojisi, strut kalınlığında incelmeye, akut ve daha sonraki fazlarda major istenmeyen kardiyak olay sıklığını azaltmıştır. Son zamanlarda kullanımı artan potent antitrombotikler ile işlem sonrası tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacı azaltmıştır. Tüm bu gelişmeler, STYME' nin mortalite ve morbidite prevalanslarını yıldan yıla değiştirmektedir. Dünya nüfusunun yaşlanma trendinde olması, artan obezite ve diabet akut miyokart enfarktüsü (AME) ile başvuran hastaların demografik özelliklerinin geçmiş yıllara göre değişime uğramasına sebep olmuştur. Aynı zamanda primer PKG sayısında hızlı bir artış olmakta, özellikle ülkemizde STYME sonrası hastaların tamamına yakını fibrinolitik tedavi yerine perkütan tedavi almaktadır. Hastaların primer PKG sonrasında, hastane içi ve taburculuk sonrası takipleri önem arz etmektedir. Uzun dönem takipleri içeren, geniş kohortlarda hastaların çoğunun ilk olayı geçirip taburcu olduktan sonra kaybedildiği izlenmiştir (2). Taburculuk sonrası hastaların büyük bir kısmı işlemi yapan operatör tarafından takip edilmemekte olup bu da invazif kardiyologların STYME' nin uzun dönem komplikasyonları ile daha az karşılaşmalarına neden olmaktadır. STYME geçiren hastalar, takiplerinde serebrovasküler olay, kanama gibi komplikasyon ile karşı karşıya kaldıkları zaman başka disiplinlerde tedavi olmakta olup çoğunlukla kardiyolog tarafından görülmemektedir. Buda, STYME sonrası hastaların kardiyologlar tarafından sanılanın aksine daha kötü bir prognoz ile karşı karşıya kaldıklarını düşündürmektedir. Çalışmamızın sonucunda, tersiyer merkezdeki gelişen teknoloji ve deneyim

ile güncel şartlarda STYME nedeniyle primer perkütan girişim yapılan hastaların hastane içi mortalite, morbiditelerini ve uzun dönem prognozları gösterilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık görüleni olup, dünya üzerindeki yaygın bir mortalite ve morbidite sebebidir. Koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranları son 50 yılda giderek azalmasına rağmen KAH günümüzde, tüm dünyada önde gelen ölüm sebebidir. KAH, 2016 yılında tüm dünyada 9.4 milyon insan için mortalite sebebi olmuştur (3). Bu sebepten dolayı, yüksek insidansa sahip KAH için etkin korunma ve tedavi yöntemleri gereklidir. Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı (TEKHARF) çalışmasının 2007-2008 yılları içerisindeki tarama örnekleme sonuçlarına göre, KAH varlığı 35 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani Türkiye genelinde her 1000 yetiştikten 105' inin yapılan incelemeler sonrasında KAH tanısı aldığını gösterilmiştir (4).

KAH, aterosklerotik sürecin koroner arterlerde gerçekleşmesi ile oluşur. Stabil anjinada tıkkayıcı aterosklerotik plak sebebi ile arz talep dengesinde bozulma olup egzersiz ile artan talep iskemiye yol açar. AME ise, aterosklerotik temelde hızla gelişen ve koroner arterlerde ani arz talep dengesizliğine bağlı iskemi yaratan ciddi mortalite sebebi olan ve ülkemizdeki kardiyovasküler hastalıklar içerisinde ölüme en sık neden olan alt gruptur.

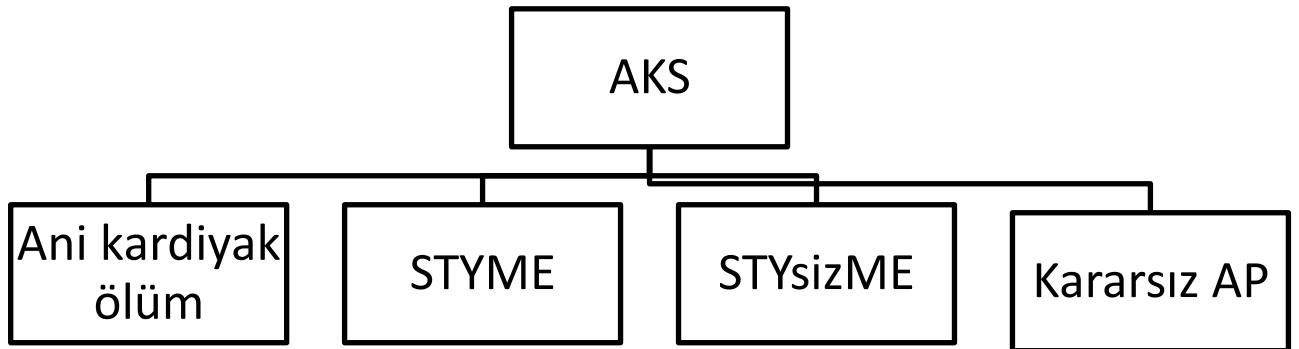
İskemik kalp hastalığının akut gelişen formu, akut koroner sendrom (AKS) olarak adlandırılır ve ani kardiyak ölüm, ST segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü (STYsizME), ST segment yükselmesi miyokart infarktüsü (STYME) ve kararsız anjina pektoris olmak üzere alt gruplara ayrılır.

2.1.2 Akut Koroner Sendromlar

AKS, genellikle koroner arter hastalığı zemininde gelişen aterom plağının kararsız hale gelmesi ile miyokardiyal hücre hasarı oluşturabilen klinik tablonun genel adıdır. AKS çoğu zaman aterosklerotik plak yırtılması, erozyonu ve buna intrakoroner tromboz, distal embolizasyon eklenmesi ile oluşur. AKS, kardiyak ölüm riski olan ve miyokardiyal nekroza sebebiyet verebilen bir tanıdır bütünüdür, bu nedenle tanı, triajı ve yönetimi hassasiyet ile yapılmalıdır. Tanı ve tedavi sürecinin başında hastalar elektrokardiyografik (EKG) olarak ve miyokardiyal hasarı gösteren belirteçlere göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma, hastanın yaşamı tehdit edici riskinin temeline dayanmakta olup, farmakolojik yaklaşımları ve revaskülarizasyon stratejilerini belirlemektedir (5).

AKS, kararsız anjina pectoris, ST segment yükselmesiz miyokart infarktüsü (STYsizME), ST segment yükselmesi miyokart infarktüsü (STYME) ve ani kardiyak ölüm olmak üzere alt gruplara ayrılır (Figür 1).

Figür 1: Akut koroner sendrom alt grupları



2.1.3 Miyokart Enfarktüsü Tanımı

2000 yılında, Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Derneği ME tanımı ile ilgili ortak bir konsensus yayınlamıştır. Bu zamana kadar kabul gören resmi tanım, 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü' nün yayınladığı iskemik semptomlar (göğüs ağrısı ve AKS' den şüphelendiren başka semptomlar), artmış kardiyak biyobelirteç düzeyi ve iskemik EKG bulguları kriterlerinin beraber sağlanmasıdır (6,7). Kardiyak enzim ve biyobelirteç alanında yaşanan gelişmeler duyarlılık ve özgünlüğün artmasına ve bunun ile birlikte çok daha küçük miyokardiyal alanlardaki hasarların tespit edilebilir hale gelmesine yol açmıştır. Daha duyarlı kardiyak biyobelirteçlerin günlük klinik pratikte kullanımı sayesinde artan tanılar, evrensel bir miyokart enfarktüsü tanımını zorunlu hale getirmiştir. 2000 yılında ilk ortak bildiri yayınlanmış ve 2007 yılında yeniden tanımlanarak beş alt kategoriye ayrılmış yeni bir ME tanımlama sistemi içeren Evrensel ME tanımı uzlaşma dökümanı yayımlanmıştır (8). Amerikan Kardiyoloji Derneği Vakfı, Amerikan Kalp Derneği ve Dünya Kalp Federasyonu tarafından desteklenen bu uzlaşma raporları Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kabul edilmiştir. 2012 yılında üçüncüsü ve son olarak 2018 yılında miyokart hasarını gösteren belirteçlerin çok daha duyarlı ölçümler yapar hale gelmesi ile zaruri hale gelen 4' cü Evrensel ME tanımı yapılmıştır (9, 10).

Dünya Sağlık Örgütü; AME tanımlaması yaparken klinik semptom ve bulgular, EKG bulguları ve kardiyak biyobelirteçler göz önünde bulundurmıştır. AME tanısı için aşağıda belirtilen üç kriterden en az ikisini sağlanması gereklidir.

1. Miyokart iskemisi ile uyumlu 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı
2. EKG takiplerinde AME' yi destekleyen değişiklikler
3. Miyosit nekrozunu gösteren biyobelirteçlerde anlamlı yükseliş veya düşüş.

Miyokart enfarktüsü tanımı (10); kardiyak belirteçlerden (tercihen kardiyak troponin) artış ya da azalmayla birlikte sağlıklı kontrol grubunun 99th persantil üst referans sınırının üzerinde olması ve aşağıdakilerden en az birinin saptanması;

- İskemik semptomlar
- Yeni gelişen anlamlı ST-T segment ve T dalgası değişiklikleri veya yeni gelişen sol/sağ dal bloğu

- Yeni gelişen patolojik Q dalgası
- Miyokartta yeni oluşmuş doku kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğu
- Anjiografide veya otopside koroner arter içinde trombus saptanması

Tip 1 Miyokart Enfarktüsü: Aterotrombotik KAH' dan kaynaklanan ve genellikle aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, erozyonu, fissürü veya diseksiyonu ile meydana gelir. Sorumlu lezyonda ateroskleroz ve trombozun görece yükü büyük ölçüde farklılık gösterir ve dinamik trombotik bileşen, miyosit nekrozuyla sonuçlanan distal koroner embolizasyona yol açabilir. Plak rüptürü sadece lümen içi tromboz ile komplike olmayıp aynı zamanda bozulan plak yüzey tabakasından plak içerisine kanama meydana gelmesi ile oluşabilir.

Tip 2 Miyokart Enfarktüsü: Miyokart oksijen arz talep ilişkisinde dengesizlik sonucu ortaya çıkan iskemik miyokart hasarına yol açan patofizyolojik mekanizmanın tanımıdır. Miyokart dokusuna gelen kan akımı ve akımın muhteviyatının, dokunun oksijen talebini karşılamada yetersiz kalmasına bağlıdır. İntramural hematoma ya da spontan koroner arter diseksiyonu aterosklerotik olmayan tip 2 ME' ye yol açabilen durumlardandır. Aterosklerotik zemin olmadan da gerçekleşebilir.

Tip 3 Miyokart Enfarktüsü: Miyokart iskemisi düşündürülen bulguların olduğu fakat kardiyak biyobelirteç ile kanıtlanamadan oluşan ani kardiyak ölüm geçirilen ya da yapılan otopsi sırasında geçirilmiş ME yönünde bulgular izlenen hastaları içerir.

Tip 4a Miyokart Enfarktüsü: Perkütan koroner girişimin ardından ilk 48 saat içerisinde gelişen, başlangıçta kardiyak troponin değeri normal olan hastalarda 99. persantil üst referans sınırdan 5 kat yükselmesi ya da işlem öncesi kardiyak troponin değeri yüksek, ancak düzeyi sabit kalan (\leq %20 değişim) ya da düşmekte olan hastalarda, girişim sonrası kardiyak troponin değerinde %20 ve üzerinde bir artış ile mutlak değer olarak 99. persantil üst referans sınırın 5 kat üstüne yükselmesi tip 4a ME tanısı koydurur. Buna ek olarak, EKG değişikliği veya anjiyografik olarak görülen koroner diseksiyon, majör bir epikardiyal arterde ve/veya yan dalda gelişen tıkanıklık ya da trombus, kollateral akışın bozulması, yavaş akım ya da distal embolizasyon gibi koroner kan akımının bozulduğu durumlara bağlı gelişen, iskemi yaratabilen bir komplikasyona dair kanıt olması tanısaldır.

Tip 4b Miyokart Enfarktüsü: Perkütan koroner girişim sonrası gelişen stent trombozudur. Tip 1 ME' de geçerli olan klinik kriterler tanı koymada geçerlidir. Stent implantasyonundan sonra 0-24 saat içerisinde gerçekleşir ise akut, >24 saat – 30 gün içerisinde subakut, >30 gün – 1 yıl geç, 1 yıldan sonra gerçekleşir ise çok geç stent trombozu olarak adlandırılır.

Tip 4c Miyokart Enfarktüsü: Tip 1 ME tanı kriterleri kullanılarak tanı konan, anjiyografide başka sorumlu lezyon saptanmadığı zamanlarda stent içi restenoz ya da balon anjioplasti sonrasında gelişen restenoz tip 4c ME olarak tanımlanır.

Tip 5 Miyokart Enfarktüsü: Koroner arter bypass operasyonu sonrası ilk 48 saat içerisinde gelişen işlem öncesi kardiyak troponin düzeyi normal olan hastalarda 99. persantil üst referans sınırdan 10 kat yükselmesi ya da işlem öncesi kardiyak troponin değeri yüksek, ancak düzeyi sabit kalan (\leq %20 değişim) ya da düşmekte olan hastalarda, işlem sonrası kardiyak troponin değerinde %20 ve üzerinde artış ile mutlak değer olarak 99. persantil üst referans sınırın 10 kat üstüne yükselmesi tip 5 ME olarak anlandırılır. Bunun ile birlikte EKG' de yeni gelişen patolojik Q dalgası, anjiyografik olarak yeni greft veya nativ damar oklüzyonu, canlı miyokart dokusunda iskemi olabileceğine yönelik görüntüleme kanıtı kriterlerinden en az bir tanesi gereklidir.

2.1.4 Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalığı (İKH) dünya çapında, sıklığı giderek artan en yaygın ölüm nedenidir. Artan sıklığına rağmen, Avrupa' da son 30 yıldır İKH' a bağlı mortalite oranları azalma trendi içerisinde. Bununla birlikte, İKH Avrupa' da yıllık ortalama 1.8 milyon insanın ölüm sebebi olup, tüm ölümler içerisinde % 20' sini oluşturmaktadır (11, 12). STYME insidansları düşme eğilimdeyken, STYsizME insidanslarında dünya çapında artış söz konusudur (13). Avrupa ülkeleri arasında STYME insidans oranları 100.000' de 43 – 144 arasında olup, İsveç' de yapılan geniş kapsamlı A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) çalışmasının 2015 yılı verilerine göre STYME insidansı 100.000' de 58' dir (14). Amerika' da yayınlanan verilere göre 1999 yılında 100.000' de 133 olan STYME sıklığı, 2008 yılında 100.000' de 50' ye azalmış olup, STYsizME sıklığı ise artış trendi içerisinde (15). STYME, genellikle yaşlılara oranla gençlerde ve kadınlara oranla erkeklerde

daha yüksek insidansa sahiptir (16). STYME mortalitesi birçok faktörden etkilenir. Bunlar arasında; ileri yaş, hastanın başvuru sırasındaki klinik olarak killip sınıflandırmasındaki yeri, ilk tıbbi müdahale ve tedaviye kadar geçen süre, reperfüzyon türü, geçirilmiş AME öyküsü, böbrek yetersizliği, anjiyografik bulgular ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) bulunur. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, reperfüzyon tedavisi, primer perkütan koroner girişim, modern anti-trombotik tedavi, hastanın tedaviye uyumu STYME sonrası erken dönemde ve uzun süreli takiplerde mortalite oranlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.

2.1.5 Miyokart Enfarktüsündeki Zamansal Değişiklikler

Teşhis ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen, AME sanayileşen ve köylerden kente yerleşerek sedanter hayata geçen dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve gelişmekte olan ülkelerdeki insidansı yükselişini sürdürmektedir (17). 2000 yılından önce toplanan verileri kullanan çalışmalarda, AME insidansı oranına ilişkin raporlar çelişkilidir; bazıları sabit veya artmış bir insidans bildirirken, diğerleri insidans oranlarında bir düşüş bildirmiştir (18, 19). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar ME insidansında düşüş olduğunu göstermektedir (20, 21). AME tedavisinde, hem reperfüzyonda hem de ikincil koruma amaçlı tedavide kanıta dayalı tıbbi uygulamalardaki yeni gelişmelerin endikasyonlar doğrultusunda doğru kullanılması AME sonrası 1 yıllık takiplerde mortalite oranlarını önemli derecede aşağı çekmiştir (22).

AME ile başvuran hastalara tanı ve tedavi sırasında yaklaşım yıllar boyunca farklı aşamalar ve gelişmeler kaydetmiştir. Hastalığın yönetimi, 20. yüzyılda fiziksel ve bazı labratuar verilerinin kaydını içeren klinik gözlem fazı ile başlamıştır. 1960' lı yılların ortasında koroner bakım ünitelerinin açılması ile kardiyak aritmilerin monitorizasyonu, kardiyoversiyon/defibrilasyon tedavisinin gelişmesi ile birlikte aritmilerin erken teşhis ve tedavisi mümkün hale gelmiştir. Teknolojideki gelişmeler ile birlikte, kateter aracılı yatak başı yakın hemodinami takibi yapılmaya başlanmıştır. Modern reperfüzyon çağı ile birlikte, STYME hastalarına intrakoroner ve daha sonrasında intravenöz fibrinolitik tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Yakın geçmişte, kılavuz önerilerine dayanan tedavi stratejilerinin benimsenmesi ile birlikte STYME geçiren hastaların büyük bir bölümü primer perkütan koroner girişim ile tedavi edilmektedir. Tedavi stratejisindeki son gelişmeler ve koroner yoğun

bakım ünitelerindeki kanıta dayalı koroner bakım, sağ kalımları büyük ölçüde iyileştirmiştir (23, 24).

2.1.6 Miyokart Enfarktüsü Semptomları, Fizik Bakışı ve Tanı Kriterleri

AME tanısı alan hastaların %60' dan fazlası semptomlar başlamadan önce herhangi bir ön belirti hissetmemektedir. AME klasik belirtisi baskı tarzında, ezici boğucu karakterde retrosternal ya da prekordiyal bölgede şiddetli ve az 30 dakika kadar devam eden ağrıdır. Genellikle, ezilme, basınç hissi veya yanma duyusu olarak tarif edilir. Göğüsün sol tarafı daha sık olmak üzere her iki tarafta da olabilir. Bazen sadece epigastrik bölgede yanma veya künt ağrı ile hastalık kendini gösterebilir. Hissedilen rahatsızlık boyun, sırt ve kollara yayılmasına sıklıkla rastlanır. Rahatsızlık çoğu zaman dakikalar içerisinde en üst seviyeye çıkar ve genellikle kalıcı olarak seyreder. Hastaların yarısından çoğunda nefes darlığı, mide bulantısı, kusma, diaforez, yaygın halsizlik, güç kaybı, soğuk terleme, çarpıntı ve ölüm korkusu hisleri vardır. Özellikle yaşlı hastalarda, ana belirtiler olmaksızın, senkop, akut konfüzyon, ajitasyon ile prezente olabilir. 75 yaş üstü popülasyonda belirtiler daha atipik olma eğilimindedir (25). AME geçiren hastaların sadece %20' sinde prodromal dönem mevcut olup, geri kalan hastalarda ilk belirtiler tanı öncesi son 24 saat içerisinde başlamıştır. Hastaların, sadece %30' u 1 hafta öncesinde bazı ön belirtiler yaşadığını belirtmektedir (26). Daha önceden AME geçiren hastalar sorgulandığında %20 hastanın, fark edilmeden krizi geçirdiği daha sonrası dönemlerde çekilen EKG aracılığı ile tesadüfen tanı aldığı bildirilmiştir. Bu hastaların ise %50 'si hiçbir belirti, bulgu ile karşılaşmadan hastalığı geçirdiği, geri kalanının ise atipik semptomlar sebebi ile ya tıbbi destek ihtiyacı hissetmediği gözlenmiştir (27). Fizik muayenede, sıklıkla hastalarda anksiyete bulgusu mevcuttur. Takipne, taşıkardi mevcudiyeti, akciğerde dinlemek ile ral ve üçüncü kalp sesi duyulması halinde ciddi bir sol ventrikül fonksiyon bozukluğu yönünde bulgu olabilir. Üçüncü kalp sesi işitilmesi, genellikle sol ventrikül yetersizliğini işaret eder. ME geçiren hastada sol ventrikül esnekliğinin azalmasına bağlı olarak 4. kalp sesi işitilebilir. Sistolik bir üfürüm işitilmesi, ventriküler septal rüptür veya iskemi sonucu papiller kas disfonksiyonu ve ona bağlı gelişen mitral yetersizliğini işaret edebilir. AME sonrası erken dönemde işitilen perikardiyal sürtünme sesi perikardiyal sıvı varlığının habercisidir. Eğer oskültasyon bulgusu geç dönemde ise Dressler Sendromunu düşündürür (28).

Sol ventrikülün inferior – posterior duvar komşuluğunda yoğun olarak yer alan parasempatik sinir ağına bağlı olarak inferior duvari ilgilendiren patolojilerde Bezold Jarisch

refleksi tetiklenerek bradikardi görülebilir. Anterior bölgeyi ilgilendiren patolojilerde sempatik sinir sistemi aktivasyonu sayesinde taşikardi görülebilir (29). Kan basıncı, anksiyete seviyesindeki artışa bağlı olarak yükselebilir veya tam tersi olarak sol ventrikülün fonksiyonel kaybı neticesinde kardiyak debi düşüşüne bağlı hipotansiyon gelişebilir. Sol ventrikülün geniş miyokart alanının etkilendiği ME' lerinde, kardiyak debinin ani ve ciddi seviyede kaybına bağlı olarak şok tablosu görülebilir. Şok tablosuna işaret eden muayene bulguları, soğuk ve soluk deri, ekstremiteler, oligürü ve mental durumda değişiklik, konfüzyondur. Enflamasyon sebebi ile vucut ısısında yükseklik fark edilebilir (29).

AME geçiren bireylerde, fizik muayene bulgularının sonuçlarına göre Killip sınıflandırması ile ölüm riski ve kalp yetersizliği gelişimini değerlendirilebilir. Killip sınıflandırmasında, düşük sınıfta olan hastalarda, ME sonrasında ilk 30 gün içinde mortalite riski, yüksek Killip sınıfındaki hastalara göre daha düşük saptanmıştır (30).

- **Killip sınıf I:** Sol ventrikül yetersizliğini gösteren fiziki ve klinik bulgu yoktur. Mortalite riski %5' ten düşük olup prognozu iyi seyirli kabul edilir.
- **Killip sınıf II:** Akciğer alanlarının %50 ' den daha azında pulmoner konjesyon bulgusu olan ral işitilir. Oskültasyon ile S3 gallop ve juguler venöz basınç artışına yönelik bulgular mevcut olabilir. Prognoz bir üstte yer alan Killip III sınıfından daha iyi seyirli olup, 1 aylık mortalite riski %6 – 10 arasında kabul edilir.
- **Killip sınıf III:** Sol ventrikül yetersizliği göstergesi olan bulgular mevcut olup, akciğerlerin yarısından daha fazlasını kaplayan konjesyona bağlı ödem vardır ve dinleme bulgusu olan ral işitilir. Hasta akut pulmoner ödem tablosundadır. Hastanın hızla akut kalp yetersizliği tedavisi alması gerekmekte olup 1 aylık mortalite riski %20 – 30' a ulaşır.
- **Killip sınıf IV:** Hasta kardiyojenik şok tablosundadır. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg), periferik vasokonstriksiyon, oliguri, siyanoz ve soğuk terleme görülür. Hızla tedavi edilmez ise mortalite %80 ' in üzerindedir. Doğru tedavi stratejilerine rağmen mortalite riski yüksektir.

AME şüphesi olan bir bireyin tanı ve tedavisi ilk tıbbi temas noktasında başlar. Miyokart iskemisi ile uyumlu semptomlar ve bulgulara dayanarak STYME' den şüphelenildiğinde, en geç 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve yorumlanmalıdır (31).

EKG kriterleri kalbin elektriksel akımlarındaki değişikliklerin miliVolt (mV) cinsinden kaydına dayanır. Standart EKG kalibrasyonu 10 mm/mV' dir. ST – segment yükselmesi için referans nokta J noktasıdır. ST segment yükselmesi için, en az iki ardışık derivasyonda V2 ve V3 dışındaki tüm derivasyonlarda ≥ 1 mm yükselme; V2 ve V3 için: ≥ 40 yaş erkeklerde ≥ 2 mm; < 40 yaş erkeklerde ≥ 2.5 mm veya kadınlarda ≥ 1.5 mm devam eden yükselme akut koroner tıkanıklığına işaret eder. Inferior ME olan hastalarda, eş zamanlı sağ ventriküler enfarktını belirlemek için sağ prekordiyal derivasyonların (V3R ve V4R) kayıtlarının da alınması önemlidir. V1 – V3 derivasyonları arasındaki ST segment çökmesi özellikle terminal T dalgası pozitif ise ST – segment yükselmesine eş değer kabul edilir ve posterior yüzeydeki miyokart iskemisini gösterir. Posterior duvarda iskemi şüphesi olan hastalarda V7 – V9 derivasyon kayıtları alınmalı ve bu derivasyonlarda görülecek 0.5 mm' lik ST segmentinde yükselme posterior ME için bir göstergedir. EKG' de görülen Q dalgaları reperfüzyon stratejisini değiştirmemelidir. Hızlı tedavi ve reperfüzyon gerektiren bazı vakalarda, EKG ile tanı koymak daha zor olabilir.

Sol dal bloğu varlığında AME' nin EKG tanısı zordur, ancak ST-segmentinde belirgin yükselme veya düşme var ise bazı durumlarda mümkün olabilir. Teşhise yardımcı olmak için biraz karmaşık algoritmalar önerilmiştir ancak teşhis kesinliği sağlamamaktadır. Pozitif QRS kompleksi olan derivasyonlarda ≥ 1 mm ST segment mevcudiyeti, tıkalı bir koroner arterin sebebiyet verdiği güvenilir bir AME göstergesidir (32). Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries 1 çalışmasındaki EKG verilerinin analizi sonucunda sol dal bloğu morfolojisi altında ST segment elevasyonunu belirlemek için %98 spesifite ve %88 pozitif prediktif değere sahip kriterler yayınlandı (SGARBOSSA Kriterleri) (33).

Elektrokardiyografik kriterleri;

- ST segment elevasyonu > 1 mm QRS kompleksi ile konkordansı olması 5 puan
- ST segment depresyonu > 1 mm V1 V2 V3 derivasyonlarında olması 3 puan
- ST segment elevasyonu > 5 mm QRS kompleksi ile diskordans olması 2 puan

Toplam puan 3 ve üzerinde AME tanısı alır (33).

Son Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda bu kriterlere yer verilmemiştir. Klinik olarak devam eden miyokart iskemisi varlığında, hastaların EKG' sinde mevcut olan sol dal bloğu morfolojisinin eskiden var olup olmadığına bakılmaksızın STYME' ye benzer bir şekilde yönetmek gereklidir fakat klinik olarak desteklenmeyen sol dal bloğu yeni gelişse dahi, miyokart iskemisi için öngörücü değildir (31). Sağ dal bloğu ile presente olan AME hastalarında transmural iskemi tespiti zor olduğundan prognozları daha kötüdür. Bu nedenle, EKG' de sağ dal bloğu varlığında kalıcı iskemik semptomlar ortaya çıkmış ise primer anjiyografi stratejisi düşünülmelidir (31, 34). Hastada pacemaker bulunuşu, ST segment değişikliklerinin yorumlanmasını önleyebilir. Eğer, hasta ventriküler pace bağımlısı değil ise, kalp pilinin bazal ritmi düşürülerek hastanın kendi EKG kayıtları değerlendirilebilir. V1 veya AVR derivasyonunda ST yükselmesi ile birlikte sekiz veya daha fazla yüzey derivasyonunda 1 mm' den fazla ST çökmesi olan özellikle de hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda, çok damar hastalığı ya da sol ana koroner arter tıkanıklığına bağlı iskemi düşünülmelir.

2.2 Akut Miyokart Enfarktüsü Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler

Kardiyak biyobelirteçler, olası kardiyak iskemi düşünülen tüm başvurularda ilk değerlendirmeyi takiben rutin olarak çalışılması gereken kan tetkikidir. Hasarlanan miyokarttan salınan biyobelirteçin, salınımı, diffüzyonu ve dolaşıma geçmesi vakit aldığından ötürü STYME hastalarında reperfüzyon tedavisi başlatmak için sonuçlar beklenmemelidir. AME tanımını doğrulamak ve enfarkt sahasının genişliğini öngörmek amacı ile önem taşıyan kullanım amacına sahiptirler. Hastanın semptomları, klinik değerlendirmesi miyokart iskemisi için düşük olasılıklı ise ve semptomların başlangıcından itibaren uzun zaman geçmiş ise kan sonuçlarını beklemek ve sonuç olarak negatif bir troponin değeri gereksiz bir acil anjiyografi işleminin yapılmasını önleyebilir.

İskemi sonrası zarar gören miyosit içerisinde, sarkolemmal zar bütünlüğü bozularak hücre içerisindeki kardiyak biyobelirteç olarak kullanılan moleküller kardiyak intertisyuma doğru diffüzyona uğrarlar. Diffüzyona uğrayan bu moleküller, infarkt sahasındaki lenfatik ve vasküler yapılar ile dolaşıma katılırlar. Protein ve enzimlerin moleküler boyutu ve subsellüler

yerleşimleri, gelişen miyosit hasarı sonrası dolaşıma geçme sürelerini etkilemektedir. Molekülün hücre içi dağılımı çekirdek veya mitokondri içinde ise dolaşıma geçiş süreleri uzamaktadır. Yapısal proteinler matrikste biriktikten sonra hücre dışına atılırlar (35).

İlk defa, 1954 yılında kardiyak biyobelirteç olarak aspartat aminotransferaz (AST) kullanıldı. AST karaciğer, kalp, iskelet kası, beyin ve böbreklerde bulunan bulunan bir enzimdir. Kardiyak dokuya özgünlüğü düşük olduğu için miyositlerin hücrel hasarının tanısını koymada artık kullanılmamaktadır (36). 1959 yılında, iskelet kas hasarını gösteren total kreatin kinaz (CK) kullanılmaya başlandı. Bunu takiben 1960' lı yıllardan sonra oksidasyonu katalize eden laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi AME tanısında klinik kullanıma girdi. Dünya Sağlık Örgütü, 1979 yılında AME tanısı için biyobelirteç bileşenleri olarak CK, AST ve LDH kullanımını önermiştir. İmmünoşerojik yöntemlerin bulunması ile 1980' li yıllardan sonra miyokart hasarını göstermede bu enzimler önemini yitirdi (36).

AME teşhisinde ideal bir biyobelirteç, miyokart dokusuna özgün olmalı ve miyokart dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunmalıdır. Miyosit hasarı sonrası, dolaşım sistemine geçişi hızlı olmalı ve dolaşım sisteminde uzun süre kalabilmelidir. Aynı zamanda dolaşımdaki biyobelirteç düzeyi, hasar gören miyokart alanı ile doğru orantılı olarak artış göstermelidir (37).

2.2.1 Kreatin Kinaz/ CK-MB

CK, mitokondriyal fosfat transportunda görev alan sitozolik bir proteindir. ATP aracılı kreatin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. CK, M ve B olmak üzere iki farklı izomer ile birlikte üç farklı izoenzimi (MM, MB, BB) bulunur (38). CK tüm kas dokusunda bulunduğundan, miyosit hasarı için spesifik değildir. Bununla birlikte, CK – MB miyokart dokusuna nispeten daha spesifik olup, miyosit hasarı geliştikten 4 – 6 saat içerisinde serumda ölçülebilir düzeye ulaşır. Bazı olgularda bu süre 12 saate kadar uzayabilir. CK – MB seviyeleri iskemi sonrası 36 ila 48 saat içerisinde bazal seviyesine geri döner. CK – MB iskelet kasında da mevcut olduğu için iskelet kası hasarı mevcut olduğu durumlarda dikkat ile yorumlanmalıdır. Bazı merkezlerde, iskelet kası hasarı ile karışmasını önleme için CK / MB oranına bakılmıştır, fakat bu oranın miyokart hasarı ile ilişkin duyarlılık ve özgünlüğü gösterilmemiştir. CK – MB seviyesi, miyokart iskemisinden şüphelenilen ve iskelet kası yaralanmasından veya hastalığından şüphelenilmeyen durumlarda kullanılabilir. CK – MM

miyokart dokusunda en sık rastlanan izoenzim olmasına karşın, CK – MB' nin miyokart dokusuna özgünlüğü daha yüksektir. İskelet kasında toplamda bulunan CK' nin % 5' i CK – MB' ye aittir (39).

2.2.2 Miyogloblin

Miyogloblin, kalp kası, iskelet kası ve bazı düz kas hücrelerinin sitozolünde bulunan oksijen bağlama özelliğine sahip düşük molekül ağırlığına sahip bir hem proteindir. Düşük moleküler ağırlığa sahip olması, iskemi durumunda daha kısa sürede dolaşıma geçerek AME' nin erken döneminde yüksek duyarlılık sağlar (40). 30 dakika ila 2 saat içerisinde dolaşıma geçer, 6 – 9 saat içerisinde pik değerine ulaşır ve 36. saate kadar dolaşımda bulunur (40). AME' nin erken dönemlerinde CK, CK – MB ve hatta troponin enziminden daha duyarlıdır (41). Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada, semptom başladıktan 2 saat sonra serumdaki miyogloblin seviyeleri ölçülmüş ve miyogloblinin iskemi saptamada % 100 ' e yakın bir duyarlılığa sahip olduğu ortaya konmuştur (42). Semptom başlangıcından sonraki erken süreçte, ilk bir saatte ise güçlü negatif öngördürücülüğe sahiptir. Kas iskelet sistemini etkileyen hastalıklar, ağır egzersiz, kas içi enjeksiyonlar, toksin maruziyeti ve nöromusküler rahatsızlıklar serum miyogloblin değerlerinin artmasına neden olurlar. Miyogloblin, AME tanısında özellikle erken dönemde oldukça duyarlı olmasına rağmen, kas iskelet sistemini etkileyen hastalıklarda, miyokart iskemisi dışındaki nedenlerle de serum düzeylerinin artması özgünlüğünü düşürmektedir (43).

2.2.3 Troponin

Troponin, iskelet ve kalp kasında kontraksiyonu sağlayan aktin ve miyozin proteinleri arasındaki etkileşimi sağlayan düzenleyici bir proteindir. Aktin ve miyozin proteinlerinin kalsiyum iyonu ile etkileşimi troponinler sayesinde düzenlenir. Troponin I, troponin T ve troponin C olmak üzere üç formu mevcuttur. Troponin C, kalsiyuma bağlanma bileşeni; troponin T, tropomiyozin bağlanmasına aracı ve troponin I inhibe edici proteindir (44). Troponin I sadece miyokart dokusunda bulunurken, troponin T küçük bir miktar da olsa iskelet kasından da salınır. Troponin C izoformu diğer kas gruplarında da bulunduğu için, kardiyak dokuya özgünlüğü düşüktür. Troponin T ve troponin I izoformları, kalp kasında bulunan bazı

genetik dizilimlerden sentez edildiği için miyosit nekrozu için oldukça özgündür. Troponin T büyük oranda miyokart hücresi içinde kontraksiyon flamanlarına bağlı formda bulunur ancak %3- 5 kadarlık küçük bir bölümü de sitoplazmada serbest halde bulunur. Bu sebepten iki aşamalı salınımı vardır. Öncelikle, sitoplazmada serbest bulunan proteinler, daha sonrasında ise kontraktıl elemanlara bağlı formu salınır. İki aşamalı salınım erken dönemde dolaşımında daha az enzim olmasını ve enzimin dolaşımında daha uzun süre boyunca ölçülebilmesine olanak tanır (44). Miyokart iskemisi sonrası 3 – 12 saat içerisinde troponin T, 6 – 12 saat içerisinde ise troponin I dolaşımında yükselmeye başlar. Her iki protein de zirve değerine 24. saatte ulaşır. Troponin T 14 gün kadar, troponin I ise 10 gün kadar dolaşımında bazal seviyenin üzerinde ölçülebilir (45). Hasta ile ilk tıbbi temasta alınan troponin değeri, eski testlere göre yapılan çalışma önerilerine göre 6 ila 12 saat içerisinde ve semptom tekrarı olur ise hemen arkasından tekrarlanmalıdır. Ancak daha yüksek duyarlılığa sahip troponinler ile yapılan çalışmalarda bu süreyi birkaç saate indiren yaklaşım stratejileri mevcuttur. Çok yüksek duyarlılığa sahip troponin kitleri 2017 yılında ilk kez klinik kullanım için onay almışlardır. Troponin seviyelerinde koroner arter hastalığı dışında bazı durumlarda artış izlenebilir. Bu durumlar aşağıdaki tabloda listelenmiştir (46).

Tablo 1: Troponin kan düzeylerini yükselten akut koroner sendrom harici sebepler

Miyokardit	Göğüs travması	Konjestif kalp yetmezliği
Amiloidoz/Sarkoidoz	Sepsis	Akut nörolojik hadiseler
Pulmoner emboli	Kronik böbrek yetersizliği	İlaç toksisitesi
Pulmoner hipertansiyon	Kardiyovasküler cerrahi	Hipertrofik kardiyomiyopati

STYME hastalarında ana amaç reperfüzyonu mümkün olan en kısa zamanda tekrar sağlamaktır. Güncel kılavuzlarda, semptom başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde başvuran ve devam eden iskemi semptomu olan hastalarda (I - A) ve 12 – 24 saat içerisinde başvuran

devam eden iskemi bulgusu, hemodinamik bozukluk veya hayatı tehdit edici aritmisi olan hastalara (I – C) kanıt düzeyleri ile reperfüzyon tedavisi uygulanması tavsiye edilmektedir (31).

2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Aterosklerotik sürecin gelişimi KAH ve buna bağlı olarak AKS gelişiminin fizyopatolojik temelini oluşturmaktadır. Gelişme çağının başlarından itibaren gelişen aterosklerotik sürecin başlangıcında uzun bir asemptomatik dönem mevcuttur. Bu dönemde çevresel ve genetik faktörler ile etkileşebilen çok sayıda kardiyovasküler risk faktörü önem teşkil etmektedir (47). Multivaryant analizler ile etkinliği istatistiksel olarak gösterilebilen risk faktörleri majör risk faktörü olarak adlandırılır ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir yere sahiptir. İleri yaş, dislipidemi, sigara, yüksek kan basıncı, aile öyküsü, diyabetes mellitus (DM), obezite ve sedanter yaşam majör risk faktörü olarak tanımlanmış olup, bu risk faktörlerinden bazıları kişisel çabalar ile değiştirilebilir veya değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. Risk faktörlerindeki azalma, kardiyovasküler olay sıklığında azalmanın yanı sıra gelişen herhangi bir olay sonucu mortalite ve morbidite risklerinde de azalmaya imkan sağlamaktadır (48). Bu risk faktörlerini azaltmaya yönelik çabalar, toplam kardiyovasküler olay sıklığının da azalmasını sağlamaktadır. Risk faktörlerinin azaltılması hem primer hem sekonder korumada her hastada mümkün olan en etkin bir biçimde sağlanmasına gayret edilmelidir.

2.3.1 Yaş

Yaş, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörü olup, her yaşanan 10 yıl kardiyovasküler hastalık riskini 3 kat kadar artışına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre koroner arter oklüzyonuna bağlı meydana gelen ölümlerin % 82' si 65 yaş üzerinde meydana gelmiştir (49). Amerikan Kalp Derneği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Artan yaş ile birlikte arteriyel yapıların cidarında bazı mekanik ve yapısal değişiklikler olmaktadır bu da arteriyel elastikiyetin kaybına ve damar kompliansının azalmasına neden olarak ateroskleroz gelişimini ve takiben KAH' na zemin hazırlamaktadır (50).

2.3.2 Cinsiyet

Yapılan çalışmalarda erkeklerde görülen koroner kalp hastalığı insidans oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynı izlenmiştir (51). 55 yaşındaki bir kadın, 45 yaşındaki bir erkek ile aynı risk düzeyine sahiptir. Bir çalışmada, cinsiyet farklılıklarının kardiyovasküler

hastalıklarla ilişkili riskin neredeyse yarısını açıkladığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir (51). Son yıllarda, kardiyovasküler olay sebebi ile mortalite oranları erkek cinsiyette kadınlara göre daha belirgin azalma izlenmiş olup, özellikle ileri yaş kadınlarda kardiyovasküler olay oranlarında artış görülmüştür (52). Menopoz sonrası östrojen üretimindeki azalma ile birlikte, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve toplam kolesterol seviyelerine artış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerindeki düşüş, kadınlardaki lipid metabolizmasının daha fazla aterojenik hale gelmesine sebep olur. Aynı zamanda, ileri yaş grubundaki kadınlarda artan obezite sıklığı sebebi ile sistolik hipertansiyon ve DM artan sıklıkla görülmektedir. Tüm bu risk faktörü sıklık ve yoğunluğundaki artış menopoz sonrası kadın cinsiyette kardiyovasküler risk artışının sebebi kabul edilmektedir (53).

2.3.3 Aile Öyküsü

Çalışmalarda birinci derece akrabalarından 55 yaşın altındaki erkeklerde ve 65 yaşın altındaki kadınlarda koroner arter hastalığı öyküsü olması, bireydeki kardiyovasküler hastalık riskini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak üç kata kadar arttırdığı gösterilmiştir (54). Küçük çaplı genetik çalışmalar ile tek nükleotid polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklarla arasında bağlantılar bulunmuştur fakat aradaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır (55). DM, Hashimoto, Guatr ve ailesel dislipidemiler de kardiyovasküler açıdan risk teşkil eden aynı zamanda ailevi kalıtımı olabilen hastalıklardır (56).

2.3.4 Sigara

Günümüzdeki önlenabilir olan ölümlerin %50' sinden sigara tüketiminin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir ve sigara tüketimi sebebi ile kaynaklanan ölümlerin yarısından daha fazlası kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır (57). Sigara tüketimi, koroner arter hastalığı gelişimi için en yaygını ve aynı zamanda değiştirilebilir olan bir risk faktörüdür. Sempatik sistem aktivasyonu ile birlikte kan basıncında artış ve aynı zamanda aterotrombotik olayları tetiklemektedir. LDL oksidasyonunu arttır ve endotel içinde vazodilatasyon amaçlı sentezlenen enzimlerin salınımını olumsuz etkiler. Çalışmalarda, sigara kullanımını hemen takiben endotel aracılı nitrik oksit sentezinin azalması gösterilmiştir (58). Sigara tüketimi, aynı zamanda fibrinojen, homosistein, yüksek duyarlılığa sahip C reaktif protein (hsCRP), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM – 1) düzeylerinde yükselme ile birlikte enflamatuvar etkinliği arttırır (59). Günde 20 ve üzerinde sigara tüketimi erkeklerde 3 kat, kadınlarda ise 6 kat AME riskinde artışa sebep olmaktadır. Tüketilen sigara adedindeki artış ile birlikte risk doğru orantılı

olarak daha da artmaktadır. Pasif sigara tüketimi masum olmamak ile birlikte, çalışmalarda koroner arter içindeki endotel fonksiyonlarını bozarak, maruz kalmayanlara oranla 1.25 kat kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ifade edilmiştir (60). TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre sigara tüketimi ülkemiz için en yaygın risk faktörü olup, sigara tüketimi bırakıldıktan bir yıl sonra göreceli olarak risk içmeyen birin düzeyine inmektedir (61, 62).

2.3.5 Hipertansiyon

Hipertansiyon prevalansı son yıllarda giderek artan ve çoğu zaman uzun yıllar semptomatik bulgu vermeden ilerleyen sessiz bir risk faktörüdür. Çalışmalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile direkt olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (63). The Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction (INTERHEART) çalışmasının verilerine göre ilk kez AME geçiren bireylerin %18'inde hipertansiyon saptanmıştır (64). Hipertansif bireylerde, KAH normotansif olanlara göre 2 – 3 kat sık izlenmektedir (64). Yüksek kan basıncına uzun süre maruz kalan vasküler yapılar ile endotel fonksiyonu bozularak oksidatif stresi artar ve aynı zamanda miyokart oksijen ihtiyacı da artar. Sistolik kan basıncında elde edilen 5 – 6 mmHg düşüş, serebrovasküler olay riskinde % 38, KAH gelişme riskini ise % 16 oranında azalma sağlamaktadır (65). Çalışmalardan elde edilen verilere göre, sistolik kan basıncında 20 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 10 mmHg yükselme kardiyovasküler nedenli mortalite gelişimi riskinde 2 kat artışa sebep olmaktadır (66).

