

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İÇİN PRİMER
ANJİYOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA 24 SAATLİK TİROFİBAN
İNFÜZYONUNA KARŞILIK 12 SAATLİK TİROFİBAN
İNFÜZYONUNUN ETKİLERİNİN GERİYE DÖNÜK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selim TOPCU

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Serdar SEVİMLİ

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ETİK KURUL ONAY YAZISI	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Akut koroner sendromlar	3
2.2. ST elevasyonlu miyokard enfarktusu	8
2.3. Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör İnhibitörleri	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR

AMİ	Akut miyokard enfarktusu
AKS	Akut koroner sendrom
AF	Atriyal fibrilasyon
ACE	Anjiyotensin donusturucu enzim
ARB	Anjiyotensin reseptor blokeri
AV	Atriyoventriküler
CABG	Koroner arter by-pas greft
CK	Kreatin kinaz
CK-MB	Kreatin kinaz-miyokardiyal band.
CTnT	Kardiyak troponin T
cTnI	Kardiyak troponin I
CRP	C-reaktif protein
DM	Diyabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa kardiyoloji derneği
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
GP	Glikoprotein
HDL-K	Yuksek dansiteli lipoprotein-Kolesterolu
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
LDL-K	Düşük dansiteli lipoprotein-Kolesterol

LV	Sol ventrikül
Mİ	Miyokard infarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinaz
NSTEMİ	ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü
Ort	Ortalama
PKG	Perkütan koroner girişim
PPKG	Primer perkütan koroner girişim
r-Tpa	Reteplaz
RV	Sağ ventrikül
SS	Standart sapma
STEMİ	ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü
t-PA	Alteplaz
TNK	Tenekteplaz
TxA2	TromboksanA2
UFH	Unfraksiyone heparin
VT	Ventriküler tasikardi
VF	Ventriküler fibrilasyon
VSR	Ventriküler septal rüptür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa No
Şekil-1	Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması	3
Şekil-2	Ateroskleroz Gelişimi	6
Şekil-3	Hassas Plak Ve Trombüs Oluşumu	8
Şekil-4	Mİ Sonrası Moleküler Biyobelirteçlerin Salınma Süreci	18
Şekil-5	STEMİ'nde Reperfüzyon Tedavisi	26
Şekil-6	Antitrombotik İlaçlarla Tedavinin Hedefleri	37
Şekil-7	Çalışma dizaynı	52
Şekil-8	Hastane içi majör ve minör kanama sıklıkları	59
Şekil-9	Hastane içi kardiyovasküler ölüm ve stent trombozu sıklıkları	60
Şekil-10	Çalışma gruplarına ait 6 aylık kardiyovasküler mortalite	62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa No
Tablo-1	Ateroskleroz Risk Faktörleri	5
Tablo-2	Hassas Plağın Yapısal Özellikleri	7
Tablo-3	Farklı Miyokardiyal İnfarktüsü Tiplerinin Klinik Sınıflaması	12
Tablo-4	Göğüs Ağrısı Nedenleri	13
Tablo-5	Sol Dal Bloğunda STEMI Kriterleri	16
Tablo-6	STEMI’de Moleküler Biyobelirteçler	17
Tablo-7	STEMI Ayırıcı Tanısında Düşünülecek Durumlar	19
Tablo-8	Avrupa Kardiyoloji Derneği STEMI 2008 Klavuzu Reperfüzyon Tedavisi Önerileri	28
Tablo-9	ESC 2010 Miyokardiyal Revaskülarizasyon Klavuzu Perkütan Koroner Girişim İçin Tavsiyeler	29
Tablo-10	Fibrinolitik Tedavi İçin ESC 2008 STEMI Klavuzu Önerileri	32
Tablo-11	Trombolitik Tedavi Kontrendikasyonları	33
Tablo-12	STEMI’de Antiplatelet Ve Antikoagulan Tedavi İçin 2010 ESC Miyokardiyal Revaskülarizasyon Klavuzu Önerileri	35
Tablo-13	Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör İnhibitörü İlaçlar	44
Tablo-14	Çalışma gruplarına ait temel klinik özellikler	56
Tablo-15	Çalışma gruplarına ait temel biyokimyasal özellikler	57
Tablo-16	Çalışma gruplarına ait temel anjiyografik özellikler	58
Tablo-17	Çalışma gruplarına ait hastane içi komplikasyonların karşılaştırılması	61
Tablo-18	Çalışma gruplarına ait uzun dönem istenmeyen kardiyovasküler olayların karşılaştırılması	62

ONAY YAZISI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın 15.07.05.2010 tarih ve 258 sayılı yazısı ile **“ST Elevasyonlu Miyokard İnfartüsü İçin Primer Anjiyoplasti Yapılan Hastalarda 24 Saatlik Tirofiban İnfüzyonuna Karşılık 12 Saatlik Tirofiban İnfüzyonunun Etkilerinin Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi”** adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Selim TOPCU tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen Tez konusu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş ve 11.02.2011 tarih ve 2 sayılı oturumunun 10 sayılı kararı ile etik kurallarına uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'na 04.05.2011 tarih ve 2 sayılı oturumunun 17 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

ÖZET

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile tedavinin, AKS'de majör kanama riskini artırmadan kısa ve uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi ve trombotik komplikasyonları azalttığına dair pek çok kanıt mevcuttur. Ancak tirofibanın kardiyovasküler klinik sonuçları üzerine olumlu etkilerine rağmen PKG uygulanan hastalarda uygun doz rejimi ve protokolları henüz tanımlanmamıştır. Biz bu çalışmada iki farklı(12 saate karşı 24 saatlik infüzyon) tedavi protokolünün etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza, 349 PPKG uygulanmış akut ST yükselmeli miyokard infarktüsli hasta geriye dönük olarak dahil edilmiştir. Hastalar tirofiban infüzyon süresine göre primer PKG sonrası bolus tirofiban dozu (10µg/kg) uygulandıktan sonra, idame dozu olarak 12 saat tirofiban infüzyonu alanlar; grup-1 (n=123), 24 saat tirofiban infüzyon alanlar (n=226) grup-2 olarak adlandırıldı. Çalışma popülasyonu (grup-1 ve grup-2) hem hastane-içi takiplerde hem de 6 aylık süre boyunca komplikasyonlar ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar(ölüm, tekrarlayan AKS, stent trombozu ve kanama) açısından yakın izlendi.

Grup-1 ve Grup-2 hem yaş ve cinsiyet hem de temel aterosklerotik risk faktörleri açısından eşleşmişti. Gruplar arasında hastane-içi takipte, ne etkinlik (hastane içi ölüm %5.7'ye karşı %4.4, p=0.600 ve stent trombozu %1.6'ya karşı %1.8, p=0.921) ne de güvenilirlik (majör kanama için %1.6'ya karşı %2.6 ve minör kanama için %4.1'e karşı %5.3) açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Altı aylık takip süresi boyunca, tekrarlayan revaskularizasyon sıklığı (%15.5'e karşı %16.1, p=0.856, OR:1.05 (0.47-3.67)), tekrarlayan non-fatal AKS ve/veya stent trombozu sıklığı (%24.4'e karşı %27, p=0.598, OR:1.02 (0.42-2.48)) ve kardiyovasküler ölüm sıklıkları (%6.5'e karşı %6.6, p=0.943, OR:1.03 (0.43-2.43)) grup-1 ve grup-2 arasında benzer bulunmuştur.

On iki saat uygulanan tirofiban infüzyonu, 24 saat uygulanan tirofiban infüzyonuna göre eşdeğer hastane içi klinik (kardiyovasküler ölüm, stent trombozu) etkinliğe, güvenilirliğe (major ve minor kanama) sahiptir. Benzer şekilde eşdeğer uzun dönem (6 aylık) klinik etkinliğe (kardiyovasküler ölüm, tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı, non-fatal Mİ ve/veya stent trombozu) sahiptir. Sonuç olarak biz STEMI ile başvurup primer PKG uygulanan hastalarda 12 saat tirofiban infüzyonunun, en az 24 saat tirofiban infüzyonu kadar etkin ve güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: miyokard infarktüsü, GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri, tirofiban

ABSTRACT

GP IIb / IIIa receptor inhibitors reduced short and long-term cardiovascular mortality without increasing the risk of major bleeding and thrombotic complications. However, the positive effects of tirofiban on cardiovascular clinical outcomes have been shown in patients undergoing PCI, appropriate dosing regimen and protocols have not been determined. Therefore, in this study we aimed that to compare the efficacy and safety of two different (12 h vs 24-hour infusion) treatment protocol.

We enrolled 349 patient with ST elevation myocardial infarction who underwent primary PCI, retrospectively. The study population was divided into two subgroups in regard to duration of tirofiban infusion. After primary PCI, 123 patients who received 12 hours tirofiban infusion defined as group-1, 226 patients who received 24 hours tirofiban infusion defined as group-2. In-hospital complications, cardiovascular death and stent thrombosis, and adverse cardiovascular events (death, recurrent ACS, stent thrombosis and bleeding) during the 6-months follow-up were recorded.

In Group-1 and Group-2 were matched for age, gender and atherosclerotic risk factors. There were no significant difference for efficacy (in-hospital mortality 5.7 % vs. 4.4%, $p = 0.600$, and stent thrombosis was 1.8 %, vs. 1.6%, $p = 0.921$) and safety (for major bleeding 1.6 % versus 4.1% and for minor bleeding %2.6 vs. 5.3%) between groups during in-hospital period. During the six-month follow-up period, frequency of repeated revascularization (15.5% vs. 16.1%, $p=0.856$, OR:1.05 (0.47-3.67), frequency of recurrent non-fatal ACS and / or stent thrombosis (24.4% vs. 27%, $p=0.598$, OR:1.02 (0.42-2.48)) and the frequency of cardiovascular death (6.5% vs. 6.6%, $p=0.943$, OR:1.03 (0.43-2.43)) were similar between group-1 and group-2 .

The efficacy (cardiovascular death, stent thrombosis, repeat revascularization and nonfatal ACS) and safety (major and minor bleeding) of twelve-hours infusion of tirofiban compared to 24-hours infusion of tirofiban both in-hospital period and long term (6 months) follow-up seems to be comparable. As a result, we believe that tirofiban infusion for 12 hours is safe and effective at least 24-hour infusion of tirofiban for STEMI patients undergoing primary PCI.

Key words: myocardial infarction, GP IIb / IIIa receptor inhibitors, tirofiban

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de, en sık ölüm nedeninin koroner arter hastalığı olduğu bilinmektedir. Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneği verilerine göre, 2 milyon koroner kalp hastası bulunmakta ve her yıl 160.000 koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oluşmaktadır. Bu hastalıkların altında yatan sebep ise ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır.(1) Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (2).

Akut koroner sendrom adı altında yer alan kararsız angina (UAP), ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü(NSTEMI) ve ST yükselmeli miyokard infarktüsünde (STEMI) temel patoloji, koroner damar lümeninde oluşan trombüstür.(3)

ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMİ) olan olgular aterosklerotik plak rüptürü sonrası açığa çıkan trombojenik maddelerin bir yandan plateletleri, diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile gelişen koroner içi tıkalıcı trombüs sonucunda ortaya çıkmaktadır. Koroner arter tam tıkanığında yeterli kollateral dolaşım da yoksa ilerleyici hasar başlamakta ve genellikle 6–12 saat içinde nekroz gelişmektedir (4). Bu nedenle STEMI’de reperfüzyonun mümkün olduğunca hızlı sağlanması gerekmektedir(5).

Günümüzde AMİ’nin mortalitesini azaltan en önemli etkenler; erken müdahale, gelişmiş yoğun bakım koşullarının sağlanması, yeni trombolitik ve antitrombotik ilaçların uygulamaya girmesi ve en önemlisi primer perkütan koroner anjiyoplasti (PTKA) tedavisiyle reperfüzyonun sağlanmasıdır. Halen AMİ’ de en etkili reperfüzyon stratejisi kateter esasına dayalı reperfüzyon yöntemi PTKA ve stent uygulamasıdır.

Primer perkütan koroner girişim (PKG) kullanımı kısa dönemde mortalite, ölümcül olmayan reinfarktüs ve inme ile kombine bitiş noktası ölüm, ölümcül olmayan reinfarktüs ve inme dahil olmak üzere bir dizi klinik olay oranlarında önemli bir azalma ile sonuçlanır (6,7,8). Bu ve benzeri verilere istinaden Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından oluşturulan klavuzlar primer PKG’nın STEMI’de ideal reperfüzyon stratejisi olduğunu savunmaktadır(9,10).