2.3.6 Diyabetes Mellitus

DM tanılı hastalar ve bireylerde insülin direnci, insülin salınımında artış olması kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir majör risk faktörüdür. İleri glikolizasyondan elde edilen son ürünler damar cidarındaki endotel ve düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek, ateroskleroz için kritik öneme sahip lökosit adezyonunun arttırdığı izlenmiştir. Ortamda artan enflamasyon ve koagülasyona yatkınlık sebebi ile trombosit agregasyonu artar, nitrit oksit aracılı vazodilatasyon bozulur. Bu hasta grubunda AME fizyopatolojisi olarak endotel erozyonu ve buna bağlı gelişen koroner tromboz olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur (67, 68). DM hem ana vasküler yapılarıdaki vasküler endotele hem de mikrovasküler düzeyde ciddi aterosklerotik yük getirmektedir. INTERHEART çalışması verilerine göre ilk kez AME

geçiren hastaların epidemiyolojik incelemesinde %10 oranında DM saptanmıştır (64). Demografik olarak özdeş bireylerden seçilen, DM' si olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında DM' si olan bireylerde diğer gruba göre 2 ila 4 kat kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmüştür (69). DM tanılı hastaların takibinde etkin kan basıncı kontrolü ve sıkı dislipidemi tedavisi kardiyovasküler olay sıklığında azalmaya yol açmaktadır (70).

2.3.7 Hiperlipidemi

Yapılan çalışmalar ile dislipidemi ve yüksek kolesterol düzeylerinin kardiyovasküler hastalık gelişimini artırsa sebep olduğu günümüzde bilinmektedir. Yüksek serum LDL ve total kolesterol düzeyleri ile düşük HDL düzeyleri ateroskleroz gelişimi için birer majör risk faktörüdür. Ailesel olarak homozigot hiperlipidemisi olan veya LDL reseptörlerinde mutasyon taşıyıcısı olan bireyler yaşamlarının ilk dekatlarından itibaren yaygın ateroskleroza maruz kalırlar (71). INTERHEART çalışmasının verilerine göre ilk kez AME geçiren hastalarda % 49 oranında dislipidemi izlenmiştir (64). Dolaşımda plazma içerisinde kolesterol, LDL aracılığı ile taşınır. Dolaşımdaki total kolesterolü ve LDL değerinin düşmesi ile kardiyovasküler hastalık riski ters ilişki içerisinde. Yapılan çalışmalarda LDL kolesterol seviyesindeki her 1.0 mmol/L' lik düşüşe karşın, AME insidansında ve mortalite ile sonlanan kardiyovasküler hastalık riskinde %20' ye yaklaşan oranda düşüş izlenmiştir (72). Kardiyovasküler hastalık insidansları ile aralarında hiperkolesterolemi kadar güçlü bir ilişki bulunmasa da hipertrigliseridemi de bir ateroskleroz için risk faktörüdür. HDL kolesterol ile KAH arasında ters ilişki bulunmaktadır. Serum plazmasındaki sağlanan her 1 mg/dL' lik HDL kolesterol artışı bireyin total kardiyovasküler riskinde ortalama %2 – 3' lük bir azalma sağlar (73). LDL kolesterolü statinler vasıtası ile azaltan çok sayıda geniş çaplı klinik çalışmada kardiyovasküler olaylarda azalma olduğu bildirilmiştir (72).

2.3.8 Obezite

Obezite, hem kardiyovasküler hastalıklar ve hem de serebrovasküler olaylar için major risk faktörlerinden biridir. Vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile beden kitle indeksi elde edilmiştir. Yetişkinlerde beden kitle indeksinin ≥ 30 kg/m² olması obez olarak tanımlanır. Amerikan Kalp Hastalıkları Derneği kardiyovasküler sistemin sağlığı açısından yetişkinlerde beden kitle indeksinin <25 kg/m² olmasını öneriyor (74). Kardiyovasküler riski vücut

ağırlığından daha çok yağ dokusunun bel çevresi ağırlıklı olarak birikmesi arttırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda ise 80 cm altında tutulmasını önermektedir (75). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının verilerine göre 30 yaş üstü bireylerde obezite sıklığı erkeklerde %21, kadınlarda ise %43 olup, oranlar yıllara göre artma eğilimi göstermektedir (76). Obezite doğrudan ateroskleroz progresyonu arttırarak ve bunun yanında insülin direnci, hipertansiyon görülme olasılığını arttırıp, lipid metabolizmasında bozulmalara yol açarak aynı zamanda enflamasyonu tetikleyerek kardiyovasküler risk artışına yol açar. Beden kitle indeksinde azalma, insülin duyarlılığını azaltıp, kan basıncını ve serum kolesterol seviyelerini azaltarak mekanizmanın terse çevrilmesini sağlar.

2.3.9 Fiziksel İnaktivite

Yeterli fiziksel aktivite haftada 5 kez 30 dakikadan az orta derecede veya haftada 3 kez 20 dakikadan az kuvvetli aktivite olarak tanımlanır. Yetersiz fiziksel aktivite, dünya çapında ölüme sebebiyet veren en sık 4. risk faktörüdür. Haftada toplamda 150 dakikalık orta derecede fiziksel aktivitede bulunan yetişkinlerde koroner arter hastalığı riski, yapmayanlara göre üçte bir oranında azaldığı izlendi (77). INTERHEART çalışmasındaki ilk kez AME geçiren hasta popülasyonu izlendiğinde, hastaların % 12' sinde bir risk faktörü olarak sedanter yaşam olduğu bildirilmiştir (64).

Düzenli fiziksel aktivite, egzersiz kapasitesini arttırır, enflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu azaltır, lipid parametrelerini iyileştirir ve DM riskini azaltır. Egzersiz miyositlerin oksijen ihtiyacını azaltır, koagülasyon sistemini düzenler, kan basıncını regüle eder. Bu etkiler, fiziksel aktivitenin kardiyovasküler sisteme olan yararlarını açıklayabilir (78).

2.4.1 Miyokart Enfarktüsü Fizyopatolojisi ve Enflamasyon

AKS nadiren ateroskleroz dışı sebeplerden meydana gelse de en sık olarak var olan bir aterosklerotik plağın rüptürü veya erozyonu ve buna bağlı meydana gelen trombüs sonucu meydana gelir. Koroner içi trombüs, vasküler yatağı kısmen veya tamamen tıkayabilir.

Tamamen tıkmaması durumunda transmural miyokardiyal iskemi meydana gelir ve hastanın kliniğine STYME olarak yansır (79).

Aterosklerotik plak, hayatın erken yaşlarında gelişmeye başlar ve yıllar boyunca yavaş olarak ilerler. Çoğu plak yaşam boyunca semptom vermeden kalır, bazıları ise damar yatağındaki akımı bozarak kararlı anjinaya sebebiyet verir. Bir kısım hassas plak ise, yırtılma veya erozyona uğrayarak kararsız hale dönüşebilir ve üzerinde trombüs oluşabilir. Olguların üçte birinde, özellikle erkek cinsiyette plak rüptürü izlenir. Geleneksel risk faktörleri ve kronik enflamasyon aterosklerotik plak gelişim sürecine katkıda bulunur. Plağın yırtılması, trombosit aktivasyon ve agregasyonunu tetikler ve bu olaylar trombüs formasyonuna zemin hazırlar. Koroner içi akut trombüs oluşumu, koroner arterdeki kan akımını engelleyerek miyokardın oksijen arzını engeller ve oklüzyonun şiddeti ve süresine göre gelişen iskemi sonrası miyokardiyal nekroz başlar (80). Total trombotik bir oklüzyon ile STYME kliniğine sebep olan epikardiyal koroner arterdeki aterosklerotik plak genellikle daha kompleks ve düzensizdir. Lezyondaki trombüs farklı oranlarda, trombosit, fibrin, eritrosit ve lökosit içerir. Apoprotein B içeren lipoprotein molekülleri intimal tabaka içerisinde birikir ve transendotelyal bariyerin işlevinde bozulma ile lokal enflamatuvar maddelerin salınımını artırır. Endotel arter duvarındaki kan ile temas eden yüzeyi oluşturur ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar (81).

Rüptüre yatkın bir aterosklerotik plak ince fibröz kapsül ile çevrilmiş ve içerisinde lipid ve enflamasyon hücreleri ile dolu nekrotik çekirdek ihtiva eder. Plak içerisinde aşırı enflamasyon olması, neovaskülarizasyon, lümeni daraltan remodeling plağın rüptür eğilimini arttıran özelliklerdir. Enflamasyon, ekstraselüler matriksi yıkan proteazları, mast hücrelerini ve makrofajları aktive eder. Bu yapısal eğilimin dışında, koroner vazomotor tonus, sistolik kan basıncı, kalp hızı, viskozite, plazma kortizol ve epinefrin seviyeleri, mevsimsel değişimler, sirkadiyen ritim gibi fizyolojik etkenler de plağın rüptür riskini belirler (82, 83). Endotel hasarı geliştikten sonra, subendotelyal alana ilerleyen makrofajlar LDL moleküllerini fagosite ederek köpük hücrelerine dönüştürürler ve yağlı çizgilenme adı verilen başlangıç lezyonunu oluştururlar. İlerlemiş plağın yanındaki köpük hücreleri ile kaplı endotelin yırtılması sonucu bu bölgede trombüs oluşumuna yatkınlık doğurur. Monositik makrofajların sayısının artması ince fibröz kapsül gelişimini hızlandırır. Düz kas hücreleri, intimal hasar geliştikten sonra fibroblast benzeri görev görürler. Fibroblast benzeri görev gören hücreler, ekstraselüler matriks sentezlererek plak stabilizasyonunu sağlarlar. Kollajenden zengin plaklar, yaygın remodelling

göstererek lümeni daraltırlar. Eğer, makrofajlar vasküler düz kas hücrelerinden baskın hale geçerler ise, makrofaj aracılı yıkım başlar ve plak rüptürünün başlangıcını oluşturur (84).

Aterosklerotik plak içerisindeki lipid ve hücre içeriği, enflamasyonun baskınlığı, trombotik ve trombolitik denge tromboz derecesini belirler. Eğer gelişen tromboz oklüzyon yaratmaz ise birçok plak rüptürü asemptomatik seyreder (85). Plakın doku ve lipid içeriği, plak rüptürünün şiddeti, bölgedeki inflamasyonun derecesi, bölgedeki kan akımı ve hastanın antitrombotik ve protrombotik dengesi gibi faktörler tromboz derecesinin kontrolünde önemlidir (84).

Yapılan çalışmalarda, AME sebebi ile ex olan hastalar incelendiğinde, olguların %75 ' ine plak rüptürünün, %25 ' ine ise plak erozyonunun sebep olduğu görülmüştür (86). Her iki durumda da bozulan endotel yüzeyinde lokal olarak protrombotik eğilim artarak trombüs birikimi izlenmekte ve biriken trombüs formasyonu damar oklüzyonuna yol açmaktadır (86).

Damar oklüzyonu sonrası saniyeler içinde hipoksi ve adenozin trifosfat üretiminde duraksama görülür. Bozulan miyokardiyal kontraksiyon ve relaksasyon sonrası 20. dakikadan itibaren geri dönüşümsüz miyosit hasarı başlar. Miyosit hücrelerinin nekrozu, oklüzyon sonrası endokarddan epikarda doğru ilerler. Genellikle 4 – 6 saat sonrasında, revaskülarizasyon sağlanmaz veya geniş bir kolletaral ağı mevcut değil ise nekroz tamamlanır. Enfarkt alanının merkezinde koagülasyon nekrozu oluşur. İyileşme sürecinde vasküler konjesyon ve nekrotik hücrelerin fagositozu görülür. İskemi sonrası revaskülarizasyonun sağlanması ile hasarlı miyositlere hızlı kalsiyum girişi olur. Geniş enfarkt alanı olan transmural enfarktın iyileşme aşamasında koagülasyon bantlı nekroz görülür (87). AME sonrası, muhtemelen ventrikülün remodelinginden sorumlu bir mekanizma olarak nekroz olmadan apoptoz adı verilen programlı hücre ölümü izlenir (88). Perfüzyonu bozuk miyokard dokusunun, revaskülarizasyonu ne kadar hızlı olur ise, reperfüzyon sonrası kurtarılan miyokard dolu alanının genişliği, oklüzyonunun süresi, perfüzyonu bozulan miyokard dokusunun oksijen tüketimi ve bölgenin kollateral ağı ile bağıntılıdır. Enfarkt alanında gelişen nekroz, hemoraji, kontraksiyon bantları geri dönüşümsüz hasar geliştiğinin göstergesidir. Enfarkt alanının revaskülarizasyonu gerçekleştikten sonra ise bölgedeki artan oksidatif stres ile intrasellüler protein yıkımı artar ve kardiyak belirteçlerin hızlı pik yapmasına sebebiyet verir (89, 90).

2.4.2 Enfarkt Alanın Lokalizasyonu ve Koroner Arter Anatomisi

STYME tanısı alan hastalarda erken dönemde yapılan anjiografilerde enfarkt ilişkili lezyon %90 sıklıkla total tıkalı olarak görülmüştür (91). Bazı STYME hastalarında spontan tromboliz mekanizması ile total oklüde damar rekanalize olur. Aynı zamanda tamamen oklüde olan bir arter her zaman STYME' ye neden olmayabilir. Kollateral damar ağı, stenozun lokalizasyonu, beslediği miyokart alanı ve miyokart dokusunun canlılığı, tıkanıklık sonrasında gelişen klinik durumu belirler. STYME serilerinde ortalama %5 hastada sorumlu lezyon izlenmez (91, 92). Bu hastalarda geçici trombosit agregasyonu, lizis süreci sonrasında eriyen emboli veya uzamış koroner vazospazm STYME' e neden olabilir. STYME' ye neden olan lezyonların çoğu daha önceden koroner akımı bozmayan kritik olmayan plaklı bölgelerden kaynaklandığı görülmüştür. Bu da, STYME' nin patofizyolojisinde yer alan lipid yüklü plağın rüptürü sonrası yüzeyine oturan tıkaçıcı trombüs teorisini desteklemektedir (92). Sol ventrikül hipertrofisi, kronik hipoksiye sebebiyet veren hastalıklar ve koroner arterlerdeki akımı bozan stabil plaklar sebebi kollateral gelişimini arttıran faktörlerdir. Gelişmiş bir koroner kollateral dolaşım, herhangi bir oklüde lezyon oluşması durumunda distaldeki miyokart dokusunu koruyarak, anevrizma ve nekroz gelişimini azaltır (93).

2.4.3 Sağ Ventrikül Enfarktüsü

Inferior ME tanısı alan hastaların ortalama yarısında sağ ventrikül miyokart dokusu etkilenmektedir. Bu hastalarda çoğunlukla septumun arka duvarı ve inferior posterior duvarda da transmural enfarkt izlenir. Otopsi çalışmalarında sadece %3 – 5 vakada izole olarak sadece sağ ventrikülün etkilendiği görülmüştür (94). Sağ koroner arterde ateroskleroz daha az sıklıkla görülmesine bağlı olarak sağ ventrikül enfarktı daha nadirdir. Ayrıca, düşük oksijen tüketimi sebebi ile sağ ventrikül miyokardı iskemiye daha uzun süre dayanabilir ve revaskülarizasyon sonrası bozulan kontraksiyon fonksiyonları daha hızlı toparlanır. Pulmoner hipertansiyon gibi sağ kalbin basınçlarını arttırarak sağ ventrikül hipertrofisi gelişen durumlarda artan oksijen ihtiyacına bağlı olarak sağ ventrikül enfarktleri daha sık izlenir (95).

2.4.4 Atriyum Enfarktı

Atriyal enfarktüsü gösteren EKG kriterleri prospektif çalışmalar ile kanıtlanmış olmasa da p dalgası morfolojisindeki değişiklikler, PR segment sapması, atriyal fibrilasyon (AF), atriyal flutter (AFL) ve atriyoventriküler (AV) blok görülmesi olası bir atriyal iskemi bulgusudur. Eğer PR segmentindeki değişim göz önüne alınır ise STYME olgularının % 10' unda atriyal enfakt eşlik eder (96). Otopsi serilerinde, STYME hastalarının %3.5' inde izole atriyal enfarkt izlense de, genellikle atriyal enfarktüs ventriküler enfarktüse eşlik eder (97). Atriyal enfarktüs genellikle sağ atriyumu daha sık etkiler ve en sık olarak atriyal appendikste rastlanır. Atriyal enfarktüs sonrası atriyum duvarlarında rüptür, atriyal aritmiler ve tromboembolik olaylar görülebilir. Genel yaklaşım, ventrikül enfarktüsleri ile benzer olup hızlıca reperfüzyonun sağlanmasıdır (98).

2.4.5 Non Obstrüktif Akut Miyokard Enfarktüsü

Yeni bir tanım olarak acil serviste AME tanısı almış fakat yapılan koroner anjiyografide kritik darlık saptanamamış hastaları kapsar. AME tanı kriterlerini karşılayan hastaların koroner anjiyografide lezyon saptanamaması veya lezyonun < %50 darlığa sebep olması durumu non-obstrüktif koroner arterlerle birlikte miyokard enfarktüsü (MINOCA) olarak tanımlanır (99). Takotsubo sendromu, dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati, gizli koroner diseksiyon, epikardiyal spazm, mikrovasküler spazm, yavaş akım fenomeni, koroner emboli, faktör V Leiden ve protein C/S yetmezliği gibi trombotik bozukluklar ve son olarak antikardiyolipin antikorunun sebep olduğu arteriyel ve venöz pıhtı oluşumu gibi tüm klinik tablolar MINOCA sendromu altında incelenebilir. Çalışmalarda AME tanısı alan tüm hastaların % 1 – 13 ' ünün MINOCA sendromu tanımına uyduğu gösterilmiştir (100). MINOCA sendromunda, her ne kadar bir koroner arter oklüzyonu olmasa da 1 yıllık mortalitesi % 3.5 civarındadır (101). MINOCA sendromundan şüphelenildiğinde, etyolojiyi belirlemek için koroner anjiyografiye ek tanı testleri önerilir. STYME ile başvuran hastalarda, obstrüktif KAH ekarte edildikten sonra,

duvar hareketi ve perikardiyal efüzyonu değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) semptomlar başladıktan iki hafta içerisinde miyokardiyal enflamasyon, skar ve fibrozis varlığını gösterir ve etyolojik tanımlama için önemlidir (102). MINOCA sendromu tanısı alan hastalarda doğru etyolojik tanımlama yapıp, tedavinin altta yatan etyolojiye göre planlanması gerekir.

2.4.6 Akut Miyokard Enfarktüsü Sonrası Ventrikül Fonksiyonu ve Remodeling

Epikardiyal arterlerde antegrad akımın kesilmesi sonucu miyokartın kontraksiyon fonksiyonu bozulmaya uğrar ve ilk olarak dissenkronik kasılma izlenir. Dissenkroniyi takiben iskemi ilerledikçe sırası ile hipokinezi, akinezi ve son olarak diskinezi meydana gelir. Etkilenen miyokart alanın dışındaki dokularda sempatik sistem aktivasyonuna ve Frank Starling mekanizmasına bağlı olarak hiperkinezi meydana gelir. Hiperkinetik hareket, enfarkt bölgesinde diskinezi meydana getirmesinden dolayı etkin bir kontraksiyon sağlayamaz. Epikardiyal arterde erken dönemde revaskülarizasyon sağlanmış ise, iki hafta içerisinde miyokardiyal dokuna meydana gelen stunning (sersemleme) ve nativ dokunun hiperkinetik hareketi azalarak kaybolur (103).

İskemik hasardan etkilenen miyokardın etkin pompa gücünde azalma olur ve kardiyak output, atım hacmi, kan basıncı azalır sistol sonu volüm artar. Hemodinamik belirteçler, özellikle sistol sonu volüm STYME hastalarında mortalite tahmini için güçlü belirteçtir (104). AME sonrası, miyosit nekrozuna bağlı olarak miyokart dokusu incelik ve duvar stresi artar. Dilate olan ventrikülde renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur. Bu sebepten dolayı STYME kliniği ile başvuran hastalarda kontrendikasyon yok ise vakit kaybedilmeden tedaviye RAAS inhibitörleri eklenmelidir. Enfarkt sonrası zamanla hücrel infiltrasyon, ödem ve fibrozis başlar. Gelişen fibrozis miyokart dokusundaki paradoksik (diskinetik) hareketi önleyerek sol ventrikül fonksiyonlarını bir miktar artırır.

AME sonrası ilk olarak diyastolik parametreler etkilenir. Birim zamandaki sol ventrikül basıncında azalma dp/dt ile ölçülür ve miyokardın gevşemesindeki uzama ile birlikte negatif değer azalır. AME' dan haftalar sonra sol ventrikül diyastol sonu hacim artarak, diyastolik basınç normalize olur (105).

STYME hastalarında koroner yataktaki tıkanıklığa bağlı gelişen miyokart fonksiyon bozukluğu ile birlikte sol ventrikül atım hacmi azalır dolun basınçları artar. Atım hacmindeki düşme ile birlikte koroner perfüzyon bozulur bu da miyokart iskemisini arttırarak kısır döngüye yol açar (106). Aynı zamanda enfarktüse sekonder olan sistemik enflamasyon ile salınan sitokinler vasküler direnci düşürür sistemik vazodilatasyona neden olur. Sol ventrikül içinde artan sistol sonu reziduel hacim önyükü arttırır. Laplace kanunlarına göre sol ventriküldeki gerilme, daha yüksek duvar gerimi yaratarak hem ardyükü arttırır hem de miyokardiyal oksijen tüketimi artarak iskemi derinleşir (107, 108).

STYME' nin sonucu olarak hem enfarkt bölgesi hem de dışarısında kalan miyokart yapısal ve fonksiyonel değişim gösterir, bu değişimlerin tümüne yeniden şekillenme (remodeling) adı verilir. Bu süreçteki değişim nihai ventrikül fonksiyonunu ve hastanın prognozunu belirler. Enfarkt bölgesindeki incelme ve nativ miyokarttaki hipertrofi ile beraber, ventriküler basınç, duvar stresi yeniden şekillenmeyi etkileyen ana faktörlerdir (109). Miyosit nekrozu ile birlikte, enfarkt bölgesinde kollejen içeren skar dokusunun oluşumu onarıcı değişikliklerin başlangıcıdır. Kas demetlerinin enfarkt yüzeyindeki miyosit sayısının düşmesine neden olan birbiri üzerinde kayma hareketi yapması enfarkt alanı dışındaki miyosit dizilimini bozar ve enfarkt alanının genişlemesine sebebiyet verir. Bu genişleme, enfarkt alanından salgılanan sitokinler ve onların yarattığı enflamasyon miktarı ile orantılıdır. Enfarkt alanın genişlemesi ventrikül remodelinginde önemli rol oynar ve hem yüksek mortalite hem de yüksek oranda kalp yetmezliği, ventriküler anevrizma gibi non fatal komplikasyonlara sebep olur. STYME sonrası erken dönemde glukokortikoidler ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı ventrikülün incelmesini, enfarkt alanın genişlemesini ve skar oluşumunu arttırır (110). Erken dönemde revaskülarizasyon, enfarkt boyutunu ve yeniden şekillenmeyi azaltmada yararlı etkinlik gösterir. RAAS inhibitörleri ise mekanizmayı inhibe ederek miyokart dokusunun korunmasına katkıda bulunur. Aynı zamanda, spironolakton benzer etki göstererek aşırı fibrozis oluşması önler ve ventriküler aritmi sıklığını azaltır (111).

2.5 Tedavi

2.5.1 Reperfüzyon Stratejisi Seçimi

STYME kliniği olup semptomların başlamasından 12 saat içinde başvuran hastalarda en kısa sürede reperfüzyon için uygun strateji seçimi yapılmalıdır. Randomize kontrollü çalışmalara göre primer PKG' nin gecikme süresi ile fibrinolitik tedavininki benzer ise, primer PKG fibrinolitik tedaviye göre ölüm, tekrarlayan enfarkt ve inme açısından üstündür (112, 113). Bununla birlikte, primer PKG' nin gecikebileceği zamanlarda ilk tercih primer PKG yerine fibrinolitik tedavi olmalı ve hızlı bir şekilde başlatılmalıdır. Farklı çalışmaların planlanması sırasında gecikme zamanı olarak farklı süreler kullanılmıştır. Farklı olarak çalışılan gecikme sürelerinin primer PKG' nin avantajlarını azaltma derecesi tartışmalara konu olmuştur. Primer PKG ile ilişkili süre bazlı gecikme sonrası yaşanacak olumsuzlukların incelendiği geniş çaplı çalışmaların analizlerinde, gecikme süresi olarak genellikle 60, 110 ve 120 dakika kullanılmıştır (114, 115, 116). PKG' nin fibrinolitik tercih edileceği net bir sınır belirleyecek güncel bir kanıt olmamasına karşın Avrupa Kardiyoloji Derneği, STYME tanısından PKG aracılı reperfüzyona kadar (enfarkt ilişkili arterin tel ile geçilmesi) geçmesi gereken azami süreyi 120 dakika olarak belirlemiştir (31). Bu sürenin aşılabileceği durumlarda reperfüzyon stratejisi eğer kontrendikasyon yok ise fibrinolitik olarak seçilmelidir ve STYME tanısı konulduktan sonra 10 dakika içerisinde bolus fibrinolitik enjeksiyonu gerçekleştirilmelidir. Bu süre 'Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction' (STREAM) çalışmasının ortalama bolus fibrinolitik uygulama süresi olan 9 dakika esas alınarak mevcut kardiyoloji kılavuzlarında belirtilmiştir (117). Bu süre eski kardiyoloji kılavuzlarında 30 dakika olarak yer almaktadır fakat 30 dakikanın başlangıcı STYME tanısı konulması sonrası yerine ilk tıbbi temas sonrasıdır (118). STYME tanısı hasta hastaneye ulaşmadan önce konulmuş ve fibrinolitik stratejisi seçilecek ise, tedaviye başlanma süresini kısaltmak amacı ile hastaneye ulaşmadan önce bolus fibrinolitik tedavisi uygulanabilir. Bolus tedavi sonrası hastalar en kısa sürede, PKG yapılabilen bir merkeze sevk edilmelidir. Fibrinolitik tedavi sonrası 60 – 90 dakika içerisinde EKG' deki ST segmen elevasyonu %50' den fazla gerilemez ise tedavi başarısız olarak adlandırılır. Fibrinolitik tedavinin başarısız olması, devam eden göğüs ağrısı, hemodinamik veya elektriksel instabilite durumunda mümkün olan en kısa sürede acil PKG uygulanmalıdır. Fibrinolitik tedavinin

başarılı olması durumunda 2 – 24 saat içerisinde erken PKG önerilir (119, 120). Hastanın başvurusu anında çekilen EKG' de iskeminin devam ettiğine yönelik bir kanıt veya dinamik ST değişikliği, devam eden göğüs ağrısı ya da devam eden göğüs ağrısı ile birlikte kalp yetmezliği bulguları, kardiyojenik şok ve malign aritmi mevcut ise semptomların başlangıcından sonra 12 saatin üzerinde zaman geçmiş olsa dahi hastanın primer PKG endikasyonu mevcuttur. Asemptomatik hastalarda semptom başlangıcından 12 – 48 saat sonra yapılan primer PKG ve konservatif tedaviyi karşılaştıran geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda miyokart dokusunun korunması ve 4 yıllık sağ kalım açısından primer PKG daha üstün izlenmiştir (121, 122). Sorumlu damar oklüzyonu sonrası stabil seyreden hastalarda 3 – 28 gün sonra yapılan PKG, medikal tedavi kolu ile karşılaştırıldığında klinik sonlanım açısından her hangi bir fayda sağlamadağı, benzer sonlanım oranları izlendiği bildirilmiştir. Sorumlu lezyonun geç evrede yeniden revaskülarizasyonu geniş çaplı kontrollü randomize çalışmaların meta analizlerinden elde edilen verilere göre medikal gruba ilave fayda sağlamadığı görüldü (123, 124). Bu nedenle, semptomların başlamasından 48 saat sonra, asemptomatik olan hastalarda rutin PKG önerilmemektedir. Bu hastalarda yönetim kronik total oklüzyon gibi planlanmalı ve sorumlu lezyon alanında canlılık ve/veya iskemi araştırılması yapılmalıdır.

2.5.2 Primer Perkütan Koroner Girişim

STYME ile başvuran ve fibrinolitik tedavi uygulanmamış hastalarda yapılan perkütan girişim primer PKG olarak adlandırılır. Hasta eğer primer PKG yapılan bir merkeze başvurur ise son güncel kılavuzlara göre başvuru anından, sorumlu lezyonun tel ile geçilmesine kadar geçen tavsiye edilen süre 90 dakikadır (31). Eğer, hasta başka bir merkezden sevk ediliyor ise, telin lezyonu geçmesi 120 dakika içerisinde gerçekleşmelidir (31). Randomize kontrollü çalışmaların ve meta analizlerin verilerine göre, deneyimli operatörler ve yüksek iş hacimli merkezlerde, hastanın ilk semptomunun başlangıcından 6 – 12 saat içerisinde primer PKG ile sorumlu damarın revaskülarizasyonu, fibrinolitik tedavisine göre tekrarlayan enfarkın daha az olduğu, sol ventrikül fonksiyonel iyileşmesinin ve klinik sonuçların daha üstün olduğu gösterilmiştir (112). Primer PKG uygulanan hastaların %95' inde tam reperfüzyon sağlanırken, fibrinolitikte %50 – 60 civarında izlenmiştir. Keeley ve arkadaşları tarafından yapılan 23 çalışmanın toplamda 3872 hastanın dahil edildiği meta-analizinde primer PKG yapılan grupta

30 günlük tüm nedenlere bağı ölüm (%7 ' ye karşın %9; p: 0.0002), tekrarlayan enfarkt (% 3' e karşın % 7; p: 0.0001), inme (%1 ' ye karşın %2; p: 0.0004) istatistiksel olarak fibrinolitik tedaviye oranla daha az görülmüştür (112).

Yüksek hacimli merkezlerde ve deneyimli operatörler ile primer PKG' de düşük mortalite oranları görülmektedir. Deneyimli operatörün yanında yardımcı sağık personelinin yeterli donanım ve tecrübeye sahip olması önemlidir. Amerikan Kalp Derneğı' nin yayınladığı kılavuzlarda, merkezin STYME hastalarına primer PKG uygulaması için yıllık >400 elektif ve >36 primer PKG vakası uyguluyor olması tavsiye edilir. Aynı şekilde operatörün ise yıllık >75 elektif ve >11 primer PKG uygulaması önerilir. Yüksek hacimli merkez ve deneyimli operatör işlem başarısını anlamlı olarak arttırılabilmektedir. Bu nedenle, STYME gibi mortalite oranları yüksek, hızlı müdahale gerektiren bir klinik tablonun yönetimi yüksek hacimli merkezlerde deneyimli operatörlerle sağılanmalıdır (125).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, deneyimli radyal operatörler tarafından yapılan rutin olarak radyal arter kullanılan primer PKG' ler sonucunda radyal yaklaşım lehine olumlu kanıtlar bildirilmiştir. 'Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX' (MATRIX) çalışmasında 8404 hasta femoral ve radyal yaklaşım gruplarına randomize edildi ve bu hastaların %48 ' ini STYME hastaları oluşturmaktadır. Radyal yaklaşım grubunda kanama, vasküler komplikasyon ve transfüzyon ihtiyacı daha az görüldü (126). 'Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome' (RIFLE-STEACS) çalışmasında ise radyal yaklaşım grubunda mortaliteyi olumsuz bir etkisi olmadığı bildirildi (127). Bu veriler ışığında, radyal yaklaşım tecrübesi olan operatörler için giriş yeri ve vasküler komplikasyonları, transfüzyon ihtiyacını azalttığı için STYME hastalarında rutin radyal girişim güçlü kanıtlar ile önerilir (31).

Primer girişim sırasında sorumlu lezyona stent implantasyonu tercih edilir. Tek başına balon anjioplasti ile karşılaştırıldığı zaman ÇMS implantasyonu, daha düşük tekrarlayan enfarkt ve hedef damar revaskülarizasyon riski ile ilişkilidir. Mortalitede ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmemiştir (128). ÇMS restenozlarına yatkın olması İKS geliştirilmesini sağılamıştır. İKS' lerde stent iskeletinde neointimal hiperplaziyi önleyen antiproliferatif ajanlar mevcuttur. İKS' ler uzun dönemde stent içi restenoz oranlarını azaltırlar, fakat stent trombozu riskine karşın uzun süre ikili anti-platelet tedavisi gerekmektedir. STYME ile başvuran hastalarda, uzun dönem ikili anti-platelet tedavi açısından güçlü bir kontredikasyon yok ise

öncelik İKS' leredir. Primer PKG' de İKS' ler, ÇMS ile karşılaştırıldığında tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyon riskini azaltır (129). Yeni nesil İKS' ler özellikle stent trombozu ve tekrarlayan enfarkt riskleri açısından birinci nesil İKH stentler ile karşılaştırıldığında daha etkinlik ve güvenilirlik açısından daha üstündür. 'Everolimus - Eluting Stents Versus Bare - Metal Stents in ST - Segment Elevation Myocardial Infarction' (EXAMINATION) çalışmasında yeni nesil İKS' ler tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu açısından ÇMS' lere üstün bulunmuştur. İKS, primer PKG yapılan STYME hastalarında ÇMS ile karşılaştırıldığında 5 yıllık verilerde tüm nedenlere bağlı mortalite oranları benzer olup, İKS grubunda stent trombozu ve tekrarlayan revaskülarizasyon daha az görülmüştür (130).

STYME ile başvuran hastalarda, mikrovasküler obstrüksiyonu önlemek ve mikrosirkülasyonu korumak için primer olarak stent implantasyonu ertelerek elektif olarak implante edilmesi tartışılmış. 'DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction' (DANAMI 3-DEFER) çalışmasında konvansiyonel stent implantasyonu ile ilk işlem sonrası 48 saat ertleme karşılaştırılmış ve tüm nedenlere bağlı mortalitede herhangi bir farklılık bulunmamış fakat rutin olarak 48 saat ertelenen grupta tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu daha sık izlenmiştir (131).

Daha önceden yapılan küçük çalışmalar ile primer PKG esnasında rutin olarak trombüs aspirasyonu yapmanın faydalı olabileceği düşünülürken, randomize kontrollü 'Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI' (TOTAL) çalışması ile rutin olarak trombüs aspirasyonu yapma stratejisinin klinik sonuçlarına faydası bulunmadığı ve inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (131, 132). Çalışmaların alt grup analizlerine göre, yoğun trombüs mevcut ise aspirasyon inme riskini arttırmasına rağmen uygulanabilir. STYME hastalarında primer PKG sırasında rutin olarak trombüs aspirasyonu önerilmemektedir, ancak balon anjioplasti sonrası yüksek trombüs yükü izlenmesi durumunda, trombüs aspirasyonu düşünülebilir.

STYME ile primer anjiografi yapılan hastaların yaklaşık yarısında çoklu damar hastalığı izlenmektedir. Primer PKG sırasında sorumlu lezyonun revaskülarizasyonu önerilse de, bazı sorumlu lezyon dışında yoğun koroner arter hastalığı bulunan hastalarda revaskülarizasyon sonrası ST segment gerilemesinin daha düşük oranda gerçekleştiği izlenmiştir (133). Analizlerde, kardiyojenik şok tablosu dışında STYME kliniği ile başvuran hastalarda sorumlu

lezyon dışındaki lezyonlara müdahale etmek mortalite dahil olmak üzere işlem sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyon riskini arttırmıştır. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını göz önüne aldığımızda, çok damar hastalığı olan STYME hastalarında, hastaneden taburcu edilmeden önce ek lezyonların revaskülarizasyonu düşünülmelidir. Optimal revaskülarizasyon zamanlaması net olarak önerilememektedir (134).

Primer PKG sırasında rutin olarak distal emboli koruma cihazlarının kullanımı, birçok çalışmadan gelen veriler neticesinde önerilmemektedir. Eğer suçlu lezyon safen greft ise distal koruma cihazı kullanımı, 30 günlük takiplerde, ölüm, miyokard enfarktüsü, acil bypass operasyonu ve tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonunu azalttığı izlenmiştir (135). Çalışmalarda, şok tablosunda olmayan STYME hastalarında, anterior miyokard enfarktüsü kliniği olsa dahi, rutin olarak intraaortik balon pompası kullanımı faydalı bulunmamıştır. Rutin intraaortik balon pompası kullanımı kanama riskini arttırmak ile beraber klinik sonlanıma herhangi bir olumlu katkısı görülmemiştir (136).

2.6 Farmakoterapi

2.6.1 Platelet İnhibisyonu

STYME kliniği ile başvuran hastalarda, primer PKG yapılmasından bağımsız olarak, bilinen bir allerji yok ise mutlaka oral platelet inhibitörleri ve tromboksan A2'ye bağımlı trombosit agregasyonunun tamamen inhibe edilmesini sağlamak için Aspirin verilmelidir. Oral alımın mümkün olmadığı durumlarda intravenöz veya rektal süppozituar olarak uygulanabilir. Aspirinin intravenöz dozu ile ilgili olarak çok az klinik veri vardır. Oral aspirininin% 50 oral biyoyararlanımı göz önüne alındığında karşılık gelen bir doz 75-150 mg'dır (137). Aspirin, allerji sebebi ile verilemiyor ise klopidogrel tekli tedavisi alternatif olarak kullanılabilir.

Günümüzde P2Y12 reseptör antagonisti olarak klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel olmak üzere üç adet preparat mevcuttur. Klopidogrel ve prasugrel tienopiridin grubunda olup geri dönüşümsüz olarak platelet adenosin difosfat P2Y12 reseptörünü inhibe ederler. Tikagrelor ise geri dönüşümlü direkt P2Y12 reseptörünün inhibitörüdür. Klopidogrel için tavsiye edilen yükleme dozu 600 mg, tikagrelor için 180 mg ve prasugrel için 60 mg' dır.

STYME hastalarında, sistemik etkilerden dolayı tikagrelor ve prasugrel'in absorpsiyonu ciddi olarak etkilenmiş olup tabletlerin ezilerek verilmesi ile emilim hızlandırılabilir. Prasugrel, klopidogrele göre daha hızlı etkili ve potent bir molekül olup, daha önceden inme veya geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda kullanımı kontrendikedir. Genellikle 75 yaş üstü ve 60 kg altı hastalarda net klinik yararı bilinmemesi sebebi ile kullanımı önerilmemektedir (138). Hem tikagrelor hem prasugrel daha önceden hemorajik inme geçiren, oral antikoagülan kullanan ve orta veya daha şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tikagrelor, oral yoldan alındıktan sonra 30 dakika içerisinde etki eder ve 2 saat içerisinde etkisi maksimuma çıkar. Geri dönüşümlü olmasına rağmen, etkisi 5 güne kadar devam edebilir. Tikagrelor, ilacın ilk dozlarından sonra herhangi bir organik akciğer rahatsızlığı ile ilgili olmayan nefes darlığı şikayetine neden olabilir. İlacın takip eden dozlarında, hastaların bu şikayeti geçebilir, şikayeti devam eden hastalarda ise başka bir P2Y12 reseptör inhibitörüne geçmek gerekebilir (139). Tüm P2Y12 inhibitörleri, kanama riski yüksek ve ciddi anemisi bulunan hastalarda dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır.

The Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery (ATLANTIC) çalışması P2Y12 inhibitörünün başlangıç zamanına göre etkinliğini ve güvenilirliğini incelemiş olup, tikagrelorün erken dönemde verilmesi akut stent trombozunu azaltabilir fakat koroner reperfüzyonu arttırdığına yönelik kanıt mevcut değildir. Tikagrelorün erken dönemde verilmesi kanama riskini arttırmamıştır (140). Kangrelor, hızlı ve potent etkiye sahip intravenöz yoldan uygulanabilen geri dönüşümlü bir P2Y12 inhibitörüdür. Kısa plazma yarılanma süresine sahip olup, kesildikten sonra 1 – 2 saat içerisinde trombosit fonksiyonları eski haline döner. Kontrollü randomize çalışmalardan alınan verilere göre, kanama riskini arttırarak prosedürle ilişkili iskemik komplikasyonları azaltmaktadır. Kangrelor, PKG öncesinde P2Y12 reseptör inhibitörü verilmeyen, çok kısa kapı tel süresi olan veya oral ajanların emilimi ile ilgili kaygı olan hastalarda düşünülebilir (141).

2.6.2 Antikoagölasyon

Primer PKG sırasında antikoagölasyon için, unfraksiyone heparin, enoksaparin ve bivalirudin kullanılabilir. Primer girişim sırasında fondaparinux kullanımı Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6 (OASIS 6) çalışmasının verilerine göre tromboz riskini yükselttiği için önerilmez (142).

Primer PKG sırasında GpIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı uygunsuz antiplatelet tedavisi, anjiyografik olarak yüksek trombüs yükü ve zayıf akım izlenmedikçe rutin olarak kullanılmaz. Güncel klavuzlarda, direkt trombin inhibitörü olan bivalirudin unfraksiyone heparin ile beraber veya yerine kullanılabilir. Yapılan meta-analizlerde heparin yerine bivalirudin verilmesi mortalite avantajı sağlamadığı, major kanama riskinde bir azalmaya neden olup akut stent trombozu riskinde bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (143). Bivalirudin, hastada heparine bağlı trombositopeni geliştiği durumlarda heparin yerine kullanılabilir. Aynı şekilde, primer PKG yapılan hastalarda eğer kanama riski yüksek ise bivalirudin tercih edilebilir. Prosedür sonrası, hastada metalik kapak, AF gibi antikoagölasyon ihtiyacı olan bir durumu yok ise rutin olarak antikoagölün sadece uzamış yatak istirahati olan hastalarda verilmelidir.

2.6.3 Reperfüzyon

Koroner arterlerdeki kan akımının yeniden sağlanması ile miyokart hücrelerinin nekroza gidişinin önlenmesi iskemiye maruz kaldıkları süre ve iskeminin şiddeti ile ilintilidir. Oklüzyonun erken giderilmesi, daha fazla miyokart dokusunun kurtarılması anlamına gelip aynı zamanda mortalite oranını da azaltır. Kollateral kan akımı, oklüzyon sonrası revaskülarizasyona kadar geçen süreçte miyokardı kısmen besleyerek, hasarın boyutunu azaltır. Oklüde koroner arter revaskülarize edildikten sonra, başarılı revaskülarizasyon sonrasında intrasellüler metabolitlere bağlı geçici miyokart kasılma kusuru izlenebilir. Sözlük anlamı sersemleme olan bu duruma ' miyokardiyal stunning ' adı verilir (144). Reperfüzyon sonrası miyokart dokusunda gelişen hasara reperfüzyon hasarı denir. Mikrovasküler yatakta koroner

vazodilatasyonun gerçekleşmemesi ve ileri akım bozularak miyokart perfüzyonunun sağlanamaması ' no – reflow ' olarak adlandırılır. Başarılı olarak reperfüzyon sağlandıktan sonra, ventriküler ekstra atım, hızlanmış idioventriküler ritim veya süreksiz ventriküler taşikardiler reperfüzyon aritmisi olarak adlandırılır ve sıklıkla izlenir. Reperfüzyon sonrası mikrovasküler embolileri önleyerek reperfüzyon hasarını en aza indirmek için antiplatelet, antitrombin ajanlar kullanılır (145).

Reperfüzyonun anjiyografik olarak değerlendirilmesi için koroner akımın tanımlaması yapılmıştır. Miyokart enfarktüsünde tromboliz olarak tanımlanan TIMI akım sınıflandırması ile değerlendirilmektedir (145, 146).

- TIMI 0 akım: Lezyon distaline kontrast madde geçişi yok. Distalde akım yok
- TIMI 1 akım: Distale kontrast madde geçişi var ancak distal koroner yatak tam olarak dolmuyor.
- TIMI 2: Kontrast madde distal koroner yatağı tam olarak dolduruyor, fakat kontrast maddenin geçişi ve yıkanması normale göre daha yavaştır.
- TIMI 3: Lezyon sonrasında normal akım mevcut. Kontrast geçişi normal.

Koroner arterlere stenoz giderilse bile akım izlenmeyebilir. Akımı etkileyen trombüs, spazm, diseksiyon hattı veya oklüzyona yol açan stenoz olmadan koroner akım yokluğuna ' no – reflow ' adı verilir.