Plateletler trombüs oluşumunda merkezi bir rol oynar, bu sebeple primer PKG uygulanan STEMI hastalarının etkili bir şekilde tedavi edilmesi için platelet fonksiyonlarının inhibe edilmesi zaruridir. Platelet agregasyonu trombüs gelişimindeki son basamaktır(11). Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri bu basamağı inhibe ederek PKG uygulanan hastalarda

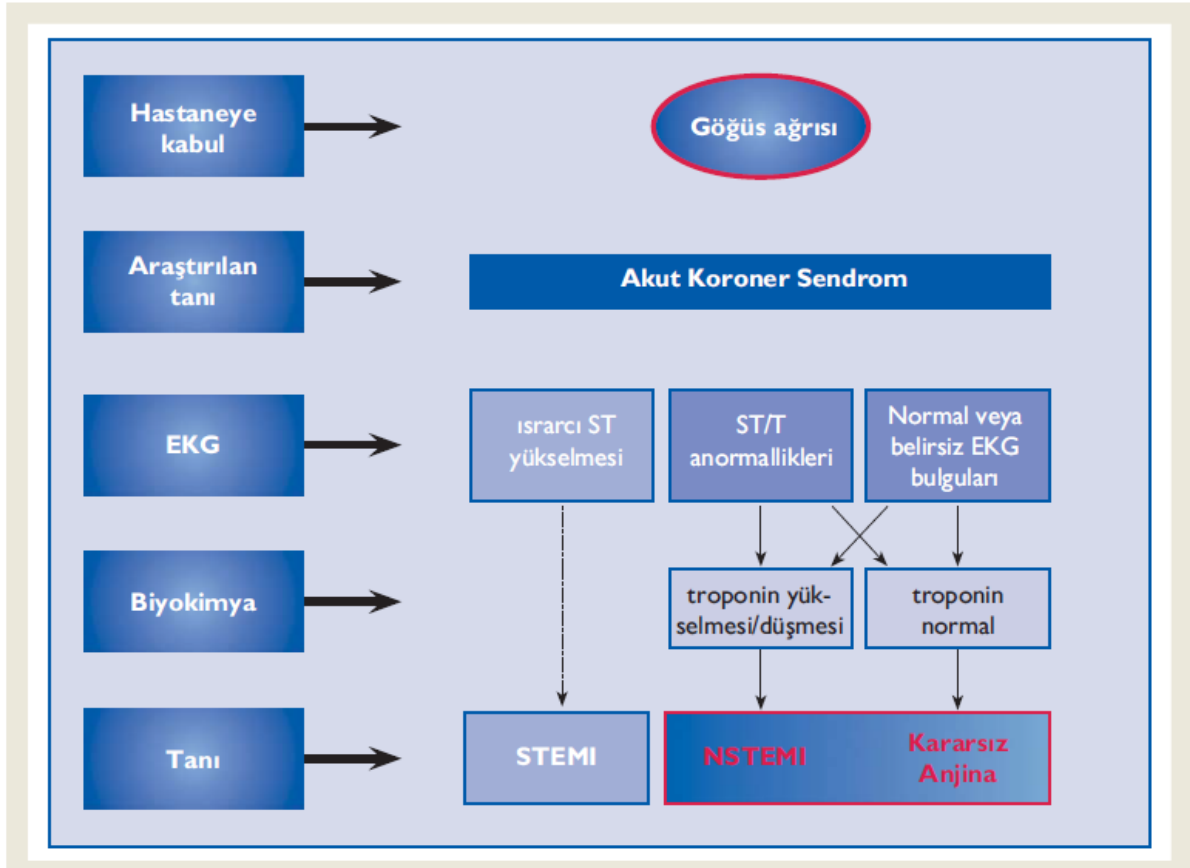
trombüs oluşumunu önlemektedir. Tirofiban, ülkemizde bulunan glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü olup PKG uygulanan STEMI hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tirofiban için belirlenmiş standart bir kullanım süresi mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda tirofiban infüzyon süresi 12-48 saat arasında değişmektedir. Uzun süreli infüzyon hem ilaca bağlı gelişen yan etkilerin hem de tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle aynı etkiyi oluşturacak kısa süreli infüzyon daha mantıklı gözükmemektedir. Bizim çalışmamızda STEMI ile başvuran ve primer PKG uygulanan hastalarda PKG sonrası 24 saat tirofiban infüzyonuna karşılık 12 saat tirofiban infüzyonunun etkinliğini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut koroner sendromlar

Akut koroner sendrom (AKS), iskemik koroner arter hastalığının akut fazları için kullanılan bir terimdir. AKS, yırtılan, erezyone olan ya da çatlayan plağın üzerinde trombüs gelişmesi veya koroner embolizasyonla miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde bozulması ile karakterize klinik bir tablodur. Kollateral perfüzyon bulunmadığında, STEMI veya NSTEMI ile sonuçlanır (şekil 1). Her iki klinik durumda da serumda miyokard nekrozunun duyarlı belirteçleri yükselir. Miyokard hücre nekrozunu gösteren belirteçlerde yükselme tespit edilemez ise kararsız anjina(UAP) terimi kullanılır (12,13).

Şekil – 1: Akut koroner sendromların sınıflandırılması (13)



2.1.1. Ateroskleroz ve akut koroner sendromun fizyopatolojisi

Olguların çoğunda STEMI'ne majör koroner arterlerden birinin tıkanması ve koroner kan akışındaki ciddi azalma neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akışındaki bu azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak erezyonu, yırtılması, ayrılması ya da

çatlama sonucu tam ya da kısmi tıkalı trombus oluşmasına bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve distale mikroembolizasyon da bir ölçüde bulunabilir. Plak ayrılması riskinde; plağın bileşimi, hassasiyeti(plak tipi) ve stenoz derecesi(plak büyüklüğü) belirleyicidir (14). İnfarktüsle ilişkili trombusların dörtte üçünün, yalnızca hafif ya da orta derecede stenoza neden olan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter ağacının anjiyografik ölçütlere göre normal sayılan bölümlerinde bile önemli boyutlarda ateroskleroz saptanmaktadır (15).

2.1.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz; KAH'nın en sık görülen nedenidir (16). Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak orta ve büyük arterlerde meydana gelen kronik, multifokal, immünoinflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır (17) Ateroskleroz yaşamın erken döneminde başlar ve zaman içinde ilerler, fakat ilerleme hızı öngürülemez ve oldukça değişkenlik gösterir. Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu söylenir. Bu teori, kolesterol düzeyleri yüksek olanlardaki ateroskleroza izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı. 1973'te hasara yanıt hipotezine dayanarak endotel disfonksiyonu veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağının geliştiği gösterildi (18). Eldeki güncel veriler, endotel disfonksiyonun ateroskleroz temelinde önemli bir rol aldığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermektedir (19).

2.1.3. Ateroskleroz risk faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, majör risk faktörleri tanımlanmış olup, bu risk faktörleri toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur (20) (Tablo 1).

Tablo-1: Ateroskleroz Risk faktörleri

Geleneksel Risk faktörleri		Yeni Risk faktörleri
Değiştirelemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler	
Yaş	Hipertansiyon	Homosistein
Cinsiyet	Hiperlipidemi	C-Reaktif Protein
Aile öyküsü	Sigara	Fibrinojen
	Diyabetes mellitus	Fibrin
	Obesite	D-Dimer
	Sedanter yaşam	Lipoprotein-a

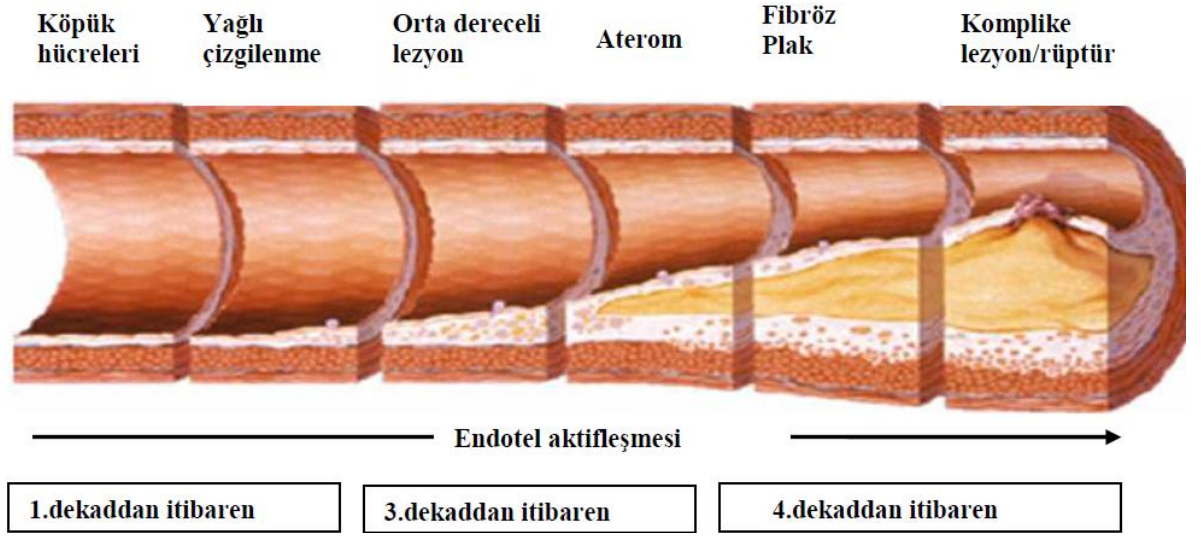
2.1.4. Ateroskleroz gelişimi

2.1.4.1. Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon:

Aterosklerotik süreçte ilk değişiklik, endotelde başlamaktadır. Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşunun yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamasyon ve antitrombotik görevleri olan dinamik bir organdır. Hasara yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezinde ilk olay; endotel hasarıdır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu veya aktivasyonu gelişir. Aktive olmuş endotel hücreleri monositleri ve T lenfositlerini damar duvarına çekmektedir (21). Endotelial geçirgenliğin artışı lipoproteinler, lökositler ve diğer inflamatuvar hücre ve mediatörlerin intima tabakasına göçmesine sebep olur. Artan aterojenik lipoproteinler ve T lenfositler ve diğer inflamatuvar mediatörler intima tabakasına göç etmektedir (22).

Lipid çekirdeği oluşumu: Endotele tutunduktan sonra intimaya geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, okside LDL'yi fagosit ederek köpük hücrelerini oluştururlar. Bu bölgede düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu, artmış lökosit göçü ve inflamatuvar mediatörlerin birikimiyle yağlı çizgiler oluşmaktadır. Sürecin ilerlemesi ile ekstraselüler lipid depozitleri ve inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri ve konnektif doku elemanları birikmektedir. Lipid çekirdek etrafında tüm bu hücre kompozisyonu ve

inflamatuvar mediyatörler ekstraselüler matriks olarak tanımlanabilen bir yapı olup proaterojenik, protrombotik ve oldukça dinamik yapı göstermektedir (23).



Şekil-2: Ateroskleroz Gelişimi.

2.1.4.2. Fibröz kılıf oluşumu:

Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynamaktadır. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederek bölünürler ve ekstrasellüler matriks elemanlarını sentezlerler. İlerlemiş aterosklerotik plağın önemli kısmı hücre dışı matriks tarafından oluşturulur. Hücre dışı matriksin birikimi matriks moleküllerinin biyosentezi ve yıkım dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin matriks metalloproteinazlarıyla (MMP) yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir kılıf oluşur. Fibröz kapsülü oluşturan düz kas hücreleri ve kollojen miktarını azaltan faktörler MMP, interferon -gama gibi inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri plağın stabilitesini etkilemektedir.

Duyarlı plağın rüptürü veya erozyonu sonucu Akut Koroner Sendrom gelişir. Duyarlı plakların; lipid içeriği fazla, düz kas hücresi az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar (24).