2.7.1 Hastanede Yatış ve Taburculuk

STYME tanısı ile primer PKG yapılan hastalarda, işlem başarılı olarak gerçekleşmiş revaskülarizasyon sağlanmış olsa dahi monitorize takip yapılabilen koroner yoğun bakım ünitesi (KYBÜ) ya da eşdeğeri bir üniteye takip edilmelidir. Hastanın takibinden sorumlu olan hekim ve diğer personel, AKS hastalarının yönetiminde, aritmiler, kalp yetersizliği, mekanik dolaşım desteği, invazif veya non invazif hemodinamik monitorizasyon, mekanik ventilasyon

konularında deneyimli olmalıdır. Renal yetersizlik ve solunumsal hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgili ekipman ve deneyimli ekip bulunmalıdır (147). STYME hastaları, gelişebilecek herhangi bir ritim bozukluğuna karşı semptomların başlangıcından itibaren 24 saat monitorize takip edilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan, majör aritmi izlenen, SVEF <40 olan, başarısız girişim ve girişime bağlı komplikasyon görülen hastalar yüksek riskli olup daha uzun süre monitorize izlenmelerinde yarar vardır.

Primer PKG sonrası erken dönemde (1. gün) mobilizasyon önerilmektedir. Geniş miyokart hasarı, kalp yetersizliği semptomları, hipotansiyon ve aritmileri olan hastalarda klinik stabilizasyon sağlanana kadar yatak istirahatine devam edilmelidir. Geniş infarkt alanı olan ve egzersiz ile semptomatik olan hastalarda fiziksel aktivitenin kısıtlanması uygundur.

STYME sonrası KYBÜ' de optimal kalış süreleri, hastanın komorbiditesi, fonksiyonel kapasitesi ve sahip olduğu kardiyak riske göre farklılık gösterir. Başarılı reperfüzyon sonrası hastanede kalış süresinde azalma ve erken taburculuk, 30 günlük mortalite üzerine belirgin bir etkiye sahip değildir (148). Birçok çalışmada, düşük riskli hastalarda başarılı primer PKG sonrası tam revaskülarizasyon sağlanmış ise 2 veya 3 gün sonrası taburculuğun güvenli olduğu gösterilmiştir (149).

2.7.2 Özel Hasta Gruplarının Yönetimi

Oral Antikoagülan Alan Hastalar

STYME tanısı ile başvuran birçok hasta ya oral antikoagülan almaktadır ya da antikoagülasyon ihtiyacı bulunmaktadır. PKG sonrası ikili antiplatelet tedavinin yanında antikoagülasyon kullanımı kanama riskini 2 – 3 kat arttırmaktadır (150). Oral antikoagülan kullanımı, fibrinolitik tedavi için rölatif kontrendikasyon olup antikoagülan kullanan ve STYME ile başvuran hastalar süre kısıtlaması olmaksızın primer yapılan merkeze sevk edilmelidir. Bu hasta grubunda Gp Iib/IIIa inhibitörlerinden sakınılmalıdır. Prasugrel veya

tikagrelor yerine daha az potent olan klopidogrel tercih edilmelidir. Gastrointestinal sistem komplikasyonlarını önlemek için tedaviye proton pompa inhibitörleri eklenebilir. İkili antiplatelet ve aynı zamanda antikoagülan kullanan hastalarda, iskemi ve kanama riski arasındaki denge dikkatli olarak korunmalıdır. AF tanılı hastalarda inme riskini değerlendirmek için yaygın olarak CHA2DS2-VASc skorlaması (kalp yetmezliği, hipertansiyon, >75 yaş, diabetes mellitus, inme, vasküler hastalık, 65 – 74 yaş, kadın cinsiyet) kullanılmaktadır.

Genel hasta popülasyonunda, STYME sonrası antikoagülasyon ihtiyacı var ise ilk 6 ay üçlü tedavi kullanılmaktadır. Hastanın kanama riskine göre bu süre 1 aya kadar kısaltılabilir. İlk 6 ay sonrası antikoagülan ajanın yanına klopidogrel veya aspirin ilave olarak kullanılmalı ve 1. yıldan sonra sadece antikoagülan tedavi ile devam etmek uygundur. Bu grup hastalarda, antikoagülan dozu çok iyi ayarlanmalıdır. Hasta varfarin sodyum kullanıyor ise INR değeri hedefin altında olmamak üzere alt sınırına yakın tutulmalıdır. ' An Open-Label Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral . Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention ' (PIONEER AF-PCI) çalışmasında PKG yapılan hastalarda klopidogrelle ilave olarak varfarin sodyum ve rivaroksaban 15 mg karşılaştırıldı. Rivaroksaban alan grupta kanama daha az izlendi fakat çalışma iskemik olay, stent trombozu ve inme sıklığını karşılaştırmada istatistiksel olarak yeterince güçlü değildi (151).

Yaşlı Hastalar

Nufusun yaşlanması ile beraber her yıl daha fazla yaşlı hasta STYME tanısı almaktadır. Yaşlı hastalardaki atipik semptomlar sebebi ile bu grup hastada tanı atlanmakta ya da gecikmektedir. Yaş, başlı başına bir kanama risk faktörüdür. Artan yaş ile birlikte renal fonksiyonların gerilemesi ve artan komorbiditeler bu grup hastada kanama eğilimini arttırmaktadır. Artan yaş, mekanik komplikasyon riskini de arttırmaktadır. STYME tedavisinde primer PKG için üst yaş sınırı olmamak ile beraber, ileri yaş grubun kanama riski, komorbiditeler ve renal fonksiyonlar girişim esnasında ve sonrasında hasta yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek Yetersizliği

Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) <60 mL/dakika/1.73 m² olması böbrek yetersizliği olarak tanımlanır ve AKS ile hastaneye başvuran hastaların %30 – 40 ' ını oluşturur. Bu hasta grubunda hastane içi ve sonrasında prognoz daha kötü seyreder (152). Böbrek yetersizliği olan hastalar daha çok atipik şikayetler ile başvurma eğilimindedir. STYME hastalarında, böbrek fonksiyon testleri sonuçlanmadan tedavi başlanmalıdır fakat düşük GFH' a sahip hastalarda antitrombotik tedavi verilirken ve anjiografide kontrast madde kullanılırken renal fonksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek yetersizliği hastaları kanama açısından daha yüksek risklidir. Primer PKG sonrası uygun hidrasyon tedavisi, kontrast madde kullanımının sınırlanması ve düşük osmolariteye sahip ajan seçilmesi kontrast ilişkili nefropati riskini azaltan tedbirlerdir (152).

Diyabetes Mellitus

DM' ye sahip hastalar klasik semptomlardan farklı olarak, farklı yakınmalar ile başvurabilirler veya şikayetleri yüzeysel seyredebilir (153). DM, ateroskleroz gelişimini arttırarak daha yaygın KAH' a sebep olur. DM' li hastalarda klopidogrel ile karşılaştırıldığında daha potent P2Y₁₂ reseptör inhibitörü olan prasugrel veya tikagrelor kullanımı, STYME ile başvuran hastalarda mutlak risk azalmasına sebep olarak daha faydalı bulunmuştur (154).

2.8 STYME Sonrası Görülen Komplikasyonlar

STYME' nin komplikasyonları temel olarak iskemik, mekanik, aritmik, embolik ve ve perikardit gibi inflamatuvar komplikasyonlar olmak üzere farklı başlıklar altında incelenir. Akut

ME' ye bağlı ölümlerin çoğunluğu aritmik komplikasyonlar sonucudur. Bununla beraber mekanik komplikasyonlar çok daha az görülmesine rağmen daha ölümcül seyretmektedir.

2.8.1 Miyokard Disfonksiyonu

STYME sonrası iskeminin süresi ve revaskularizasyonun bağarisına bağlı olarak geçici veya kalıcı miyokard disfonksiyonu gelişir. Erken dönemde revaskularizasyon sağlanmış ise gelişen miyokard hasarı haftalar sonra geri dönüşebilir. STYME sonrası en sık olarak sol ventrikül sistolik disfonksiyonu görülür ve bu mortalite için en önemli belirleyici faktördür. Miyokard disfonksiyonu, miyositlerin nekrozuna bağlı kas kütlesindeki kayıba bağlı veya iskemiye bağlı gelişen stuning (sersemle) neticesinde gerçekleşir. Aritmi gelişimi, kapak fonksiyonlarında bozulma ve diğer mekanik komplikasyonlar da sol ventrikül işlevini etkiler. Sol ventrikül fonksiyonunda bozulma, klinik olarak asemptomatik olabilir veya kalp yetersizliği semptomları görülür. Ekokardiyografi, en sık kullanılan tanı aracıdır.

Inferior ME' de sıklıkla sağ ventrikül miyokardı da etkilenir. Sağ ventrikülü değerlendirmek için ekokardiyografinin yanında, kardiyak MR kullanımı da faydalıdır. Sağ ventrikül ile ilişkili enfarktlarda patofizyolojik ve klinik belirtiler sol taraftan belirgin farklılık gösterir. Ana klinik bulgu hipotansiyon, juguler venöz dolgunluk izlenir. Pulmoner ödem, sağ ventrikülün fonksiyon bozukluğunda beklenen bir bulgu değildir. Sağ ventrikül enfarktlarında, normalden daha sık olarak ventriküler aritmi, atriyoventriküler blok, mekanik komplikasyonlar, düşük kardiyak debi ve şok izlenir. Sağ ventrikül iskemisinde, erken dönemde reperfüzyonun sağlanması, özellikle sağ ventrikül dallarının revaskularizasyonu erken dönemde hızlı bir hemodinamik toparlanmaya sebep olur. Sağ ventrikül enfarktlarında, n yükü azaltıcak, nitrat ve diüretiklerden kaçınılmalı, atriyoventriküler blok gibi gerekli hallerde eksternal pace veya geçici pacemaker implante edilerek atriyoventriküler senkronizasyon sağlanmalıdır (155, 156).

Uzun süre iskemiye maruz kalan ve geniş bölgeyi etkileyen enfarktlarda kalp yetersizliği (KY) gelişimi kaçınılmaz sondur. KY meydana gelmesi, STYME sonrası hastaların prognozunu öngörmede kuvvetli bir faktördür. Erken ve agresif reperfüzyon stratejileri, erken dönemde renin – anjiotensin sisteminin inhibisyonu semptomatik KY gelişme sıklıklarını azaltmaktadır. Akut KY, STYME sonrası tipik semptomların yanında, fizik muayene ve akciğer

grafisi ile tanı alır. Risk değerlendirmesinde Killip sınıflandırması kullanılır. Kronik KY' nin aksine, natriüretik peptidlerin kullanımı tanısal değerlerin belirsizliği sebebi ile kısıtlıdır. Genellikle STYME sonrası KYi mekanizması, sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı olsa da, mekanik komplikasyonlar, kapak fonksiyon bozuklukları, ritim bozuklukları göz önünde bulundurulmalıdır (157). Bu sebeplerden ötürü, STYME tanısı alan hastalarda erken dönemde, miyokart hasarının genişliğini, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının, volümlerinin, kapak fonksiyonlarının ve mekanik komplikasyonların tespiti amacı ile transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Hastanın takiplerinde klinik durumlarındaki değişikliklerde ekokardiyografi tekrar edilmelidir.

Hipotansiyon sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması olarak tanımlanır ve sol veya sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna, düşük kardiyak debiye, ritim bozukluklarına, mekanik komplikasyonlara, kapak fonksiyon bozukluklarına, hipovolemi ve medikal tedaviye bağlı gelişebilir. Hipotansiyon asemptomatik olabilir veya bilinç bulanıklığı, senkop, baş dönmesi gibi klinik bulgu verebilir. Eğer hipotansif periyod uzun süreli olur ise, bozulan sistemik perfüzyona bağlı olarak başta akut böbrek yetersizliği olmak üzere sistemik etkileri izlenir. Bu sebepten dolayı, hipotansif hastalarda etiyoloji araştırılarak hipotansiyon mümkün olan en kısa sürede düzeltilmelidir (157).

STYME sonrası düşük kardiyak debi, hipotansiyon ve zayıf periferik perfüzyon ile bulgu verir. Periferik perfüzyonu bozulan hastalarda, ekstremiteler soluk ve soğuk olur daha ileriki dönemlerde renal fonksiyonlar etkilenerek idrar çıkışı azalır. İzole olarak düşük kardiyak debi, sıklıkla ileri sağ ventrikül enfarktlarında olmak üzere sol ventrikül disfonksiyonunda, mitral yetersizliği ve ME sonrası gelişen mekanik komplikasyonlarda izlenir.

STYME sonrası gelişen sol ventrikül sistolik fonksiyon kusuru sebebi ile ard yük artışı pulmoner konjesyona sebep olur. Pulmoner konjesyonun hafif orta seviyede olması Killip sınıf 2, pulmoner ödem ise Killip sınıf 3 olarak değerlendirilir. Killip sınıf 4 ise kardiyojenik şok tablosunda kullanılır.

2.8.2 Kardiyojenik Şok

Kardiyojenik şok intravasküler volümün yeterli olmasına rağmen, azalmış kardiyak debi ve buna bağlı yetersiz doku perfüzyonu sonucunda gelişen organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir tablodur. Hipotansiyon kliniğinin yanında, mental durum değişikliği, istirahat taşikardisi, oligürü ve soğuk ekstremiteler kardiyojenik şok bulgularıdır. Hemodinamik kriteri ise sebat eden hipotansiyon (sistolik kan basıncının en az 30 dk <90mmHg olması ve artmış pulmoner tıkalı basıncın (>18 mmHg) varlığında azalmış kardiyak indekstir (<2.2L/min/m²). İnfarkt alanının genişliği kontraktiletiyi azaltır ve koroner perfüzyon basıncı azalır, hipotansiyon da buna katkıda bulunur. STYME hastalarının % 6 – 10' unda kardiyojenik şok izlenir ve STYME' de en önde gelen ölüm ve hastane içi mortalite sebebidir. Kardiyojenik şok en sık anterior ME ile birlikte (158). Kardiyojenik şok ile başvuran hastalarda inotropik ajanlar hızlıca başlanmalı ve sistolik kan basıncını 90 mmHg üzerine çıkarabilmek için gerekli ise mekanik destek sağlanmalıdır. STYME tanısı ile başvuran ve kardiyojenik şok kliniği olan hastalardaivedilikle reperfüzyon sağlanmalıdır. Hastanın başvurduğu merkezde primer PKG yapılamıyor ve primer PKG merkezine sevk 120 dakikadan uzun sürüyor ise, 10 dakika içerisinde fibrinolitik tedavi başlanmalıdır. Bu hastalarda, fibrinolitik sonrası ST segment gerilemesine bakılmaksızın acil olarak anjiyografi endikasyonu vardır. Mortalite oranları sol ventrikül rezidüel fonksiyonu ve mitral yetersizliği var ise şiddeti ile koreledir. Aynı zamanda serum laktat seviyesi, kreatinin düzeyleri gibi parametreler de mortalite öngördürücüsüdür (159). Kardiyojenik şok hastalarında, invazif hemodinamik değerlendirme yerine yapılacak ekokardiyografik inceleme, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu haricinde acil girişim gerektirebilecek mekanik komplikasyonların tanısını koymada önemlidir (160).

2.8.3 Mekanik Komplikasyonlar

STYME sonrası nadir olarak mekanik komplikasyon gelişir fakat mortalite oranları çok yüksektir. En önemli mekanik komplikasyonlar ventriküler septal duvar rüptürü ve akut mitral yetersizliği olup kardiyojenik şok ve sonrasında ani ölüme sebebiyet vermektedir. Sol ventrikül

anevrizması, pseudoanevrizma, dinamik gelişen sol ventrikül çıkış yolu obstürüksiyonu, sol ve sağ ventrikül yetersizliği diğer mekanik komplikasyonlardandır.

- **Ventriküler septal rüptür:** AME sonrası ventrikül septumda rüptür olması çok nadir fakat fatalitesi yüksek komplikasyondur. Trombolitik çağı öncesinde görülme oranları %1 – 2 iken, fibrinolitik döneminden sonra bu oran %0.2' ye kadar düşmüş olup, perkütan girişimlerin yaygınlaşması ile insidansı daha da azalmaktadır (161). STYME geliştikten sonra ilk 24 saat içerisinde veya ikinci haftadan sonra görülebilmekte olup en sık 2 – 5' ci günler arasında gelişir. Ventrikül septumunda iskemi sırasında rüptür gelişme riskini yaş, kadın cinsiyet, anterior ME, başvuru sırasındaki yüksek KILLIP skoru arttırmaktadır. Anterior ME geçiren hastalarda genellikle rüptür apikoseptumda izlenirken, inferior ME sonrası posterobazal septumda görülebilir. Ventriküler septumda rüptür gelişen olguların%30 – 40' ında çoklu kanallar halinde defekt mevcuttur. Ventriküler septal rüptür genellikle akut kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok gelişmesi ile bulgu verip hastanın kliniğinin hızla bozulmasına sebep olur. Soldan sağa, şant aracılığı ile geçiş olması ayrıca sağ kalp yetersizliği semptomlarına sebep olur. Fizik muayenede güçlü bir sistolik üfürüm duyulur. Akut mitral yetersizliği ile ayırıcı tanısı doppler ekokardiyografi ile yapılarak aynı zamanda rüptürün yeri, boyutu ve soldan sağa geçen şantın miktarı belirlenebilir. Invazif olarak Swan – Ganz kateteri ile şantın doğrulanması ve basınç ölçümleri yapılabilir. Sağ kalp kateterizasyonunda sağ atriyum ile sağ ventrikül ve pulmoner arter arasındaki oksijen saturasyon farkının %8'in üzerinde olması önemlidir. Anjiyografik olarak ventrikülografi ile de rüptür lokalizasyonu tespit edilebilmektedir. STYME ile başvuran hastalarda perkütan girişim veya cerrahi öncesi intraaortik balon pompası hastayı hemodinamik olarak stabilize etmek amacı ile kullanılabilir. Intravenöz diüretikler ve vazodilatör ajanlar hipotansif hastalarda dikkat ile kullanılmalıdır. Cerrahi olarak defektin tamiri acil şartlarda yapılması düşünülebilir fakat cerrahinin optimal zamanlaması konusunda net bir fikir birliği yoktur (162). Erken dönemde cerrahi de daha yüksek mortalite sonuçları bildirilmiş olup, %20 – 40 arasındadır ve erken dönem cerrahilerde geç döneme oranla daha yüksek rekürren septal rüptür riski mevcuttur. Geç dönemde, elektif şartlarda yapılan cerrahi girişiminde skarla çevrelenmiş defektin onarımı daha başarılı olmak ile birlikte, operasyonu bekleme süreci esnasında defektin genişleme ve hastanın hayatını

kaybetme riski mevcuttur. Bu sebepten ötürü, ileri kalp yetersizliği olan ve medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda erken dönemde cerrahi girişim yapılabilir. Medikal tedaviye yanıtı olumlu olan hastalarda, operasyonu elektif şartlarda stabilizasyon sağlandıktan sonra gerçekleştirme stratejisi düşünülebilir. Günümüzde, uygun cihazlar ile ventrikül septumundaki rüptür perkütan olarak kapatılabilmektedir ve bu yaklaşım cerrahiye güçlü bir alternatiftir (163).

- ***Sol ventrikül serbest duvar rüptürü:*** STYME tanısı alan hastalarda sol ventrikül serbest duvar rüptürü insidansı %0.8' dir (164). Hastaların %50'sinde ilk 5 günde, % 90'ında ise ilk 2 hafta içerisinde gelişmektedir. Son 20 yılda özellikle primer perkütan koroner girişim stratejisi nedeniyle insidansı 4 kat düşmüştür. Transmural enfarkt sonrası sol ventrikül rüptürü sonrası ani başlangıçlı ağrı, elektromekanik dissosiyasyon ve kardiyovasküler kollaps gelişir. İleri yaş, gecikmiş veya tam olmaya revaskülarizasyon, geç dönemde başlanılan fibrinolitik tedavi kardiyak rüptür riskini artırır. Ani olarak hemoperikardiyum ve tamponad kliniği gelişmesi çoğu zaman fataldir. Miyokardın tam rüptüründe EKG' de ani gelişen kaçış ritmi veya idiyoventriküler ritim izlenirken, kısmi rüptürlerde sinüs taşikardisi, intraventriküler ileti gecikmesi, persistan ST segment elevasyonu veya düşük voltaj bulguları görülür. Tanı ekokardiyografi ile konur. Rüptüre alanda trombüs oluşumu ve perikardın kısmen rüptüre alanı kapatması, perikardiyosentez, hemodinamik stabilizasyon ve sonrasında cerrahi işlem için zaman tanıyabilir (165). Cerrahi girişim esnasında ventrikül duvarının perikard yaprağı veya başka bir materyal ile tamir edilmesi önerilir. Mortalite oranları, hastanın klinik durumu, rüptürün morfolojisi ve büyüklüğüne bağlı olarak %25 – 75 arasında değişir (166).

- ***Papiller kas rüptürü:*** Papiller kasların lateral veya apikal alana doğru değiştirmesi ile sol ventrikülün remodelingi, leafletlerin çekilmesi ve anulusun dilatasyonu sekonder yani fonksiyonel mitral yetersizliğinin yaygın bir nedenidir. STYME sonrası gelişen mitral yetersizliği kötü prognoz göstergesidir. Akut mitral yetersizliği, AME sonrası sıklıkla 2 – 7' ci günlerde görülüp papiller kas ve korda tendinea rüptürüne bağlı olarak oluşur. ' The Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock ' (SHOCK) çalışmasında kardiyojenik şok ile seyreden hastaların

%39.1' inde orta-ileri derecede MY saptanmıştır (167). Rüptür tek bir arterden beslendiği için 6 kat daha sık olarak posteromedial papiller kasta meydana gelir (168). Papiller kas rüptürü genellikle hemodinamik bozulma, akut dispne, pulmoner ödem ve/veya kardiyojenik  ok ile presente olur. En önemli fizik muayene bulgusu sistolik üfürüm olup, asıl tanı ekokardiyografi ile konur. Regurjitan volümü azaltıp, pulmoner konjesyonu önlemek amacı ile medikal tedavi ile ard yükün azaltılması gerekir. İntravenöz diüretik, vazodilatör/inotropik ajanlar kullanılabilir. Hemodinamik olarak stabilize olmayan olgularda, anjiyografi veya cerrahi öncesi intraaortik balon pompası yerleştirilebilir. Acil cerrahi bir tedavi alternatifi olmasına karşın %20 - 25' e varan yüksek operatif mortaliteye sahiptir. Mitral kapak replasmanı sıklıkla gerekli olmamak ile birlikte deneyimli merkezlerde papiller kasların sütüre edilmesi ile yapılan başarılı onarımlar daha iyi bir seçenek olmaktadır (169).

- **Ventrikül anevrizması:** Ventrikül duvarındaki anevrizma sıklıkla apikal bölgeyi kapsayan transmural infarktlarda izlenmekle beraber reperfüzyon tedavisi almayan hastaların % 10- 30' unda; tedavi alanların ise %1-5'inde görülmektedir. Hastalarda sıklıkla kalp yetersizliği gelişmektedir. Cerrahi anevrizmektominin belirgin bir faydası olmadığı görülmüştür fakat geniş anevrizması olan ve medikal tedavi ile kontrol altına alınmayan kalp yetersizliği ve rekürren ventriküler aritmisi olan olgularda tedavi seçeneğidir (170).
- **Sol ventrikül içi trombüs:** Sol ventrikül içerisinde trombüs gelişimi özellikle anterior bölgeyi etkileyen STYME' lerden sonra apikal bölgede anevrizma gelişiminden bağımsız olarak sıkça karşılaşılan bir komplikasyondur (171). Mural trombüs tanısı alan hastalarda, oral antikoag lanın 6 aya kadar kullanımı ve sonrasında ekokardiyografi ike kontrolü önerilmektedir. Sol ventrikül içi trombüs gelişen olgularda, antikoag lasyon rejimi, süresi ve antiplatelet ajan kombinasyonları ile ilgili prospektif ve randomize çalışma günümüzde mevcut değildir. Bu olgularda, antikoagülan ajan kullanımı ile ilgili klinik deneyim zayıftır (172).

2.8.4 Perikardit ve Perikard Effüzyonu

AME sonrası genellikle 2 – 5 gün sonrasında hastaların % 10 – 20 ' sinde perikardit izlenir. STYME sonrası perikardı ilgilendiren komplikasyonlar; erken dönemde enfarkt ilişkili perikardit, geç dönemde izlenen enfarkt sonrası hasara bağlı gelişen Dressler sendromu ve izole perikardiyal effüzyondur.

STYME sonrası erken dönemde gelişen perikardit genellikle enfarkt sonrası ilk bir kaç günde meydana gelip selim seyirli ve geçicidir. Geç dönemde ise miyokart nekrozu sonrası immun aracılı yolakların neden olduğu perikardit Dressler sendromu olarak adlandırılır tipik olarak STYME' den 1-2 hafta sonra meydana gelir. Her iki perikardit türünün primer PKG çağından sonra sıklığı azalmış olup genellikle uzamış enfarkt süresi, yaygın enfarktlar ve başarısız reperfüzyon ile ilişkili olarak izlenir (173). Perikardiyal tutulum STYME sonrası kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilir. STYME sonrası perikardit tanı kriterleri, akut perikardit ile aynı olup; plöroperikardiyal göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, EKG' de yaygın ST segment elevasyonu ve/veya PR depresyonu ve perikardiyal effüzyon bulgularından en az iki tanesinin olması tanı için yeterlidir (174).

STYME sonrası erken veya geç dönemde gelişen perikarditlerde semptomları azaltmak ve rekürensi önlemek için anti – enflamatuar tedavi önerilmektedir. Aspirin ilk basamak tedavi olup STYME sonrası 1 – 2 hafta boyunca her 6 – 8 saatte 500 – 1000 mg verilmesi ve her 1 – 2 haftada doz 250 – 500 mg azaltılarak devam edilmesi önerilmektedir. Kolşisin aspirin/non steroid anti-enflamatuar tedaviye destek olarak 3 ay süre ile kullanılabilir. Kortikosteroid tedavisi skar dokusunu incelterek rüptür riskini arttırdığından dolayı önerilmemektedir (174). Hemodinamisi bozulan, tamponad bulgusu olan olgular dışında perikardiyosentez genellikle gerekmemektedir. Enflamasyon yönünde bulgular olmadan, kalbi saran 10 mm' den daha fazla sıvı saptanması perikardiyal effüzyon olarak tanımlanır. Perikardiyal effüzyon, reperfüzyon öncesi dönemlerde %25 sıklıkla bildirilmiş olup primer PKG çağında sıklığı azalmıştır. Genellikle, anterior duvarı ilgilendiren geniş enfarktlarda, konjestif kalp yetersizliği gelişen hastalarda sıktır (175). Perikardiyal effüzyon gelişen hastalarda effüzyon nedeniyle perikardiyosentez nadiren gerekebilir. Perikardiyosentez sonrası tekrar kan birikmesinde ise cerrahi eksplorasyon önerilir.

2.8.5 Aritmiler ve İleti Bozuklukları

STYME sonrası erken dönemde aritmiler ve ileti yollarındaki bozuklukları yaygın olarak izlenir ve prognostik açıdan önem taşırlar. İlk yardım ve ileri yaşam desteği tekniklerinin gelişmesi ve artan duyarlılığa rağmen, hastane öncesi dönemde ventriküler taşıkardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) sebebi ile azımsanamayacak oranda ani ölüm görülmektedir. KYBÜ' lerin ortaya çıkışı ve erken reperfüzyon terapisi fibrinolitik veya perkütan koroner girişim hastane içi mortalite oranlarını önemli ölçüde düşürdü ve hastalığın erken dönem prognozlarına olumlu katkıda bulundu. Hastaların %25' inde ritim anormallikleri ilk 24 saat içinde ortaya çıkar. Bu hasta grubunda, ventriküler fibrilasyon gibi ciddi aritmi riski ilk saatte en fazladır ve daha sonra düşer. STYME hastalarında erken revaskülarizasyon ventriküler aritmi ve kardiyovasküler ölüm insidanslarını azaltmaktadır (176). STYME hastalarında hayatı tehdit eden ventriküler aritmi izlenmesi durumunda, ivedilikle komplet revaskülarizasyon sağlanması gerekmektedir (177). STYME hastalarında anti-aritmik ilaç kullanımının yararları ile ilgili kanıtlar kısıtlı olup erken dönemde mortalite üzerine zararlı etkilerinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (178). Miyokart iskemisi sonrası sempatik aktivitede artış, hipoksi, elektrolit dengesizliği ve otonomik disfonksiyon sonucu miyokard dokusunun ve ileti sisteminde artmış otomatisiteye sebep olur. Hasarlı miyokart dokusundaki doku refrakterliği değişiklikleri ise re-entran aritmiler için substrat görevi görürler. Artan efferent sempatik aktivite, artan dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonları ve kalp kası içindeki sinir uçlarından lokal katekolamin salınımının enfarkt süresi boyunca aritmi gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca, transmural enfarktüs, enfarktüs bölgesinin distalindeki miyokardı innerve eden sempatik sinir sisteminin afferent ve efferent ağında iskemi yaratarak otomatisite dengesini bozar ve aritmiler için zemin oluşturur.

STYME hastalarında, elektriksel kardiyoversiyona alternatif olarak anti-aritmik ilaçların dikkatlice kullanımı ve hemodinamik bozulmaya sebep olmayan aritmilerde bekle ve gör stratejisinin uygulanması önerilmektedir. Bazı hasta gruplarında kateter ablasyon veya kardiyak pacing ihtiyacı bulunabilir. STYME hastalarında elektrolit dengesi sağlanması ve erken dönemde beta-bloker, ACE inhibitörü veya ARB' ler, statinlerin başlanması

önerilmektedir (176). STYME tanısı alan hastalarda supraventriküler aritmi, ventriküler aritmi, atriyoventriküler blok, interventriküler blok ve reperfüzyon aritmileri izlenebilir.

- *Supraventriküler aritmi*: Ortalama her 5 STYME hastasından birini etkileyen, en sık görülen supraventriküler aritmi AF' dir. AME döneminde atriyal taşikardi sıklığı %6-20 arasında değişmekte olup genellikle enfarkt sonrasında ilk 72 saatte gözükür. Sadece %3 hastada ise atriyal aritmiler 3 saatten kısa bir süre içerisinde görülür (179). AF, hastanın tanı öncesi öyküsünde de mevcut veya yeni başlangıçlı olabilir. AF eşlik eden STYME hastaları, daha sık olarak komorbiditelere sahip ve komplikasyon açısından daha yüksek risklidir (180). Çoğu durumda, aritmi iyi tolere edilir ve antikoagülasyon dışında özel bir tedavi gerektirmez. Hemodinamik stabilitede bozulma olur ise acil olarak kardiyoversiyon gereklidir. İlk olarak elektriksel kardiyoversiyon düşünülmelidir, ancak başarılı kardiyoversiyon sonrasında AF' nin erken rekürrensi sık görülür. Antiaritmik ilaçlarla akut ritim kontrolü, amiodaron kullanımı ile sınırlıdır. Hemodinamik olarak stabil hastalarda ise ritim kontrolünün hız kontrolüne göre üstünlüğü bilimsel olarak gösterilememiştir (181). Beta-blokerlerin uygulanmasıyla yeterli hız kontrolü genellikle sağlanır. Geniş miyokard dokusunu etkileyen enfarktlarda ve ciddi LV disfonksiyonu olan hastalarda, hız kontrolü için digoksin daha güvenilir bir ajandır. Gerekli hallerde digoksinin yanında amiodaron da hız kontrolü için kullanılabilir (179). Bazı çalışmalarda, yeni başlayan AF' nin beta-bloker, ACE inhibitörü/ARB' ler ve ayrıca erken dönemde verilen statin tedavisi ile azaltılabileceği öne sürülmüştür (182). AF'li ve tromboembolizm için risk faktörleri olan hastalar kronik oral antikoagülasyon ile uygun şekilde tedavi edilmelidir. AF' nin eşlik ettiği STYME' de sinüs ritmi ile karşılaştırıldığında hastalarda daha kötü prognoz izlenmiştir. AF' nin varlığı, daha yüksek reinfarktüs oranı, daha yüksek inme insidansı ve daha yüksek kalp yetmezliği riski ile ilişkilidir ve ayrıca ani kardiyak ölüm riskini de artırabilir (183). Ayrıca STYME sırasındaki geçici, kendi kendini sonlanan AF ataklarına sahip hastaların uzun dönem takiplerinde anlamlı olarak daha yüksek bir inme oranı izlenmiştir (184). Paroksizmal supraventriküler taşikardi AME sonrası %10' dan daha nadir olarak izlenir fakat hızlı ventrikül yanıtı varlığında medikal tedavi gereklidir. Tedavide valsalva manevrası veya karotid sinus masajına yanıt alınabilir. Medikal tedavide, intravenöz adenozin, bet-bloker veya digoksin öncelikle seçeneklerdir. Atriyal

flutter ise %5' den daha az sıklıkla izlenir ve genellikle geçicidir. Mekanizmasının atriyumun aşırı stimülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ritim kalıcı olur ise tedavi gerekebilir ve tedavisi AF tedavisi ile benzerlik göstermek ile beraber ventrikül hız kontrolü daha zordur. Bu sebepten dolayı hemodinamik olarak bozulmaya yol açar ise elektriksel kardiyoversiyon yapılmalıdır. Medikal tedaviye dirençli olan atriyal flutterlarda, hastaya overdrive atriyal pacing düşünülebilir.

- *Ventriküler aritmi:* STYME sonrası ani kardiyak ölüm sıklıkla ventriküler aritmiler sebebiyle olmaktadır. Aynı şekilde, ventriküler aritmi ile başvuran hastalarda, gelişen VT ve VF akut ME' nin habercisi olabilir. Reperfüzyon stratejilerindeki gelişmeler ve erken dönemde beta-bloker tedavisinin yaygınlaşması ile VT ve VF insidanslarında son yıllarda bir azalış görülmüştür (185). İnsidanstaki azalmaya rağmen, günümüzde STYME hastalarında %6 – 8 arasında VT veya VF izlenmektedir. Artmış adrenerjik deşarj, hipopotasemi, hipomagnezemi, intersellüler hiperkalsemi, hipoksi ve asidoz gibi faktörler ventriküler aritmi oluşumunu kolaylaştırır. STYME' deki tipik VT, hemodinamik stabilizasyonu bozan, sıklıkla polimorfik ve görece daha hızlıdır ve VF' e dejenere olma riski yüksektir (178). İskemiyle beraber ventriküler aritmi gelişimi, reperfüzyon tedavisinin aciliyetini arttırmaktadır. Gerekli durumlarda tekrarlayan elektriksel kardiyoversiyon veya defibrilasyon yapılmalıdır. STYME hasta grubunu içeren kontrollü bir çalışma olmasa da intravenöz yoldan amiodaron verilmesi önerilir. Amiodarona karşı kontrendikasyon mevcut ise lidokain verilebilir. İlk 48 saat içerisinde VT/VF gelişmesinin prognoz üzerine etkileri konusunda çelişkilere mevcut olup, çalışmalarda erken dönemde VT/VF gelişmesinin ilk 30 günlük mortaliteyi arttırdığı fakat uzun dönem prognoz üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (177, 186). Aynı zamanda, koroner kan akımı yeniden sağlandığında, reperfüzyon aritmisi olarak adlandırılan VT/VF izlenebilir. Bu olgularda, selim seyirleri sebebi ile uzun dönem anti-aritmik tedavi ihtiyacı yoktur. Ventriküler prematüre atımlar, akut fazın ilk gününde çok sık görülür ve kompleks aritmiler (multiform kompleksler, kısa dönemler veya R-on-T fenomeni) yaygındır. Genellikle VF' e dejenere olmadıkları için spesifik bir tedavi gerektirmezler. Tekrarlayan iskemi olmadan 48 saat sonrasında meydana gelen sürekli VT veya VF kötü prognoz göstergesi olup, mevcut kılavuzlara göre ani kardiyak ölümün önlenmesi için sekonder koruma amaçlı intrakardiyak defibrilatör

implantasyonu önerilmektedir. AME sonrası ilk 40 gün içerisinde intrakardiyak defibrilatör implantasyonu önerilmemektedir. Revaskülarize edilen hastanın 6 – 12 hafta sonrasında tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (185). Bazı hastalarda komplet revaskülarizasyon sağlandığı halde anti-aritmik ilaç tedavisi altında sürekli VT ve/veya VT fırtınası gelişebilir. Bu durumu kontrol altına almak için overdrive pacing yapılabilir veya kateter ablasyonu ile tekrarlayan VT/VF ortadan kaldırılabilir.

Akselere idioventriküler ritim genellikle reperfüzyon aritmisi olarak görülür. Hastalarda hemodinamik bozukluğa yol açmadığı için monitorize izlem yeterlidir. Hemodinamik durumda bozulma izlenir ise atropin yapılabilir fakat anti-aritmik ilaç tedavisi gerektirmeden spontan olarak sinus ritmine dönmesi beklenir.

- *Sinüs bradikardisi ve atriyoventriküler blok:* STYME' de özellikle inferior ME' da sinüs bradikardisi sıkça görülür. Bazı vakalarda ise, analjezi amacı ile yapılan opioidler sorumludur (187). Sinüs bradikardisi genellikle geçici olup sıklıkla enfarkt sonrası ilk 6 saatte görülüp, 24 saat sonrasında kendiliğinden düzelir. Genellikle vagal tonus artışı veya diafragma irritasyonundan kaynaklanabilir. Daha nadir olarak ise sinoatrial nod bölgesini etkileyen iskemi sonucunda görülebilir. Sinüs bradikardisi ile beraber hipotansiyon mevcut ise atropin yapılmalıdır.

Elektriksel ileti bozuklukları AME sonrası otonom kusura bağlı veya ileti sistemini etkileyen iskemi/enfarkt neticesinde görülebilirler. Düşük hızlı kaçış ritmiyle izlenen tam blok zamanında teşhis ve tedavi edilmez ise hayatı tehdit edici olabilir. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) çalışması verilerine göre STYME sonrası %5 sıklıkla 2. derece veya 3. derece blok izlenmiştir. Primer PKG çağı ile birlikte, revaskülarizasyon başarısı artmış ve bu sayede ileti kusuru komplikasyonları giderek azalmıştır (188). 2. derece (Mobitz tip 1 veya Wenckebach) atriyoventriküler blok genellikle inferior duvarı etkileyen enfarktlarda olur ve bazen ciddi hemodinamik etkileri görülür. Bu olgularda, ilk seçenek olarak atropin kullanılmalı, devamı durumda ise kardiyak pacing sağlanmalıdır. Atriyoventriküler iletiyi yavaşlatan ajanlardan kaçınılmalıdır. 2. derece atriyoventriküler blok (Mobitz tip 2) ve tam atriyoventriküler blok olması durumunda pacing için endikasyon vardır. Atriyoventriküler blok mevcut olan hastalarda başvuru süresine bakılmaksızın revaskülarizasyon sağlanmalıdır. Inferior duvar enfarktları ile ilişkili atriyoventriküler bloklar genellikle supra-Hisian bölgeden kaynaklanır ve revaskülarizasyon sonrası spontan olarak düzelebilirler. Anterior bölgenin

enfarktı sonrası görülen atriyoventriküler blok genellikle infra-Hisian bölge kaynaklı olup geniş miyokard hasarına bağlı daha yüksek mortalite oranına sahiptir. Yeni gelişen dal bloğu veya hemiblok geniş bir anterior enfarktın işaretçisi olabilir. İleri derece atriyoventriküler blok veya düşük hızlı bir kaçış ritmi olan hastalarda, transvenöz yoldan geçici pacemaker elektrodu yerleştirilmeli ve bifasiküler veya trifasiküler blok gelişimi açısından dikkat edilmelidir (189).

2.8.6 Nefropati – Akut Böbrek Hasarı

STYME hastalarında nefropati gelişiminin sebebi, primer PKG sırasında kullanılan yüksek kontrast madde hacimlerine maruz kalmanın ötesinde diğer başka faktörlerle de ilişkili kompleks bir mekanizmadır. Nefropati gelişiminde etkili tek modifiye edilebilen risk faktörü kontrast kullanımınıdır. Kontrasta bağlı akut böbrek hasarı, kontrast maddeye maruziyet sonrası 72 saat içerisinde serum kreatinin seviyesinde ≥ 0.5 mg/dL veya $\geq 25\%$ artış ile tanımlanmaktadır (190). Yüksek volümlü kontrast kullanımının etkileri STYME hastalarında bariz olarak görülmektedir. Elektif ve tanısal prosedürlerde daha düşük ozmolariteye sahip kontrast ajanı kullanımı daha düşük bir nefropati oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen STYME hastalarında kontrast ozmolaritesinin nefropati riskinden korunmak için anlamlı rolü gösterilememiştir (191, 192). Yüksek riskli STYME hastalarında kontrasta bağlı akut böbrek hasarından korunmak için kaliteli anjiyografik görüntüden fedakarlık etmeden minimum kontrast madde kullanılmalıdır. Yüksek kontrast maddeye maruz kalmak akut böbrek hasarı gelişimi için bilinen bir etyoloji olmak ile birlikte STYME sonrası azalan kardiyak debi ve hemodinamik değişiklikler GFH' ı etkilemektedir. STYME hemodinamik değişiklikler ve norepinefrin, vazopressin, endotelin gibi endojen vazokonstriktörlerin salınımına sebep olmaktadır. Bu nörohumoral değişiklikler renal arteriolar sistemde vazokonstriksiyona sebep olarak renal perfüzyonu bozmaktadır. Aynı zamanda kardivasküler dolaşımı etkileyen, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol anterior inen arterde sorumlu lezyon ve diyastol sonu pulmoner arteriyal basıncın yüksekliği bağımsız olarak STYME sonrası böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir (193). Bu etkenlerin dışında, kanama, intravasküler volüm, medikal tedavi, ve girişim esnasında (PKG, intra-aortik balon pompası implantasyonu) renal artere atero-embolik olay renal fonksiyonlar üzerine etki edebilir (194). STYME hastalarında enflamatuar yanıt, oksidatif stres düzeylerinde artış, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu kısır döngü

yaratarak gelişen renal hasar gelişimini hızlandırır (195). Primer PKG öncesi kan glikoz seviyesi ve asidoz da dahil olmak üzere farklı metabolik faktörlerin nefropati gelişimi üzerine etkileri bildirilmiştir (196, 197). STYME sonrası erken dönemde renal fonksiyonlarda bozulma izlenmek ile beraber takiplerde ilerleyen yıllarda progresif bir azalma görülmüştür (198). STYME hastalarında, akut böbrek yetersizliği gelişen grupta kardiyojenik şok ve diğer istenmeyen olaylar daha sık izlenmektedir (199).

Akut böbrek yetersizliği gelişimi daha kötü sonlanım ile ilişkili olup, hem kısa dönem hem de uzun dönem takiplerde mortalite oranları artmıştır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma, hastanede yatış süresinde, tekrarlayan enfarkt ve diğer kardiyovasküler olay sıklığında artışa yol açmaktadır (200, 201). Serum kreatinin seviyelerindeki artışa paralel olarak mortalite ve morbidite riskinde artış görülmüştür (202). STYME sonrası geçici renal fonksiyon bozukluğu görülen hastalar, uzun dönem takiplerinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetersizliğine hastalığın progresyonunu azaltmak için taburculuk sonrası dikkatle takip edilmelidir.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalar, normal renal fonksiyona sahip olanlara göre oldukça fazla kardiyovasküler hastalık riski taşırlar. STYME hastalarında renal fonksiyon bozukluğu ile tüm nedenlere bağlı ölüm arasında korelasyon mevcut olup, hemodiyaliz alan hastaların %43'ünde ölüm kardiyovasküler sebeplidir. Hemodiyaliz alan hastalarda, STYME mortalitesi 1 yıllık takiplerde %50 üzerinde izlenmiştir (203). Aynı şekilde, diyaliz bağımlı olmayan fakat ileri böbrek yetersizliği olan hastalarda da STYME sonrası daha düşük oranda sağ kalım görülmüştür.