Tablo-2: Hassas plağın yapısal özellikleri (25)

Göreceli olarak geniş volüm
Dışa doğru (pozitif) remodeling nedeniyle <%50 stenoz
Büyük lipid çekirdek (plak volümünün >%40)
Lipid çekirdeğin serbest kolesterol, kolesterol esterleri, okside LDL ve dokufaktörlerince zengin olması
Fibröz kapsül ve adventisyanın monosit-makrofaj, aktive T-lenfosit ve mast hücreleri inflamatuvar hücrelerce infiltre edilmesi
Düz kas hücreleri ve kollojenden fakir ince kapsül
Artmış neovaskülarisasyon, parlak sarı renk ve plak içine kanama

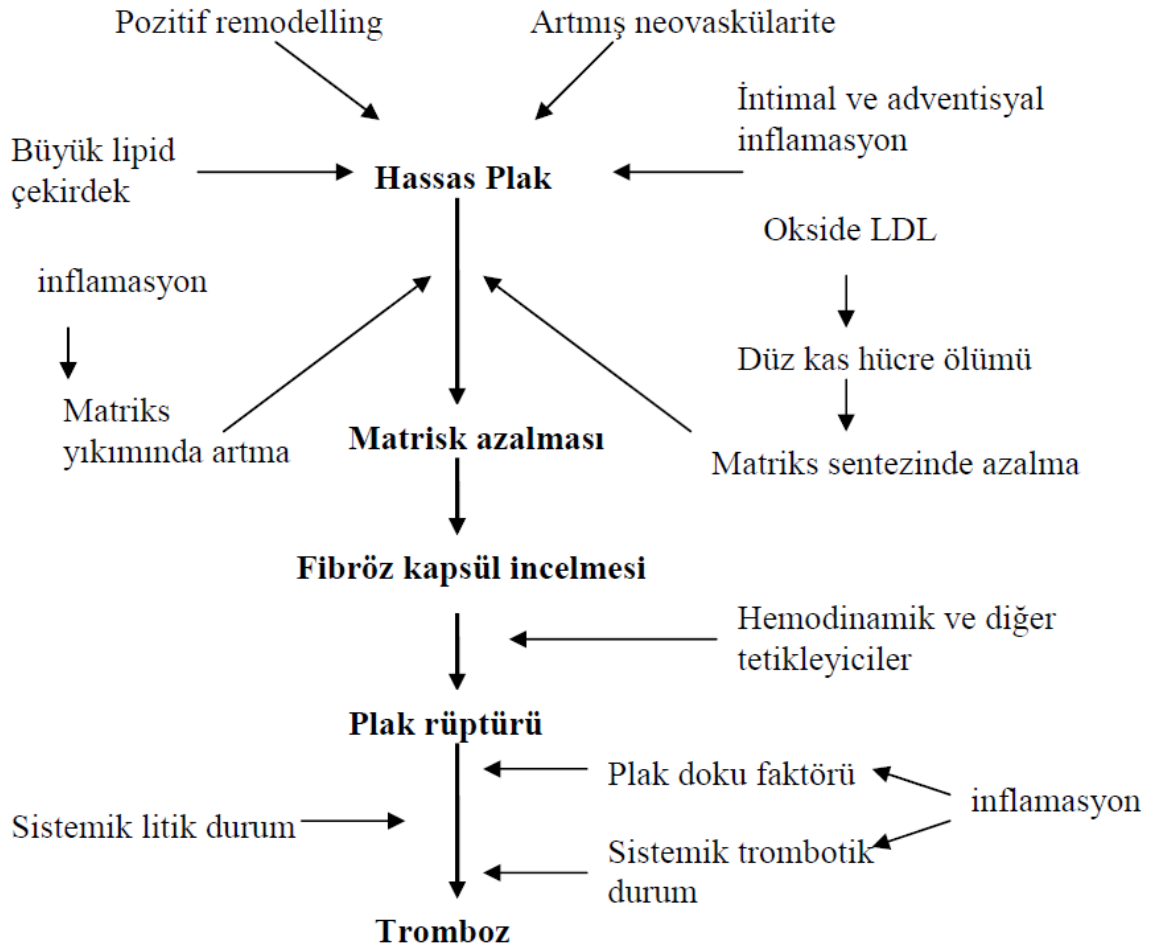
Hassas Plak: Aterosklerotik plak oluşumu yaşamın erken döneminde başlamaktadır(26). Son yıllardaki çalışmalar yağlı çizgilerin daha fetal dönemde oluşmaya başladığını göstermektedir. Yine otopsi çalışmalarında; kalp dışı nedenlerle ölen gençlerin aorta ve koroner arterlerinde yüksek oranlarda köpük hücresi ve aterom plağı tespit edilmiştir (27). Ancak aterom plaklarının bir kısmı yaşam boyu klinik olaylara neden olmazken bazı plaklar ise erken yaşlarda klinik olaylara neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hassas plak kavramı önem kazanmaktadır. Mİ'ne sebep olabilecek plakların özelliklerine dair yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktive eder. Bir yandan MMP'lar fibröz başlığı parçalarken, öte yandan sitokinler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve sentezini inhibe ettiğinden plağın onarım mekanizması da bozulmuş olur. Sonuçta zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetiklerler. Bu da akut koroner olayların gelişmesine yol açar.

2.1.5. Akut koroner sendrom oluşumu

AKS aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Altta yatan neden genellikle aterom plağının rüptüre olması ya da daha az sıklıkla yüzeyi erozyona uğraması ile gelişen akut trombozdur. Plağın hassas ve büyük olması AKS gelişimini hızlandırmaktadır.

2.1.5.1. Plak rüptürü: AKS koroner plağın, incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır. Emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travma tetikleyici faktörler olarak rol oynayabilir. Plağın lokalizasyonu, büyüklüğü, lipid içeriği ve plağın lümen yüzeyindeki akım da plak rüptüründe önemli etkenlendendir. AMİ'ne neden olan plakların yaklaşık %50-60 kadarının Mİ öncesi önemli darlık oluşturmadıkları(<%50 darlık) bilinmektedir (25). Hassas plakların bir özelliği de rüptüre olduklarında ciddi trombotik yanıtı neden olmalarıdır.

Şekil-3: Hassas plak ve trombüs oluşumu (28)



2.1.5.2. Tromboz: Plak yırtılması sıklıkla plağın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda trombüs oluşumu gözlenir. Koroner plak yırtılması esnasında; fibrinoliz, platelet aktivasyonu ve koagülasyon arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Plak trombojenitesini belirleyen en önemli faktör; plağın doku faktörü içeriğinin miktarıdır. Rüptür sonrası kana karışan doku faktörü; koagülasyon, hemostaz ve trombozun majör düzenleyicisidir. Doku faktörünün sentezinde makrofajlar ve apoptotik vasküler endotel hücreleri rol oynamaktadır. Doku faktörü düşük moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein olup ekstrensek pıhtılaşma kaskadını başlatmaktadır. Ekstrensek pıhtılaşma yolağının aktivasyonu trombin oluşumuna neden olmaktadır. Doku faktörleri öncelikle faktör VIIa ile kompleks oluşturmakta sonrasında faktör IXa sentezlenmektedir. Faktör IXa hem daha fazla faktör VIIa oluşmasını sağlamakta hemde Faktör X'u aktif formu faktör Xa'ya dönüştürmektedir. Bu dolaylı etkinin yanı sıra doku faktörü faktör-VIIa kompleksi doğrudan faktör X-Xa dönüşümünde sağlamaktadır. Faktör Xa oluşumundan sonraki aşamada ise faktör Xa-faktör Va kompleksi oluşmakta ve bu kompleks de protrombini trombine çevirmektedir (29). Trombin; trombüs oluşumunda birçok fonksiyonu olan kilit bir proteindir. Trombin hem pıhtılaşma kaskadının aktif kalmasını hemde platelet agregasyonunu uyararak mural trombüsün stabilitesini sağlamaktadır. Trombin, fibrinojeni fibrine çevirerek oluşan trombüsün morfolojisini de etkilemektedir. Trombüsün üzerine eklenen aktive olmuş plateletler trombosün büyümesine yol açmaktadır. Ayrıca rüptüre plaktan salınan büyüme faktörleri ve diğer vazokonstriktör faktörlerin katkısıyla damar lümeni iyice daralmakta ve iskemik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Trombüsün yapısı incelendiğinde; STEMI'de fibrinden zengin olduğu, NSTEMI'nde plateletten zengin olduğu gözlenmektedir. Trombüsün yapısı, tedavinin planlanması açısından önemlidir. Trombolitik ajanların etki mekanizması fibrini parçalayıp akımı tekrar sağlamak olduğundan dolayı fibrin miktarının az olduğu plateletten zengin trombüslerin görüldüğü NSTEMI'de yeterli etkinlik sağlayamamaktadır. Hatta distal embolisasyonu arttırarak zararlı etkilere yol açabilmektedir.

2.1.5.3. Miyokard iskemisi: Miyokardın oksijen talebi ile oksijen sunumu arasındaki dengenin bozulması sonrası miyokard iskemisi ortaya çıkmaktadır. Kalp, aerobik kapasitesi yüksek bir organdır. Epikardiyal dolaşımın kesintiye uğramasıyla birlikte dakikalar içerisinde metabolizma anaerobik yola kayar. Anerobik yolda glukozdan laktat elde edilirken aerobik yola göre oldukça düşük fosfat sentezlenmektedir. AMİ'nde iskemik alanlarda enerji metabolizmasındaki bu değişiklik kontraktıl fonksiyonları ve hücre membran potansiyelini sağlamada yeterli olmayacaktır. Glikojen deposu sınırlı olan miyokarda laktat ve hidrojen

iyonlarının birikmesine bağlı olarak asidoz ile oluşan Adenozindifosfatın(ADP) tekrar fosforilenmesinde azalma sonucu enerji açığı miyosit bütünlüğünü sürdürmede zorluklara yol açmaktadır (30). Na-Ca (sodyum-kalsiyum) pompasının çalışmaması sonucu hücre içi kalsiyum miktarı artacaktır. Hücresel düzeydeki bu iyon değişiklikleri ve enerji yoksunluğu global olarak sol ventrikül fonksiyonlarını etkilemektedir. İskeminin başlamasıyla birlikte ilk olarak diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Ventrikül esnekliğinin azalması subendokardiyal iskemiye artırmaktadır. İlerleyen evrelerde ise sistolik fonksiyonlar da bozulmaktadır. Akinetik ve hipokinetik segment ventrikül için bir hacim yükü oluşturmaktadır. Sağlam segmentler bu hacim yükünü karşılamak için daha güçlü ve daha sık kasılmaktadır. Kasılma bozukluğu yaygınsa veya sağlam miyokardın karşılayabileceğinden fazla ise aşikâr sol ventrikül pompa yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Kardiyojenik şok veya akut akciğer ödemi gibi tablolar gelişebilmektedir.

2.1.5.3 Nekroz: Geri dönüşümsüz miyokardiyal hücre ölümüne karşılık gelmektedir. 15-20 dk. ciddi iskemi sonrası nekroz ilk olarak subendokardiyal bölgede başlamaktadır. Nekroz subendokardiyal bölgeden epikarda doğru dalga şeklinde yayılmaktadır. Nekroz yayılım hızı; koroner arterlerdeki tıkanıklığın ciddiyeti, kollateral dolaşımın varlığı ve hipotansiyon gibi perfüzyonu etkileyen faktörlerce belirlenmektedir. AMİ'nde gros olarak ilk bir saat içerisinde miyokarda belirgin bir patoloji izlenmemektedir. 1-3 saat sonra ışık mikroskopuyla infarktüse dair bulgular izlenmektedir. Elektron mikroskopunda ise ciddi iskemiden 20-120 dakika sonra intraselüler ödem mitokondri ve miyoflamanlarda değişiklikler gösterilebilmektedir (31). Bu nedenle AMİ'de miyokardiyal nekrozun tam olarak yerleşmemesi için ilk üç saat ve hatta ilk iki saat çok önemli görünmektedir.

2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

Son dört dekatta tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen endüstriyel dünyada STEMİ bir ana toplumsal sağlık sorunu olmaya devam etmekte, gelişmekte olan toplumlarda gittikçe daha önemli hale gelmektedir. ABD'de yılda yaklaşık 1 milyon hasta Mİ geçirmekte ve 1 milyondan fazla hasta Mİ şüphesiyle koroner yoğun bakımlara yatırılmaktadır. Hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/4 kadarı daha hastaneye varmadan şikâyetleri başladıktan sonraki ilk 1 saat içinde ölmektedir. Hastaneye ulaşabilen olgularda mortalite %15'e, trombolitik tedavi ve acil revaskülarizasyon imkanları ile %5'e kadar düşmektedir (32).