2.8.7 Serebrovasküler Olay

STYME sonrası serebrovasküler olay (SVO) nadiren görülür fakat önemli mortalite ve morbidite sebebidir. ME ile SVO arasında net olarak tanımlanamamış olsa da bir ilişki söz konusudur. STYME sonrası trombolitik tedavi almayan çoğu SVO olgusunda etiyooloji kardiyemboli kaynaklıdır (204). STYME hastalarının SVO ile komplike olması prognozu kötüleştirir. STYME hastalarında, yeni tanı alan AF gelişimi inme için risk oluşturmanın yanında mortaliteyi de arttırmaktadır. STYME hastalarında girişimsel tedavi sayıları

artmasına rağmen serebrovasküler olay sıklıklarında azalma izlenmektedir (205). Özellikle anti-platelet tedavinin daha sık olarak kullanılması ve tedavide daha potent ajanlar kullanılması iskemik inme oranlarını azaltmakta fakat hemorajik inme riski sabit kalmakta ya da artmaktadır. Günümüzde, STYME sonrası erken dönemde statin tedavisinin daha yoğun olarak kullanılması da risk azalmasına katkı sağlamaktadır (206). İskemik inme, STYME sonrası en sık ilk haftada ortaya çıkmakta ve genellikle prognozu oldukça kötü seyretmektedir. Yaş, hipertansiyon, DM, sigara içiciliği ve AF STYME sonrası iskemik inme riskinde önemli bir artışa neden olmaktadır (207, 208). Nikolsky ve ark. (209) düzenlemiş olduğu çalışmanın verilerine göre, STYME sebebi ile primer PKG yapılan hastaların 3 yıllık takiplerinde %2 oranında SVO görülmüştür. Hasta alt grupların arasında en sık olarak koroner bypass cerrahisi geçiren hastalarda izlenmiştir. SVO hastalarda çoğunlukla sekel bırakmıştır ve daha yüksek oranda ölüm, tekrarlayan enfarktüs, iske mi ve major kanama olayları ile ilişkili bulunmuştur.

2.8.8 Tekrarlayan Miyokart Enfarktüsü – Reenfarktüs

ME sonrası, 28 gün içerisinde meydana gelen AME, reenfarktüs; 28 günden sonra meydana gelen AME tekrarlayan AME olarak adlandırılır (10). STYME hastalarında reenfarktüs, klinik iske mi bulgu ve semptomları olan, miyokart nekrozu yönünde serum biyomarker ve EKG değişiklikleri izlenmesi ile tanımlanır. Reenfarktüs, özellikle iskemik belirtiler ile birlikte, EKG' de en az iki ardışık derivasyonda 1 mm ve üzerinde ST segment yükselmesi tekrarlandığında veya patolojik q dalgası izlendiğinde düşünülür. İlk AME sonrası klinik bulgular veya belirtilere göre reenfarktüs şüphesi var ise 3 – 6 saat sonra tekrarlanmak üzere kardiyak troponin takibi yapılmalıdır. Reenfarktüsün hem reperfüzyon öncesi hem de fibrinolitik ve primer PKG çağında yapılan gözlemsel ve randomize çalışmalarda bağımsız bir mortalite öngördürücü olduğu gösterilmiştir (210). Günümüzde, modern primer PKG çağında, 3 yıllık takiplerde reenfarktüs veya tekrarlayan AME her 14 hastadan birinde izlenmektedir ve hala mortalite sebebi ciddi risk oluşturmaktadır. Reenfarktüsün primer PKG sonrası en sık sebebi stent trombozu olup çoğunlukla ilk 30 günde izlenmektedir. 3 yıl içerisinde tekrarlayan AME izlenmesi, kardiyak mortalite riskini 8 kat arttırmaktadır. 'The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction' (HORIZONS-AMI) çalışması verilerine göre stent implantasyonu sonrası ilk 30 gün içerisinde reenfarktüs oranı

%1,8 iken 3 yıllık takiplerde tekrarlayan AME oranı %6,9' dur. Bu vakaların yarısından fazlasında etiyoloji stent trombozudur (211). 3 yıl içerisinde gelişen reenfarktüs aynı zamanda iskemi aracılı hedef damar revaskülarizasyonu, inme ve kanama riski gibi diğer mortalite arttırıcı sebepler ile de ilişkili bulunmuştur. Bu izlenimler dorultusunda, STYME hastalarında reenfarktüs ve kanama komplikasyonu oranlarında azalma sağ kalımı olumlu etkilemektedir (212, 213).

2.8.9 Kanama

STYME hastalarında kısa ve uzun dönem iskemik riskleri azaltmak için uygulanan agresif ve çoklu anti-platelet tedavi primer PKG prosedürü ile ilişkili ve prosedürden bağımsız kanama risklerini beraberinde getirmektedir. Prosedürle ilişkili kanama, primer PKG' nin nadir görülmeyen bir komplikasyonu olup, sıklığı ve ciddiyeti anti-platelet tedavinin yoğunluğu ile ilişkilidir. Prosedür esnasında olan kanama görece olarak ciddi bir komplikasyon olarak görülmesine de, kanama oluşumu ve kan transfüzyonu ile tedavisi artan kısa ve uzun dönem mortalite ile ilişkilendirilmiştir (214). Periprocedürel kanama, prosedür esnasında ve 48 saat içerisinde gelişen kanama komplikasyonlarını kapsamaktadır. Intakraniyal, intraoküler, retroperitoneal kanama, cerrahi veya radyolojik olarak girişim gerektiren ponksiyon yerinde 5 cm' den büyük olan hematoma, ≥ 4 g/dl üzerinde hemoglobin düşüşü ve kan transfüzyonu gereksinimi olması major kanama olarak tanımlanmaktadır. Kanamalı hastalarda hem mortalite hem de major istenmeyen kardiyak olay insidansı, primer PKG sonrası ilk 30 günde en yüksek olmasına rağmen, zaman içerisinde mortalite riski diğer hasta popülasyonlarına oranla yüksek olarak seyretmeye devam etmektedir. Kanama komplikasyonlarının mortalite üzerine uzun dönem etkisinin devam etmesinin sebebi, bu hasta popülasyonunda diğerlerine oranla mortalite üzerine etkisi olan beta-bloker, statin tedavilerinin daha az yoğunlukta kullanılması olduğu düşünülmektedir (215). Kanama sonrasında görülebilecek, hipovolemi, hipotansiyon, anemi, oksijen kapasitesinde azalma ve transfüzyon sonrası gelişebilecek artmış inflamatuvar yanıt gibi mekanizmalar kardiyovasküler riski arttırmaktadır (216). Major kanamalar, mortalitenin dışında hastanede kalış süresini uzatır ve maddi kaynak tüketimini arttırır (217).

STYME tanısı alan ve potent anti-platelet tedavi alan hastalarda giriş yerine bağlı iatrojenik kanama komplikasyonlarını azaltmak için, operatörün deneyimi uygun ise femoral yerine radyal yoldan girişim yapılabilir. İleri yaş, kadın cinsiyet, böbrek yetersizliği ve bazal hemoglobin düşüklüğüne sahip hastalar kanama için yüksek riske sahiptir. İşlem esnasında ve/veya sonrasında glikoproteinIIb/IIIa inhibitörü kullanımı kanama riskini arttırdığından ötürü rutin kullanımı önerilmemekte sadece belli olgularda kurtarıcı olarak kullanılmalıdır (218). Yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalarda kanama ve buna bağlı kötü prognoz mevcut olup bu yüksek riskli hasta gruplarında kanama riskleri göz önüne alarak major kanama olaylarının azaltılması STYME sonrası mortalite üzerine önemli katkısını bulunmaktadır.

2.9 Hastane İçi ve Uzun Dönem Takip

STYME sonrasında hastane içi ölüm gelişimi doğrudan gelişen sol ventrikül disfonksiyonunun derecesine bağlıdır. Fizik muayene, enfarkt alanının büyüklüğü, invazif hemodinamik değerlendirme hastane içi seyir hakkında öngördürücü bilgiler sağlamanın yanında, hemodinamik olarak anlamlı mitral yetersizlik gibi uzun dönem prognoz üzerine etkisi olan ciddi komplikasyonların habercisidir. Özellikle, STYME sonrası KY gelişimi hastane içi ve uzun dönemde ani ölüm için önemli bir risk faktörüdür. Tekrarlayan ME, serebrovasküler olay beklenildiği üzere mortalite için öngördürücü risklerdir (106).

STYME sonrası hem kısa hem de uzun dönem takiplerde sağ kalım için primer PKG sonrası SVEF, rezidü iskemik miyokart alanı ve ventriküler aritmiler için yatkınlık majör öngördürücülerdir. Bu öngördürücüler arasında en etkilisi SVEF olup tüm revaskülarizasyon ile ilgili aşamalar hastayı bu süreçten minimal miyokart kaybı ile çıkarmaktır. İkinci en önemli faktör ise sorumlu lezyonun beslediği miyokart bölgesinde devam eden iskemi ile ilişkili tekrarlayan ME, ilave gelişebilecek miyokart hasarıdır (30). Aynı zamanda iskemik veya nekrotik dokudan gelişebilecek ciddi ventriküler aritmiler de hastaların takiplerinde kardiyovasküler olay üzerine etkisi mevcuttur. Bu süreçte nekroza ilerleyen ve ilerleme riski olan miyokart miktarı takiplerdeki olay sıklığı üzerine etkin olup tüm miyokart alanının %5 ve altında etkilenen bölge mevcut olması en iyi uzun dönem seyir ile ilişkilidir (110).

Bazı ileri yaş, DM öyküsü, daha önce geçirilmiş ME ve PKG gibi demografik faktörlerin STYME hastalarında daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. DM hastalarının daha

önceki çalışmalara göre ilk 30 günde daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu ve sağ kalan hastalarda ise takiplerde tekrarlayan ME, KY gelişimi daha sık izlendiği bildirilmiştir (1).

Anterior ME geçiren hastalarda primer PKG çağı öncesinde daha sık mortalite izlenmekte olup primer PKG yapılan hastalarda ME türünün sonlanımlara etkisi tartışmalıdır (31). Başvuru sırasında izlenen ventriküler artimiler, bradikardi kompleksleri kısa dönemde mortalite üzerine etkili olup süre ilerledikçe başvuru sırasında izlenen artimilerin sağ kalım üzerine etkisi giderek azalmaktadır (182, 185).

Çalışmalarda STYME sonrası hastane içi sağ kalım ve takiplerde kardiyovasküler olay gelişimine yönelik ilk değerlendirmede elde edilen birçok risk etkeni tespit edilmiştir. Genel olarak sıklıkla kabul edilen risk değerlendirmesinde kullanılabilen araçlar; hastanın yaşı, klinik öyküsü, taşikardi hipotansiyon gibi perfüzyon bozukluğuna işaret veren sol ventrikül disfonksiyonu bulgularıdır.

3. MATERYAL-METOT

3.1. Çalışma Popülasyonu

İ.Ü.C. Kardiyoloji Enstitüsü'ne Mart 2011 - Aralık 2018 tarihleri arasında göğüs ağrısı şikayeti ile başvurup acil serviste STYME tanısı konan ve ardından katater laboratuvarına alınarak primer PKG yapılan 1550 hasta retrospektif olarak hastanemizdeki kayıt ve ölüm takip sistemi üzerinden ve telefonla aranarak değerlendirilmiştir.

Çalışma protokolü, çalışmaya Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı ve çalışmaya başlanmadan önce İ.Ü.C Klinik Araştırmalar Etik Komisyonunun 10.04. 2019 tarih ve B 08.06 YÖK 2.İ.Ü.E.50.0.05.00/7 sayılı kurul toplantısında etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Bilgiler hastane verilerinden, hasta dosyalarından ve hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi.

3.1.1 Çalışmadan dışlama ölçütleri

- Verilerine ulaşılamayan hastalar
- Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar
- Trombolitik uygulanarak reperfüzyon sağlanmış hastalar
- Koroner anjiyografi yapılamadan ex olan hastalar
- Yüksek riskli ST segment yükselmesiz miyokard enfaktüsü
- Unstabil angina nedeni ile acil PKG yapılan hastalar

Çalışmada, STYME tanısı, semptom, tıbbi özgeçmiş ve hikaye, fizik muayene bulguları, EKG sonuçlarına göre koyuldu. 20 dakikadan uzun süre devam eden göğüs ağrısı ve en az iki ardışık derivasyonda 1 mm' den daha fazla ST segment yüksekliği olan hastalara 4. Evrensel ME kılavuzunun tanımına göre ME tanısı konuldu.

3.1.2 Çalışmaya alınma ölçütleri

18 yaşından büyük olma

STYME tanı kriterlerini doldurma

STYME tanısı ile İ.Ü.C Kardiyoloji Enstitüsü kateter laboratuvarında koroner anjiyografi yapılması

Dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, özgeçmiş ve medikal tedavileri incelendi. Tüm hastaların demografik ve klinik verilerinin çıkarılması için: aile öyküsü, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM ve dislipidemi açısından tarandı. Hastaların başvuru öncesi yaşamları boyunca tanı alan periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, geçirilmiş koroner bypass operasyonu veya perkütan koroner girişim, kronik böbrek yetersizliği ve/veya hemodiyaliz ihtiyacı olması kayıt altına alındı. Hastanın birinci dereceden akrabasında erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı tanısı bulunması durumunda aile öyküsü varlığı kabul edildi. Hastanın daha öncesinden hipertansiyon tanısı alması ve/veya antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg üzerinde saptanması durumunda hipertansiyon varlığı kabul edildi. Hasta, güncel sigara içicisi veya son 6 ay öncesine kadar düzenli sigara kullanıyor ise sigara içicisi olarak kabul edildi. E – sigara kullanımı da aynı şekilde sigara içiciliği grubuna dahil edildi. Hastanın sigara içicisi olarak tanımlanması için asgari sigara tüketim limiti uygulanmadı. Hastanın Diabetes Mellitus olarak tanımlanabilmesi için önceden konulmuş tanının olması veya laboratuvar değerlerinde HbA1c \geq %6.5 veya açlık plazma glukozu (PG) \geq 126 mg/dl olması tanı kriteri kabul edildi. Daha önceden hiperkolesterolemi tanısı alan ve/veya tedavi başlanan hastalar ve başvurudan itibaren ilk 72 saat içerisinde çalışılan LDL' nin 130 mg/dL veya total kolesterol seviyesinin 200 mg/dL üzerinde olması halinde hiperlipidemi kabul edildi. Kronik böbrek hastalığı olan, daha öncesinden hemodiyalize giren ve hesaplanan GFH 60 mL / dak / m²' nin altında olan hastalarda kronik böbrek yetersizliği olduğu kabul edildi. Periferik arter revaskülarizasyonu geçiren ve alt extremité arterlerinde %50 ve üzeri darlık tespit edilen hastalar periferik arter hastası olarak tanımlandı.

Hastaların semptomlarının başladığı süre, ilk tıbbi temas süreleri kayıt altına alındı. Hastaların başvuru sırasında yakınmalarının başlangıcından başvurularına kadar geçen süre saat cinsinden kayıt altına alındı. Hastaların, acil servise başvuruları mevsime,

haftaiçi/haftasonu/tatil günü, gün içindeki zaman dilimi ve mesai saatleri içi/dışı olmak üzere gruplandırıldı.

Hastaların fizik muayene bulguları, EKG verileri hastane kayıtlarından alındı. Başvuru sırasındaki klinik ve fizik muayene bulgularına göre hesaplanan Killip skorlamaları hasta dosyalarından alındı. GRACE risk skorlamasında yer alan öngördürücü değişkenler (yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, kreatinin, Killip sınıfı, kardiyak arrest, ST segment deviasyonu ve başlangıçtaki pozitif biyobelirteç) kayıt altına alındı.

Hastaların işlem öncesi glukoz, hemoglobın (hgb), hematokrit, bazofil, eozinofil, monosit, nötrofil, lenfosit, ortalama trombosit hacmi, beyaz küre, platelet, troponin T, kreatinin kinaz MB, karaciğer fonksiyon testleri ve kreatinin hastane kayıtlarından alındı. Hastaların ilk tıbbi temasından, primer PKG sırasında kılavuz telin sorumlu lezyonu geçmesine kadar geçen süre dakika cinsinden hesaplanarak bildirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı yüksek işlem hacmine sahip merkezimizde (>1000 PKG/yıl) yılda 75 PKG ve üzeri işlem yapan deneyimli operatörlerce gerçekleştirildi. İşlemler, merkezimizin kateter laboratuvarında gerçekleştirildi. Acil servise STYME ile başvuran ve primer PKG yapılacak hastalara işlem öncesi 300 mg çiğnenebilir Aspirin ve yükleme dozunda P2Y12 inhibitörü (600 mg klopidogrel veya 180 mg tikagrelor veya 60 mg prasugrel) verildi. Primer PKG' ler için femoral veya radyal giriş yolu tercih edildi. 6F veya 7F sheat yerleştirildi. Non iyonik ve düşük osmolariteye sahip kontrast madde kullanıldı. Siemens cihaz ile selektif sağ ve sol koroner anjiyografi yapıldı ve aynı seansta STYME' den sorumlu lezyona PKG yapıldı. İlk olarak sorumlu olmadığı kabul edilen koroner artere enjeksiyon yapıldı. Koroner anatomiye göre judkins, ekstra backup veya amplatz kateter kullanıldı. Enfarkt ile ilişkili arterdeki kan akımı TIMI sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Koroner anatomi gösterildikten sonra kılavuz tel ile lezyon geçilmeden önce kilogram başına 100/IU heparin intrakoroner olarak uygulandı. Koroner arter anatomisinde vazospazmdan şüphelenilmesi durumunda intrakoroner olarak nitrat enjeksiyonu yapıldı. Anijografik değerlendirme görsel olarak yapıldı. Balon anjioplasti ve/veya stent implantasyonunu içeren primer anjiyoplasti kardiyojenik şok, devam eden ısrarlı anjina dışında sadece sorumlu damara uygulandı. Anjioplasti sonrası TIMI 3 akım ile sorumlu lezyonda %30' un altında rezidü tıkanıklık olması durumunda işlem başarılı kabul edildi. Primer PKG sonrası koroner kan akımı TIMI akım paternleri kullanılarak sınıflandırıldı (0, 1, 2 ve 3). Anjiyografik olarak TIMI akımı 2 ve altında olması rekanalizasyon sonrası no-reflow fenomeni olarak değerlendirildi. İşlem

sonrası tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun trombüs izlenen olgularda, glikoprotein IIb / IIIa inhibitörü kullanımı operatörün takdirine bırakıldı. Glikoprotein IIb / IIIa inhibitörü olarak tirofiban hastanın kilosuna uyarlanarak önce intrakoroner bolus daha sonrasında ise intravenöz idame gidecek şekilde uygulandı.

Hastalar primer anjiyografi sonrası koroner yoğun bakım ünitesinde monitorize takip edilmiş olup, sorumlu hekimin takdir ettiği süre sonrası servis takibine alınmıştır. Hastalar, güncel kılavuzlar doğrultusunda optimal medikal tedavi almışlardır. Kontrendikasyonu olmadıkça tüm akut ME tanılı hastalara ikili antiplatelet tedavi verilmiş olup onun dışında tolere edebildikleri maksimum dozda beta-bloker, ACE-İ/ARB ve statin tedavisi verildi. Hastaların klinik ihtiyaçlarına göre tedaviye anti-anginal tedavi olarak (trimetazidin, isosorbid mononitrat, ranolazine, Ca kanal blokerleri) ve proton pompa inhibitörleri (pantoprazol, lansoprazol) eklenmiştir. Antiplatelet tedavisi için aspirin dozu ve P2Y12 reseptörü tipi sorgulandı. Lipit düşürücü ilaçlar için statin kullanımı (doz dahil), ezetimib ve monoklonal antikor kullanımı güncel kılavuz önerilerine göre uygulandı.

Hastaların fizik muayene bulguları, laboratuvarında analiz edilen değerleri (açlık kan şekeri, HGA1C, kreatinin, lipid profili, hemoglobin, beyaz küre, platelet, troponin, karaciğer fonksiyon testleri) hastane kayıtlarından alındı.

Venöz kan örnekleri; primer PKG öncesi acil serviste alındı. Otomatik hematoloji analiz sistemi kullanılarak hemogram analiz edildi. (Abbott Cell-Dyn 3700; Abbott Laboratory, Abbott Park, Illinois). Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ve kreatinin düzeyleri Abbott Architect C16000 otoanaliz sistemi (Abbott Laboratuvarı) ile ölçüldü. Açlık lipit panelleri bir gece açlıktan sonra elde edildi.

Hastanın işlem sonrası ve 24. saatinde hemoglobin, trombosit, ortalama trombosit hacmi verileri kayıtlardan alındı. Hastanın işlem sonrası ilk 72 saat içerisinde izlenen en yüksek kreatinin değeri çalışmada kullanıldı.

Hastaneye başvuran hastalara primer PKG öncesi veya işlem sonrası transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. Parasternal uzun aks görüntü penceresinden interventriküler septum, sol ventrikül posterior duvarı, sol atriyum ve sağ ventrikül çıkış yolu çapları ölçüldü. Diyastol ve sistol sonu ventrikül içi çaplar endokardtan itibaren ölçüldü. Apikal dört boşluk pencereden ise sol ventrikül sistol ve diyastol sonu endokard iç sınırları çizilerek modifiye Simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

hesaplanıp, ekokardiyografi vizüel olarak değerlendirildikten sonra her iki teknikte elde edilen değerler kıyaslanarak ortalama bir sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değeri kayıt altına alınmıştır.

Tüm çalışmaya katılan hastalara Ocak 2020 ve Şubat 2020 tarihleri arasında telefon ve dosya viziti yapılmıştır. Takip, klinik izlem ve telefon görüşmeleri yoluyla prospektif olarak yapılmıştır. Toplam takip süreleri ay cinsinden ifade edilmiştir. Takip sırasında hayati durum, tekrarlayan ME, kalp yetersizliği sebebi ile hastaneye yatış, serebrovasküler olay gelişimi, tekrarlayan revaskülarizasyon çıkış noktası olarak sorgulandı. Hastaların takibi kaybolduğu durumlarda, hayati durum birinci derece yakınına veya tıbbi kayıtlara bakılarak belirlendi. Kati sonuca varılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Sonlanım Noktaları

Çalışmanın primer sonlanım noktaları majör kardiyovasküler olay (MAKO) gerçekleşmesi olarak kabul edildi. Hastane içi mortalite, tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan serebrovasküler olay, kalp yetersizliğine bağlı yatış ve ölümcül olmayan ME primer sonlanım noktaları olarak değerlendirildi. Veriler ifade edilirken zaman birimi olarak ay kullanıldı, eğer bir aydan daha kısa süre içerisinde olay gelişimi olması halinde gün olarak belirtildi.

Ventriküler veya atriyal aritmiler, tekrarlayan revaskülarizasyon, koroner bypass operasyonu dışı kanama, kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, mekanik komplikasyonlar sekonder sonlanım noktaları olarak kabul edildi.

Hastane içinde gelişen ani kardiyak ölüm, kardiyak arrest, sürekli ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, atriyoventriküler blok, yeni gelişen atriyal fibrilasyon, kardiyojenik şok, tekrarlayan ME, stent trombozu, papiller kas rüptürü, ileri mitral yetersizliği, ventriküler septal defekt, kardiyak tamponad gibi ME' nin mekanik komplikasyonları hastane içi sonlanımlar olarak bildirildi. Ayrıca, giriş yerine ait komplikasyonlar, kanama, serebrovasküler olaylar, kontrast ilişkili akut böbrek hasarı araştırıldı.

Kanama: İşlem öncesi ve işlemden 24 saat sonra bakılan hemoglobin düzeyi verileri karşılaştırıldı ve hastanın hastane yatışı ve sonrasında kan transfüzyonu alması kayıt altına alındı. Hastanın işlem sonrasındaki hemoglobin düşüşü not edildi. Ayrıca klinik olarak tespit edilen kanamalar incelendi. Gruplar, hastane içi ve uzun dönem takiplerde primer sonlanım noktalarına göre karşılaştırıldı. Kanama majör ve minör olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Intrakraniyal kanama, göz içi kanama, retroperitoneal ve intraperitoneal kanama, perikardiyal kanama, invazif girişim gerektirecek düzeyde olan kanama, sistolik kan basıncının 90 mmHg altına veya hemodinamik bozulmaya yol açan kanama, hemoglobin düzeyinde 2 g/dl düşüşe yola açan ve 2 üniteden daha fazla kan ürünü transfüzyonu gerektiren gastrointestinal kanamalar majör kanama bu kriterleri sağlamayan kanamalar ise minör kanama olarak adlandırıldı.

Kontrast ilişkili böbrek hasarı: STYME tanısı alan hastalardan işlem öncesi alınan serum kreatinin, kan üre azotu (BUN) sisteme kayıt edildi. Hastaların serum kreatinin (sKr) seviyeleri, hastanın kilogram cinsinden kilosu ve cinsiyet verilerinden yola çıkılarak Ulusal Böbrek Vakfı uygulama rehberinde güncel olarak bahsedilen The COCKCROFT-GAULT formülü ile glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplandı (219). COCKCROFT – GAULT formülünde, GFH' in göstergesi olarak ml/dak cinsinden kreatinin klirensini tahmin etmek için yaş, vücut ağırlığı (vücut yüzey alanı olmadan) kullanılır. Orjinal formülde sKr seviyeleri mmol/l cinsinden olup 1mg/dl 588.4 mmol/l olarak kullanılmıştır. GFH hesaplanırken kullanılan formül:

$$GFH (mL / dak / 1.73 m^2) = 186 \times (sKr)^{-1.154} \times (yaş)^{-0.203} \text{ (xkadınlarda } 0.742)$$

sKr seviyeleri primer PKG' den hemen önce ölçüldü ve desilitrede miligram cinsinden belirtildi. Yaş ise yıllara göre hesaplanarak formüle yerleştirildi. Primer PKG sırasında hastalara kontrast madde olarak non iyonik, monomer olan ve 884 mosm/lt osmolariteye sahip 350 mg/mL' lik Omnipaque kullanıldı ve manuel enjeksiyon yapıldı. Kullanılan kontrast madde miktarları volum olarak ml cinsinden kaydedildi. Akut böbrek hasarı için primer çıkış noktası sKr seviyelerinde en az 0.5 mg/dL artış veya primer PKG sonrası 72 saat içerisinde sKr seviyelerinin bazal seviyeye göre %25' lik nispi bir artış göstermesi olarak tanımlandı (220). Akut böbrek hasarı gelişen hastalar daha sıkı takip edildi. Nefropati için sekonder sonlanım noktaları ise 30 gün ve 1 yıllık takiplerinde böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz ve ölüm kabul edildi.

Aritmi: 120 msn ve üzerinde QRS kompleksli hızı dakikada 100 vuru ve üzeri olan ard arda gelen üç veya daha fazla ventriküler erken vuru ventriküler taşikardi olarak tanımlandı. Hastanın hemodinamisi üzerine olumsuz etkisi olmayan ve 30 saniyeden kısa süre içerisinde sonlanan ventriküler taşikardiler süresiz, 30 saniyeden uzun süren veya süreden bağımsız olarak hemodinamik stabiliteyi bozan taşikardiler sürekli ventriküler taşikardi olarak adlandırıldı. Polimorfik morfolojiye sahip sürekli ventriküler taşikardiler torsades de pointes

olarak bildirildi. Dakikada 300 vuru ve üzerinde olup, tamamen ventriküler senkronizasyonu bozan, hızlı ve düzensiz ampülütüleri olan elektriksel aktivite ventriküler fibrilasyon olarak tanımlandı. Başvuru öncesi bilinen atriyal fibrilasyon ve/veya atrital flutter öyküsü olmayan işlem sonrası ilk 48 saat içerisinde başlayan sonlanan veya devam eden hastalar yeni gelişen atriyal fibrilasyon/flutter olarak kabul edildi. PR mesafesi 200 msn üzerinde olan hastalar 1. derece atriyoventriküler blok, PR mesafesinin giderek uzadığı ve sonrasında bir P dalgasına QRS cevabı izlenmediği hastalar 2. derece atriyoventriküler blok, P dalgaları ve QRS komplekslerinin birbirinden bağımsız fakat kendi aralarında düzenli izlendiği ritim 3. derece atriyoventriküler blok olarak kabul edildi.

Stent trombozu: Daha önceden yerleştirilmiş koroner trombotik olarak tıkanması stent trombozu olarak adlandırıldı. Tanımlamada 4. Evrensel ME kılavuzu esas alındı (10). Stent trombozu, stentin yerleştirildiğinden olayın gerçekleşmesine kadar geçen süreye göre 4 farklı kategoriye ayrıldı. İlk 24 saat içerisinde gerçekleşen stent trombozu, akut stent trombozu; 24 saat ilal ay içerisinde gerçekleşen subakut stent trombozu; 1 ay ila 12 ay içerisinde gerçekleşen geç stent trombozu ve 12 aydan sonra gerçekleşen çok geç stent trombozu olarak adlandırıldı.

Stent restenozu: Anjiyografik olarak, implante edilmiş stent içinde %50 ve üzerinde darlık izlenmesi olarak tanımlandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler; ortalama \pm standart sapma veya medyan değer kullanılarak ve tek yönlü varyans analizi yapılarak sunuldu. Kategorik değişkenler, sayısal ve yüzdesel olarak ifade edildi. Normal dağılımı olmayan devamlı değişkenlerden oluşan iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi, normal dağılımlı iki grubun karşılaştırmasında Student T Testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler medyan değer ve %25 – 75' e uyan çeyrekler açıklığı olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler Chi-Square veya Fisher testleri ile karşılaştırıldı. Hastane içi mortalite belirleyicisi olarak ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bağımsız prediktörlerin saptanması için çoklu regresyon analizi kullanıldı. Primer sonlanım noktalarının medyan değerleri Kaplan Meier analizi ile hesaplandı ve tüm primer sonlanımların Kaplan Meier eğrileri çizdirildi. Tüm olgularda $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler 'Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD)' programı kullanılarak işlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, STYME nedeni ile primer PKG yapılan 1706 hasta tarandı. Klinik sonuçları açısından 1550 (%90.8) hastaya ulaşıldı. STYME nedeniyle primer PKG yapılan 1550 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan takip süresi 49.50 [25 – 73] aydı. STYME tanısı alıp primer PKG yapılan hastaların %83.1' i (n: 1288) erkek, %16.9' u (n: 262) kadındı. Hastaların ortalama yaşı $58,5 \pm 11,7$ olarak hesaplandı. Hastaların %27.4' ünde (n: 425) başvuru anında daha önceden tanı almış DM öyküsü, %36.1' inde (n: 560) hipertansiyon, %33.2' sinde (n: 515) hiperlipidemi öyküsü vardı. Sigara kullanımı %49 (n: 760), alkol kullanımı %5.5 (n: 86) hastada izlendi. Hastaların %23' ünde (n: 356) aile öyküsü pozitif olarak kaydedildi. Başvuru anında 186 hastada (%12) KOAH, 48 hastada (%3.1) geçirilmiş SVO, 36 hastada (%2.3) PAH, 278 hastada (%17.9) geçirilmiş ME, 53 hastada (%3.4) geçirilmiş KABG cerrahisi, 336 hastada (%21.7) geçirilmiş PKG öyküsü mevcuttu. Sadece 4 hasta başvuru öncesi rutin hemodiyaliz tedavisi görmekteydi (Tablo 2). Ortalama GFH düzeyi 83.0 ± 22.4 ml/dk/1.73m² dir. GFH' si 30 ml/dk/1.73m² altında 27 hasta mevcut olup, toplam popülasyonun %1.7' sini oluşturmaktadır. Hastaların %14.8' inin GFH' si % 60 ml/dk/1.73m² altında izlendi.

Hastaların şikayetleri başladıktan itibaren acil servise başvurana kadar geçen süre ortalama 2.85 ± 2.49 saattir. Başvuru sırasındaki ortama sistolik ve diyastolik kan basıncı sırası ile 127.8 ± 25.3 ve 77.92 ± 14.3 ' dür. İlk başvuru anındaki ortalama kalp tepe atımı 78.82 ± 18.9 ' dur. Medyan kapı – tel zamanı 43 [29 – 52] dakikadır. Hastaların başvuru sırasında fizik muayene ve klinik durumu ile Killip skorlaması değerlendirildi. Hastaların %76.1' inin Killip skoru 1, %13.4' ünün 2, %5.5' unun 3 ve %4.8' inin 4 olduğu kaydedildi (Tablo 3). 1550 hastanın % 41' i (n: 635) anterior ME, %59' u ise (n: 914) non-anterior ME tanısı aldı.

Tablo 2: Demografik veriler

		Sayı (n)	Sıklık(yüzde)
Cinsiyet	Erkek	1288	83.1
	Kadın	262	16.9
Diabetes Mellitus	Var	425	27.4
	Yok	1125	72.6
Hipertansiyon	Var	560	36.1
	Yok	990	63.9
Hiperlipidemi	Var	515	33.2
	Yok	1035	66.8
Sigara kullanımı	Var	760	49.0
	Yok	790	51
Alkol kullanımı	Var	86	5.5
	Yok	1464	94.5
Aile öyküsü	Var	356	23.0
	Yok	1194	77.0
KOAHA	Var	186	12.0
	Yok	1364	88.0
Geç. SVO	Var	48	3.1
	Yok	1502	96.9
PAHA	Var	36	2.3
	Yok	1514	97.7
Geç. ME	Var	278	17.9
	Yok	1272	82.1
Geç. KABG	Var	53	3.4
	Yok	1497	96.6

(Tablo 2 devamı)		Sayı (n)	Sıklık(yüzde)
Geç. PKG	Var	336	21.7
	Yok	1214	78.3
GFH < 30 ml/dk/1.73m ²	Var	27	1.7
	Yok	1523	98.3
GFH <60 ml/dk/1.73m ²	Var	230	14.8
	Yok	1320	85.2
Geç. Hemodiyaliz	Var	4	0.3
	Yok	1546	99.7

Demografik verileri sıklığı

Tablo 3: Sayısal tanımlayıcı veriler

	Ortalama ± Standart Sapma
Yaş (yıl)	58.5 ± 11.7
Ağrı Süresi (saat)	2.8 ± 2.4
Boy (metre)	1.70 ± 0.07
Kilogram (kg)	81.2 ± 13.5
Vucut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.9 ± 4.8
Kalp Tepe Atımı (atım/dakika)	78.8 ± 18.9
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	127.80 ± 25.3
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	77.9 ± 14.3
Medyan Kapı – Balon Zamanı [25. ve 75. persentil] (dakika)	40 [29 – 52]
Takip süresi [25. ve 75. persentil] (ay)	50 [25 – 73]

Ortalama değer ± standart sapma, medyan değer [25. ve 75. persentil]

Tablo 4: Başvuru sırasındaki klinik değerlendirmeye göre Killip Skoru dağılımı

		Sayı (n)	Sıklık (%)
Killip Skoru	1	1180	76.1
	2	208	13.4
	3	86	5.5
	4	75	4.8

Sayı ve sıklığı (yüzde)

1550 hasta STYME tanısı ile primer PKG amaçlı kateter laboratuvarına alındı. Yapılan anjiyografi esnasında, %51.2 hastada STYME' ye neden olan sorumlu damar sol inen koroner arter (LAD), %31' inde sirkumfleks arter (Cx) ve 17.7' sine sağ koroner arter (RCA) izlendi (Tablo 5). 8 (%0.5) hastaya medikal tedavi kararı verilerek girişimde bulunulmadı. Hastaların %11.7' sine (s: 182) sadece balon anjioplasti ve/veya trombüs aspirasyonu uygulandı. Revaskülarizasyon amaçlı stent implante edilmedi. Hastaların %85.6' sına (n: 1327) başarılı stent implantasyonu gerçekleştirildi. 8 (%0.5) hastada, anjiyografi sonrası revaskülarizasyon amaçlı koroner bypass operasyonu kararı verildi. Hastaların %1.6' sını (n: 25) hastaya uygulanan PKG başarısız kabul edildi (Tablo 6). İşlem öncesinde 3 hastaya intraaortik balon pompası implante edildi. 3 (%0.2) hastanın işleminde intravasküler ultrasonografi (IVUS), 3 (%0.2) hastada ise fonksiyonel değerlendirme için fraksiyonel akım yedeği (FFR) kullanıldı. Hemodinamiyi bozan bradikardi veya ileri derece AV blok saptanan 24 hastaya geçici pacemaker implante edildi. İşlem esnasında bir hastada 7F ekstra backup kateter (EBU) angajmanı sırasında sol ana koroner arter diseksiyonu gerçekleşti. Yine bir hastada sağ judkins kılavuz kateter angajmanı sırasında RCA diseksiyonu izlendi. Bir hastada ise tip 1 aort diseksiyonu görüldü.

Tablo 5: Miyokart enfarktüsü türü ve sorumlu damar

		Sayı (n)	Sıklık(%)
ME türü	Anterior	635	41.0
	Non-Anterior	914	59.0
Sorumlu Damar	LAD	793	51.2
	Cx	480	31.0
	RCA	275	17.7

Sayı ve sıklığı (yüzde)

Tablo 6: Sorumlu lezyon görüldükten sonra uygulanan tedavi stratejisi

		Sayı (n)	Sıklık(%)
Tedavi	Medikal	8	0.5
	Balon Anjioplasti/Trombüs Aspirasyonu	182	11.7
	Stent	1327	85.6
	KABG	8	0.5
	Başarısız PKG	25	1.6

Sayı ve sıklığı (yüzde)

13 (%0.8) hastanın sol ana koroner arterine (LMCA) PKG yapıldı. 28 hastanın arteriyal veya venöz bypass greftine işlem yapıldı. % 3.7 (n: 58) hastada birden fazla koroner artere perkütan revaskülarizasyon işlemi uygulandı. Primer PKG esnasında 23 hastada bifürkasyon lezyonu sebebi ile bifürkasyon stent implantasyonu gerçekleştirildi. %29.9 (s: 463) hastada trombüs aspirasyonu uygulandı. İşlemlerin %44.2' sinde (n: 685) intrakoroner ve/veya intravenöz GpIIb/IIIa inhibitörü uygulandı (Tablo 7).

Tablo 7: Özellikli perkütan koroner girişimler

		Sayı (n)	Sıklık(%)
LMCA PKG	Var	13	0.8
	Yok	1537	99.2
Bypass Greftine Girişim	Var	28	1.8
	Yok	1522	98.2
Çoklu Revaskülarizasyon	Var	58	3.7
	Yok	1492	96.3
Bifurkasyon Girişim	Var	23	1.5
	Yok	1527	98.5
Aspirasyon	Var	463	29.9
	Yok	1087	70.1
GpIIb/IIIa inhibitörü	Var	685	44.2
	Yok	865	55.8

Sayı ve sıklığı (yüzde)

Hastane içi Ölüm

STYME nedeni ile primer PKG yapılan hastaların %4.7' si (n: 73) hastane içi dönemde ölüm görüldü. Hastane içi dönemde kaybedilen hastaların %78.1' i (n: 57) erkek olup, kadın erkek arası hastane içi ölüm istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%78' e karşın % 21.9; p: 0.242). Hastane içinde ölüm görülen hastaların %37' sinde (n: 27) DM, %39.7' sinde HT (n: 29), %24.7' sinde (n: 18) HL izlendi. Hastane içi gelişen mortalite üzerine DM, HT, HL bulunuşu istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. (p değeri sırası ile; 0.061, 0.512, 0.111). Hastane içi mortalite görülen hasta grubunda %31.5 (n: 23) sigara kullanımı, %1.4 (n: 1) alkol tüketimi, %9.6 (n: 7) kardiyovasküler risk teşkil eden aile öyküsü rastlandı. Sigara tüketimi ile

hastane içi mortalite ters yönlü istatistiksel anlamlılık izlendi (%31.5' a karşın %68.5; p: 0.002). Alkol tüketimi ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi fakat aile öyküsü mevcudiyeti ile hastane içi ölüm ters yönlü olarak istatistiksel anlamlılık sağladı (%9.6' ya karşın %23.6; p: 0.005). Geçirilmiş SVO öyküsü olan hastalarda hastane içi mortalite istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık görüldü (%11' e karşın %12.1; p: <0.001). Hastane içi mortalite izlenen hastaların % 4.1' i (n: 3) PAH tanısı almış, %26' sında (n: 19) geçirilmiş ME, %24.7' sinde geçirilmiş PKG, %8.2' sinde (n: 6) geçirilmiş KABG operasyonu öyküleri mevcuttu. Hastane içi mortalite izlenen grupta, geç ME, geç PKG istatistiksel olarak hastane içi mortalite üzerine etkisi olmayıp, geçirilmiş KABG operasyonu olan hastalarda hastane içi mortalite daha sık izlenmiştir (p: 0.021). 4 tane diyaliz öyküsü alan hastanın hiçbirinde hastane içi mortalite izlenmemiştir. Yeni tanı DM sıklığı %16.4, atriyal fibrilasyon öyküsü %4.1 olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Hastane içi mortalite grubunda %43.8 (n: 32) hastanın başvuru sırasındaki GFH' si %60 ml/dk/1.73m² ve altı olup <0.001 p değeri ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Aynı grup hastada GFH 30 ml/dk/1.73m² ve altında sadece bir hasta (%1.4) görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8: Hastane içi ölüm görülen hastaların demografik verilerinin analizi

	Hastane içi mortalite (+) (n, %)	Hastane içi mortalite (-) (n, %)	P değeri
Erkek, n (%)	57 (78.1)	1231 (83.3)	0.242
DM, n (%)	27 (37)	398 (26.9)	0.061
HT, n (%)	29 (39.7)	531 (36)	0.512
HL, n (%)	18 (24.7)	497 (33.6)	0.111
Sigara, n (%)	23 (31.5)	737 (49.9)	0.002
Alkol, n (%)	1 (1.4)	85 (5.8)	0.110
Aile öyküsü, n (%)	7 (9.6)	349 (23.6)	0.005
KOAH, n (%)	8 (11.0)	178 (12.1)	0.779
Geç. SVO, n (%)	8 (11.0)	40 (2.7)	<0.001
PAH, n (%)	3 (4.1)	33 (2.2)	0.299
Geç. ME, n (%)	19 (26)	259 (17.5)	0.065
Geç. KABG, n (%)	6 (8.2)	47 (3.2)	0.021
Geç. PKG, n (%)	18 (24.7)	318 (21.5)	0.527
Geç. Diyaliz, n (%)	0 (0)	4 (0.3)	0.656
Yeni tanı DM, n %)	12 (16.4)	318 (21.5)	0.527
Bazal AF, n (%)	3 (4.1)	46 (3.1)	0.635
GFH <60 ml/dk/1.73m ²	32 (43.8)	198 (13.4)	<0.001
GFH <30 ml/dk/1.73m ²	1 (1.4)	26 (1.8)	0.803

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Hastane içinde ex olan hastaların, başvuru anında %20.5' inde (n: 15) hesaplanan Killip skoru I ve II, %79.5' inde (n: 58) III ve IV olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p değeri : <0.001) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastane içi mortalite izlenen hastaların başvuru sırasındaki Killip Skorları

Killip Skoru	Hastane içi mortalite (+) (n, %)	Hastane içi mortalite (-) (n, %)	P değeri
Killip I, II n (%)	15 (20.5)	1374 (93)	<0.001
Killip III, IV n (%)	58 (79.5)	103 (7)	

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Hastane içinde mortalite izlenen hastaların başvuru anında %52.1 (n: 38) şok tablosunda olup, %15.1' ine (n: 11) işleme alınana kadar kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) yapılmıştır. Her iki değişken de hastane içi mortalite açısından anlamlı olup p değerleri <0.001' dir. Hastane içi mortalitede ME türü istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamakta olup hastaların %47.9' u anterior ME, %52.1 ' i non-anterior ME tanısı almıştır (Tablo 10).