2.2.1. Miyokard infarktüsü ve tanımlamaları

Amerikan Kardiyoloji Birliği, Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Dünya Sağlık Örgütü ortak Mİ tanımı:

1. Miyokard hasarını gösteren enzimlerin tipik çıkışı ve kademeli düşüşü (troponin) veya hızlı yükselme ve düşüş (CK-MB) ile aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi;
 - a- İskemik semptomlar,
 - b- Elektrokardiyografide (EKG) patolojik Q dalgalarının oluşumu,
 - c- İskemiyi gösteren EKG değişikliklerinin oluşumu (ST segment yükselmesi veya depresyonu) ,
 - d- Yeni gelişen miyokard canlılığının kaybının veya bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüsel kanıtı,
2. AMİ patolojik bulgularının varlığı

Mİ tanısı için, iki kriterden herhangi birisinin olması yeterlidir (33)

STEMİ tanısı

Klinikle uyumlu bulgularla birlikte;

1. Ardışık iki derivasyonda V2-V3 derivasyonlarda 0,2 mV ve/veya diğer derivasyonlarda 0,1 mV yeni gelişen ST segment elevasyonunun olması,
- veya

2. Yeni gelişen sol dal bloğu olması

kriterlerinden herhangi birisinin olması STEMİ tanısı için yeterlidir (33)

Tablo-3: Farklı Miyokardiyal İnfarktüsü Tiplerinin Klinik Sınıflaması(34)

Miyokardiyal infarktüsü sınıflaması	
Tip 1	Koroner plak rüptürü veya diseksiyonu sonrası gelişen spontan Mİ
Tip 2	Artmış oksijen gereksinimi veya azalmış oksijen sunumu nedeniyle gelişen Mİ
Tip 3	Ani kardiyak ölüm(iskemik semptomlar, yeni ST Yükselmesi veya yeni LBBB veya koroner trombus varlığında)
Tip 4a	PKG ilişkili Mİ
Tip 4b	Stent trombozu ilişkili Mİ
Tip 5	CABG ile ilişkili Mİ

2.2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünün Klinik Özellikleri

2.2.2.1. Predispozan faktörler: STEMI’lü hastaların yaklaşık yarısında bir takım predispozan faktörler söz konusudur. Kimi zaman ağır ve yorucu bir egzersiz buna neden olurken, bazende ağır bir mental stres, tablonun gelişmesinde rol alabilmektedir. Miyokardın oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengenin ikincinin lehinde bozulmasına veya plak yırtılması ve ardından trombus gelişmesine neden olan durumlar tablonun gelişmesinde etkili olabilir. Kanama, hipotansiyon, enfeksiyon, taşikardi, pulmoner emboli, sıvı ve elektrolit kaybı tetikleyici nedenler arasında yer alır (35-37).

2.2.2.2. Anamnez:

Göğüs ağrısı: STEMI’nin laboratuvar testlerindeki gelişmelere karşın tanı koymada hastanın hikâyesi büyük değer taşımaya devam etmektedir. En önemli semptom iskemik göğüs (anjina pectoris) ağrısıdır. Ağrı klasik anjinal ağrıya göre daha uzun sürer ve daha şiddetlidir. Kısa mesafede yürümekle ve dinlenme sırasında ortaya çıkar. Halsizlik ve aşırı derecede yorgunluk diğer prodromal semptomlar arasında yer alır. Ağrının süresi kadar yeri ve tipi de çok önemlidir. Prekordiyumda başlayan, bazen sol omuza, sol kola boyuna, alt çeneye, sırta, epigastriyuma yayılım gösterebilir ve bu nedenle ayırıcı tanıda ağrının özelliği önemlidir. Özellikle ve sık olarak kalbin alt duvarını ilgilendiren AMİ’de epigastrik bölgede yerleşim

söz konusudur ve AMİ akla getirilmezse ise gastrointestinal sisteme ait semptomları taklit ettiği için kolaylıkla atlanabilir (35,38).

Göğüs ağrısının karakteri: Retrosternal yerleşim gösteren, tüm göğse, kollara, boyuna, çeneye yayılabilen, sıkıştırıcı, ezici, geniş, künt karakterde, yanma tarzında bir ağrıdır. Ağrı; yarım saati aşar, saatlerce sürebilir, dinlenme veya nitrogliserin uygulamasına yanıt vermez. Daha önce anjinal karakterde ağrısı olan hastalar ağrının eskisine benzediğini fakat daha şiddetli ve daha uzun sürdüğünü ifade ederler. Ağrı ile birlikte terleme, bulantı ve kusma sıkça görülen diğer semptomlardır. Vagal sinir uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kalbin alt duvarını ilgilendiren infarktüslerde daha sık karşımıza çıkar.(37,38).

Tablo-4: Göğüs ağrısı nedenleri (37,38)

Kalp damar sistemi kaynaklı	Kalp dışı nedenlerden kaynaklı
Akut koroner sendromlar (STEMİ, NSTEMİ, Kararsız anjina)	Plevral kaynaklı ağrılar(Plörezi)
Stabil koroner arter hastalığı	Pnömotoraks
Aort disseksiyonu	Myalji
Perikardit	İnterkostal nevralsi
Miyokardit	İskelet sisteminden kaynaklanan ağrılar
Hipertrofik Kardiyomiyopati	Sinir basısı
Pulmoner emboli	Cilt kaynaklı ağrılar (örn. zona zoster)
	Gastrointestinal sistem kaynaklı ağrılar (örn. özafajit, özafagus rüptürü)

2.2.2.3. Fizik Muayene:

Genel değerlendirme: STEMİ hastaları sıklıkla endişeli ve belirgin sıkıntıda görünürler. Sempatik aktivite artışına bağlı olarak olarak soğuk terleme ve soluk cilt mevcuttur. Kimi hastalar husursuzluk içindedirler ve rahatlamak için sürekli pozisyon değiştirirler. LV yetersizliği varlığında nefes darlığı, sırt üstü, düz yatamama, öksürük ve bazen de pembe