Tablo 10: ME türü ve kateter laboratuvarı öncesi klinik tablo

	Hastane içi mortalite (+) (n, %)	Hastane içi mortalite (-) (n, %)	P değeri
CPR, n (%)	11 (15.1)	17 (1.2)	<0.001
ŞOK, n (%)	38 (52.1)	36 (2.4)	<0.001
Anterior, n (%)	35 (47.9)	600 (40.7)	0.216
Nonanterior n (%)	38 (52.1)	876 (59.3)	

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Hastane içi mortalite izlenen hastaların, yapılan anjiografi sonrası sorumlu damar %45.2' sinde (n: 33) LAD, %20.5' inde (n: 15) Cx, %34.2' sinde (n: 25) RCA tespit edilmiş olup farklı sorumlu damar ile hastane içi mortalite gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.723). Hastane içi mortalite görülen hastaların yapılan primer PKG sırasında %17.8' ine (n: 13) balon anjioplasti ve/veya aspirasyon uygulanmış, %75.3 (n:55) hastaya stent implante edilmiş ve %6.8 (n: 5) hastanın revaskülarizasyonu başarısız olmuştur. Hastane içi mortalite izlenen grupta primer PKG sonrası medikal takip edilen hasta yoktur. Primer PKG esnasında %81 hastaya (n: 51) balon ile predilatasyon, %16.4 (n: 10) hastaya postdilatasyon yapılmış olup hastane içi mortalite izlenen grupta anlamlı olarak daha fazla predilatasyon yapılmıştır (p: 0.005). Aspirasyon ve GpIIb/IIIa inhibitörü kullanımında hastane içi mortalite izlenen hastalar ile izlenmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. (sırası ile %30.1' e karşın %29.9; p: 0.959 ve %46.6' ya karşın %44.1; p değeri 0.363). Hastane içi mortalite gelişen hastaların %24.6' sına (n: 18) stent implante edilmemiştir. Stent takılan hastaların %44.4' üne (n: 24) ÇMS, %55.6' sına (n: 30) İKS implante edilmiştir. Hastane içi mortalite stent takılmayan grupta anlamlı olarak daha fazla olup (p: 0.017), stent grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur (p: 0.486). Hastane içi mortalite ile sonlanan hastaların %8.2' si (n: 6) hastane içi KABG operasyonu geçirmiş olup, diğer gruba oranla anlamlı farklılık mevcuttur (p: 0.027). Bifurkasyon girişimi yapılan 2 ve LMCA lezyonuna girişim yapılan 5 ve bypass greftine girişim yapılan 4 hasta hastane içi ex olmuştur. Hastane içi mortalite gelişen vakaların %9.6' sına (n: 7) çok damar revaskülarizasyonu uygulanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi ve yapılan girişimin hastane içi mortalite üzerine etkisi

	Hastane içi mortalite (+) (n, %)	Hastane içi mortalite (-) (n, %)	P değeri
Medikal, n (%)	0 (0)	8 (0.5)	
Balon/Aspirasyon, n (%)	13 (17.8)	169 (11.4)	0.002
Stent, n (%)	55 (75.3)	1280 (86.6)	
Başarısız, n (%)	5 (6.8)	20 (1.4)	
Predilatasyon, n (%)	51 (81)	899 (63.6)	0.005
Postdilatasyon, n (%)	10 (16.4)	287 (21)	0.383
Aspirasyon, n (%)	22 (30.1)	441 (29.9)	0.959
GpIIb/IIIa inhb., n (%)	34 (46.6)	651 (44.1)	0.675
ÇMS, n (%)	24 (44.4)	503 (39.7)	0.486
İKS, n (%)	30 (55.6)	764 (60.3)	
Hastane içi KABG, n (%)	6 (8.2)	49 (3.3)	0.027
Bifurkasyon, n (%)	2 (2.7)	21 (1.4)	0.363
LMCA girişim, n (%)	5 (%6.8)	8 (%0.5)	<0.001
Çoklu Revaskülarizasyon, n (%)	7 (%9.6)	51 (%3.5)	0.007
Bypass grefte girişim, n (%)	4 (%5.5)	24 (%1.6)	0.016

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Hastane içi mortalite gelişen hastaların kapı tel zamanı daha uzun izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (%48.63 ± 22.27 dak.' ya karşın 42.95 ± 20.26 dak.; p : 0.026).

Hastane içi mortalite gelişen hastaların ortalama yaşı 67.78 ± 13.95 yıl olup gelişmeyenlerde $58.09 \pm 11.44'$ dir ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p: <0.001$). Hastaların semptom başlangıcından ilk tıbbi birime temasına kadar geçen süre hastane içi mortalite gelişenlerde 3.73 ± 3.09 saat; gelişmeyenlerde ise 2.81 ± 2.45 saat olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p: 0.002$). Hastane içi mortalite görülen hastalarda, görülmeyenlere göre kalp tepe atımı daha yüksek olup, sistolik ve diyastolik kan basınçları daha düşüktür (sırası ile; $95.36 \pm 29.96'$ e karşın 77.94 ± 17.78 , $p: <0.001$; $99.24 \pm 28.56'$ e karşın 129.26 ± 24.27 , $p: <0.001$; $61.32 \pm 16.61'$ karşın 78.77 ± 13.37 , $p: <0.001$).

Hastane içi mortalite gelişen hastaların GFH' ı gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşüktür ($65.05 \pm 21.55'$ karşın 83.96 ± 22.03 , $p: <0.001$). Hastane içi mortalite gelişen grupta kontrast madde kullanımı daha fazla izlenmiştir ($278.97 \pm 112.71'$ e 228.45 ± 77.16 , $p: <0.001$). Hastane içi mortalite gelişen grupta implante edilen stentin çapı ve boyu daha fazla olup stent çapında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur (sırası ile, $3.09 \pm 0.45'$ e karşın 2.92 ± 0.34 , $p: <0.001$; $25.02 \pm 10.05'$ e karşın 23.18 ± 8.87 , $p: 0.138$). Stentin ulaştığı son çap, gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir. Hastaların gelişinde ölçülen hemoglobin düzeyi hastane içi mortalite grubunda anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir ($13.52 \pm 2.28'$ e karşın 14.10 ± 1.75 , $p: 0.008$). Hastaların başvuru sırasında alınan venöz kan örneğinden elde edilen albumin düzeyleri karşılaştırıldığı zaman hastane içinde ölüm görülen grupta 3.43 ± 0.58 , hastaneden sağ çıkan grupta 3.94 ± 0.40 olup $0.001'$ den daha düşük p değeri ile istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Hastaların yapılan ekokardiyografik incelemesinde hastane içi mortalite grubunda ortalama SVEF' si $\%44.32 \pm 9.66$ olup diğer gruba göre ($\%47.30 \pm 8.35$) daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: <0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastane içi mortalite geçiren bireylerdeki sayısal veriler

	Hastane içi mortalite (+) (n, %)	Hastane içi mortalite (-) (n, %)	P değeri
Kapı Tel Zamanı (dakika)	48.63 ± 22.27	42.95 ± 20.26	0.026
Yaş (yıl)	67.78 ± 13.95	58.09 ± 11.44	<0.001
Ağrı Süresi (saat)	3.73 ± 3.09	2.81 ± 2.45	0.002
Kalp Tepe Atımı (atım/dk)	95.36 ± 29.96	77.94 ± 17.78	<0.001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	99.24 ± 28.56	129.26 ± 24.27	<0.001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	61.32 ± 16.61	78.77 ± 13.37	<0.001
GFH (ml/dk/1.73)	65.05 ± 21.55	83.96 ± 22.03	<0.001
Kontrast Madde (ml)	278.97 ± 112.71	228.45 ± 77.16	<0.001
Hemoglobin giriş (g/dl)	13.52± 2.28	14.10 ± 1.75	0.008
Albumin (g/dl)	3.43 ± 0.58	3.94 ± 0.40	<0.001
Trombosit (10 ³ mm ³)	265.42 ± 113.37	258.10 ± 72.95	0.429
MPV (fL)	8.86 ± 1.41	8.38 ± 1.13	0.001
Stent Çap (mm)	3.09 ± 0.45	2.92 ± 0.34	0.001
Stent Uzunluk (mm)	25.02 ± 10.05	23.18 ± 8.87	0.138
Son Çap (mm)	3.48 ± 0.55	3.36 ± 0.40	0.089
24 saat Hemoglobin düşüşü (Δhgb), (g/dl)	0.98 ± 1.76	0.84 ± 0.84	<0.001
SVEF (%)	44.32 ± 9.66	47.30 ± 8.35	<0.001

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Hastane içi mortalite grubundaki %56.2 (n: 41) hastada, hastaneden taburcu olan hasta grubuna göre daha fazla nefropati gelişti (p: <0.001). Aynı grupta takiplerde diyaliz ihtiyacı olma sıklığı hastane içi mortalite olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha fazladır (%8.2'

ye karşın %0.7, p: <0.001). Hastane içi mortalite grubunda, hastane içi AF gelişim oranı %13.7 (n: 10), VT/VF gelişim oranı %31.5 (n: 23) ve yüksek dereceli AV blok gelişim oranı %16.4 (n: 12) olup, hastane içi mortalite grubunda gelişmeye oranla hastane içi AF, VT/VF ve AV blok daha sık görülmüş olup istatistiksel anlamlılığa erişmiştir. (p değerleri sırası ile, 0.048, <0.001, <0.001).

Hastane içi mortalite görülen hastaların %5.5 (n: 4) girişim yerinde hematoma, %4.1' inde (n: 3) eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı ihtiyacı, %4.1 inde (n: 3) masif kanama, %1.4' ünde (n: 1) perikardiyal effüzyon ve/veya tamponad gelişti. Hematom ve perikardiyal effüzyon/tamponad olan hastalarda anlamlı farklılık bulunmayıp, ES transfüzyonu ihtiyacı ve masif kanama geçirme oranları hastane içi mortalite grubunda anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (p: 0.008 ve p: 0.016) (Tablo 13). STYME sonrası 3 hastada VSD defekt izlendi. 2 hasta cerrahi onarım sonrasında hastane içi 1 hasta ise operasyon öncesi ex oldu. VSD görülen 3 hastanın 3' ü de hastane içi ex oldu.

Tablo 13: Hastane içi mortalite grubundaki sekonder olaylar

	Hastane içi mortalite (+) (n, %)	Hastane içi mortalite (-) (n, %)	P değeri
Nefropati, n (%)	41 (56.2)	218 (14.8)	<0.001
Hastane içi AF, n (%)	10 (13.7)	109 (7.4)	0.048
Hastane içi VT/VF, n (%)	23 (31.5)	72 (4.9)	<0.001
Hastane içi AV blok, n (%)	12 (16.4)	45 (3)	<0.001
Hematom, n (%)	4 (5.5)	38 (2.6)	0.135
ES transfüzyonu, n (%)	3 (4.1)	13 (0.9)	0.008
Perikardiyal effüzyon, n (%)	1 (1.4)	5 (0.3)	0.166
Takip diyaliz, n (%)	6 (8.2)	11 (0.7)	<0.001
Masif kanama, n (%)	3 (4.1)	15 (1)	0.016

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Yaş, sigara, aile öyküsü, geçirilmiş SVO, geçirilmiş KABG, semptom başlangıcından ilk tıbbi birime başvuru anına kadar geçen semptomatik olduğu süre, Killip sınıfı, kapı tel zamanı, işlem öncesi CPR, LMCA'ya girişim, bypass greftine girişim, çoklu revaskülarizasyon, başvuru sırasındaki hesaplanan GFH değeri, nefropati, hemoglobin düzeyi, yeni gelişen AF, hastane içinde gelişen VT/VF, hastane içinde gelişen ileri derece AV blok, kullanılan stent tipi, masif kanama ve SVEF değeri kullanılarak yapılmış olduğumuz modellemelerde hastane içi mortalitenin öngördürücü değişkenleri yaş, hastanın semptomları başladıktan sonra uzayan tıbbi destek başvuru zamanı, başvuru sırasındaki Killip sınıfının III veya IV olması, işlem sonrası nefropati gelişmesi, VT/VF ve ileri derece AV blok gelişmesi, SVEF' sinin düşük olması hastane içi mortalite yönünden öngördürücü parametrelerdir (Tablo 14).

Killip sınıfının III veya IV olması, Killip I ve II'ye göre hastane içi ölümü anlamlı olarak arttırmaktadır (p: <0.001, OR: 14.5). Nefropati gelişimi, hastane içi mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak kuvvetli bir öngördürücü olup nefropati gelişen hastalarda 5 kat daha sık hastane içi mortalite görülür (p: <0.001, OR: 5.2). Hastane içinde VT/VF, ileri dereceli AV blok gelişimi hastane içi mortaliteyi anlamlı olarak artırır (sırası ile, p: 0.033 OR: 2.9; p:<0.001, OR: 6.7). SVEF 'si düşük hastalarda, yüksek hastalara göre hastane içi mortalite riski artmaktadır (p:<0.001, OR: 0.93).

Tablo 14: Hastane içi mortalitede öngördürücü değişkenleri belirlemek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	p değeri	Exp B (OR)	%95 Güven Aralığı [Alt ve Üst Değer]
Yaş	0.014	1.046	1.009 – 1.083
Sigara	0.714	0.855	0.370 – 1.975
Aile öyküsü	0.153	0.415	0.124 – 1.386
Geç. SVO	0.230	2.248	0.599 – 8.437
Geç. KABG	0.924	1.105	0.141 – 8.684
Ağrı Süresi	0.028	1.126	1.013 – 1.251
Killip Sınıfı I-II/III-IV	<0.001	14.498	6.548 – 32.100
İşlem öncesi CPR	0.215	2.303	0.616 – 8.607
Kapı – tel zamanı	0.750	1.003	0.986 – 1.019
LMCA girişim	0.670	1.440	0.270 – 7.684
Bypass greftine girişim	0.817	1.358	0.101 – 18.262
Çoklu revaskülarizasyon	0.335	0.502	0.123 – 2.039
GFR değeri	0.260	0.990	0.972 – 1.008
Nefropati	<0.001	5.160	2.509 – 10.612
Hemoglobin	0.070	1.206	0.985 – 1.476
Yeni gelişen AF	0.528	0.715	0.252 – 2.029
VT/VF	0.033	2.933	1.090 – 7.892
AV blok	<0.001	6.699	2.250 – 19.943
Masif Kanama	0.965	0.947	0.083 – 10.789
SVEF	<0.001	0.936	0.899 – 0.975

R^2 : 0.586 p : <0.001; P değeri <0.05 anlamlılık sınırı OR: Odds ratio

Major Kardiyovasküler Olay

Çalışmadaki primer sonlanım olarak tüm nedenlere bağlı ölüm, ME, SVO ve kalp yetersizliğine bağlı yatış kabul edildi ve 1550 tane takip edilen hasta arasından %4.7 (n: 73) hasta hastane içi dönemde kaybedildi. Hastaneden taburcu olan 1477 hasta (%95.2) arasında %30.8' inde (n: 456) primer sonlanım görüldü. 456 primer sonlanımın %42.3' ü (n: 193) tüm nedenlere bağlı ölüm, %42.7' si (n: 195) ME, %7.9' u (n: 36) SVO, %21' ü (n: 96) KY bağlı yatış olarak izlendi. Primer sonlanımı olan grupta erkek cinsiyet %80.3 olup sonlanımı olmayan grupta %84.3' tur. Primer sonlanım görülen hastalarda kadın cinsiyet lehine sınırdan anlamlılık izlendi. Olay yaşamayan gruba göre yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p: <0.001). Primer sonlanımı olan hasta grubunda %35.5 (n: 162) oranında DM, %46.3 (n: 211) oranında hipertansiyon, %44.1 (n: 201) oranında hiperlipidemi görüldü. DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi primer sonlanım olan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla izlendi (sırası ile p: <0.001, p: <0.001, p: <0.001). Primer sonlanım yaşayan hastalarda %46.7 (n: 213) oranda sigara, %4.2 (n: 19) alkol tüketimi mevcut olup %20.6 (n: 94) oranında aile öyküsü pozitifliğine rastlandı. Sigara, alkol ve aile öyküsü primer sonlanım yaşamayan hasta popülasyonunda daha fazla izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (sırası ile, p: 0.238, p: 0.125, p: 0.155). KOAH, primer sonlanımı olan hastalarda %16.9 (n: 77), primer sonlanım yaşamayan hastalarda %10 (n: 109) sıklıkla mevcut olup 0.001' in altındaki p değeri ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Primer olay izlenen hastaların %5.3' ünde (n: 24) geçirilmiş SVO, %3.1' inde (n: 14) tanı almış PAH, %24.1' inde (n: 110) geçirilmiş ME, %4.8 (n: 22) geçirilmiş KABG operasyonu, %28.9' unda (n: 132) geçirilmiş PKG öyküsü mevcuttu. Takip süresince primer olay yaşamayan hastalarda ise geçirilmiş SVO %2.2 (n: 24), tanı almış PAH %2 (n: 22), geçirilmiş ME %15.4 (n: 168), geçirilmiş KABG operasyonu %2.8 (n: 31), geçirilmiş PKG %18.6 (n: 204) oranında izlenmiş olup primer olay yaşayan hasta grubunda geçirilmiş SVO, geçirilmiş ME, geçirilmiş KABG operasyonu ve geçirilmiş PKG öyküsü bulunan hastalar istatistiksel olarak daha sık rastlanmıştır (sırası ile, p: 0.001; p: <0.001; p:0.049; p: <0.001). PAH tanısı alan hastalar primer olay yaşamayan grupta daha fazla görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p: 0.207). Diyaliz öyküsü olan 4 (%0.9) hasta mevcut olup hepsi primer olay yaşamıştır. Tanı almış DM' si olmayıp hastaneye yatışı sırasında yeni tanı alarak DM hastası kabul edilen 28 hasta primer olay yaşamış olup, olay yaşayan hastalardan %6.1' i; olay izlenmeyen hasta grubunda ise %5.3' ü (n: 58) yeni tanı alan DM hastası kabul edilmiştir. Olay yaşayan hasta grubunda daha sık yeni tanı DM görülmüş olup istatistiksel anlamlılık

saptanmamıştır (p: 0.511). Primer olay yaşayanlarda %5.7 (n: 26) sıklıkla AF tanısı mevcut olup, primer olaysız grupta %2.1' dir (n: 23). Başvuru öncesi AF tanısı primer sonlanım olan grupta istatistiksel olarak daha fazla izlenmiştir (p: <0.001). Primer olay görülen grupta ortalama GFH 78.01 ± 23.83 ml/dk/1.73 m² olup, primer olay izlenmeyen grupta ise 85.18 ± 21.38 ml/dk/m²' dir. Primer olay görülen grupta anlamlı olarak GFH diğer hasta grubuna göre daha düşüktür (p: <0.001). Primer olay yaşayan grupta %22.6 (n: 103) hastanın GFH' ı 60 ml/dk/1.73m² altında, %3.1 (n: 14) hastanın 30 ml/dk/1.73m² altında izlenmiş olup primer olay izlenmeyen grupta sırası ile %11.6 (n: 127) ve %1.2' dir (n: 13). Her iki alt gruptaki istatistiksel veriler primer olay grubunda daha fazla olmak üzere anlamlıdır (Tablo 15). Primer olay gözüken grupta hastanın semptom başladıktan, tıbbi merkeze başvurusuna kadar geçen ortalama süre 3.05 ± 2.68 saat olup, olaysız gruba göre anlamlı olarak uzundur (p: 0.045). Hastanın acil servise başvurusundan, kateter laboratuvarına alınıp tanısal anjiyografi sonrası kılavuz tel ile lezyon geçinceye kadar geçen ortalama süre 44.90 ± 20.01 dakika olup olaysız gruba göre istatistiksel olarak uzundur (p: 0.041). Primer olay yaşanan grupta başvuru sırasındaki kalp tepe atımı ortalama 78.95 ± 20.01 atım/dakika, sistolik kan basıncı 127.21 ± 25.07 mmHg, diyastolik kan basıncı 77.97 ± 14.20 mmHg olup, primer olay yaşanmayan grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 15: Primer sonlanıma göre demografik verilerin değerlendirilmesi

	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
Erkek, n (%)	366 (80.3)	922 (84.3)	0.055
Yaş (yıl)	60.30 ± 12.90	57.82 ± 11.15	<0.001
DM, n (%)	162 (35.5)	263 (24)	<0.001
HT, n (%)	211 (46.3)	349 (31.9)	<0.001
HL, n (%)	201 (44.1)	314 (28.7)	<0.001
Sigara, n (%)	213 (46.7)	547 (50)	0.238
Alkol, n (%)	19 (4.2)	67 (6.1)	0.125
Aile öyküsü, n (%)	94 (20.6)	262 (23.9)	0.155
KOAH, n (%)	77 (16.9)	109 (10)	<0.001
Geç. SVO, n (%)	24 (5.3)	24 (2.2)	0.001
PAH, n (%)	14 (3.1)	22 (2)	0.207
Geç. ME, n (%)	110 (24.1)	168 (15.4)	<0.001
Geç. KABG, n (%)	22 (4.8)	31 (2.8)	0.049
Geç. PKG, n (%)	132 (28.9)	204 (18.6)	<0.001
Geç. Diyaliz, n (%)	4 (0.9)	0 (0)	<0.001
Yeni tanı DM, n (%)	28 (6.1)	58 (5.3)	0.511
Bazal AF, n (%)	26 (5.7)	23 (2.1)	<0.001
GFH <60 ml/dk/1.73m ²	103 (22.6)	127 (11.6)	<0.001
GFH <30 ml/dk/1.73m ²	14 (3.1)	13 (1.2)	0.010
GFH (ml/dk/1.73m ²)	78.01 ± 23.83	85.18 ± 21.38	<0.001
Ağrı Süresi (saat)	3.05 ± 2.68	2.77 ± 2.40	0.045
Kapı Balon Zamanı (dakika)	44.90 ± 20.01	42.52 ± 20.49	0.041
Kalp Tepe Atımı (atım/dk)	78.95 ± 20.01	78.77 ± 18.53	0.866
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	127.21 ± 25.07	128.05 ± 25.43	0.558

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Killip sınıflandırmasına göre Killip skoru I ve II olan 403 hastada, III ve IV olan 53 hastada primer sonlanım görülmüştür. Primer olay yaşayan hastaların %88.4' ü Killip I ve II %11.6' sı III ve IV' tür. Primer sonlanım görülmesi ile killip sınıfı arasında istatistiksel bir anlamlılık izlenmemiştir (p: 0.303). Primer olay yaşayan grupta kateter öncesi %0.7 (n: 3) hastaya CPR yapılmış olup olay görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak daha fazladır (p: 0.028). Primer olay yaşayan hasta grubunda 20 hastada başvuru esnasında kardiyojenik şok kliniği olup primer sonlanım üzerine etkisi gösterilememiştir. Primer sonlanım görülen hasta grubundaki hastaların %22.6 (n: 103) hasta anterior ME, %3.1 (n: 14) hasta nonanterior ME geçirmiş olup primer olay görülen hastalarda daha sık olarak anterior ME rastlanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p: 0.361) (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta kliniğinin primer sonlanıma etkisi

Killip Sınıflandırması	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
Killip I, II n (%)	403 (88.4)	986 (90.1)	0.303
Killip III, IV n (%)	53 (11.6)	108 (9.9)	
CPR, n (%)	3 (0.7)	25 (2.3)	0.028
Kardiyojenik Şok, n (%)	20 (4.4)	54 (4.9)	0.644
Anterior ME, n (%)	103 (22.6)	440 (40.3)	0.361
Nonanterior ME, n (%)	14 (3.1)	653 (59.7)	

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Primer olay yaşayan hastalarda sorumlu damar dağılımı %42.1 (n: 192) LAD, %15.6 (n: 71) Cx, %42.3 (n: 193) RCA olup primer olay yaşamayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0.236). Primer olay yaşanan grupta 1 hastada bifurkasyon işlemi, 4 (%0.9) hastada LMCA girişimi, 13 (%2.9) hastada çok damar revaskülarizasyonu, 12 (%2.6) hastada ise bypass greftine girişim yapılmıştır. Olay sıklığı karşılaştırıldığı zaman, bifurkasyon işlemi yapılanlarda istatistiksel olarak daha az olay

görülmüştür (p: 0.008). Çok damar revaskülarizasyonu yapılan hastalar primer olay olmayan grupta daha sık izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0.233). Bypass greftine girişim yapılan hastalar ise daha sık primer olayı olan grupta görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık yoktur (p: 0.115). Primer olay yaşayan grupta predilatasyon yapılma oranları %64.5 (n: 274), olay görülmeyen grupta %64.3 (n: 676) olup, 0.956 p değeri ile anlamlı fark görülmemiştir. Primer olay yaşayan grupta postdilatasyon yapılma oranları %20.9 (n: 85), olay görülmeyen grupta %20.8 (n: 212) olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0.949). Primer olay görülen grupta %37.9 (n: 173) hastaya trombüs aspirasyonu uygulanmış olup, olaysız grupta bu oran %26.5' dir (n: 290). Trombüs aspirasyon yapılan hastalarda primer olay yaşanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p: <0.001). Primer olay görülen hasta grubunda %49.3 (n:225) hastaya primer PKG esnasında ve/veya sonrasında GpIIb/IIIa inhibitörü kullanıldı, olay görülmeyen grupta ise GpIIb/IIIa inhibitörü kullanımı %42 (n: 460) olup primer olay yaşanan grup lehine anlamlı farklılık mevcuttur (p: 0.008). Primer olay görülen hasta grubunda ortalama stent çapı 2.92 ± 0.37 mm, stent uzunluğu 22.67 ± 8.12 mm ve son stent çapı 3.34 ± 0.42 mm olup, primer olay görülmeyen hastalarda stent çapı 2.94 ± 0.34 mm, stent uzunluğu 23.49 ± 9.22 mm ve stent son çapı 3.38 ± 0.41 mm' dir. Stent çapı, uzunluğu ve son çapı iki grup arasında herhangi istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Primer olay görülen hastalarda anjiyografi sırasında ortalama 239.35 ± 84.56 ml kontrast madde kullanılmış olup, primer olaysız grupta 227.29 ± 77.62 ml kontrast madde kullanılmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında olay geçiren grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kontrast madde kullanılmıştır (p: 0.007).

Anjiyografi esnasında medikal tedavi kararı verilen 8 hastanın 2' sinde (%0.4) primer sonlanım görülmüştür. Primer olay yaşayan hastaların %14' üne (n: 64) balon anjioplasti ve/veya trombüs aspirasyonu, %82.9' una (n: 378) stent implantasyonu yapılmıştır. Toplamda 25 hastada PKG başarısız olup bu hastaların %36' sında (n: 9) primer olay görülmüştür. 8 hastaya acil KABG operasyonu uygulanmış, bu hastalardan %37.5' inde (n: 3) takiplerde primer olay görülmüştür. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p: 0.367). Takiplerde ise 55 hasta elektif olarak KABG operasyonu olmuş, %25.4 (n: 14) hastada primer olay görülmüştür. Primer sonlanım görülen ve görülmeyen grup kıyaslandığı zaman takiplerde KABG operasyonu olanlarda anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (p: 0.511) (Tablo 18).

Tablo 17: Anjiyografik verilerin primer olay üzerine etkisi

	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
LAD, n (%)	192 (42.1)	446 (40.8)	0.236
Cx, n (%)	71 (15.6)	213 (19.5)	
RCA, n (%)	193 (42.3)	433 (39.6)	
Bifurkasyon, n (%)	1 (0.2)	22 (2)	0.008
LMCA girişim, n (%)	4 (0.9)	9 (0.8)	0.915
Çoklu Revaskülarizasyon, n (%)	13 (2.9)	45 (4.1)	0.233
Bypass grefte girişim, n (%)	12 (2.6)	16 (1.5)	0.115
Predilatasyon, n (%)	274 (64.5)	676 (64.3)	0.956
Postdilatasyon, n (%)	85 (20.9)	212 (20.8)	0.949
Aspirasyon, n (%)	173 (37.9)	290 (26.5)	<0.001
GpIIb/IIIa inhb., n (%)	225 (49.3)	460 (42)	0.008
Stent Çap (mm)	2.92 ± 0.37	2.94 ± 0.34	0.522
Stent Uzunluk (mm)	22.67 ± 8.12	23.49 ± 9.22	0.132
Son Çap (mm)	3.34 ± 0.42	3.38 ± 0.41	0.200
Kontrast Madde (ml)	239.35 ± 84.56	227.29 ± 77.62	0.007

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Tablo 18: Girişimsel tedavilerin primer olay üzerine etkisi

	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
Medikal, n (%)	2 (%0.4)	6 (%0.5)	0.367
Balon/Aspirasyon, n (%)	64 (%14)	118 (%10.8)	
Stent, n (%)	378 (%82.9)	949 (%86.7)	
Başarısız, n (%)	9 (%2)	16 (%1.5)	
Acil KABG, n (%)	3 (%0.7)	5 (%0.5)	
Hastane içi KABG, n (%)	14 (%3.1)	41 (%3.7)	0.511

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Primer PKG sonrası sadece balon anjioplasti yapılan veya medikal takip edilmeye karar verilen hastalardan 81' inde primer olay izlenmiştir. Primer olay görülen grupta %17.8' ine (n: 81) stent implante edilmemiş olup olay görülmeyen grupta ise %13.5 (n: 148) oranda stent implante edilmemiştir. Her iki grup arasında stent takılmayan grupta anlamlı olarak daha fazla primer olay izlenmiştir (p: 0.001). Primer sonlanım görülen ve stent implante edilen hastaların %53.6' sında (n: 201) ÇMS %46.4 (n: 174) İKS implante edilmiştir. Primer olay gözükme oranları karşılaştırıldığı zaman ÇMS takılan hasta grubunda istatistiksel olarak daha fazla olay görülmüştür (p: <0.001) (Tablo 19).

Tablo 19: Stent implantasyonu ve stent tipinin primer sonlanımlar üzerine etkisi

	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
Stent yok, n (%)	81 (17.8)	148 (13.5)	<0.001
BMS, n (%)	201 (53.6)	326 (34.5)	<0.001
DES, n (%)	174 (46.4)	620 (65.5)	

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Primer olay yaşayan hasta grubunda ortalama geliş hemoglobin düzeyi 13.79 ± 1.89 g/dl olup primer olaysız grupta 14.19 ± 1.72 g/dl dir. Primer olay yaşayan hastalarda anlamlı olarak geliş hemoglobin düzeyleri daha düşük saptanmıştır (p: <0.001). Primer olay ile ortalama geliş trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (261.34 ± 75.50 ' e karşın 257.20 ± 75.05 ; p: 0.323). Ortalama trombosit hacimleri karşılaştırıldığında primer olay yaşayanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (8.51 ± 1.14 ' e karşın 8.35 ± 1.15 ; p: 0.013). Ortalama total kolesterol seviyeleri olay yaşamayan hastalarda daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (182.76 ± 43.88 ' e karşın 189.64 ± 42.23 ; p: 0.004). Ortalama LDL düzeyi primer olay yaşamayan grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (122.50 ± 36.65 ' e karşın 131.57 ± 38.67 ; p: 0.001). HDL ve TG değerleri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı olarak farklılık görülmemiştir (sırası ile, p: 0.190; p: 0.594). Ortalama total protein düzeyleri karşılaştırıldığında primer olay yaşayan grupta daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (6.42 ± 0.61 ' e karşın 6.45 ± 0.59 ; p: 0.401). Ortalama albümin düzeyleri primer olay geçiren hastalarda daha düşük saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3.82 ± 0.39 ' e karşın 3.95 ± 0.42 ; p: <0.001). Açık kan şekeri primer olay yaşayan grupta diğer hasta grubuna göre istatistiksel anlamlılık dahilinde daha yüksek görülmüştür (150.79 ± 68.22 ' e karşın 139.25 ± 65.88 ; p: 0.002). HbA1C düzeyleri karşılaştırıldığında primer olay yaşayanlarda ortalama HbA1C düzeyi 6.86 ± 1.73 iken primer olay görülmeyen hastalarda 6.47 ± 1.51 ' dir ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p: <0.001) (Tablo 20).

Ekokardiyografik parametrelerden SVEF incelendiğinde primer olay yaşayan grupta $\%44.32 \pm 9.66$ saptanmış olup, çalışmayı olaysız tamamlayan hastalarda ise ortalama SVEF

%47.30 ± 8.35' dir. Primer olay görülen hastalar istatistiksel olarak daha düşük SVEF' si ile taburcu olmuşlardır (p: <0.001). Sol atriyum çapı primer olay yaşayan hastalarda daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır (3.98 ± 0.49' e karşın 3.78 ± 0.40; p: <0.001). Sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDC) primer olay yaşayan hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (5.10 ± 0.65' e karşın 4.94 ± 0.48; p: <0.001). Sağ ventrikül çapı, primer olay yaşayan hastalarda diğer gruba göre daha geniş olarak ölçülmüştür (2.34 ± 0.20' e karşın 2.32 ± 0.19; p: 0.014) (Tablo 21).

Tablo 20: Biyokimyasal ve fiziksel parametrelerin primer sonlanım noktasına etkisi

	Primer sonlanım (+) (Ort. ± S.S.)	Primer sonlanım (-) (Ort. ± S.S.)	P değeri
Boy (metre)	1.70 ± 0.08	1.70 ± 0.07	0.807
Kilo (kilogram)	81.25 ±14.81	81.23 ± 13.09	0.986
Vucut kitle indeksi (kg/m ²)	28.22 ± 5.41	27.79 ± 4.49	0.438
Hemoglobin giriş (g/dl)	13.79 ± 1.89	14.19 ± 1.72	<0.001
Trombosit (10 ³ mm ³)	261.34 ± 75.50	257.20 ± 75.05	0.323
MPV (fL)	8.51 ± 1.14	8.35 ± 1.15	0.013
Total Kolesterol (mg/dl)	182.76 ± 43.88	189.64 ± 42.23	0.004
LDL (mg/dl)	122.50 ± 36.65	131.57 ± 38.67	<0.001
HDL (mg/dl)	38.17 ± 10.00	38.92 ± 10.40	0.190
TG (mg/dl)	152.57 ± 96.21	155.42 ± 95.00	0.594
Total Protein (g/dl)	6.42 ± 0.61	6.45 ± 0.59	0.401
Albümin (g/dl)	3.82 ± 0.39	3.95 ± 0.42	<0.001
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	150.79 ± 68.22	139.25 ± 65.88	0.002

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Tablo 21: Ekokardiyografik parametrelerin primer sonlanım noktasına etkisi

	Primer sonlanım (+) (Ort. \pm S.S.)	Primer sonlanım (-) (Ort. \pm S.S.)	P değeri
SVEF (%)	44.32 \pm 9.66	47.30 \pm 8.35	<0.001
Sol Atriyum (cm)	3.98 \pm 0.49	3.78 \pm 0.40	<0.001
SVDC (cm)	5.10 \pm 0.65	4.94 \pm 0.48	<0.001
Sağ Ventrikül Çapı (cm)	2.34 \pm 0.20	2.32 \pm 0.19	0.014

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Primer sonlanım açısından olay görülen hastaların hastane içi komplikasyon ve kardiyovasküler olayları incelendiğinde, primer olay yaşayan hasta grubunda %19.5 (n: 89) olan nefropati sıklığı, çalışmayı olumsuz tamamlayan hastalarda %15.5 (n: 170) olarak görüldü. Primer olay yaşayan hastalarda primer PKG sonrası daha sık olarak nefropati saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılığı sınırdadır (p: 0.056). Hastane içinde AF %11.8 (n: 54) saptanmış olup primer olay görülen hastalarda daha siktir (p: <0.001). Hastane içinde VT/VF ve AV blok görülme sıklığının iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Primer PKG sonrası periferik komplikasyon, giriş yerine bağlı hematoma ve ES transfüzyonu alan hastalarda iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Perikardiyal effüzyon izlenen 6 hastanın 4'ünde takiplerde primer olay görülmüştür. Primer olay yaşayan hastalarda ilk 24 saatlik hemoglobin değerlerindeki ortalama düşüş 0.91 ± 0.90 g/dl olup olay görülmeyen hasta grubunda 0.82 ± 0.90 g/dl izlendi. Primer olay grubunda hemoglobin değerindeki düşüş daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0.014) (Tablo 22).

Tablo 22: Hastane içi görülen kardiyak ve non-kardiyak olayların primer sonlanım üzerine etkisi

	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
Nefropati, n (%)	89 (19.5)	170 (15.5)	0.056
Hastane içi AF, n (%)	54 (11.8)	65 (5.9)	<0.001
Hastane içi VT/VF, n (%)	34 (7.5)	61 (5.6)	0.160
Hastane içi AV blok, n (%)	20 (4.4)	37 (3.4)	0.339
Periferik komp. n (%)	3 (0.7)	7 (0.6)	0.968
Perikardiyal eff., n (%)	4 (0.9)	2 (0.2)	0.045
24 saat Δ hgb (g/dl \pm SS)	0.91 \pm 0.90	0.82 \pm 0.90	0.071

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Çıkış tedavisi ile primer sonlanımlar arasındaki ilişki incelendiği zaman, sadece 100 mg Aspirin ile 22 hasta taburcu edilmiş bu hastaların %1.5 (n: 7) kadarında primer olay görülmüştür. Primer olay yaşayan hastaların %68' i (n: 310) klopidogrel, %28.5' i (n: 130) tikagrelor ve %2 (n: 9) kadarı prasugrel ile taburcu oldu ve çıkış antitrombositler tedavisinde primer olay klopidogrel kullanan hastalar lehine daha fazla görüldü (p: <0.001). Primer olay sıklığının antikoagülan kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde varfarin kullanan 77 hastanın %7.7' si (n: 35) ve yeni nesil oral antikoagülan (YOAK) alan 14 hastadan %2' si (n: 9) primer olay yaşadığı görülmüş olup antikoagülan kullanan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla primer olay görülmüştür (p: <0.001) (Tablo 23).

Tablo 23: Çıkış tedavisi ile primer sonlanım arasındaki ilişki

Çıkış Tedavisi	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
Sadece ASA, n (%)	7 (1.5)	15 (1.4)	<0.001
Klopidogrel, n (%)	310 (68)	540 (49.4)	
Tikagrelor, n (%)	130 (28.5)	498 (45.5)	
Prasugrel, n (%)	9 (2)	41 (3.7)	
Antikoagülan yok, n (%)	412 (90.4)	1047 (95.7)	<0.001
Varfarin, n (%)	35 (7.7)	42 (3.8)	
YOAK, n (%)	9 (2)	5 (0.5)	

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Primer sonlanım görülen hastaların takiplerinde izlenen olay sıklıkları Tablo 24' de verilmiştir. Primer olay görülen hasta grubunda, hastaneden taburcu olduktan sonra %7.5 (n: 34) oranında yeni AF tanısı alan hasta olup, olaysız takibi tamamlayan hastalarda ise %3.4 (n: 37) hasta tanı almıştır. Taburculuk sonrası takiplerde yeni AF tanısı alan hasta sıklığı primer olay görülen grupta istatistiksel olarak daha fazladır (p: <0.001). Takiplerde primer sonlanım görülen hastalardan 8 (%1.8) hasta takiplerinde akut böbrek yetersizliği ile hastane yatışı olup, 6 (%1.3) hasta ise hemodiyaliz tedavisi almıştır. Takip süresince 18 hastada masif kanama izlenmiş olup, bu hastalardan %50' sinde (n: 9) primer olay izlenmiştir. Minör kanama görülen 50 hastadan %3.7' si (n: 17) primer olay yaşamıştır. Primer sonlanım görülen hastalarda olaysız çalışmayı tamamlayan hastalara göre minör ve majör kanama daha sık izlenmiş olup majör kanama görülmesi primer sonlanım açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlıdır (p: 0.054). Toplamda 41 hastada ekokardiyografik inceleme sırasında sol ventrikül içinde trombus saptanmış olup bu hastalarda %3.9' u (n: 18) primer olay yaşamıştır (p: 0.039). Akut ME sonrası hastaneden taburcu olup takip edilen hastaların 30' una primer veya sekonder koruma amaçlı intrakardiyak defibrilatör (ICD) implante edilmiş olup bu hastalarda %4.6' sı (n: 21) takiplerde primer olay yaşamış olup istatistiksel olarak primer sonlanım olmayan gruba göre olay görülen grupta daha fazla ICD implantasyonu yapılmıştır (p: <0.001).

Tablo 24: Taburculuk sonrası görülen kardiyovasküler olay ile primer sonlanım arasındaki ilişki

	Primer sonlanım (+) (n, %)	Primer sonlanım (-) (n, %)	P değeri
AF, n (%)	34 (7.5)	37 (3.4)	<0.001
Perikardiyal Effüzyon, n (%)	4 (0.9)	2 (0.2)	0.045
ABY ile yatış, n (%)	8 (1.8)	9 (0.8)	0.109
Takip Diyaliz, n (%)	6 (1.3)	11 (1)	0.593
Masif kanama, n (%)	9 (2)	9 (0.8)	0.054
Minör kanama, n (%)	17 (3.7)	33 (3)	0.470
SV içi trombus, n (%)	18 (3.9)	23 (2.1)	0.039
ICD implantasyonu, n (%)	21 (4.6)	9 (0.8)	<0.001

Sayı, sıklık (yüzde); P değeri <0.05 anlamlılık sınırı

Primer olay geçiren hastalarda, zamansal parametrelerle beraber değerlendirilip olay geçirenlerdeki ön gördürücü değişkenleri belirlemek için yapılan tek değişkenli testler ile anlamlık elde edilen bazı parametrelerden cox regresyon analizi yapılmıştır. Erkek, yaş, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, geçirilmiş SVO, geçirilmiş ME, başvuru öncesinde tanı almış AF, semptomlar başladıktan ilk tıbbi temasa kadar geçen süre, başvurudan sorumlu lezyonu kılavuz tel ile geçinceye kadarki geçen süre, ortalama GFH, geliş hemoglobin düzeyi, albumin, trombus aspirasyonu, GpIIb/IIIa inhibitörü, kullanılan kontrast madde miktarı, kullanılan stent tipi, SVEF, anjiyografi sonrası nefropati gelişimi, yeni gelişen AF, hastaneden çıkışta klopidogrel veya tikagrelor/prasugrel kullanımı parametreleri kullanarak yapmış olduğumuz modellemede DM, hipertansiyon, geçirilmiş SVO, geçirilmiş ME, GFH düzeyi, albümin düzeyi, SVEF STYME ile başvuran primer PKG yapılan hastalarda taburculuk sonrası takiplerde primer olay gelişiminin öngördürücüsü olarak saptanmıştır (Tablo 25).

Tablo 25: Primer olay geçirenlerdeki ön gördürücü değişkenleri belirlemek için yapılan cox regresyon analizi

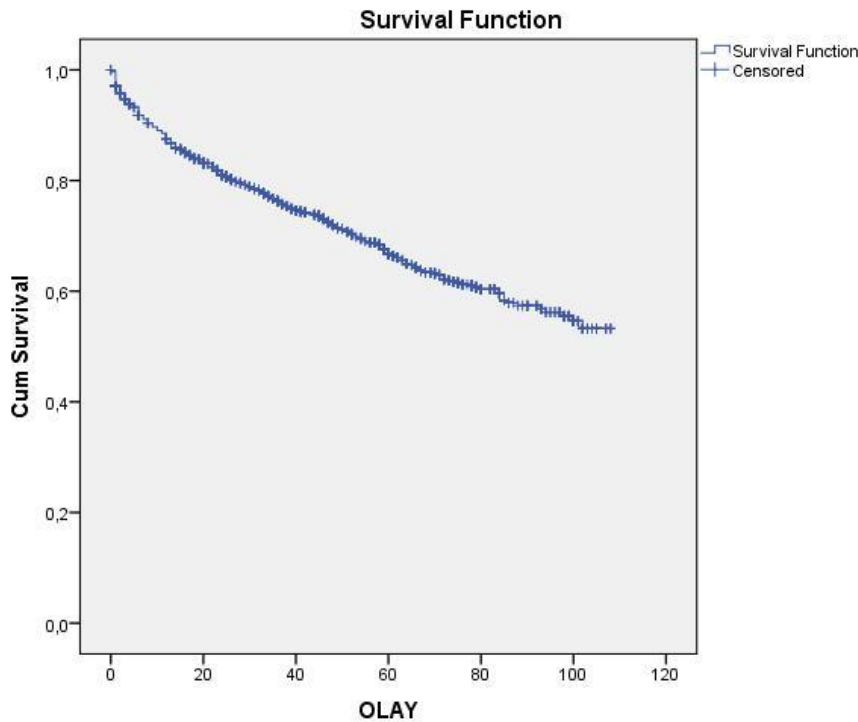
Primer Olay	P değeri	Exp B (HR)	%95 Güven Aralığı Alt ve Üst Değer
Erkek	0.146	1.270	0.920 – 1.753
Yaş	0.913	1.001	0.989 – 1012
DM	0.013	1.368	1.067 – 1.754
HT	0.031	1.325	1.026 – 1.712
HL	0.522	1.088	0.841 – 1.408
Geç. SVO	0.005	2.134	1.252 – 3.636
Geç. ME	0.038	1.368	1.017 – 1.838
Bazal AF	0.792	0.916	0.476 – 1.760
Ağrı süresi	0.914	0.998	0.954 – 1.043
Kapı- tel süresi	0.731	1.001	0.995 – 1.007
GFH	<0.001	0.991	0.931 – 0.997
Geliş Hemoglobin	0.911	1.004	0.931 – 1.083
Albumin	<0.001	0.582	0.424 – 0.800
Aspirasyon	0.810	0.966	0.726 – 1.285
GpIIb/IIIa inh.	0.172	0.831	0.637 – 1.084
Kontrast madde kullanımı	0.452	0.999	0.998 – 1.001
ÇMS/İKS	0.536	0.926	0.725 – 1.182
SVEF	<0.001	0.955	0.943 – 0.968
Nefropati gelişimi	0.003	1.531	1.156 – 2.027
Klopidogrel - Tikagrelor/Prasugrel	0.053	0.753	0.564 – 1.004
Yeni gelişen AF	0.381	1.230	0.774 – 1.955

R^2 : 0.605 p : <0.001; P değeri <0.05 anlamlılık sınırı HR: Hazard ratio

Klopidogrelle karşılık tikagrelor veya prasugrel kullanımını primer olay gelişim riskini 0.7 kat azalttığı saptanmış olup %95 güven aralığı [0.56 – 1.00] ile sınırda istatistiksel olarak anlamlılığa sahiptir. STYME tanısı alan hastalarda hastane sonrası dönemde primer olay gelişimini DM 1.4 kat, hipertansiyon 1.3 kat, geçirilmiş SVO öyküsü 2.1 kat ve geçirilmiş ME öyküsü 1.3 kat arttırmaktadır. Düşük GFH düzeyi 0.991 HR (%95 güven aralığı: 0.93 – 0.99) ile primer olay öngördürücüsüdür. Hastane içi işlem sonrası nefropati gelişimi 0.95 HR (%95 güven aralığı: 0.93 – 1.00) ile primer olay öngördürücüsüdür. SVEF, 0.95 HR (%95 güven aralığı: 0.94 – 0.96) ile taburculuk sonrası primer olayı öngörmeye etkilidir.

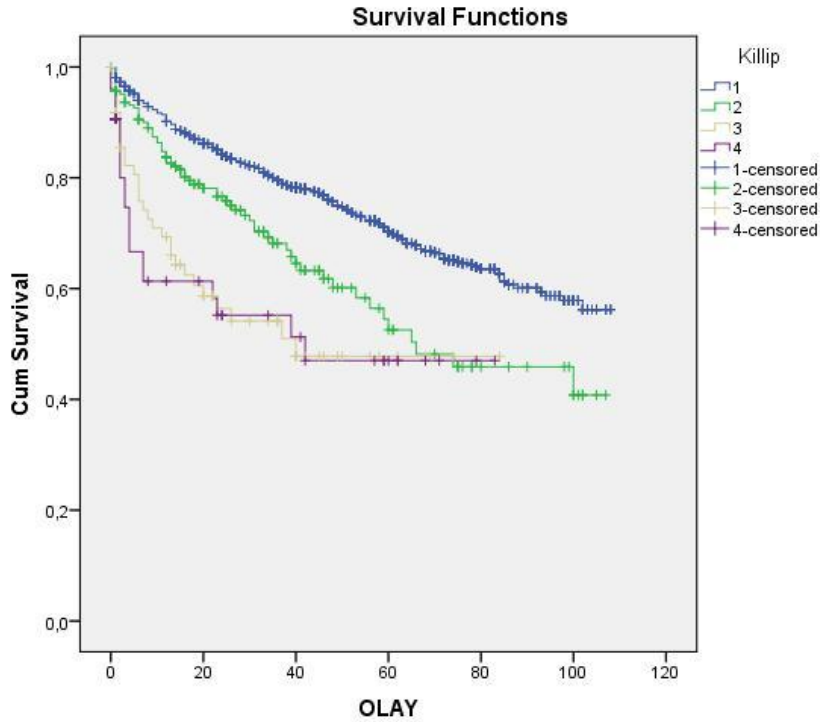
Tüm primer olayları içeren Kaplan – Meier eğrisinde medyan olay süresi 25 [6 - 41] olup figür 2' de gösterilmiştir

Figür 2: Tüm primer olayları gösteren Kaplan – Meier eğrisi



Killip sınıflandırmasına göre çizilen Kaplan – Meier eğrisinde log rank analizine göre p değeri 0.001 altında olup Killip sınıfı arttıkça olay geçirme sıklığı artarken olay geçirme süresi azalmaktadır (figür 3).

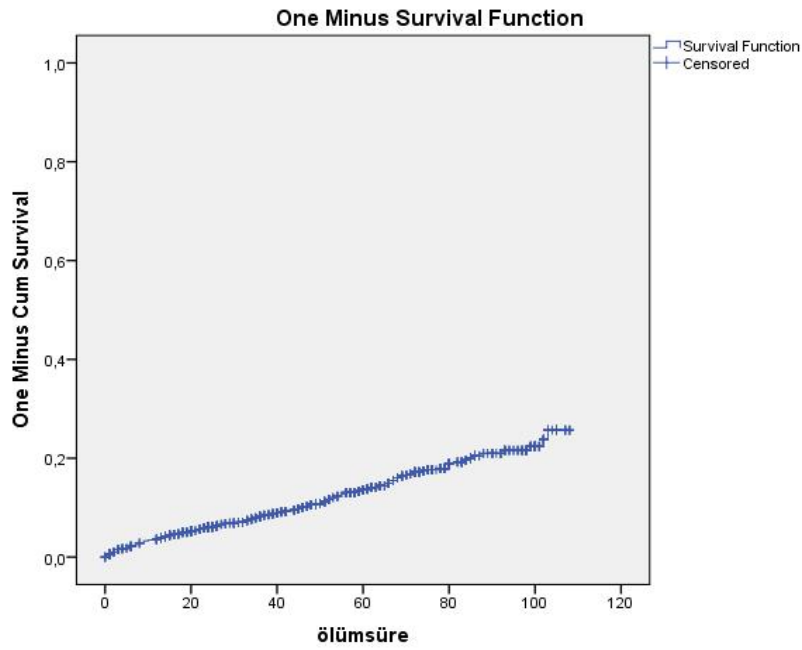
Figür 3: Tüm primer olayların Killip sınıfına göre Kaplan – Meier eğrisi ile gösterimi



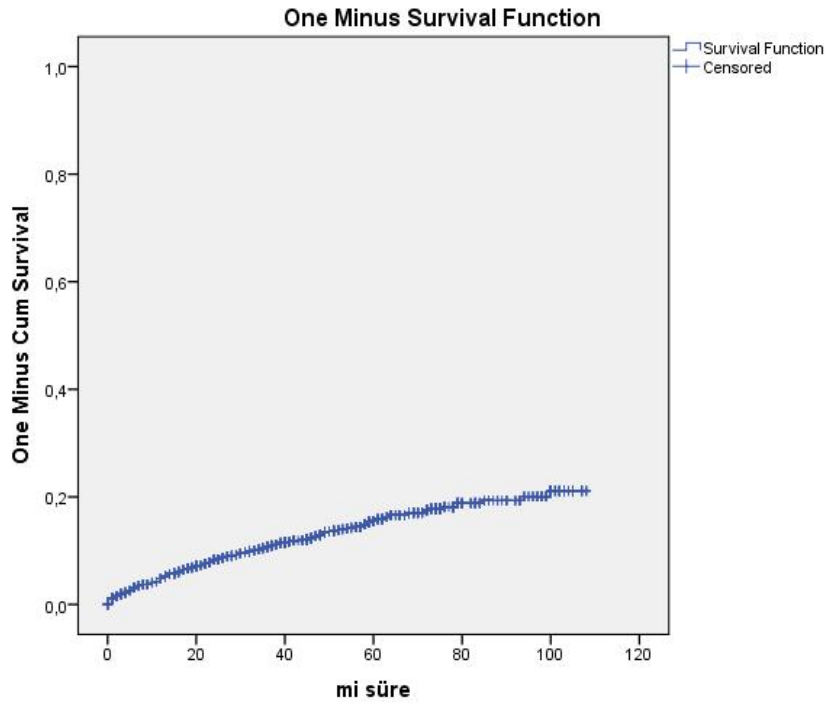
Çalışma genelinde STYME sebebi ile primer PKG yapılan 1550 hasta incelendi. Hastaneden taburcu olan 1477 hastanın (tüm hastaların %95.2' si) medyan takip süresi 49.50 [25 - 73] aydır. Takip süresince 193 hastada tüm nedenlere bağlı ölüm izlendi. Kaplan – Meier eğrisi ile yapılan tüm nedenlere bağlı ölümlerin analizinde medyan ölüm süresi 25 [7.5 - 51] aydır. Taburculuk sonrası tüm nedenlere bağlı ölümü gösteren Kaplan – Meier eğrisi figür 4' de gösterilmiştir. Hastaların %12.38' i (n: 192) takiplerinde tekrar ME geçirmiş olup medyan tekrar ME geçirme süresi Kaplan -Meier analizine göre 17 [5 - 38] aydır. Tekrar ME geçirerek primer sonlanıma ulaşan hastalar figür 5' teki Kaplan – Meier eğrisi ile gösterilmiştir. Hastaların %2.32' si (n: 36) takiplerinde SVO olay geçirmiş olup medyan SVO geçirme süresi 14.50 [2 – 54.25] aydır. SVO geçiren hastaları gösteren Kaplan – Meier eğrisi figür 6' da gösterilmiştir. Hastaların %7.09' u (n: 96) takiplerinde en az bir kere dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile hospitalize edilmiş olup Kaplan – Meier analizine göre medyan takip süresi 6 [3 – 17.50] aydır (figür 7). Farklı primer çıkış noktalarını Kaplan – Meier eğrisi üzerine karşılaştırmalı olarak figür 8' de gösterilmektedir. STYME sebebi ile primer PKG yapılan hastalardan %3.16' sında (n: 49) stent trombozu, %7.29' unda (n: 113) restenoz gelişmiş olup medyan stent trombozu süresi 2 [1 –

17.25] ay, medyan restenoz süresi ise 8 [5 - 23] ay olarak saptanmıştır. Hastaların %16.45' i (n: 255) tekrar revaskülarizasyon geçirmiş olup medyan tekrar revaskülarizasyon geçirme süresi 12 [4 - 31] aydır. Primer PKG sonrası 4 hastada ileri mitral yetersizliği görüldü. Semptomatik olması neticesinde bir hastada mitral valv replasmanı cerrahisi gerçekleştirildi, bir hastada ise mitraklip operasyonu gerçekleştirildi. STYME sonrası bir hastada ekokardiyografi sırasında ileri aort darlığı izlendi. 3 ay sonra semptomatik olması nedeni ile transkateter aort kapak replasmanı yapıldı.

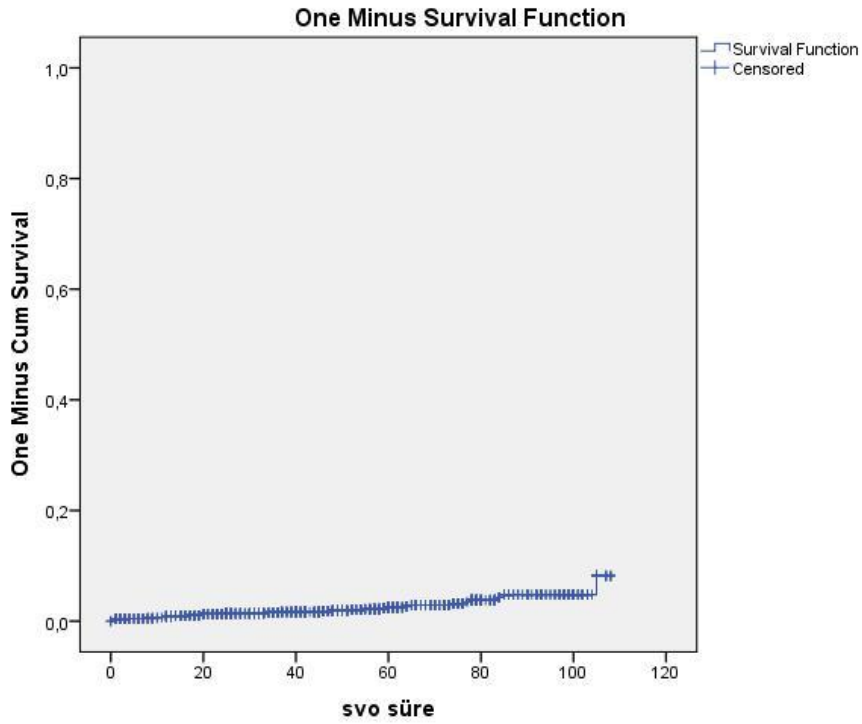
Figür 4: Tüm nedenlere bağlı ölümlü gösteren Kaplan – Meier eğrisi



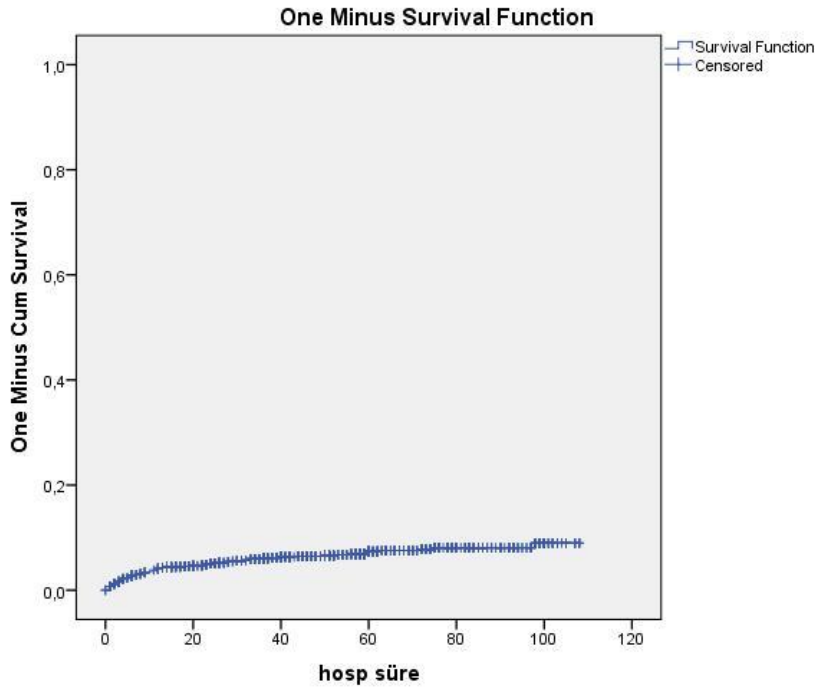
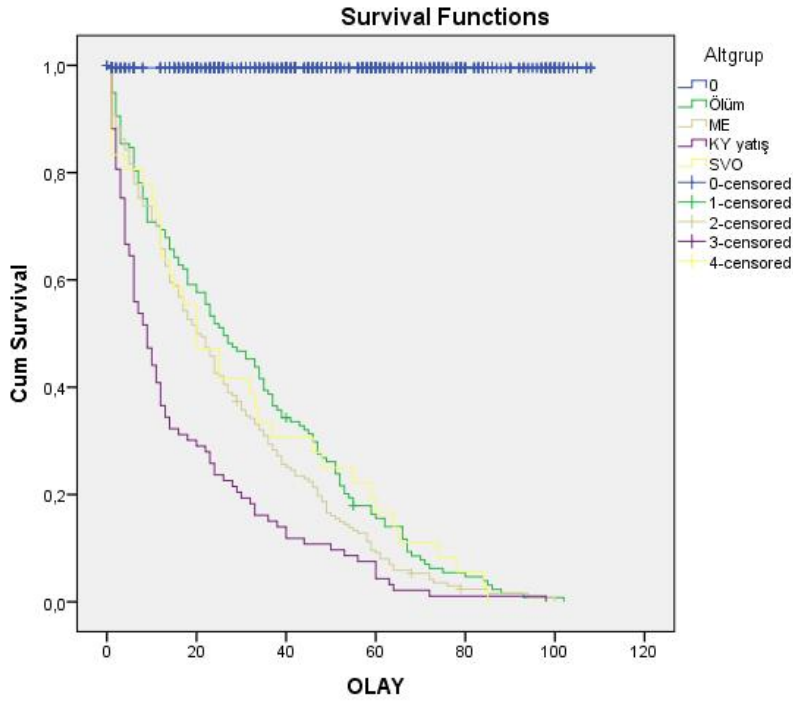
Figür 5: ME geçiren hastaları gösteren Kaplan – Meier eğrisi



Figür 6: SVO' ları gösteren Kaplan – Meier eğrisi



Figür 7: Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları gösteren Kaplan – Meier eğrisi



Figür 8: Tüm nedenlere bağlı ölüm, ME, SVO ve kalp yetersizliğine bağlı yatışı gösteren Kaplan – Meier eğrisi

5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklara bağılı ölümlerde son dekatta ciddi oranda azalma görülmesine rağmen, AME, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık rastlanan mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir (221). STYME insidansı gelişmekte olan ülkelerde düşme eğilimindedir. Avrupa' da yürütülen geniş kapsamlı bir çalışmalarda ortalama insidans yıllık 100.000' de 43 ila 144 arasında değişmektedir (222). STYME genellikle, damar cidarında mevcut olan aterosklerotik plak rüptürünün üzerine eklenen sekonder tromboz nedeni ile damarın tamamen tıkanması sonucu gelişir. Miyokart hasarının büyüklüğü, sorumlu damarın beslediği miyokart bölgesinin büyüklüğü, oklüzyon süresi ve mevcut kollateral ağına bağılı olarak değişkenlik gösterir (223). Hedef damarın sürat ile revaskülarizasyonu STYME tedavisinin temelini oluşturur. Tüm dünyada primer PKG yaygın olarak uygulanmaya başlanması ile birlikte, hastalığın seyrinde büyük ölçüde iyileşme izlenmiştir. Fakat, optimal antitrombotik/antikoagülan, kullanılan girişimsel strateji ve hedef damar dışındaki kritik darlıkların revaskülarizasyon zamanlamaları ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. 1980' lerden 2000' li yılların başına kadar, reperfüzyon fibrinolitik ajanlar ile farmakolojik yoldan elde edilmeye çalışıldı fakat öngörülemeyen olumsuz sonuçlar ve düşük etkinlik düzeyi sebebi ile Türkiye' nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede primer PKG ile sağlanan mekanik reperfüzyon tercih edilen öncelikli reperfüzyon stratejisi olarak benimsendi (112). AME tedavisi son 20 yılda belirgin olarak değişmiş olup erken dönem mortalite giderek azalmıştır. Avrupa' da yayınlanan büyük çaplı çalışmalar değerlendirildiğinde 1995' den 2015' e kadar STYME tanısı alan hastaların yaş ortalamasında azalma, DM, HT, obezite sıklığında ise artış görülmüştür. 1995 yılından 2010' a STYME hastalarında mortalite azalmış, olup 2010' dan 2015' e doğru azalma izlenmemiştir. 2007, 2008 yıllarından itibaren hastane içi ve 1 yıllık dönemde mortalitede azalma görülmemiştir (224, 225). STYME tedavisinde, primer PKG ile fibrinolitik tedavinin karşılaştırıldığı ve uzun dönem takipleri de içeren, birçok kontrollü randomize çalışma ve onların incelendiği meta-analiz literatürde mevcuttur. Fibrinolitik tedavi alan hasta gruplarında, serebral hemoraji sebebi ile serebrovasküler olay sıklığı daha fazla izlenmiştir. İleri yaş, düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet, geçirilmiş serebrovasküler olay, sistolik ve diyastolik hipertansiyon intrakraniyal kanama için belirlenmiş risk faktörleridir (226). Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, yüksek hasta hacimli, deneyimli merkezlerde yapılan primer PKG mortalite, inme ve tekrarlayan ME sonlanımlarına göre fibrinolitik tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (227).

Primer PKG, semptomları başladıktan 12 saat içerisinde hastaneye başvuran, EKG' de devam eden iskemi yönünde bulgusu olan ve anjina, kalp yetersizliği, aritmi gibi klinik iskemi bulgusu olan hastalarda uygulanması yönünde ortak bir uzlaşa bulunmaktadır. Hedef damarın geç revaskülarizasyonunun faydalı olup olmadığını inceleyen çalışmaların meta-analizinde geç revaskülarizasyonun faydası gösterilememiş olup, semptomların başlangıcından itibaren 48 saatten fazla zaman geçen asemptomatik hastalarda hedef damara rutin PKG endikasyonu olmayıp, vakalara kronik total oklüzyon olarak yaklaşılması önerilmektedir (228). Çalışmamız verilerinden yola çıkarak merkezimize anjina semptomları ile başvuran hastalarda ortalama semptom başladıktan sonraki acil servis başvurusu için geçen süre 2.85 saat olup, primer PKG yapılan en uzun semptom süresi ise 30 saat olarak saptanmıştır. Hastanın semptomu başladıktan sonra acil servise başvurusunda yaşanacak gecikme aritmi riskini artırmakta ve miyosit ölümü sebebi ile SVEF' sini düşürmektedir. Çalışmamızın verilerine göre semptom süresindeki uzama hastanın hastane içi mortalitesini istatistiksel olarak arttırmakta olup, taburculuk sonrası MAKO' ları arttırsa da istatistiksel olarak anlamlılığı ulaşamamıştır.

Hastanın hastane başvurusundan itibaren 120 dakika içerisinde primer PKG yapılamayacak hallerde ise fibrinolitik tedavi özellikle yüksek riskli ve semptomlar başladıktan ilk 6 saat içerisinde hastaneye başvuran her 1000 hastanın 30' unda erken dönem mortaliteyi önlediği gösterilmiştir (229). 6 randomize kontrollü çalışmadan oluşan toplamda 6434 STYME tanısı alan hastanın incelendiği bir meta-analizde, hastane öncesi dönemde hastalara tanı konularak yapılan fibrinolitik tedavi ile hastane içi fibrinolitik tedaviye göre %17 oranında mortalitede azalma kaydedilmiştir (118). The recent STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction (STREAM) çalışmasında, semptomlar başladıktan 3 saat içerisinde hastane öncesi dönemde fibrinolitik yapılan hastalar ile ilk tıbbi temas sonrası 1 saat içerisinde primer PKG uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar kaydedilmiştir. Çalışmadaki ortalama fibrinolitik başlama süresi 9 dakika olup, eğer reperfüzyon stratejisi olarak fibrinolitik tercih edilecek ise ilk 10 dakika içerisinde başlanması önerilmektedir. Yine aynı çalışmada, primer PKG için ortalama gecikme süresi 78 dakika olup, klinik sonuçlar üzerine etki gösterilmemiştir (117). Çalışmamız, 24 saat primer PKG hizmeti verilen hastanede gerçekleştiği ve kapı balon süreleri çoğunlukla kılavuz önerileri içerisinde olduğu için STYME hastalarında fibrinolitik tedavisi verilmemiştir.

Pinto ve ark. yapmış olduğu tarama çalışmasında, hastanın ilk hastane başvurusundan PKG sırasında balon işlemi yapılan zamana kadar geçen süre esas alınarak yapılan

değerlendirmede, hastaların %68' inde 90 dakikalık gecikme süresi aşılmış ve multivaryant analizlere göre 120 dakikalık gecikme aşılmadığı sürece primer PKG' nin fibrinolitik ile yapılan farmakoinvaziv tedaviye göre mortalite avantajı sağladığı bildirilmiştir (230). Güncel kılavuzlarda, kapı balon zamanı yerini enfarkt ilişkili damarı kılavuz tel aracılığı ile geçilen süreye bırakmış olup, bu sürecin 120 dakikadan daha kısa sürede tamamlanması önerilmektedir. Çalışmamızda, hastanın acil başvurusundan itibaren koroner anjiyografi yapılarak sorumlu damar tespiti ve ardından kılavuz tel aracılığı ile lezyonun geçildiği süre esas alınmış olup bu süre ortalama 43 dakika olarak tespit edilmiştir. Kapı tel zamanındaki uzama, yapılan çalışmalarda hastane içi ve taburculuk sonrası primer olay sıklığını arttırdığı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda kapı tel zamanı en uzun 150 dakika ile sınırlı kalmış çoğu hastada kılavuz önerilerinin çok altındaki bir süre zarfında lezyon kılavuz tel yardımı ile geçildiği için istatistiksel olarak anlamlılık sağlanamasa da kapı tel zamanındaki uzama hastane içi mortaliteyi ve taburculuk sonrası MAKO gelişim riskini arttırmakta olduğu izlenmiştir.

Fibrinolitik sonrası PKG döneminde, killip sınıfı, yaş, kalp tepe atımı, anterior ME ve SVEF mortalite ön gördürücü değişkenler olarak prognoz üzerindeki etkileri birçok araştırmada gösterilmiştir (231). Primer PKG' nin yaygınlaşması ile de çok damar hastalığı ve küçük damar çapı STYME hastalarında mortalite ön gördürücüsü olarak çalışmalarda sunulmuştur (133). Taniwaki ve ark. (232) ise 'Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction' (EXAMINATION) ve COMFORTABLE AMI çalışmalarının hasta verilerini kullanarak AME sonrası olay öngördürücülerini tespit etmeyi amacı ile 1665 STYME hastasını incelemiştir. İleri yaş, kadın cinsiyet, yüksek kalp hızı, hipertansiyon, DM, düşük SVEF, geçirilmiş ME, yüksek Killip sınıfı ve primer PKG sonrası TIMI III akım altında akım saptanması ölüm ve tekrar ME geçirmek için riski arttıran önemli değişkenler olarak bildirilmiştir. Killip sınıfı III ve IV olması, ölüm ve tekrarlayan ME' in en güçlü öngördürücüsüdür. Çalışma verilerine bakıldığında, tek değişkenli basit istatistiksel analizde sigara içiciliği ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve tekrarlayan ME ters yönde anlamlılık görülse de yapılan çok değişkenli regresyon analizinde korelasyon saptanmamıştır. Liosis ve ark. (233) yapmış olduğu hastane içi mortalite çalışmasında böbrek yetersizliğine ve DM' ye sahip hastalar hastane içi ölümler için en riskli grup olup, STYME hasta grubunda DM' nin böbrek yetersizliğinden daha fazla mortaliteye yol açtığı belirtilmiştir. Zorbozan ve ark. (234), STYME hastalarında mortaliteyi öngören faktörleri belirlemek için yapmış olduğu prospektif çalışmada 167 hasta dahil edilmiştir. Özellikle 71.5 yaş üstünde ve geliş sistolik kan basıncı 95 mmHg

altında olan hastalarda mortalitede artış görülmüştür. Kadın cinsiyette daha fazla ölüm görülmüş olup, çalışmadaki hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Kadınlarda görülen hastane içi mortalite oranları diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Şok tablosunda başvuran hastalarda anlamlı mortalite artışı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, cinsiyetin hastane içi mortalite üzerine etkisi görülmemiş olup kadın cinsiyette daha fazla primer olay görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Primer sonlanım görülen hastaların yaş ortalaması çalışmamızda anlamlı olarak daha yüksek izlendi fakat primer sonlanımı öngörmeye yaş yeteri kadar kuvvetli bir değişken olarak saptanamadı. Hastane içi mortaliteyi öngörmeye ise yaş en önemli değişken olarak izlendi. Çalışmamızda, sigara kullanımı ve aile öyküsü hastane içi ölüm ve primer olay arasında ters yönlü istatistiksel anlamlılık bulunmasına rağmen Taniwaki ve ark. yapmış olduğu çalışmadaki gibi regresyon analizlerinde öngördürücü olduğu lehinde bir anlamlılık bulunmadı (232). Geçirilmiş SVO, geçirilmiş ME ve geçirilmiş KABG operasyonu basit tek değişkenli istatistiksel analiz metotları ile hastane içi mortalite ve primer olay geçirme riskini arttırmaya yol açtığı görülmüş olup, yapılan regresyon testlerinde primer olay için birer öngördürücü olarak belirtildi. DM ve HT hastane içi mortalite yaşanan gruplarda daha sık görülsede istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamıştır. DM ve HT'nin primer olay öngördücülükleri diğer kronik hastalıklara göre daha yüksektir. Demografik verilerimiz ve mortalite öngördürücü değişkenlerimiz COMFORTABLE AMI ve EXAMINATION gibi büyük çalışmaların demografik verileri ile örtüşmektedir (232).

STYME hastarında VF ve ardından gelişen kardiyak arrest en sık ölüm sebebidir. Semptom başlangıcından ilk saatin ardından %30' lara kadar çıkabilen kardiyak arrest riski mevcuttur (235). Kardiyak arrest sonrası etkin resüsitasyon ile hayatta kalan hastalara, hastaneye ulaştıktan sonra primer PKG yapılması önerilmektedir. Primer PKG önesinde kardiyak arrest geçiren hastaların hastane içi ve taburculuk sonrası takiplerinin incelendiği birçok merkezli çalışmada hastane öncesi dönemde CPR yapılıp hastaneye ulaştıktan sonra primer PKG' ye alınan hastaların hastaneye gelişlerinde sıklıkla Killip skoru III ve IV gözlenmiş olup ilk bir yıllık takiplerde mortalitede artış görülmüştür. Hastane içi kardiyak arrest olan ve olmayan grup arasında hastane içi mortalitede ve daha uzun süre takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (236). Samanta ve ark. (237) yapmış olduğu hastane dışı kardiyak arrest gelişen hastaların uzun dönem takiplerinin incelendiği çalışmada hastane içi ve taburculuk sonrası ilk 30 günlük mortalite riskinde artış görülmüştür. STYME hastalarında hastane içi mortalitenin incelendiği bir çalışmada, işlem öncesinde CPR gören hastalarda

hastane içi mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine Killip skorunun 1' in üzerinde saptanması da hastane içi mortaliteyi öngördüğü ifade edilmektedir (238). Hastane dışında gelişen VF sonrası STYME tanısı ile primer PKG yapılan hastaların incelendiği başka bir çalışmada hastane içi mortalite ve ilk bir yıldaki mortalite riskinin arttığı, birinci yıldan sonra VF gelişmeyen hastalar ile benzer mortalite seviyeleri görüldüğü bildirilmiştir (239). Bizim çalışmamızda CPR ve şok tablosunda başvuran hastalarda hastane içi mortalite anlamlı olarak artmış olup, CPR yapılan hastalarda primer sonlanım noktasında artış izlenmesine rağmen şok ile takiplerdeki primer sonlanım arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Killip I veya II olan hastalara göre Killip III ve IV olan hastalarda hastane içi mortalitede anlamlı artış olmasına rağmen aynı anlamlılık takiplerdeki primer sonlanımlar için görülmemiştir. Yüksek killip skoru güçlü bir hastane içi mortalite öngördürücüsü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen veriler yukarıda özetlenen çalışmalar ile korelasyon göstermektedir.

AME hastalarında böbrek yetersizliği, diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortaliteyi başlı başına arttıran bir risk faktörüdür. Celik ve ark. yapmış olduğu çalışmada düşük GFH düzeyi primer PKG sonrası zayıf miyokardiyal perfüzyon ile ilişkili bulunmuştur. GFH 60 ml/dk/1.73 m² altında olan hastalarda primer PKG sonrası miyokardiyal perfüzyon derecesi diğer gruba göre daha düşük saptanmıştır (240).STYME ile başvurup serum kreatinin seviyeleri 1.3 mg/dl ve üstünde saptanan, primer PKG yapıp İKS implante edilen hastaların bir aylık takiplerinde renal fonksiyonları normal olan hastalara oranla hastane içi ölüm ve 1 aylık takiplerde daha fazla MAKO saptanmıştır. Aynı çalışmada bir aylık takiplerde stent trombozu benzer olarak izlenmiştir (240). GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) çalışmasına dahil edilen 12532 hastadan oluşan geniş kapsamlı bir analizde hem primer PKG yapılan hem de fibrinolitik yapılan STYME hastalarında renal fonksiyonlardaki bozukluk mortalite oranlarını artırmakta ve reperfüzyon başarısını düşürmektedir. GFH değeri 30 ile 60 ml/dk/1.73 m² arasında olan orta derece böbrek yetersizliği hastalarında primer PKG fibrinolitik tedaviye 6 aylık takiplerde üstün izlenmiştir (241). Bir diğer çalışmada AME geçiren hastalar 65 yaş altı, 65 – 84 yaş ve 85 yaş üstü olarak üç farklı gruba ayrılmış ve GFH' in farklı yaş gruplarındaki hastane içi mortalite oranları incelenmiştir. GFH' i 40 altında olan hastalarda en fazla genç yaş grubunda mortalite artışı görülmüş olup (OR: 7.58), düşük GFH düzeyi en az ileri yaş grubunda risk artışına yol açmıştır (OR: 4.89) (242). Sonuç olarak, şiddetli böbrek yetersizliği, primer PKG sonrası tüm hastaların mortalitesinde artışa yol açarken gençlerde daha fazla hastane içi mortalite riski ile ilişkilidir. Çalışmamızda GFH' in 60

ml/dk/1.73 m² altında olması hastane içi mortaliteyi istatistiksel olarak arttırdığı fakat GFH' in 30 altında olmasının hastane içi mortalite üzerine etkisi görülmedi. Hastane içi mortalite izlenen hastalarda ortalama GFH değeri diğer çalışmalar ile uyumlu olarak anlamlı olarak daha düşük görüldü. Hastaların takiplerinde ise GFH değeri hem 60 ml/dk/1.73 m² altında olanlarda hem de 30 ml/dk/1.73 m² altında olanlarda primer olay sıklığı istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır. Ortalama GFH değeri primer sonlanım görülen hasta grubunda daha düşük saptanmıştır. Sonuç olarak düşük GFH düzeyi, nefropati riskini arttırmanın yanında daha fazla hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası MAKO ile ilişkilidir. AME hastalarında risk sınıflandırması için hali hazırda kullanılan kreatinin değerini içeren algoritmalar yerine GFH düzeyinin kullanılması risk öngörüsünü arttıracığı tahmin edilmektedir. Böbrek yetersizliği hastaları sadece hastane içinde nefropati gelişimi açısı yerine hem hastane içi hem de takiplerde kardiyovasküler olay gelişimi açısından da dikkat ile takip edilmelidir.

İleri yaş, düşük GFH, anjiyografi sırasında fazla kontrast madde kullanımının kontrast ilişkili nefropati yeni adı ile kontrast ilişkili akut böbrek hasarına neden olduğu bilinmektedir. STYME hastalarında kontrast ilişkili akut böbrek hasarı ön gördürücüsü olarak ileri yaş, bazalde düşük GFH, kalp yetmezliği ve hemodinamik instabilite gelmektedir (243). Cicek ve ark. yapmış olduğu 645 STYME hastalık çalışmada kontrast ilişkisi nefropati gelişimi hastane içi mortalite riskini %78 duyarlılık, %82 özgünlük ile tahmin etmektedir (OR: 3.6). 6 aylık takiplerdeki mortalite gelişimini ise %71 duyarlılık ve %76 özgünlük ile tahmin etmektedir (OR: 3.3). Hem hastane içi mortalite artmakta hem de 6 aylık sağkalım oranı azalmaktadır. Çalışmadaki diğer mortalite öngördürücüleri DM ve çok damar hastalığıdır (244). Mager ve ark. yapmış olduğu 871 hastalık STYME çalışmasında 72 hastada kontrast ilişkili nefropati gelişmiştir. Kontrast ilişkili nefropati ve 1 aylık mortalitenin en güçlü öngördürücüsü kontrast maddenin GFH' a oranı olarak bildirilmiştir (OR: 3.3) (245). 194 STYME hastasının takiplerinde primer PKG sonrasında %11.9' unda (n: 23) kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişmiş olup bu hasta grubunda daha fazla ölüm ve kardiyovasküler sonlanım izlenmiştir. Çalışmada kontrast ilişkili böbrek hasarı gelişmesi ölüm ve primer sonlanım açısından anlamlı öngördürücü değişken olarak bildirilmiştir (HR: 5.36 ve 5.20) (246). HORIZONS – AMI çalışmasının alt grubu olarak yapılan çalışmada 2968 STYME hastasından %16.1' inde (n: 479) kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişmiştir. Çalışmada kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişiminin öngördürücü değişkenleri olarak kontrast volümü, beyaz kan hücre sayısı, suçlu lezyonun LAD' de yer alması, yaş, anemi, GFH' in 60 ml/dk/1.73 m² altında ve konjestif kalp

yetersizliği hikayesi olması bildirilmiştir. Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişen hasta grubunda major kanama, MAKO (ölüm, ME, hedef damar revaskülarizasyonu ve inme) 30 günlük ve 3 yıllık takiplerde anlamlı olarak yüksek oranda görülmüştür. Kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişimi, 3 yıllık takiplerde MAKO (HR, 1.56; 95% CI, 1.23-1.98; p = 0.0002), major kanama HR, 2.07; 95% CI, 1.57-2.73; p <0.0001) ve mortalite (HR, 1.80; 95% CI, 1.19-2.73; p = 0.005) için bağımsız öngördürücü değişken olarak bildirilmiştir (247). Bizim çalışmamızda, kontrast madde kullanımı, düşük bazal GFH düzeyi ve kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişimi ile hastane içi mortalite ve primer sonlanım istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastane içi mortalite gelişimi için kontrast ilişkili akut böbrek hasarı görülmesi (HR, 5.16; 95% CI, 2.50 – 10.61; p = <0.001) kuvvetli bir öngördürücüdür. Primer PKG sonrası kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişen hasta grubumuzda, takiplerde daha fazla primer olaya rastlanmış olup, daha önce yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile korele olacak şekilde çalışmamızda takiplerde primer olay gelişimi için kontrast ilişkili akut böbrek hasarı görülmesi anlamlı bir öngördürücü parametredir (HR, 1.53; 95% CI, 1.15 – 2.02; p = 0.003). Çalışmamızda kontrast madde miktarı ile primer sonlanımlar arasında basit tek değişkenli istatistiksel metotlar ile anlamlılık görüldü fakat cox regresyon analizinde anlamlılık izlenmedi. Primer PKG sırasında, mortalite riski yüksek revaskülarize edilen damar sayısı artabilmekte veya lezyonun zorluğundaki artışa bağlı olarak işlem süresi ve kullanılan kontrast madde miktarı artabilmektedir. Çalışmamızda kontrast madde miktarındaki artış, kontrast ilişkili akut böbrek hasarı riskini artırarak hastane içi mortalite ve takiplerdeki olay sıklığını arttırmaktadır. veya hastane içi mortalite ve primer olay görülen hastalarda daha uzun ve zorlu anjiyoplasti işlemleri sebebi ile daha fazla kontrast maddeye ihtiyaç duyulabilmektedir. İki farklı grubun özellikleri eşleştirilerek yapılan bir analiz bu kısıtlılığı ortadan kaldıracaktır.

Hastane içi mortalitenin incelendiği bir çalışmada STYME sebebi ile primer PKG yapılan hastalarda en yüksek hastane içi ölüm LMCA lezyonlarında görülmüş olup daha sonrasında ise Cx lezyonları gelmektedir (238). STYME ile başvuran hastalarda eğer sorumlu lezyon LMCA ise revaskülarizasyon başarılı olsa bile hızla bozulan sol ventrikül fonksiyonlarının sonucunda kalp debisinde azalma ve malign ventriküler aritmiler sebebi ile yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptirler. Baek ve ark. yapmış olduğu çalışmaya STYME ile başvuran 4697 hasta dahil edilmiş olup bu hastalardan 61' inde LMCA lezyonu saptanmıştır. Toplam 12 aylık süre değerlendirildiğinde LMCA lezyonlarının MAKO' ları diğer lezyonlara göre anlamlı olarak fazladır fakat 1. aydan itibaren takip verileri değerlendirildiğinde aradaki

istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu gözlenmiştir. LMCA lezyonlarında mortalite için en önemli öngördürücü değişkenler kardiyojenik şok ve geliş kalp tepe atımının 100 üzerinde olması olarak bildirilmiştir (248). Çalışmamız süresince 13 LMCA lezyonuna primer PKG uygulanmış olup tüm hastaların %0.8' i dir. Çalışmamızda hastane içi mortalite LMCA girişimlerinde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yapılan öngördürücülük testinde anlamlılık saptanmamış olup bunun sebebinin düşük hasta sayısından kaynaklandığını düşünmekteyiz. LMCA lezyonları takiplerde primer sonlanım açısından diğer lezyonlara karşın herhangi bir farklılık göstermemiş olup sonuçlarımız literatürdeki diğer verileri doğrulamaktadır.

Primer PKG sırasında esas hedef sorumlu damarda TIMI III akımı geri kazanmak olup ana strateji mümkün olan en kısa zamanda en az komplikasyon ve miyokardiyal hücre kaybı ile sorumlu damarı revaskülerize etmektir. Primer PKG sayılarında artma ve operatör deneyimindeki artış ile birlikte STYME sırasında ortalama %30 - 40 oranında gözükten sorumlu damar harici kritik darlıkların da revaskülarizasyonu gündeme gelmiştir (249). Gershlick ve ark. (250) yapmış olduğu randomize çalışmada primer PKG sırasında diğer damarları da revaskülerize etmek 12 aylık takiplerde primer olay sıklığını anlamlı derecede azaltmıştır. Çok damar hastaları, tek damarda lezyona sahip hastalara göre daha yüksek risk taşımaktadır bununla birlikte çok damar revaskülarizasyonu daha uzun işlem süresi daha fazla kontrast ve daha fazla anjiyografik komplikasyon anlamına gelmektedir. Wald ve ark. (251) yapmış olduğu 465 hastalık çalışmada primer PKG sırasında lezyon görülen diğer damarların revaskülarizasyonu 23 aylık ortalama takip süresinde daha düşük oranda primer sonlanım görülmüştür. Bizim çalışmamızda %3.8 (n: 58) hastaya çok damar revaskülarizasyonu yapılmış olup bu hasta grubunda hastane içi mortalitede anlamlı artış görülmüştür. Çok damar revaskülarizasyonu yapıp sağlıklı olarak hastaneden taburcu olan hastaların takiplerinde primer sonlanım açısından anlamlı farklılık yoktur. Hastane içi mortalitemizin diğer çalışmalara oranla yüksek çıkmasının sebepleri arasında diğer çalışmaların çoğunlukla kardiyojenik şok ile başvuran, kronik total oklüzyonu olan ve başarısız girişim olan hastaları dışlamaları olarak düşünmekteyiz. Kliniğimizde rutin çok damar revaskülarizasyonu yapılmamakta olup, kardiyojenik şok ile başvuran, primer PKG sırasında anginası devam eden veya diğer damarlarında da kritik lezyona sahip hastalarda daha çok tercih edilen bir stratejidir. Bu sebepten ötürü bu gruba dahil olan hastalarda diğer çalışmalara oranla hastane içi mortalitede artış izlenmekte olup primer sonlanımlar arasında farklılık görülmemesi diğer çalışmaları desteklemektedir.

Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) çalışmasına, 2082 hasta sadece balon anjioplasti, sadece stent implantasyonu, balon anjioplasti ve abciximab, stent implantasyonuna ilave olarak abciximab olmak üzere dört ayrı gruba randomize edilmiştir. Balon anjioplasti yapılan gruplar stent implante edilen gruplar ile karşılaştırıldığı zaman, 30 günlük dönemde hedef damar revaskülarizasyonu (%1.6 ve %5.6 ; $P < .001$) daha yüksek oranda bildirilmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölüm, tekrarlayan enfarktüs ve inme sebebi ile sonlanım 6 aylık takiplerde balon anjioplasti yapılan gruplarda daha yüksek oranda izlenmiştir (252). Stent implantasyonu ile balon anjioplastinin karşılaştıran, 9 çalışmadan 4120 AME tanısı alan hastanın incelendiği bir meta-analizde MAKO sıklığı 6 ila 12 aylık takiplerde %50 oranında azaldığı bildirilmiştir (253). Nordmann ve ark. (254) yayınladığı bir başka meta-analizde 30 günlük, 6 aylık ve 12 aylık takiplerde tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu ve tekrarlayan ME sıklığı, balon anjioplasti yapılan gruplarda stent implante edilen gruplara göre daha yüksek oranda izlenmiş fakat iki grup arasında mortalite olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda perkütan girişim yapılmadan medikal tedavi ile izlenen grupta vazospazm, takatusubo veya 2 mm' den küçük damarı olan hastalar yer aldığı için bu hastalarda hastane içi ve MAKO diğer gruplara göre daha az ilenmiştir. Çalışmamızda incelenen primer PKG' lerde stent implantasyonu lezyona ve kılavuz önerilerine göre gerçekleşmiş olup, sadece balon anjioplasti ve trombüs aspirasyonu yapılan hastaların çoğunluğunda daha önceden implante edilmiş stent trombozu ile karşılaşmıştır. Bu nedenler çalışmamızda stent implantasyonu, balon anjioplasti ve trombüs aspirasyonuna karşın üstün bulunmasına rağmen daha önceden stent implante edilmemiş lezyona uygulanması halinde daha fazla olay ile karşılaşılacağı öngörülebilir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, STYME tanısı ile primer PKG yapılan hastalarda stent implantasyonu öncelikle tekrarlayan revaskülarizasyon ve enfarktüs sıklığının azalması ile tek başına balon anjioplastiye üstünlük göstermektedir ve çalışmamızda daha önceki çalışmaların sunduğu sonuçlar doğrulanmıştır.

Stent teknolojisindeki devam eden gelişmeler ile birlikte ÇMS' lerin yerini ikinci nesil İKS' lere bırakması ile birlikte, PKG sonrası sonlanımlarda iyileşme ve MAKO sıklıklarında azalma sağlanmıştır. HORIZONS-AMI çalışmasının iki yıllık takip verilerine göre, STYME ile başvuran özellikle insülin ile tedavi edilen DM hastalarında, referans damar çapı 3.0 mm altı ve total lezyon uzunluğu 30 mm ve üzeri olduğu durumlarda İKS' ler ÇMS' lere oranla daha iyi sonlanım göstermektedir (255). Palmerini ve ark. (256) kobalt-krom alaşımlı everolimus

salınlı stentlerde (CoCr-EES) ÇMS ve ilk jenerasyon İKS ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda kardiyak ölüm, ME ve stent trombozu saptanmışlardır. Neredeyse, tüm İKS' ler ÇMS' lere oranla daha düşük oranda 1 yıllık hedef damar revaskülarizasyonu sonlanımına sahiptirler. Palmerini ve ark. özellikle CoCr-EES olmak üzere İKS' ler STYME hastalarında 30 günden başlayan işlem sonrası 2 yıla kadar devam eden MKO oranlarında azalma bildirmişlerdir. EXAMINATION çalışmasında AME tedavisinde everolimus salınlı stent (ESS) ile ÇMS karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 1504 hasta randomize edilmiş olup primer sonlanım tüm nedenlere bağlı ölüm, tekrarlayan enfarktüs ve herhangi bir nedenden tekrarlayan revaskülarizasyon kabul edilmiştir. EXAMINATION çalışması ÇMS ile ESS' nin karşılaştırılması ilk çalışma olup primer sonlanım olarak ESS grubunda tekrarlayan revaskülarizasyonun daha az sıklıkla görülmesi dışında fark izlenmemiştir (257). EXAMINATION çalışmasının 5 yıllık takiplerinde stent trombozu riski benzer saptanmış olup, ESS grubunda tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma izlenmiştir (258). ESS ile ÇMS grubu arasında stent trombozu açısından fark görülmemiş olup primer PKG sırasında ikinci jenerasyon İSS kullanımı ile stent trombozu endişesi azalmıştır. Mauri ve ark. (259) AME ile başvuran İSS ve ÇMS implante edilen 7217 hastayı 2 yıl boyunca izlediklerinde İSS kullanılan hastalarda tekrarlayan revaskülarizasyon oranlarında azalma bildirmiştir. Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) çalışmasının verileri incelendiğinde primer PKG sırasında İSS implante edilen grupta ÇMS implante edilen gruba göre 6 aylık mortalite verilerinde üstünlük görülmüştür (260). Biyoeriyebilen everolimus salınlı stentlerin primer PKG' de kullanımının incelendiği 191 hastalık bir çalışmanın 6 aylık takiplerinde, kardiyak ölüm, hedef damar kaynaklı miyokard infarktüsü, iskemi ilişkili hedef damar revaskülarizasyonu açısından biyoeriyebilen stentler ESS' den daha aşağı bulunmamıştır (261). Lee ve ark. (262) tarafından STYME ile başvurup primer PKG yapılan 707 hastanın dahil olduğu çalışmada biyolojik olarak eriyebilen everolimus salınlı stentler ile EES' nin 2 yıllık takipleri karşılaştırılmış ve MAKO açısından farklılık izlenmemiştir. Biyolojik olarak eriyebilen stentlerin yüksek basınçlı postdilasyon gereksinimi, fibrokalsifik lezyonlardaki açılım kısıtlılıkları, lezyonun implantasyon öncesi iyi hazırlanması gerekliliği gibi implantasyon tekniğindeki zorluklar ve hatalı implantasyonlar sonrası artan ME, tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı, stent trombozu gibi sonlanımler sebebi ile biyoeriyebilir stentlerin etkinliği yeterli olmadığı için kullanım alanları azalmıştır (263). Çalışmamıza dahil edilen STME hastalarında ÇMS veya İKS kullanımı arasında hastane içi mortaliteyi etkileyen farklılık izlenmemiştir. Takiplerimizde ölüm, ME, SVO ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış

primer olay olarak kabul edilmiş olup, primer olay geçirme sıklığı bir miktar ÇMS lehine kaymasına rağmen yapılan cox regresyon analizinde istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. Çalışmaya 2012 yılından itibaren toplanan verilerin dahil edilmesi sebebi ile çalışmanın ilk yılları ağırlıklı olarak ÇMS implante edilmiş olup bu hasta grubundaki takip süresi diğer gruba oranla daha fazladır. Uzun süren takip süresi sebebi ile daha fazla olay izlenmekte olup zaman değişkeni de kullanılarak yapılan cox regresyon analizinde bu farklılık ortadan kalkmıştır. Diğer çalışmalardan da elde edilen sonuçlar ile birlikte çalışmamız verileri beraber değerlendirildiğinde primer PKG esnasında ÇMS kullanımı, balon anjioplastiye oranla tekrarlayan enfarktüs ve revaskülarizasyon sıklığını azaltmak ile birlikte mortalite üzerine etkisi kanıtlanmamıştır. Çalışmamızda iki stent türü arasında incelenen MAKO açısından anlamlı farklılık bulunmamakta olup diğer çalışmaların verilerine göre İKS kullanımı ÇMS' ye göre daha düşük tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu sağlamak ile birlikte biyolojik olarak eriyebilir stentlerin primer PKG sırasında güvenilir ve etkin olarak kullanımını destekleyen yeterli randomize ve kontrollü çalışma mevcut değildir. Yeni nesil İKS' lere ise ilk kuşak İKS' lere göre daha düşük stent trombozu tekrarlayan ME izlenmiştir.

STYME hastalarında primer PKG' nin fibrinolitik tedavi ve anjioplastiye üstünlüğünün kanıtlanmasına rağmen akut tromboze lezyonlara stent implante edilmesinde çeşitli zorluklar vardır. Normal epikardiyal kan akımı sağlanmasına karşın koroner mikrovasküler obstrüksiyona bağlı yavaş akım veya akut oklüzyon özellikle trombüs yükü yüksek lezyonların stentlenmesinde önemli bir dezavantajdır. Primer PKG sırasında mikrovasküler obstrüksiyonu azaltmak ve kapiller dolaşımı korumak amacı ile stent implantasyonunun ertelenmesi düşünülmüştür. Bununla ilgili olarak yapılan DANAMI 3-DEFER çalışmasına 1215 hasta randomize edilmiş ve işlemden 48 saat sonra stent implante edilmiştir. Stent implantasyonunun geciktirilmesi primer sonuçları üzerine etkisi görülmemiş olup hedef damar revaskülarizasyonunda artış izlenmiştir (131). Qiao ve ark. (264) stent implantasyonu işleminin geciktirilmesinin, ölüm, ME, majör kanama, tekrarlayan revaskülarizasyon üzerine etkisi olmadığını fakat SVEF' de hemen stent implante edilen gruba göre anlamlı artış bildirmiştir. Çalışmalarda, STYME' de ertelenmiş stentleme ve hemen stentleme arasında MAKO riski açısından anlamlı farklılık olmamasına karşın daha düşük oranda akut oklüzyon, yavaş akım veya distal embolizasyon izlenmiştir. Mevcut verilere göre yüksek riskli STYME hastasında ertelenen stent implantasyonu işleminin uzun vadede SVEF' de hafif bir iyileşme ve daha düşük no-reflow fenomeni ile sınırlı olduğunu göstermektedir. Rutin olarak stentleme işleminde

erteleme önerilmese de, yoğun trombüs yükü olan yüksek riskli vakalarda uygulanabilir. Çalışmamızda yoğun trombüs yükü olan hastalara balon veya trombüs aspirasyonu ile vasküler akım sağlanmış olup gerekli hallerde GpIIb/IIIa inhibitörleri uygulanıp yeterli süre beklendikten sonra stent implantasyonu yapılmıştır.

STYME hastalarında oluşan yoğun trombüs yükünden kaynaklanan distal embolizasyonu önlemek ve mikrovasküler perfüzyonu arttırmak için manuel trombüs aspirasyonu uygulanan bir yöntemdir. Küçük ölçekli ve tek merkezli çalışmalarda, primer PKG sırasında rutin olarak trombüs aspirasyonu yapmanın faydalı olabileceği yönünde veriler olsa da, yakın geçmişte yapılan üstünlüğü göstermek için güç analizi yapılarak hasta kabul edilen kontrollü randomize çalışmalarda, rutin trombüs aspirasyonunun konvansiyonel PKG' ye klinik sonlanım olarak üstünlüğü görülmemiştir (265, 266). Jolly ve ark. (267) tarafından 10732 tane STYME hastasının randomize edildiği çalışmada, rutin olarak manuel trombektomi uygulanması, 180 gün içerisinde gelişen kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan ME, kardiyojenik şok ve NYHA sınıf IV kalp yetmezliği riskinde azaltmamış, fakat 30 gün içerisinde artan serebrovasküler olay riski ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda trombüs aspirasyonunun hastane içi mortalite üzerine herhangi bir etkisi bulunmayıp, primer olay gelişme riskini bir miktar arttırabileceği öngörülmüştür. Trombüs aspirasyonu, yoğun trombüslü ve stent trombozu görülen hastalarda uygulandığı için bu grubun kendi doğal seyrinde de primer olay sıklığında artış beklenmektedir.

Predilatasyonun primer PKG sırasında, damar distalini görmek ve damar yatağındaki akımı sağlamak amacı ile yapılır. Balon ile yapılan predilatasyon sırasında kılavuz telin damar yatağında olduğuna intima tabakası altında veya damar dışında olmadığına emin olunmalıdır. Balon ile yapılan predilatasyon sırasında STYME' nin ana sebebi olan trombüs ezilerek yer değiştirip distalde diğer trombositler ile agregasyon sağlayarak daha büyük bir trombüs oluşumuna sebebiyet verebilir veya damar cidarındaki parçalanmış plak distale mikroembolizasyona sebebiyet verir. Aynı zamanda şişirilen balonun damar cidarına uyguladığı basınç diseksiyona ve az da olsa rüptüre sebebiyet verebilir. Çalışmamızda primer PKG sırasında balon ile predilatasyon sıkça kullanılmış olup, hem hastane içi mortaliteye hem de takiplerdeki primer sonlanımlar üzerine etkisi görülmemiştir. Dziewierz ve ark. (268) yapmış olduğu 1419 hastalık çalışmada predilatasyon yapılmadan direkt stent implantasyonunun, konvansiyonel stentlemeye oranla işlem sonrası TIMI III akımın ve ST segmentte % 50 üzeri rezolüsyonun daha çok hastada görüldüğü, no-reflow riskinin daha az

olduğu bildirmiştir. Aynı çalışmada yapılan 1 yıllık takipte %55 mortalitede rölatif risk azalması olduğu bildirilmiştir. HORIZONS-AMI çalışmasının verileri ile yapılan analize göre 1 yıllık takiplerde ölüm ve ME gelişen hasta sayısında azalma bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada randomizasyon yapılmayıp hastalar operatörün tercihinine göre gruplandırılmış olup bu da yüksek riskli hastalara balon ile predilatasyon yapılması neticesinde bias ihtimalini doğurmaktadır (269).

Stable angina ile yapılan PKG sonrasında non-kompliyan balon ile postdilatasyon hedef damar revaskülarizasyonunu azalttığından önerilmek ile beraber STYME ile başvuran primer PKG yapılan hasta grubu için net bir öneri bulunmamaktadır. Primer PKG sırasında postdilatasyon lezyondaki trombüsün damar distaline embolize olmasına ve no-reflow fenomenine yol açabilmektedir. Tasal ve ark. (270) yapmış olduğu çalışmada 405 postdilatasyon yapılan ve yapılmayan STYME hasta 6 ay süre ile ölüm, stent trombozu ve stent restenozu yönünden karşılaştırılmıştır. Ölüm arasında farklılık olmamasına rağmen, postdilatasyon yapılan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha az stent trombozu ve restenoz izlenmiştir. Bazı intrakoronar ultrason çalışmalarında stent açıldıktan sonra semi-kompliyan balon ile postdilatasyon yapılsa bile stent açılımının yetersiz kalabileceği gösterilmiştir (271). Primer PKG esnasında, stent ile damar lümeni arasında trombüs birikmesi, pozitif arteriyal yeniden şekillenme ve stentin homojen olmayan bir şekilde açılması gibi faktörler, STYME hastalarında girişim sonrası artmış stent trombozu ve restenoz ile ilişkili olabilir. Bu da primer PKG ile stent implantasyonu sonrasında elektif PKG vakalarına göre daha sık MAKO gözükmesine neden olmaktadır. 160 hastanın dahil olduğu bir çalışmada non-kompliyan balon ile postdilatasyon yapılan grup ile yapılmayan arasında 12 aylık takiplerde benzer MAKO' a bağlı sonlanım oranları izlenmiştir (272). Bizim çalışmamızda stent implantasyonu sonrasında postdilatasyon yapılması hastane içi gelişen mortalite ve primer sonlanımlar üzerine herhangi bir olumlu ya da olumsuz etki göstermemiştir. Primer PKG sırasında postdilatasyon yapılmasının koroner kan akımı üzerine herhangi bir olumsuz etkisi oluşmamak ile birlikte geçmiş çalışma verilerine göre takiplerde gelişen stent açılımına bağlı kardiyovasküler olayları azaltmaktadır.

Standart ikili anti - trombosit tedaviye ilave olarak, herhangi bir GpIIb/IIIa inhibitörü eklenmesi trombositlerin agregasyon fonksiyonlarını inhibe ederek trombotik komplikasyonları azaltmakta ve buna bağlı ölüm, ME ve tekrarlayan revaskülarizasyon insidanslarında azalma görülmektedir (273). Çalışmalarda, STYME ile başvuran primer PKG

yapılan özellikle yüksek trombus yüküne sahip ve TIMI risk skoru yüksek bireylerde daha iyi anjiyografik sonuç ve ST segment rezolüsyonu sağlamaktadır. Ayrıca, klopidogrel ve aspirin tedavisine ilaveten tirofiban kullanımı, hastalarda majör ve minör kanama insidansında anlamlı bir farka yol açmamıştır (274). Topcu ve ark. (275) primer PKG sonrasında 12 ve 24 saatlik tirofiban infüzyonunu karşılaştırmış ve hastane içi kanama, stent trombozu ve 6 aylık takiplerde MAKO açısından anlamlı farklılık bildirmemişlerdir. Çalışmamızda, primer sonlanım görülen hastalarda GpIIb/IIIa inhibitörü kullanımı daha sık görülmektedir. Hastane içi ölüm görülen hasta grubunda GpIIb/IIIa inhibitörü kullanım oranları da istatistiksel olmasa da diğer gruba göre daha fazladır. Bunun, iskemik ve trombus yükü yüksek, balon dilatasyonu sırasında distal embolizasyon görülen, yan dal kaybı olan hastalarda daha sık kullanılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. GpIIb/IIIa inhibitörü kullanımı olay görülme riskini arttırmaktan ziyade, olay görülme riski yüksek vakalarda operatör tarafından tercih edilmektedir. GpIIb/IIIa inhibitörleri primer PKG sırasında, özellikle yoğun trombuslu hastalarda mikrovasküler dolaşımı korumada faydalı olup potent P2Y12 inhibitörü yüklenen, yaşlı, zayıf ve kadın hastalarda üçlü tedavi kanama riskini arttırabileceğinden dikkat ile kullanılmalıdır.

26710 AKS hastasının hastaneden taburculuk reçetelerindeki antitrombotik tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada %79 hastaya klopidogrel, %11 hastaya tikagrelor ve %12 hastaya prasugrel reçete edilmiştir. 75 yaş üzerinde, sigara içicisi olan, hipertansiyon, DM, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, geçici veya kalıcı inme öyküsü olan hastalar potent P2Y12 inhibitörlerinden ziyade klopidogrel ile taburcu edilmiştir (276). TOTAL çalışmasının verileri ile yapılan analizde toplamda 9932 antitrombotik tedavisi alan hasta değerlendirildi. Tikagrelor kullanan hastalarda primer sonlanım klopidogrel (HR: 0.72) veya prasugrel (HR: 0.65) kullananlara göre daha az görüldü. Prasugrel klopidogrel ile karşılaştırıldığında, primer sonlanım noktalarını azaltma açısından prasugrel'in klopidogrel'e göre üstünlüğü görülmedi. Prasugrel ve tikagrelor, klopidogrel ile karşılaştırıldığında inme riskinde artış görülmedi. Major kanama açısından tikagrelor grubunda tikagrelor grubuna göre daha az olay izlenmiştir (277). STYME sebebi ile primer PKG yapılan hastalarda reçete edilen P2Y12 inhibitörleri arasında yapılan gözlemsel analizlerde, tikagrelor alan hastalarda bir yıllık takiplerde daha az sonlanım görülmüş major kanama riskinde de artışa yol açmamıştır. 37 çalışmanın, toplamda 88.402 STYME tanılı hastanın ve 5077 MAKO' nun incelendiği bir meta-analizde 1 aylık takip sonuçlarına göre prasugrel klopidogrel'e kıyasla daha düşük MAKO oranları ile ilişkili bulunmuştur (OR: 0.59). Prasugrel ile tikagrelor arasında yapılan karşılaştırmada prasugrel

grubunda daha düşük oranda ölüm ve MAKO izlenmiştir. Yine yapılan 1 yıllık takiplerde prasugrel diğer P2Y12 inhibitörlerine kıyasla daha düşük oranda mortalite, MAKO ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmada, P2Y12 inhibitörü olarak prasugrel kullanılan, işlem esnasında bivalirudin almış ve İKS implante edilmiş fakat GpIIb/IIIa inhibitörü almayan hastalarda MAKO daha düşük olarak görülmüştür (278). Tang ve ark. (279) yapmış olduğu çalışmada tikagrelor kullanımı klopidogrelle karşı kardiyovasküler ölüm, ME ve inmede anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada tikagrelor grubundaki hastalarda klopidogrel grubuna göre daha az oranda GpIIb/IIIa inhibitörü kullanılmıştır. İki grup arasında kanama açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda klopidogrel STYME ile taburcu edilen hastalarda özellikle çalışmanın ilk yıllarında ağırlıklı olarak klopidogrel kullanılmış olup 2015 yılından sonra çıkış reçetelerinde yer alan klopidogrel yerini sıklıkla tikagrelor ve daha nadir olarak da prasugrelle bırakmıştır. Çalışmamızda ölüm, ME, SVO ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışı içeren primer sonlanımlar klopidogrel grubunda daha fazla izlenmiş olup prasugrel ve tikagrelor klopidogrelle göre sonlanımları azalttığı belirtildi fakat kendi aralarında anlamlı farklılık izlenmedi. Primer olay için öngördürücülük analizinde prasugrel kullanan hasta sayısının göreceli olarak daha az olmasından ötürü prasugrel ve tikagrelor potent P2Y12 inhibitörleri olarak aynı grupta ele alındı. Klopidogrel kullanımı yapılan regresyon analizinde primer olay öngördürücüsü olarak istatistiksel anlamlılık sınırında saptanmıştır. Çalışmamızın ilk yıllarında sıklıkla klopidogrel kullanılması ve bu yıllarda çalışmaya dahil olan hastalara sıklıkla daha önceki çalışmalarda göreceli olarak etkinliği ve güvenirliliği daha zayıf görülen ÇMS kullanılması klopidogrel ile diğer potent P2Y12 inhibitörlerinin karşılaştırılmasında kısıtlılık mevcuttur. Ayrıca hastalara randomizasyon yerine hekim tercihinine göre anti-trombositler tedavi başlanması ve bu sebepten yaşlı, böbrek yetersizliği, atriyal fibrilasyonu veya başka sebeplerden ötürü antikoagülan kullanıma endikasyonu bulunan hastalarda klopidogrel tercih edilmesi P2Y12 inhibitörlerinin primer sonlanım noktası üzerine etkilerinin yapıldığı analizlerde bias yaratmaktadır. Çalışmamız ile literatürdeki mevcut çalışmalar karşılaştırıldığı zaman paralel veriler bulunmakta olup, çalışmamızda da gösterildiği gibi potent P2Y12 inhibitörleri hastane içi mortalite üzerine etkili olmamakla beraber primer sonlanımları azaltmaktadır. Ayrıca tikagrelor kullanımı klopidogrelle göre major kanama riskinde anlamlı artışa yol açmamaktadır.

AF, STYME sonrası sık görülen ve klinik üzerine etkisi olan komplikasyondur. İleri yaş, kötü ventrikül fonksiyonu ve konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda AME sonrasında

AF gelişme riski artmıştır. Günümüzde, primer PKG' nin yaygınlaşması ile birlikte yeni AF tanısı insidansında azalma görülmektedir. Yaş ortalaması 60.6 ± 12.8 olan 527 STYME hastalarının takip edildiği bir çalışmada STYME sonrası %15.4' ünde (n: 81) yeni tanı AF saptanmıştır. Kadınlarda, konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda daha sık olarak izlenmiş olup AF tanısı alan hastalarda betabloker kullanım oranları almayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Kardiyojenik şok ve sol atriyum genişlemesi yeni tanı AF için öngördürücü olarak bildirilmiştir. (sırası ile, OR: 2.823 ve 1.254 ; p:0.005 ve <0.001) (280). Topaz ve ark. (281) yapmış olduğu 1657 STYME hastasından oluşan çalışmada hastalar 3.4 ± 2.1 yıl takip edilmiştir. Hastalardan %4.6' sında (n: 77) başvuru öncesi AF tanısı olup takiplerde %2.8 (n:47) hastada yeni tanı AF gelişmiştir. AF gelişen hastalar daha yaşlı olup SVEF' ları daha düşük izlenmiştir. Başvuru öncesinde AF tanısı olan hastalarda takiplerde daha fazla mortalite görülmüştür. Yeni tanı AF alan hastaların takiplerinde de mortalite artışı izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çok değişkenli regresyon analizine göre, başvuru öncesinde bulunan AF tanısı takiplerde mortalite için öngörü değeri taşımakla birlikte yeni tanı AF' nin öngördürücülüğü anlamlı değildir. STYME ile başvuran hastalarda başvuru sırasında AF izlenmesi, 1 yıllık takiplerde sinüs ritmine göre tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 2.51 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüme ise 2.49 kat arttırmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan AF grubunda olan hastalar sinüs ritmi olanlara göre daha yaşlı, başvuru sırasında sistolik kan basıncı daha düşük fakat kalp tepe atımı ve Killip sınıfı daha yüksek olarak bildirilmiştir (282). HORIZONS-AMI çalışmasına dahil olan hastaların incelendiği bir analizde STYME sebebi ile primer PKG yapılan 3602 hastanın işlem sonrası %4.5' inde (n: 147) AF gelişmiştir. AF gelişen hastaların 3 yıllık takiplerinde mortalite, ME, major kanama anlamlı olarak sinüs ritmi gruba göre yüksek oranda görülmüştür. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde primer PKG sonrası yeni gelişen AF MAKO riskini tahmin etmede yüksek öngördürücü değere sahiptir (HR: 1.73, CI: 1.27 – 2.36) (283). Bizim çalışmamızda, başvuru öncesinde tanı almış AF' si olan hasta oranı %3.2 olup diğer çalışmalara benzer olarak primer sonlanım görülen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak AF sıklığı artmıştır. Yeni gelişen AF, hem hastane içi mortalite hem de primer olay izlenen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmış olup bizim cox regresyon modellemelerimize göre yeni gelişen AF hastane içi mortalite ve primer olay sıklığını öngörü değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırası ile, HR: 0.715 ve 1.230 ; p:0.528 ve p: 0.381).

VT ve VF STYME hastalarında ani kardiyak ölüme yol açan major komplikasyonlardandır. Hastaların çoğunda semptomlar başladıktan ilk 48 saat içerisinde gelişir ve hem hastane içi hemde takiplerde kötü sonlanım oranları ile ilişkilidir (284). İskemik miyokardın revaskülarizasyonu sonrasında reperfüzyon artmisi olarak adlandırılan VT/VF gelişebilir. Bu sebepten ötürü STYME hastaları güncel önerilere göre ilk 24 – 48 saat monitorize olarak KYBÜ' lerinde takip edilmektedir. Primer PKG sonrası ventriküler aritmilerin izlendiği bir çalışmada, %2.8 hastada malign ventriküler aritmi görülmüş ve hastaların %0.3' ünde kardiyak arrest gelişmiş. Analizlerde ileri yaş, bozulmuş ventrikül fonksiyonu, trombüslü lezyon, lökositoz ve CK peak değeri VT/VF için öngördürücü olarak belirlenmiştir. Hastaların %76.7' sinde ventriküler aritmiler ilk 96 saat içerisinde gözükmiştir (285). 4283 primer PKG yapılan STYME hastasının katıldığı bir çalışmada %23.3 (n: 997) oranında VF ve sürekli yada süresiz VT (3 vuru ve daha uzun ventriküler vuru) izlenmiştir. Ventriküler komplekslerin izlendiği hastalarda hastane içi mortalite oranları yüksek saptanmış olup 5 yıllık takiplerde sadece yüksek riskli hastalarda anlamlı mortalite artışı izlenmiştir (186). Bizim çalışma verilerimize göre tüm STYME hastalarında % 6.1 oranında VT/VF izlenmiştir. VT/VF izlenen hastalarda diğer çalışmalarda gösterildiği gibi hastane içi mortalitede artış görülmüş olup yapılan modellemelere göre VT/VF gelişimi hastane içi mortaliteyi öngörmede değerli bir belirteçtir (OR: 2.93; p: 0.03).

İleri derece AV blok, özellikle inferior ME tanısı alan hastalarda gözükken AME' nin sık komplikasyonlarından biri olup trombolitik çağından primer PKG çağına geçiş ile birlikte sıklığı giderek azalmıştır. 223 STYME hastası ile yapılan ileri derece AV blok sıklığının incelendiği bir çalışmada, primer PKG yapılan hastalarda %4.6 (n: 8) hastada ileri derece AV blok saptanmış olup bu hastaların 6 tanesinde RCA lezyonu görülmüştür. Tüm hastalar non-anterior ME grubunda yer almış olup 8 hastadan sadece 1 tanesinde kalıcı pacemaker ihtiyacı olmuştur (286). HORIZONS-AMI veritabanındaki STYME geçiren hastalar incelendiğinde %1.5 (n: 43) hastada Mobitz tip II ikinci derece AV blok veya 3. derece AV blok saptanmıştır. Bu hastalarda 30 günlük, 1 yıllık ve 3 yıllık takiplerde mortalite oranları istatistiksel olarak artmıştır ve yapılan analizlerde yüksek derece AV blok, 1 yıllık mortaliteyi öngördürmede anlamlı olarak bulunmuştur (287). Çalışmamızda ise 1550 hastamızın %3.7' sinde (n: 57) ileri derece AV blok saptanmıştır. Çalışmamızda, HORIZONS-AMI çalışmasına göre daha yüksek oranda ileri derece AV blok saptansa da Auffret ve ark. yapmış olduğu 6662 tane STYME hastasından oluşan çalışmada %3.5 oranında ileri derece AV blok izlenmiştir. AV blok oranları çalışmaya

dahil olan non-anterior ME sıklığı ile orantılı olarak değişim göstermektedir (288). İleri derece AV blok saptanan hastalarımızda hastane içi mortalite anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup uzun dönem takiplerimizde primer olay açısından istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir. Çalışmadaki modellerimize göre ileri derece AV blok, hastane içi mortaliteyi güçlü olarak öngörmektedir (OR: 6.69; p: <0.001) Çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, AV blok gelişimi erken dönem özellikle hastane içinde mortalite üzerine etkili olup, indeks olay üzerinden geçen süre arttıkça olay riski üzerine etkisini kaybetmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışma retrospektif tasarlanıp tek merkez tarafından yürütülmüştür. Çalışmaya ilk yıllardan alınan hastalarda daha yüksek oranda ÇMS kullanılmış, daha sık olarak aspirasyon yapıp taburculukta daha yüksek oranda klopidogrel kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda İKS kullanımı ve daha potent antitrombositler tedavi reçete edilme oranları artış göstermiştir. Güncellenen bilgiler ile İKS ve potent antitrombositler tedavilerin son yıllarda kullanımında belirgin artış, telefon vizitlerinden bilgi edinilmesi ve çalışmanın tek merkezden yürütülmesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tersiyer merkeze STYME ile başvurup primer PKG yapılan hastaların hastane içi mortalite oranları ve taburculuk sonrası olay sıklığı incelendi.

- ✓ Cinsiyet: Çalışmamızı oluşturan hasta popülasyonu erkek ağırlıklı olup cinsiyetin hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası kardiyovasküler olay sıklığı üzerine etkisi izlenmedi.
- ✓ Yaş: İleri yaş hastane içi mortaliteyi arttıran en önemli faktörlerdendir. Aynı zamanda ileri yaşa sahip hastalarda taburculuk sonrası daha sık olarak kardiyovasküler olay izlenmiştir.
- ✓ DM: DM hastane içi mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamak ile birlikte taburculuk sonrası MAKO sıklığında artışa sebep olmaktadır.
- ✓ Hipertansiyon: Hastaların kronik hipertansiyon hastası olması hastane içi mortalite üzerine etkili olmamak ile birlikte MAKO için öngördücü bir değişkendir.
- ✓ HL: HL varlığı hastane içi mortalite ve MAKO sıklığı üzerine istatistiksel olarak etkili değildir.
- ✓ Sigara ve alkol: Çalışmamızda sigara ve alkol tüketiminin hem hastane içi mortalite hem de taburculuk sonrası kardiyovasküler olay izlenmesine istatistiksel olarak anlamlı etkisi izlenmemiştir.
- ✓ Aile öyküsü: Hastalarda aile öyküsü varlığı hastane içi mortalite veya taburculuk sonrası kardiyovasküler olay geçirmesini öngördüren bir değişken olarak saptanmamıştır.
- ✓ KOAH: KOAH hastane içi mortalite ve MAKO için anlamlı bir etkiye sahip değişken değildir.
- ✓ Geçirilmiş kardiyovasküler hastalıklar: Geçirilmiş SVO olay ve KABG operasyonu hastane içi mortaliteyi öngördürmede etkin değildir. Fakat taburculuk sonrası MAKO için geçirilmiş SVO ve geçirilmiş ME olması anlamlı olarak riski arttırmaktadır. Hastalarda başvuru öncesi AF tanısı bulunması hem hastane içi mortalite hem de MAKO üzerine etkiye sahip değildir.
- ✓ Renal fonksiyonlar: Düşük GFH hastane içi mortaliteyi öngördürmekte yeterli olmamak ile birlikte taburculuk sonrası MAKO açısından anlamlı kestirici değere sahiptir. Kontrast ilişkili böbrek hasarı gelişimi hem hastane içi mortalite hem de taburculuk sonrası MAKO için önemli bir öngördürücü değişkendir. Primer PKG

sonrası gelişen kontrast ilişkili akut böbrek hasarı, hastaların olaysız sağ kalımını ciddi anlamda azaltmaktadır.

- ✓ ME türü ve başvuru sırasındaki klinik: ME türünün klinik sonuçları üzerine etkisi görülmemiştir. Kardiyojenik şok tablosunda başvuran ve/veya CPR yapılan hastalarda hastane içi mortalite beklendiği gibi yüksek izlenmiştir fakat taburculuk sonrası MAKO üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir. Başvuru sırasında killip skoru yüksek saptanan hastalarda hastane içi mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sağ olarak hastaneden taburcu olduktan sonraki süreçte killip skorunun MAKO üzerine etkisi giderek azalma göstermektedir.
- ✓ Anjioplasti: Çalışmamız verileri ışığında, hastanın semptom başladıktan sonra hastaneye başvurusundaki ve hastane başvurusu sonrası anjioplasti süresindeki gecikme hem hastane içi mortalitesine hem de taburculuk sonrası olay geçirme riskini arttırdığını izlemledik. STYME hastalarında ÇMS ve İKS' lerin erken dönemde birbirlerine kardiyovasküler olay açısından üstünlükleri bulunmayıp, İKS' lerin etkinliği işlem sonrası geç dönemde kendini göstermektedir.
- ✓ Aritmi: Yeni gelişen AF' nin hastane içi mortalite ve takiplerdeki kardiyovasküler olay sıklığı üzerine anlamlı etkinliği izlenmedi. Ventriküler aritmi (VT/VF) hastane içi mortalite ve MAKO sıklığında artışa yol açmaktadır. İleri derece AV blok gelişimi hastanın hem hastane içi hem de taburculuk sonrası olay sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur.
- ✓ SVEF: Hastane içi mortalitenin ve taburculuk sonrası olayın en önemli öngördürücü değişkenlerinden biri düşük SVEF' sidir. Düşük SVEF' si saptanan hastalarda olaysız sağkalım diğer hastalara oranla ciddi olarak azalmaktadır.
- ✓ Antitrombosit tedavi: Klopidoğrel ile potent antitrombosit ajanlar karşılaştırıldığı zaman klopidoğrel grubunda daha fazla MAKO izlenmek ile beraber ileri istatistiksel analizlerde anlamlı olarak izlenmemiştir.
- ✓ Antikoagülan tedavi: Taburculukta antikoagülan tedavi reçete edilen hastalarda kardiyovasküler olay daha sık görülmek ile birlikte antikoagülan tedavi MAKO açısından öngördürücü saptanmamıştır.
- ✓ Biyokimyasal parametreler: Düşük hemoglobin düzeyi ve düşük albümin düzeyi olan hastalarda MAKO daha sık izlenmiş olup düşük albümin düzeyi kardiyovasküler olay için öngördürücülüğe sahiptir.

Sonuç olarak, STYME ile başvuran hastalarda yüksek oranda takiplerde kardiyovasküler olay gelişme riski mevcut olup hastaların taburculuk sonrası yakın takipleri sadece erken dönem ile sınırlandırılmamalı, kardiyovasküler riskleri belirtilerek sıkı izlem altında tutulmalıdırlar. Toplumda etkin primer ve sekonder kardiyovasküler korunma ile STYME sıklığında azalma ve STYME geçiren hastalarda ise daha yüksek oranlarda olaysız sağ kalım hedeflenebilir.



7. KAYNAKLAR

- 1) Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. 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(7578):1091.
- 2) Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK- Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-2764.
- 3) WHO. World Health Organization fact sheet No.310. 2016 [Internet]. 2018 [cited 2018 May 24]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 4) Onat A., Dursunoğlu D., Bulur S., Küçükdurmaz Z., Kaya Z., Ordu S., Uğur M. TEKHARF çalışması 2007 taraması: Mortalite ve koroner mortalitede azalma eğilimi sürüyor. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*.2008;36(2);77-81.
- 5) Timmis A. Acute coronary syndromes. *BMJ*. 2015 Oct 20;351:h5153. doi: 10.1136/bmj.h5153. Erratum in: *BMJ*. 2015;351:h5849. PMID: 26487159.
- 6) Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
- 7) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59(3):607-9.
- 8) Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR,

Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2634-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397. Epub 2007 Oct 19. PMID: 17951284.

9) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):2020-35. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22923432.

10) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153967.

11) Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334. Epub 2016 Aug 14. PMID: 27523477.

12) Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkell MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to

2009. *Circulation*. 2016 May 17;133(20):1916-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27006480.

13) Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniadis L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noč M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabaté M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014 Aug 1;35(29):1957-70. doi: 10.1093/eurheartj/eh529. Epub 2014 Jan 12. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014 Oct 7;35(38):2697. PMID: 24419804.

14) Jernberg, T., C. Held, and E. Rydberg. "SWEDEHEART Annual report 2014. Stockholm: Tomas Jernberg, Karolinska University Hospital; 2014." (2015).

15) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152. Epub 2014 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):e535. Erratum in: *Circulation*. 2016 Feb 23;133(8):e417. PMID: 25520374.

16) Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Dworeck C, Odenstedt J, Ioaness D, Ravn-Fischer A, Wellin P, Sjöland H, Tokgozoglul L, Tygesen H, Frick E, Roupe R, Albertsson P, Omerovic E. Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended

Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc.* 2015 Jul 14;4(7):e001995. doi: 10.1161/JAHA.115.001995. PMID: 26175358; PMCID: PMC4608084.

17) Chehab O, Qannus AS, Eldirani M, Hassan H, Tamim H, Dakik HA. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with Acute Myocardial Infarction in a Developing Country. *Cardiol Res.* 2018 Oct;9(5):293-299. doi: 10.14740/cr772w. Epub 2018 Oct 7. PMID: 30344827; PMCID: PMC6188047.

18) Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med.* 1998 Sep 24;339(13):861-7. doi: 10.1056/NEJM199809243391301. PMID: 9744969.

19) McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease--mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med.* 1996 Apr 4;334(14):884-90. doi: 10.1056/NEJM199604043341403. PMID: 8596571.

20) Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010 Jun 10;362(23):2155-65. doi: 10.1056/NEJMoa0908610. PMID: 20558366.

21) Reynolds K, Go AS, Leong TK, Boudreau DM, Cassidy-Bushrow AE, Fortmann SP, Goldberg RJ, Gurwitz JH, Magid DJ, Margolis KL, McNeal CJ, Newton KM, Novotny R, Quesenberry CP Jr, Rosamond WD, Smith DH, VanWormer JJ, Vupputuri S, Waring SC, Williams MS, Sidney S. Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med.* 2017 Mar;130(3):317-327. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.014. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27751900; PMCID: PMC5318252.

22) Ozaki Y, Katagiri Y, Onuma Y, Amano T, Muramatsu T, Kozuma K, Otsuji S, Ueno T, Shiode N, Kawai K, Tanaka N, Ueda K, Akasaka T, Hanaoka KI, Uemura S, Oda H, Katahira Y, Kadota K, Kyo E, Sato K, Sato T, Shite J, Nakao K, Nishino M, Hikichi Y, Honye J, Matsubara T, Mizuno S, Muramatsu T, Inohara T, Kohsaka S, Michishita I, Yokoi H, Serruys PW, Ikari Y, Nakamura M; Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) of the Japanese Cardiovascular Interventional Therapeutics (CVIT). CVIT expert consensus

document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018. *Cardiovasc Interv Ther.* 2018 Apr;33(2):178-203. doi: 10.1007/s12928-018-0516-y. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29594964; PMCID: PMC5880864.

23) Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L; SWEDHEART/RIKS-HIA. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2011 Apr 27;305(16):1677-84. doi: 10.1001/jama.2011.522. PMID: 21521849.

24) Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, Alfredsson J, Lindahl B, Jernberg T. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDHEART Registry. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 14;6(12):e007123. doi: 10.1161/JAHA.117.007123. PMID: 29242184; PMCID: PMC5779025.

25) Fuster V., Walsh RA., Harrington RA. Hurst' s The Heart 3th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011; 1:1-16.

26) Blakeman JR, Booker KJ. Prodromal myocardial infarction symptoms experienced by women. *Heart Lung.* 2016 Jul-Aug;45(4):327-35. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.04.005. Epub 2016 May 27. PMID: 27241277.

27) Ömürlü K, Oral D. Akut miyokart enfarktüsünün klinik ve laboratuvar bulguları. *Galenos Tıp Der.* 1998;21:10–5.

28) Sugiura T, Nakamura S, Kudo Y, Okumiya T, Yamasaki F, Iwasaka T. Clinical factors associated with persistent pericardial effusion after successful primary coronary angioplasty. *Chest.* 2005 Aug;128(2):798-803. doi: 10.1378/chest.128.2.798. PMID: 16100170.

29) Uğurlu Iğın B. Akut Miyokard Enfarktüsünde Serum Serglisin Düzeyleri [Uzmanlık Tezi]. [Ankara]: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı; 2018.

30) Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 01 Ekim 1967;20 (4):457–64.

- 31) Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
- 32) Wong CK, French JK, Aylward PE, Stewart RA, Gao W, Armstrong PW, Van De Werf FJ, Simes RJ, Raffel OC, Granger CB, Califf RM, White HD; HERO-2 Trial Investigators. Patients with prolonged ischemic chest pain and presumed-new left bundle branch block have heterogeneous outcomes depending on the presence of ST-segment changes. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):29-38. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.084. PMID: 15992631.
- 33) Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Feb 22;334(8):481-7. doi: 10.1056/NEJM199602223340801. Erratum in: *N Engl J Med* 1996 Apr 4;334(14):931. PMID: 8559200.
- 34) Widimsky P, Rohác F, Stásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlávek J, Král A, Mrázek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bílková D, Fischerová M, Vondrák K, Maly M, Lorencová A. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(1):86-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehr291. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21890488; PMCID: PMC3249219.
- 35) Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.056. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16814641.

- 36) Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep*. 2015 Nov;3(6):743-748. doi: 10.3892/br.2015.500. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26623010; PMCID: PMC4660641.
- 37) Ünalı Özmen S. Sağlıklı Bireylerde CK-MB, Troponin I ve Miyoglobın Düzeylerinin Biyolojik Varyasyonlarının Saptanması [Uzmanlık Tezi]. [Bursa]: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; 2015.
- 38) Wu AH, Wang XM, Gornet TG, Ordóñez-Llanos J. Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1992 Dec;38(12):2396-400. PMID: 1458574.
- 39) Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol*. 1981 May;75(5):711-5. doi: 10.1093/ajcp/75.5.711. PMID: 7234757.
- 40) Aldous SJ. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013 Apr 15;164(3):282-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.081. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22341694.
- 41) Servonnet A, Dubost C, Martin G, Lefrère B, Fontan E, Ceppa F, Delacour H. Myoglobin: still a useful biomarker in 2017? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018 Apr 1;76(2):137-141. English. doi: 10.1684/abc.2018.1326. PMID: 29623882.
- 42) Montague C, Kircher T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. *Am J Clin Pathol*. 1995 Oct;104(4):472-6. doi: 10.1093/ajcp/104.4.472. PMID: 7572801.
- 43) Hetland O, Dickstein K. Cardiac markers in the early hours of acute myocardial infarction: clinical performance of creatine kinase, creatine kinase MB isoenzyme (activity and mass concentration), creatine kinase MM and MB subform ratios, myoglobin and cardiac troponin T. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996 Dec;56(8):701-13. doi: 10.3109/00365519609088817. PMID: 9034351.
- 44) Basit H, Huecker MR. Myocardial Infarction Serum Markers. 2019 May 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 30422561.
- 45) Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll*

Cardiol. 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):31S-36S. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02832-2. PMID: 12644338.

46) Atiye Ç, Yusuf T. Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri. Türkiye Klin Kardiyol. 2004;17:81–5.

47) McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, McGill HC Jr, Raitakari OT. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). Am J Cardiol. 2007 Oct 1;100(7):1124-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.035. Epub 2007 Jul 16. PMID: 17884375; PMCID: PMC2700359.

48) Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z; Oxford Vascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). Lancet. 2005 Nov 19;366(9499):1773-83. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67702-1. PMID: 16298214.

49) D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D, Ferrari F, Nobili V. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. Int J Endocrinol. 2015;2015:912047. doi: 10.1155/2015/912047. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25663838; PMCID: PMC4309297.

50) Laina A, Stellos K, Stamatelopoulos K. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. Exp Gerontol. 2018 Aug;109:16-30. doi: 10.1016/j.exger.2017.06.007. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28624356.

51) Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. Circulation. 1999 Mar 9;99(9):1165-72. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1165. PMID: 10069784.

- 52) Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*. 2016 Jun 1;102(11):825-31. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308769. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917537; PMCID: PMC5993677.
- 53) Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):672-93. doi: 10.1161/01.CIR.0000114834.85476.81. Epub 2004 Feb 4. PMID: 14761900.
- 54) Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1242-57. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.001. PMID: 22424232; PMCID: PMC3319439.
- 55) MacRae CA, Vasani RS. The Future of Genetics and Genomics: Closing the Phenotype Gap in Precision Medicine. *Circulation*. 2016 Jun 21;133(25):2634-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022547. PMID: 27324359; PMCID: PMC6188655.
- 56) Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE; Second Northwick Park Heart Study. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet*. 2003 Mar;67(Pt 2):97-106. doi: 10.1046/j.1469-1809.2003.00017.x. PMID: 12675686.
- 57) Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998 Apr 4;316(7137):1043-7. doi: 10.1136/bmj.316.7137.1043. PMID: 9552903; PMCID: PMC28505.
- 58) Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003 May 13;107(18):2342-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000066691.52789.BE. Epub 2003 Apr 21. PMID: 12707237.

- 59) Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999 Jun 22;99(24):3092-5. doi: 10.1161/01.cir.99.24.3092. PMID: 10377069.
- 60) He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):920-6. doi: 10.1056/NEJM199903253401204. PMID: 10089185.
- 61) Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Şurdum-Avcı G, Karaaslan Y ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp has- talığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:169-77.
- 62) Critchley JA, Capewell S. WITHDRAWN: Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD003041. doi: 10.1002/14651858.CD003041.pub3. PMID: 22336785.
- 63) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 Mar 31;335(8692):765-74. doi: 10.1016/0140-6736(90)90878-9. PMID: 1969518.
- 64) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.
- 65) Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1993 Mar 8;153(5):578-81. PMID: 8439221.
- 66) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec

14;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8. Erratum in: *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1060. PMID: 12493255.

67) Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, Lopes-Virella M, Reusch J, Ruderman N, Steiner G, Vlassara H. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):e138-43. doi: 10.1161/01.cir.0000013954.65303.c5. PMID: 11994264.

68) Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar;11(1):61-74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4. PMID: 20186491; PMCID: PMC2882637.

69) Kris-Etherton PM. AHA Science Advisory. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition Committee. *Circulation*. 1999 Sep 14;100(11):1253-8. doi: 10.1161/01.cir.100.11.1253. PMID: 10484550.

70) Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992 May 21;326(21):1406-16. doi: 10.1056/NEJM199205213262107. PMID: 1533273.

71) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23956253; PMCID: PMC3844152.

72) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.

doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21067804; PMCID: PMC2988224.

73) Lévesque V, Poirier P, Després JP, Alméras N. Relation Between a Simple Lifestyle Risk Score and Established Biological Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2017 Dec 1;120(11):1939-1946. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.008. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28965712.

74) Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3029-3030. PMID: 24239920.

75) Who. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. WHO. Available at: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html

76) 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).

77) Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. 2011.pp. 3–18

78) Green DJ, Smith KJ. Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Apr 2;8(4):a029819. doi: 10.1101/cshperspect.a029819. PMID: 28432115; PMCID: PMC5880156.

79) Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 Apr;16(4):401. doi: 10.1007/s11883-014-0401-9. PMID: 24504549.

- 80) Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.064. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23158526.
- 81) Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014 Jun 6;114(12):1867-79. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699. PMID: 24902971; PMCID: PMC4078767.
- 82) Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Kaski JC. Diurnal variation of circulating myeloperoxidase levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010 Oct 29;144(3):407-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.040. Epub 2009 Apr 2. PMID: 19344969.
- 83) Bielas H, Meister-Langraf RE, Schmid JP, Barth J, Znoj H, Schnyder U, Princip M, von Känel R. Acute stress disorder and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Feb;25(3):298-305. doi: 10.1177/2047487317748506. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29243511.
- 84) Guyton JR. Phospholipid Hydrolytic Enzymes in a 'Cesspool' of Arterial Intimal Lipoproteins A Mechanism for Atherogenic Lipid Accumulation. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2001;21:884-6.
- 85) Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014 Dec;276(6):618-32. doi: 10.1111/joim.12296. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25156650.
- 86) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1262-75. doi: 10.1161/01.atv.20.5.1262. PMID: 10807742.
- 87) Schoen FJ: The heart. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds): *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
- 88) Abbate A, Bussani R, Sinagra G, Barresi E, Pivetta A, Perkan A, Hoke NH, Salloum FN, Kontos MC, Biondi-Zoccai GG, Vetovec GW, Sabbadini G, Baldi F, Silvestri F, Kukreja RC, Baldi A. Right ventricular cardiomyocyte apoptosis in patients with acute myocardial

infarction of the left ventricular wall. *Am J Cardiol.* 2008 Sep 15;102(6):658-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.007. Epub 2008 Jun 17. PMID: 18773983; PMCID: PMC3021317.

89) Noel TE, Kontos MC: Troponin and other markers of necrosis for risk stratification in patients with acute coronary syndromes. In de Lemos JA (ed): *Biomarkers in Heart Disease.* Oxford, Blackwell, 2008, pp 22–39.

90) Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta.* 1999 Jun 30;284(2):161-74. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00078-9. PMID: 10451243.

91) Koyama Y, Hansen PS, Hanratty CG, Nelson GI, Rasmussen HH. Prevalence of coronary occlusion and outcome of an immediate invasive strategy in suspected acute myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 15;90(6):579-84. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02559-6. PMID: 12231080.

92) Jia EZ, Xu ZX, Cai HZ, Guo CY, Li L, Zhu TB, Wang LS, Cao KJ, Ma WZ, Yang ZJ. Time distribution of the onset of chest pain in subjects with acute ST-elevation myocardial infarction: an eight-year, single-center study in China. *PLoS One.* 2012;7(3):e32478. doi: 10.1371/journal.pone.0032478. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22427844; PMCID: PMC3299668.

93) Seiler C. Assessment and impact of the human coronary collateral circulation on myocardial ischemia and outcome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Dec;6(6):719-28. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000555. PMID: 24347657.

94) Hamon M, Agostini D, Le Page O, Riddell JW, Hamon M. Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(7):2023-33. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817d213d. PMID: 18552681.

95) Namana V, Gupta SS, Abbasi AA, Raheja H, Shani J, Hollander G. Right ventricular infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018 Jan;19(1 Pt A):43-50. doi: 10.1016/j.carrev.2017.07.009. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28822687.

96) Lu ML, De Venecia T, Patnaik S, Figueredo VM. Atrial myocardial infarction: A tale of the forgotten chamber. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:904-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.070. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26485186.

- 97) Rose KL, Collins KA. Left atrial infarction: a case report and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol.* 2010 Mar;31(1):1-3. doi: 10.1097/PAF.0b013e3181c14f81. PMID: 19949318.
- 98) Gordon S, Finck DR, Perera RD, Levine J, Barnes SJ. Atrial infarction complicating an acute inferior myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 1984 Jan;144(1):193. PMID: 6691760.
- 99) Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P; WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017 Jan 14;38(3):143-153. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149. PMID: 28158518.
- 100) Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015 Feb 21;36(8):475-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehu469. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25526726.
- 101) Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015 Mar 10;131(10):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201. Epub 2015 Jan 13. Erratum in: *Circulation.* 2015 May 12;131(19):e475. PMID: 25587100.
- 102) Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, Scatteia A, Strange J, Nightingale AK, Angelini GD, Baumbach A, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Oct;10(10 Pt A):1204-1206. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.010. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28109935.
- 103) Vroom MB, van Wezel HB. Myocardial stunning, hibernation, and ischemic preconditioning. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996 Oct;10(6):789-99. doi: 10.1016/S1053-0770(96)80209-6. PMID: 8910163.
- 104) Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scarà A, Labbadia A, Canali E, Mattatelli A, Fedele F, Alessandrini F, Crea F, Agati L; AMICI Investigators. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI)

multicenter study. *Eur Heart J*. 2009 Mar;30(5):566-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehn529. Epub 2008 Dec 18. PMID: 19098019; PMCID: PMC2649283.

105) Azoz A, Youssef A, Alshehri A, Gad A, Rashed M, Yahia M, Alsharqi M, Al Saikhan L. Correlation between ST segment shift and cardiac diastolic function in patients with acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2018 Jul-Aug;51(4):592-597. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.03.006. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29996996.

106) Planer D, Mehran R, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Reyes SL, Stone GW. Prognostic utility of left ventricular end-diastolic pressure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 15;108(8):1068-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.007. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21798494.

107) Gsell MAF, Augustin CM, Prassl AJ, Karabelas E, Fernandes JF, Kelm M, Goubergrits L, Kuehne T, Plank G. Assessment of wall stresses and mechanical heart power in the left ventricle: Finite element modeling versus Laplace analysis. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2018 Dec;34(12):e3147. doi: 10.1002/cnm.3147. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30151998; PMCID: PMC6492182.

108) Westaby S, Kharbanda R, Banning AP. Cardiogenic shock in ACS. Part 1: prediction, presentation and medical therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Dec 20;9(3):158-71. doi: 10.1038/nrcardio.2011.194. PMID: 22182955.

109) van der Laan AM, Nahrendorf M, Piek JJ. Healing and adverse remodelling after acute myocardial infarction: role of the cellular immune response. *Heart*. 2012 Sep;98(18):1384-90. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301623. PMID: 22904145.

110) Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2710-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748772. PMID: 19106394.

111) Konstam MA. Patterns of ventricular remodeling after myocardial infarction: clues toward linkage between mechanism and morbidity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 Sep;1(5):592-4. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.07.005. PMID: 19356486.

- 112) 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 Jan 4;361(9351):13-20. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7. PMID: 12517460.
- 113) Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Aug 21;349(8):733-42. doi: 10.1056/NEJMoa025142. PMID: 12930925.
- 114) Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003 Oct 1;92(7):824-6. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00891-9. PMID: 14516884.
- 115) Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 1;95(1):100-1. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.08.069. PMID: 15619401.
- 116) Boersma E; Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. 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 Apr;27(7):779-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehi810. Epub 2006 Mar 2. PMID: 16513663.
- 117) Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1379-87. doi: 10.1056/NEJMoa1301092. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23473396.
- 118) Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the

management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22922416.

119) Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, Tan M, Westerhout CM, Cantor WJ, Le May MR, Borgia F, Piscione F, Scheller B, Armstrong PW, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Graham JJ, Yan AT, Goodman SG. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jan;8(1 Pt B):166-174. doi: 10.1016/j.jcin.2014.09.005. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25616922.

120) Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2758-68. doi: 10.1056/NEJMoa050849. PMID: 16382062.

121) D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):972-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehq398. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21036776.

122) Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):487-8. doi: 10.1001/jama.2009.32. PMID: 19190313.

123) Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2395-407. doi: 10.1056/NEJMoa066139. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17105759; PMCID: PMC1995554.

124) Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Lobo-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. 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*. 2009 Jan;30(2):183-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehn486. Epub 2008 Nov 21. PMID: 19028780; PMCID: PMC2639108.

125) Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH; ACCF; AHA; SCAI. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Feb 15;79(3):453-95. doi: 10.1002/ccd.23438. PMID: 22328235.

126) Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P, Jüni P; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2465-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25791214.

127) Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summari F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi G. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):2481-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.017. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22858390.

128) Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of

randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004 Feb 15;116(4):253-62. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.08.035. PMID: 14969654.

129) Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syväne M, Suttorp MJ, Violini R, Schömig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007 Nov;28(22):2706-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehm402. Epub 2007 Sep 27. PMID: 17901079.

130) Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, Nilsen DW, Kløw NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjørnerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie Ø, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen Ø, Njølstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE; NORSTENT Investigators. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016 Sep 29;375(13):1242-52. doi: 10.1056/NEJMoa1607991. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27572953.

131) Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, De Backer O, Bang LE, Kofoed KF, Lønborg J, Ahtarovski K, Vejstrup N, Bøtker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Jensen LO, Clemmensen P, Grande P, Madsen JK, Torp-Pedersen C, Engstrøm T. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 May 28;387(10034):2199-206. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30072-1. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27053444.

132) Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Gao P, Hart RG, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Horak D, Kassam S, Rokoss MJ, Leung RC, El-Omar M, Romppanen HO, Alazzoni A, Alak A, Fung A, Alexopoulos D, Schwalm JD, Valettas N, Džavík V; TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2015 Sep 14;36(35):2364-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehv296. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26129947; PMCID: PMC4568405.

- 133) Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(14):1709-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehm184. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17556348.
- 134) Moreno R, Mehta SR. Nonculprit Vessel Intervention: Let's COMPLETE the Evidence. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Jun;70(6):418-420. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.029. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28139391.
- 135) Lønborg J, Kelbæk H, Helqvist S, Holmvang L, Jørgensen E, Saunamäki K, Kløvgaard L, Kalso A, Bøtker HE, Lassen JF, Thuesen L, Terkelsen CJ, Kofoed KF, Clemmensen P, Køber L, Engstrøm T. The impact of distal embolization and distal protection on long-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction randomized to primary percutaneous coronary intervention--results from a randomized study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Apr;4(2):180-8. doi: 10.1177/2048872614543780. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25013089.
- 136) Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410. Epub 2012 Aug 26. PMID: 22920912.
- 137) Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, Erbel R, Münzel T, Zahn R, Roitenberg A, Breitenstein S, Pap ÁF, Trenk D. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost*. 2017 Feb 28;117(3):625-635. doi: 10.1160/TH16-08-0650. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28102427.
- 138) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482. Epub 2007 Nov 4. PMID: 17982182.

- 139) Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2945-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehr231. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21804104.
- 140) Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1016-27. doi: 10.1056/NEJMoa1407024. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25175921.
- 141) Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Généreux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1303-13. doi: 10.1056/NEJMoa1300815. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23473369.
- 142) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519-30. doi: 10.1001/jama.295.13.joc60038. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16537725.
- 143) Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Jun;5(3):253-62. doi: 10.1177/2048872615572599. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25746943.
- 144) Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*. 1999 Apr;79(2):609-34. doi: 10.1152/physrev.1999.79.2.609. PMID: 10221990.

- 145) de Lemos JA, Gibson CM, Antman EM, Murphy SA, Morrow DA, Schuhwerk KC, Schweiger M, Coussement P, Van de Werf F, Braunwald E; TIMI 14 Investigators. Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: Observations from the TIMI 14 Trial. *Am Heart J.* 2001 Apr;141(4):592-8. doi: 10.1067/mhj.2001.113574. PMID: 11275925.
- 146) Bickel C, Rupprecht HJ, Maimaitiming A, Welk I, Blankenberg S, Krummenauer F, Meyer J. The superiority of TIMI frame count in detecting coronary flow changes after coronary stenting compared to TIMI Flow Classification. *J Invasive Cardiol.* 2002 Oct;14(10):590-6. PMID: 12368511.
- 147) Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I; Working Group on Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J.* 2005 Aug;26(16):1676-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehi202. Epub 2005 Mar 21. PMID: 15781435.
- 148) Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. *Arch Intern Med.* 2004 Apr 12;164(7):733-40. doi: 10.1001/archinte.164.7.733. PMID: 15078642.
- 149) Noman A, Zaman AG, Schechter C, Balasubramaniam K, Das R. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013 Sep;2(3):262-9. doi: 10.1177/2048872612475231. PMID: 24222838; PMCID: PMC3821814.
- 150) Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010 Sep 13;170(16):1433-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271. PMID: 20837828.
- 151) Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, van Eickels M, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson E, Fox K. An open-label, randomized, controlled,

multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015 Apr;169(4):472-8.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.006. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25819853.

152) Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenstrand U, Wallentin L, Jernberg T; SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med.* 2010 Jul;268(1):40-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02204.x. Epub 2009 Dec 3. PMID: 20210836.

153) Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F; Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 Trialists Collaborators Group. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med.* 2007 Jul 9;167(13):1353-9. doi: 10.1001/archinte.167.13.1353. PMID: 17620527.

154) James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010 Dec;31(24):3006-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehq325. Epub 2010 Aug 29. PMID: 20802246; PMCID: PMC3001588.

155) Lupi-Herrera E, González-Pacheco H, Juárez-Herrera U, Espinola-Zavaleta N, Chuquiure-Valenzuela E, Villavicencio-Fernández R, Peña-Duque MA, Ban-Hayashi E, Fárez-Santander S. Primary reperfusion in acute right ventricular infarction: An observational study. *World J Cardiol.* 2014 Jan 26;6(1):14-22. doi: 10.4330/wjc.v6.i1.14. PMID: 24527184; PMCID: PMC3920162.

156) Kinn JW, Ajluni SC, Samyn JG, Bates ER, Grines CL, O'Neill W. Rapid hemodynamic improvement after reperfusion during right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Nov 1;26(5):1230-4. doi: 10.1016/0735-1097(95)00311-8. PMID: 7594036.

- 157) Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Nov 11;118(20):2057-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784215. Epub 2008 Oct 27. PMID: 18955667; PMCID: PMC2729712.
- 158) Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009 Mar 10;119(9):1211-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814947. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19237658; PMCID: PMC2730832.
- 159) Cheng JM, Helming AM, van Vark LC, Kardys I, Den Uil CA, Jewbali LS, van Geuns RJ, Zijlstra F, van Domburg RT, Boersma E, Akkerhuis KM. A simple risk chart for initial risk assessment of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock from ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Apr;5(2):101-7. doi: 10.1177/2048872615568966. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25589634.
- 160) Jeger RV, Lowe AM, Buller CE, Pfisterer ME, Dzavik V, Webb JG, Hochman JS, Jorde UP; SHOCK Investigators. Hemodynamic parameters are prognostically important in cardiogenic shock but similar following early revascularization or initial medical stabilization: a report from the SHOCK Trial. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1794-803. doi: 10.1378/chest.07-1336. Epub 2007 Oct 20. PMID: 17951622.
- 161) Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, Pieper KS, Morris DC, Kleiman NS, Vahanian A, Califf RM, Topol EJ. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation*. 2000 Jan 4-11;101(1):27-32. doi: 10.1161/01.cir.101.1.27. PMID: 10618300.
- 162) Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol*. 1992 Jul 15;70(2):147-51. doi: 10.1016/0002-9149(92)91266-7. PMID: 1626498.

- 163) Calvert PA, Cockburn J, Wynne D, Ludman P, Rana BS, Northridge D, Mullen MJ, Malik I, Turner M, Khogali S, Veldtman GR, Been M, Butler R, Thomson J, Byrne J, MacCarthy P, Morrison L, Shapiro LM, Bridgewater B, de Giovanni J, Hildick-Smith D. Percutaneous closure of postinfarction ventricular septal defect: in-hospital outcomes and long-term follow-up of UK experience. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2395-402. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005839. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24668286.
- 164) Becker RC, Gore JM, Lambrew C, Weaver WD, Rubison RM, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Bowlby LJ, Rogers WJ. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996 May;27(6):1321-6. doi: 10.1016/0735-1097(96)00008-3. PMID: 8626938.
- 165) Haddadin S, Milano AD, Faggian G, Morjan M, Patelli F, Golia G, Franchi P, Mazzucco A. Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Card Surg*. 2009 Nov-Dec;24(6):624-31. doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00896.x. PMID: 20078707.
- 166) Figueras J, Alcalde O, Barrabés JA, Serra V, Alguersuari J, Cortadellas J, Lidón RM. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2783-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776690. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19064683.
- 167) Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, Antonelli TA, Webb JG, Jaber WA, Abel JG, Hochman JS. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3 Suppl A):1104-9. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00846-9. PMID: 10985712.
- 168) Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med*. 2015 Oct;63(7):844-55. Doi: 10.1097/JIM.0000000000000232. PMID: 26295381.
- 169) Fasol R, Lakew F, Wetter S. Mitral repair in patients with a ruptured papillary muscle. *Am Heart J*. 2000 Mar;139(3):549-54. doi: 10.1016/s0002-8703(00)90101-7. PMID: 10689272.

- 170) Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL; STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009 Apr 23;360(17):1705-17. doi: 10.1056/NEJMoa0900559. Epub 2009 Mar 29. PMID: 19329820; PMCID: PMC3265934.
- 171) Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjørnerheim R, Aakhus S, Forfang K, Arnesen H. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2010 Nov 1;106(9):1197-200. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.043. Epub 2010 Sep 9. PMID: 21029812.
- 172) Meurin P, Brandao Carreira V, Dumaine R, Shqueir A, Milleron O, Safar B, Perna S, Smadja C, Genest M, Garot J, Carette B, Payot L, Tabet JY; College National des Cardiologues Français; Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Français, Paris, France. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J*. 2015 Aug;170(2):256-62. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.029. Epub 2015 May 2. PMID: 26299222.
- 173) Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M, Trincherro R, Adler Y, Spodick D. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 1;103(11):1525-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.366. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19463510.
- 174) Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristic AD, Sabaté Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320112.

- 175) Sugiura T, Iwasaka T, Takayama Y, Matsutani M, Hasegawa T, Takahashi N, Inada M. Factors associated with pericardial effusion in acute Q wave myocardial infarction. *Circulation*. 1990 Feb;81(2):477-81. doi: 10.1161/01.cir.81.2.477. PMID: 2297857.
- 176) Gorenek B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, Kirchhof P, Kuck KH, Kudaiberdieva G, Lin T, Raviele A, Santini M, Tilz RR, Valgimigli M, Vos MA, Vrints C, Zeymer U, Lip GY, Potpara T, Fauchier L, Sticherling C, Roffi M, Widimsky P, Mehilli J, Lettino M, Schiele F, Sinnaeve P, Boriani G, Lane D, Savelieva I. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014 Nov;16(11):1655-73. doi: 10.1093/europace/euu208. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25172845.
- 177) Liang JJ, Fender EA, Cha YM, Lennon RJ, Prasad A, Barsness GW. Long-Term Outcomes in Survivors of Early Ventricular Arrhythmias After Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016 Mar 1;117(5):709-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.002. Epub 2015 Dec 13. PMID: 26796195.
- 178) Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):78-83. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fd6ad7. PMID: 20959785; PMCID: PMC3010352.
- 179) Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1038-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehn579. Epub 2008 Dec 24. PMID: 19109347.
- 180) Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016 Jun 15;102(12):926-33. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308678. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26928408.

- 181) Nilsson KR Jr, Al-Khatib SM, Zhou Y, Pieper K, White HD, Maggioni AP, Kober L, Granger CB, Lewis EF, McMurray JJ, Califf RM, Velazquez EJ. Atrial fibrillation management strategies and early mortality after myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Heart*. 2010 Jun;96(11):838-42. doi: 10.1136/hrt.2009.180182. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20406769.
- 182) Danchin N, Fauchier L, Marijon E, Barnay C, Furber A, Mabo P, Bernard P, Blanc JJ, Jouven X, Le Heuzey JY, Charbonnier B, Ferrières J, Simon T; French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register. *Heart*. 2010 Nov;96(22):1809-14. doi: 10.1136/hrt.2010.201574. PMID: 20965993.
- 183) Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielinski SJ, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011 May 17;123(19):2094-100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192. Epub 2011 May 2. PMID: 21536994; PMCID: PMC3142914.
- 184) Siu CW, Jim MH, Ho HH, Miu R, Lee SW, Lau CP, Tse HF. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest*. 2007 Jul;132(1):44-9. doi: 10.1378/chest.06-2733. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17400657.
- 185) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.
- 186) Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Kitamura T, Minamiguchi H, Okuyama Y, Uematsu M, Yamada T, Iwakura K, Hamasaki T, Sakata Y, Sato

H, Nanto S, Hori M, Komuro I, Sakata Y; OACIS investigators. Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J*. 2016 Jun 24;80(7):1539-47. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0183. Epub 2016 May 24. PMID: 27238618.

187) Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med*. 2015 Oct;16 Suppl 1:S27-31. doi: 10.1111/pme.12915. PMID: 26461073.

188) Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, Brieger D, Fox KA, López-Sendón J, Yan RT, Eagle KA, Steg PG, Budaj A, Goodman SG. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2015 Apr 21;36(16):976-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehu357. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25205530.

189) Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2281-329. doi: 10.1093/eurheartj/eh150. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23801822.

190) Giacoppo D, Madhavan MV, Baber U, Warren J, Bansilal S, Witzendichler B, Dangas GD, Kirtane AJ, Xu K, Kornowski R, Brener SJ, Généreux P, Stone GW, Mehran R. Impact of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention on Short- and Long-Term Outcomes: Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI and ACUITY Trials. *Circ*

191) McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):692-9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.073. Epub 2006 Jul 24. PMID: 16904536.

192) Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, Grotti S, Limbruno U, Liistro F, Carrera A, Angioli P, Picchi A, Ducci K, Pierli C. Impact of iso-osmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). *Am J Cardiol.* 2012 Jan 1;109(1):67-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.006. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21943940.

193) Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Lauri G, Marana I, Moltrasio M, Rubino M, Veglia F, Montorsi P, Bartorelli AL. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2):438-44. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b. PMID: 19789449.

194) Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jun;17(6):1503-20. doi: 10.1681/ASN.2006010017. Epub 2006 May 17. PMID: 16707563.

195) Anzai A, Anzai T, Naito K, Kaneko H, Mano Y, Jo Y, Nagatomo Y, Maekawa Y, Kawamura A, Yoshikawa T, Ogawa S. Prognostic significance of acute kidney injury after reperfused ST-elevation myocardial infarction: synergistic acceleration of renal dysfunction and left ventricular remodeling. *J Card Fail.* 2010 May;16(5):381-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.020. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20447573.

196) Stolker JM, McCullough PA, Rao S, Inzucchi SE, Spertus JA, Maddox TM, Masoudi FA, Xiao L, Kosiborod M. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Apr 6;55(14):1433-40. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.072. PMID: 20359592.

- 197) Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, Grazi M, Moltrasio M, Marana I, Campodonico J, Discacciati A, Veglia F, Bartorelli AL. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2010 Dec;160(6):1170-7. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.022. PMID: 21146674.
- 198) Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, de Zeeuw D; CATS Randomized Trial. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J.* 2003 Mar;24(5):412-20. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00526-2. PMID: 12633543.
- 199) Koreny M, Karth GD, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Heinz G, Siostrzonek P. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med.* 2002 Feb 1;112(2):115-9. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01070-1. PMID: 11835949.
- 200) Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008 May 12;168(9):987-95. doi: 10.1001/archinte.168.9.987. PMID: 18474763.
- 201) James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, Hemmelgarn BR; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation.* 2011 Feb 1;123(4):409-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970160. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21242477.
- 202) Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):609-16. doi: 10.1001/archinte.168.6.609. PMID: 18362253.
- 203) Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Zdorovyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Inhospital and 1-year mortality of patients who

develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005 Aug;150(2):330-7. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.055. PMID: 16086939.

204) Lichtman JH, Krumholz HM, Wang Y, Radford MJ, Brass LM. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1082-7. doi: 10.1161/hc0902.104708. PMID: 11877359.

205) Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2005 Dec 6;143(11):785-92. doi: 10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00006. PMID: 16330789.

206) Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 1;51(13):1247-54. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.063. PMID: 18371553.

207) Mooe T, Olofsson BO, Stegmayr B, Eriksson P. Ischemic stroke. Impact of a recent myocardial infarction. *Stroke.* 1999 May;30(5):997-1001. doi: 10.1161/01.str.30.5.997. PMID: 10229734.

208) Turgut N, Utku U, Ekuklu G, Özçelik F, Birgili O. Miyokard infarktüsünden sonra gelişen iskemik stroklar. *Journal of Turkish Cerebrovascular Disease* 2002; 8(3):149-152.

209) Nikolsky E, Mehran R, Dangas GD, Xu K, Parvataneni R, Witzendichler B, Guagliumi G, Kornowski R, Généreux P, Brener SJ, Stone GW. Cerebrovascular events after a primary percutaneous coronary intervention strategy for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Apr;8(4):e002283. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002283. PMID: 25858976.

210) Fokkema ML, van der Vleuten PA, Vlaar PJ, Svilaas T, Zijlstra F. Incidence, predictors, and outcome of reinfarction and stent thrombosis within one year after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Apr 1;73(5):627-34. doi: 10.1002/ccd.21887. PMID: 19309712.

- 211) Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Brener SJ, Dangas G, Stone GW. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Aug;7(4):543-51. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001360. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24939928.
- 212) Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Feb;4(2):191-7. doi: 10.1016/j.jcin.2010.10.011. PMID: 21349458.
- 213) Stone GW, Clayton T, Deliargyris EN, Prats J, Mehran R, Pocock SJ. Reduction in cardiac mortality with bivalirudin in patients with and without major bleeding: The HORIZONS-AMI trial (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jan 7-14;63(1):15-20. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.027. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24140664.
- 214) Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006 Aug 22;114(8):774-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612812. Epub 2006 Aug 14. PMID: 16908769.
- 215) Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA.* 2007 Jan 10;297(2):177-86. doi: 10.1001/jama.297.2.177. PMID: 17213401.
- 216) Suh JW, Mehran R, Claessen BE, Xu K, Baber U, Dangas G, Parise H, Lansky AJ, Witzenbichler B, Grines CL, Guagliumi G, Kornowski R, Wöhrle J, Dudek D, Weisz G, Stone GW. Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 18;58(17):1750-6. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.021. PMID: 21996385.

- 217) Lauer MA, Karweit JA, Cascade EF, Lin ND, Topol EJ. Practice patterns and outcomes of percutaneous coronary interventions in the United States: 1995 to 1997. *Am J Cardiol*. 2002 Apr 15;89(8):924-9. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02240-3. PMID: 11950429.
- 218) Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD; ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA*. 2007 Feb 14;297(6):591-602. doi: 10.1001/jama.297.6.591. PMID: 17299194.
- 219) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 15;139(2):137-47. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2003 Oct 7;139(7):605. PMID: 12859163.
- 220) Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1799-806. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595090. PMID: 16606801.
- 221) Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, Jain D, Gotsis W, Ahmed A, Frishman WH, Fonarow GC. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jan 13;3(1):e000590. doi: 10.1161/JAHA.113.000590. PMID: 24419737; PMCID: PMC3959706.
- 222) Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klineva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):943-

57. doi: 10.1093/eurheartj/ehp492. Epub 2009 Nov 19. PMID: 19933242; PMCID: PMC2854523.

223) Choudhury T, West NE, El-Omar M. ST elevation myocardial infarction. *Clin Med (Lond)*. 2016 Jun;16(3):277-82. doi: 10.7861/clinmedicine.16-3-277. PMID: 27251920; PMCID: PMC5922709.

224) Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labèque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Guéret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrières J, Schiele F, Danchin N; USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017 Nov 14;136(20):1908-1919. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28844989.

225) Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigegn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017 Nov 1;38(41):3056-3065. doi: 10.1093/eurheartj/ehx515. PMID: 29020314; PMCID: PMC5837507.

226) Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berioli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL; ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J*. 2001 Dec;22(24):2253-61. doi: 10.1053/euhj.2001.2686. PMID: 11728145.

227) Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999 Nov 4;341(19):1413-9. doi: 10.1056/NEJM199911043411901. PMID: 10547403.

228) Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173339.

229) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):311-22. Erratum in: *Lancet* 1994 Mar 19;343(8899):742. PMID: 7905143.

230) Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM; National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2512-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018549. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22064592.

231) Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, Cox DA, Turco M, Stuckey TD, Na Y, Lansky AJ, Gersh BJ, O'Neill WW, Mehran R, Stone GW. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 3;45(9):1397-405. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.041. PMID: 15862409.

232) Taniwaki M, Stefanini GG, Räber L, Brugaletta S, Cequier A, Heg D, Iñiguez A, Kelbæk H, Serra A, Ostojic M, Hernandez-Antolin R, Baumbach A, Blöchliger S, Juni P, Mainar V, Sabate M, Windecker S. Predictors of adverse events among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: insights from a pooled analysis of the

COMFORTABLE AMI and EXAMINATION trials. *EuroIntervention*. 2015 Aug;11(4):391-8. doi: 10.4244/EIJY14M07_12. PMID: 25042419.

233) Liosis S, Hochadel M, Darius H, Behrens S, Mudra H, Lauer B, Elsässer A, Gitt AK, Zahn R, Zeymer U; ALKK study group. Effect of renal insufficiency and diabetes mellitus on in-hospital mortality after acute coronary syndromes treated with primary PCI. Results from the ALKK PCI Registry. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 1;292:43-49. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.071. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31088759.

234) Zorbozan O, Cevik AA, Acar N, Ozakin E, Ozcelik H, Birdane A, Abu-Zidan FM. Predictors of mortality in ST-elevation MI patients: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(9):e0065. doi: 10.1097/MD.00000000000010065. PMID: 29489667; PMCID: PMC5851714.

235) Grubb NR, Elton RA, Fox KA. In-hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Lancet*. 1995 Aug 12;346(8972):417-21. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92784-0. PMID: 7623574.

236) Siudak Z, Birkemeyer R, Dziewierz A, Rakowski T, Zmudka K, Dubiel JS, Dudek D. Out-of-hospital cardiac arrest in patients treated with primary PCI for STEMI. Long-term follow up data from EUROTRANSFER registry. *Resuscitation*. 2012 Mar;83(3):303-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.09.007. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21958931

237) Samanta R, Narayan A, Kovoov P, Thiagalingam A. Long-term survival in patients presenting with STEMI complicated by out of hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Dec 20;22:50-54. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.12.001. PMID: 30603662; PMCID: PMC6305836.

238) Ali M, Lange SA, Wittlinger T, Lehnert G, Rigopoulos AG, Noutsias M. In-hospital mortality after acute STEMI in patients undergoing primary PCI. *Herz*. 2018 Dec;43(8):741-745. English. doi: 10.1007/s00059-017-4621-y. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28993843.

239) Demirel F, Rasoul S, Elvan A, Ottervanger JP, Dambrink JH, Gosselink AT, Hoorntje JC, Ramdat Misier AR, van 't Hof AW. Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur*

Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015 Feb;4(1):16-23. doi: 10.1177/2048872614547448. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25114328.

240) Zhang Q, Zhang RY, Shen J, Zhang JS, Hu J, Yang ZK, Zhang X, Zheng AF, Shen WF. Impact of admission creatinine level on clinical outcomes of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Dec 5;121(23):2379-83. PMID: 19102952.

241) Medi C, Montalescot G, Budaj A, Fox KA, López-Sendón J, FitzGerald G, Brieger DB; GRACE Investigators. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Jan;2(1):26-33. doi: 10.1016/j.jcin.2008.09.010. PMID: 19463394.

242) Cardarelli F, Bellasi A, Ou FS, Shaw LJ, Veledar E, Roe MT, Morris DC, Peterson ED, Klein LW, Raggi P. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*. 2009 Mar 15;103(6):766-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.11.033. Epub 2009 Jan 24. PMID: 19268729.

243) Caspi O, Habib M, Cohen Y, Kerner A, Roguin A, Abergel E, Boulos M, Kapeliovich MR, Beyar R, Nikolsky E, Aronson D. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun 24;6(6):e005715. doi: 10.1161/JAHA.117.005715. PMID: 28647690; PMCID: PMC5669180.

244) Çiçek G, Bozbay M, Açıkgöz SK, Altay S, Uğur M, Köroğlu B, Uyarel H. The ratio of contrast volume to glomerular filtration rate predicts in-hospital and six-month mortality in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2015;22(1):101-7. doi: 10.5603/CJ.a2014.0027. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24671903.

245) Mager A, Vaknin Assa H, Lev EI, Bental T, Assali A, Kornowski R. The ratio of contrast volume to glomerular filtration rate predicts outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Aug 1;78(2):198-201. doi: 10.1002/ccd.22828. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20949583.

- 246) Kume K, Yasuoka Y, Adachi H, Noda Y, Hattori S, Araki R, Kohama Y, Imanaka T, Matsutera R, Kosugi M, Sasaki T. Impact of contrast-induced acute kidney injury on outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013 Sep-Oct;14(5):253-7. doi: 10.1016/j.carrev.2013.07.009. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23993293.
- 247) Narula A, Mehran R, Weisz G, Dangas GD, Yu J, Génèreux P, Nikolsky E, Brener SJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Clark AE, Fahy M, Xu K, Brodie BR, Stone GW. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. *Eur Heart J*. 2014 Jun 14;35(23):1533-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehu063. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24603308.
- 248) Baek JY, Seo SM, Park HJ, Kim PJ, Park MW, Koh YS, Chang KY, Jeong MH, Park SJ, Seung KB. Clinical outcomes and predictors of unprotected left main stem culprit lesions in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Jun 1;83(7):E243-50. doi: 10.1002/ccd.23420. Epub 2013 Nov 30. PMID: 22105969.
- 249) Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr, Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW; APEX-AMI Investigators. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1701-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq129. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20530505.
- 250) Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 17;65(10):963-72. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.038. PMID: 25766941; PMCID: PMC4359051.
- 251) Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1115-23. doi: 10.1056/NEJMoa1305520. Epub 2013 Sep 1. PMID: 23991625.

- 252) Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ, Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28; 346(13):957-66.
- 253) Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2001 Aug 1;88(3):297-301. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01645-9. PMID: 11472712.
- 254) Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD005313. doi: 10.1002/14651858.CD005313. PMID: 15846752.
- 255) Stone GW, Parise H, Witzenbichler B, Kirtane A, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Lansky AJ, Mehran R. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 2;56(19):1597-604. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.608. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20888162.
- 256) Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, Frati G, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Genereux P, Galatius S, Kirtane AJ, Stone GW. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 6;62(6):496-504. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.022. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23747778.
- 257) Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gómez-Hospital JA, Baz JA, Martín-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Oct 27;380(9852):1482-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61223-9. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22951305.

- 258) Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Jiménez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, van Es GA, Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016 Jan 23;387(10016):357-366. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00548-6. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26520230.
- 259) Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, Varma MR, Zhou Z, Normand SL. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1330-42. doi: 10.1056/NEJMoa0801485. PMID: 18815397.
- 260) Patel MR, Pfisterer ME, Betriu A, Widmisky P, Holmes DR Jr, O'Neill WW, Stebbins A, Van de Werf F, Armstrong PW, Granger CB; APEX-AMI Investigators. Comparison of six-month outcomes for primary percutaneous revascularization for acute myocardial infarction with drug-eluting versus bare metal stents (from the APEX-AMI study). *Am J Cardiol*. 2009 Jan 15;103(2):181-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.066. Epub 2008 Nov 7. PMID: 19121433.
- 261) Räber L, Onuma Y, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Backx B, Iñiguez A, Okkels Jensen L, Cequier-Fillat À, Pilgrim T, Christiansen EH, Hofma SH, Suttorp M, Serruys PW, Sabaté M, Windecker S. Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study. *EuroIntervention*. 2016 Jul 20;12(4):482-9. doi: 10.4244/EIJY15M08_03. PMID: 26342471.
- 262) Lee HJ, Park TK, Song YB, Choi YJ, Yu CW, Yang JH, Hahn JY, Choi SH, Choi RK, Choi JH, Park JS, Kim JS, Kim TH, Jang HJ, Lee SH, Shim WH, Roh YM, Gwon HC. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 15;183:190-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.036. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25668147.
- 263) Stone GW, Ellis SG, Gori T, Metzger DC, Stein B, Erickson M, Torzewski J, Williams J Jr, Lawson W, Broderick TM, Kabour A, Piegari G, Cavendish J, Bertolet B, Choi JW, Marx SO, Généreux P, Kereiakes DJ; ABSORB IV Investigators. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB

IV randomised trial. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1530-1540. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32283-9.

264) Qiao J, Pan L, Zhang B, Wang J, Zhao Y, Yang R, Du H, Jiang J, Jin C, Xiong E. Deferred Versus Immediate Stenting in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 8;6(3):e004838. doi: 10.1161/JAHA.116.004838. PMID: 28275065; PMCID: PMC5524015.

265) Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefèvre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antoniucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30(18):2193-203. doi: 10.1093/eurheartj/ehp348. Epub 2009 Sep 2. PMID: 19726437.

266) Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angerås O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Kåregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Oct 24;369(17):1587-97. doi: 10.1056/NEJMoa1308789. Epub 2013 Aug 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):786. PMID: 23991656.

267) Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Džavík V; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015 Apr 9;372(15):1389-98. doi: 10.1056/NEJMoa1415098. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25853743; PMCID: PMC4995102.

268) Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Kleczyński P, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of direct stenting on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER registry). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Nov 15;84(6):925-31. doi: 10.1002/ccd.25266. Epub 2014 Jul 29. PMID: 24155092.

- 269) Möckel M, Vollert J, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Kornowski R, Dudek D, Farkouh ME, Parise H, Mehran R, Stone GW; Horizons-AMI Trial Investigators. Comparison of direct stenting with conventional stent implantation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 15;108(12):1697-703. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.040. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21906709.
- 270) Tasal A, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Turfan M, Erdogan E, Sonmez O, Kul S, Ertas G, Sevgili E, Goktekin O. Is postdilatation with a noncompliant balloon necessary after coronary stent deployment during primary angioplasty? *J Interv Cardiol.* 2013 Aug;26(4):325-31. doi: 10.1111/joic.12041. PMID: 23941650.
- 271) Rogacka R, Latib A, Colombo A. IVUS-Guided Stent Implantation to Improve Outcome: A Promise Waiting to be Fulfilled. *Curr Cardiol Rev.* 2009 May;5(2):78-86. doi: 10.2174/157340309788166697. PMID: 20436848; PMCID: PMC2805818.
- 272) Biswas S, Soon KH, Lim YL. Angiographic and clinical outcomes of stent postdilatation in ST-elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ.* 2012 Nov;21(11):684-8. doi: 10.1016/j.hlc.2012.06.011. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22818909.
- 273) Gunasekara AP, Walters DL, Aroney CN. Comparison of abciximab with "high-dose" tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2006 Apr 28;109(1):16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.05.045. Epub 2005 Jul 12. PMID: 16014315.
- 274) Kaymaz C, Keleş N, Özdemir N, Tanboğa İH, Demircan HC, Can MM, Koca F, İzgi İA, Özkan A, Türkmen M, Kıрма C, Esen AM. The effects of tirofiban infusion on clinical and angiographic outcomes of patients with STEMI undergoing primary PCI. *Anatol J Cardiol.* 2015 Nov;15(11):899-906. doi: 10.5152/akd.2014.5656. Epub 2014 Dec 25. PMID: 25868037; PMCID: PMC5336940.
- 275) Topcu S, Karal H, Kaya A, Bakirci EM, Tanboga IH, Kurt M, Aksakal E, Acikel M, Sevimli S. The safety and efficacy of 12 versus 24 hours of tirofiban infusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015 Nov;21(8):783-9. doi: 10.1177/1076029614529841. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24737688.
- 276) Khalid U, Bandedali S, Jones PG, Virani SS, Hira R, Hamzeh I, Chan PS, Kleiman NS, Lakkis N, Alam M. Prescription Patterns of Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor After

Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation (from the NCDR PINNACLE Registry). *Am J Cardiol.* 2019 Dec 15;124(12):1807-1812. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.003. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31668345.

277) Welsh RC, Sidhu RS, Cairns JA, Lavi S, Kedev S, Moreno R, Cantor WJ, Stankovic G, Meeks B, Yuan F, Džavík V, Jolly SS. Outcomes Among Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention From the TOTAL Trial. *Can J Cardiol.* 2019 Oct;35(10):1377-1385. doi: 10.1016/j.cjca.2019.04.026. Epub 2019 May 7. PMID: 31492492.

278) Rafique AM, Nayyar P, Wang TY, Mehran R, Baber U, Berger PB, Tobis J, Currier J, Dave RH, Henry TD. Optimal P2Y12 Inhibitor in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 May 23;9(10):1036-46. doi: 10.1016/j.jcin.2016.02.013. PMID: 27198684.

279) Tang X, Li R, Jing Q, Wang Q, Liu P, Zhang P, Liu Y. Assessment of Ticagrelor Versus Clopidogrel Treatment in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016 Aug;68(2):115-20. doi: 10.1097/FJC.0000000000000390. PMID: 27010809.

280) Rhyou HI, Park TH, Cho YR, Park K, Park JS, Kim MH, Kim YD. Clinical factors associated with the development of atrial fibrillation in the year following STEMI treated by primary PCI. *J Cardiol.* 2018 Feb;71(2):125-128. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.08.004. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28969967.

281) Topaz G, Flint N, Steinvil A, Finkelstein A, Banai S, Keren G, Shacham Y, Yankelson L. Long term prognosis of atrial fibrillation in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 1;240:228-233. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.060. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28390742.

282) Hwang KK, Eom SY, Lee SY, Kim SM, Cho MC, Kim YJ, Seung KB, Jeong MH, Bae JW; other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Atrial Fibrillation on Admission Is Related With Higher Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Patients. *Int Heart J.* 2017 Aug 3;58(4):486-494. doi: 10.1536/ihj.16-286. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28690292.

283) Rene AG, Généreux P, Ezekowitz M, Kirtane AJ, Xu K, Mehran R, Brener SJ, Stone GW. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am J Cardiol.* 2014 Jan 15;113(2):236-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.016. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24176066.

284) Takada T, Shishido K, Hayashi T, Yokota S, Miyashita H, Yokoyama H, Nishimoto T, Ochiai T, Moriyama N, Tobita K, Mizuno S, Yamanaka F, Murakami M, Tanaka Y, Takahashi S, Saito S. Impact of Late Ventricular Arrhythmias on Cardiac Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol.* 2019 Jul 8;2019:5345178. doi: 10.1155/2019/5345178. PMID: 31772534; PMCID: PMC6739782.

285) Albanese M, Alpaslan K, Ouarrak T, Merguet P, Schneider S, Schöls W. In-hospital major arrhythmias, arrhythmic death and resuscitation after successful primary percutaneous intervention for acute transmural infarction: a retrospective single-centre cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Jun 14;18(1):116. doi: 10.1186/s12872-018-0851-z. PMID: 29898675; PMCID: PMC6001058.

286) Chera HH, Mitre CA, Nealis J, Mironov A, Budzikowski AS. Frequency of Complete Atrioventricular Block Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology.* 2018;140(3):146-151. doi: 10.1159/000491076. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30016805.

287) Kosmidou I, Redfors B, Dordi R, Dizon JM, McAndrew T, Mehran R, Ben-Yehuda O, Mintz GS, Stone GW. Incidence, Predictors, and Outcomes of High-Grade Atrioventricular Block in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol.* 2017 May 1;119(9):1295-1301. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.019. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28267964.