köpüklü balgam çıkaran hastayla karşılaşılabilir. Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar soğuk ve soluk görünümündedir. Siyanoz görülebilir. Şuur durumu normal olabileceği gibi konfüzyon tablosu ve oryantasyon bozukluğu görülebilir (35,37). Kalp hızı altta yatan ritme ve LV fonksiyonuna göre, bradikardi (özellikle inferior Mİ'de parasempatik aktivite artışına bağlı olarak) veya taşikardi (ön duvar infarktüsünde sempatik aktivite artışına bağlı olarak), düzenli veya düzensiz (ekstrasistol veya AF), normal dolgunlukta veya zayıf olabilir. Sol kalp yetersizliğine bağlı olarak pulsus alternans alınabilir. Kardiyojenik şok gelişmiş hastalarda filiform nabız bulunabilir. Herhangi bir komplikasyonun gelişmediği STEMI'li hastalar başlangıçta normotansif olabilirler. Daha sonra ajitasyon ve anksiyetenin tetiklediği adrenarjik deşarja bağlı olarak kan basınçları yüksek bulunabilir. LV'nin, infarktüse uğrayan kısmına, kaybedilen miyokard kitlesi yüzdesine bağlı olarak pompa gücündeki azalmayla beraber daha önce hipertansif olan hastalar normotansif, normotansif olan hastalar da hipotansif seyredebilir. STEMI'li hastaların çoğunda doku cevabına özgün olmayan bir yanıt olarak, infarktüsün ilk 24 ila 48 saati içinde ateş cevabı gelişir. Ateş genellikle infarktüstten sonraki dördüncü veya beşinci günde normale döner. Solunum hızı STEMI gelişiminden sonra hafifçe yükselebilir, kalp yetersizliği olmayan hastalarda endişe ve ağrıdan kaynaklanır, fiziksel ve psikolojik rahatsızlığın tedavisi ile normale döner. Ancak kalp yetersizliği söz konusu olduğunda yetersizliğin derecesine bağlı olarak solunum sayısı artar. Solunum sistemi muayenesi tamamen normal olabileceği gibi ağır kalp yetersizliğine bağlı akciğer ödemi bulguları da saptanabilir. LV fonksiyonundaki bozulma ve buna paralel olarak gelişebilecek akciğer muayene bulgularını değerlendirmek üzere Killip tarafından yapılmış bir sınıflama vardır. Hastalar dört kategoride değerlendirilmekte ve kategori arttıkça klinik durum ve prognoz da kötüleşmektedir (35,38).

Killip sınıflaması (36).

-Sınıf 1: Akciğer muayenesi normal olup krepitan ral duyulmaz, kalp muayenesinde S3 yoktur.

-Sınıf 2: Akciğerlerde hafif orta derecede krepitan raller duyulmakla beraber bu raller akciğer alanlarının %50'sinin altındaki bir alanla sınırlıdır. Kalpte S3 duyulabilir.

-Sınıf 3: Yaş raller her iki akciğerde de akciğerin %50'den fazla kısmında duyulur, hastalar akciğer ödemi tablosu içinde de olabilirler. Kalpte S3 duyulur.

-Sınıf 4: Hasta kardiyojenik şok tablosu içerisindedir.

Kardiyak Muayene:

Prekordiyumun palpasyon muayenesi normal bulgular verebilir, ancak transmural STEMI'li hastalarda sıklıkla azalmış ventrikül kompliyansına karşı şiddetli kasılan sol atriya ait duyulan dördüncü kalp sesi ile eş zamanlı bir presistolik pulsasyon alınır. Kalp seslerinin derinden geldiği, özellikle birinci kalp sesindeki hafiflemenin nedeni genellikle LV kasılmanın azalmasıdır (36,37). En sık duyulabilecek ek ses dördüncü kalp sesidir. Dördüncü kalp sesinin duyulmasının nedeni, infarktüs sonrası ventrikül kompliyansının azalması ve atriyal kasılmanın, presistolik dönemde (S1'den önce) ses oluşmasına neden olmasıdır. AMİ seyrinde kardiyak oskültasyonda mitral ve triküspit kapak yetersizliklerinden kaynaklanan üfürümler duyulabilir. Mitral yetersizliği iki nedenden dolayı gelişebilir.

- i. Geniş bir infarktüs sonrası LV'nin dilate olması ve bunun sonucunda mitral kapakın kapanmasının bozulması,
- ii. Mitral kapak ile ilgili papiller adele veya kordaların infarkt alanında kalması sonucu yetersizlik gelişmesi şeklinde olabilir.

Ventriküler septum rüptüründen (VSR) kaynaklanan sistolik üfürüm sol sternal kenarda en iyi duyulur (35,37).

Perikardiyal sürtünme (Perikardiyal frotmanı) sesi STEMI'li hastalarda, özellikle geniş transmural infarktüs olanlarda duyulabilir. En sık infarktüsü izleyen ikinci ve üçüncü günlerinde ortaya çıkmakla beraber ilk günden üçüncü haftaya kadar değişen herhangi bir dönemde duyulabilir.

2.2.3. Elektrokardiyografi

STEMI'nin EKG tanı kriterleri; V2-V3 derivasyonlarında erkeklerde 2 mm, kadınlarda 1, 5 mm ve diğer derivasyonlarda ise iki ardışık derivasyonda 1 mm ve üzeri ST segment yükselmesi ya da yeni gelişen sol dal bloğu şeklinde kabul edilmiştir (33).

Koroner arter oklüzyonunun hemen ardından iskemik bölgeyi gösteren derivasyonlarda çeşitli EKG değişiklikleri ortaya çıkar. T dalga amplitüdünde artış gibi erken evre bulguları gözden kaçabilir. T dalgaları daha belirgin, geniş tabanlı sivri hale gelir (hiperakut). Ardından ST segmentinde yükselme ortaya çıkar. ST yükselmesine neden olan net mekanizma açık değildir. Temel elektrofizyolojik çalışmalar ST segment

yüksekliğinin epikardiyal ekstraselüler potasyum artışına bağlı aksiyon potansiyeli faz 2 ve faz 3'te kısalma nedeniyle geliştiğini göstermektedir(39,40).

Resiprok değişiklikler: Transmural hasarın zıt tarafındaki sol ventrikül duvarında ortaya çıkan elektriksel ayna görüntüsüdür ve AMİ tanısı için oldukça duyarlı bir belirleyicidir. ST çökmesi olan alanda iskemi olduğu anlamına gelmez. Resipok ST çökmesi daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (41,42).

Sağ ve sol dal bloğunda AMİ: Sağ dal bloğunda ST segmenti normal iletimde olduğu gibi değerlendirilebilir (43). Sol dal bloğu varlığında AMİ tanısı oldukça zordur. Sağ ventrikül sol ventrikülden daha önce aktive olacağından infarktüsüz sol ventrikülün aktivasyonu QRS kompleksinin içinde gizlenir. Bu nedenle Q dalgaları tanı için kullanılamaz. Sol dal bloğunda AMİ tanınabilmesi için tanısal kriterler Sgarbossa ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Sgarbossa ve arkadaşları bu kriterlere göre en az üç puan alan EKG'leri AMİ için pozitif olarak kabul etmiş ve bu skorun Mİ tanısında %78 duyarlı ve %90 özgül olduğunu göstermiştir (44)

Tablo- 5: Sol dal bloğunda STEMI kriterleri

Kriterler	Skor
1 ya da daha fazla derivasyonda ≥ 1 mm konkordan ST yükselmesi (QRS kompleksinin pozitif olduğu derivasyonlarda)	5
1 ya da daha fazla derivasyonda ≥ 1 mm konkordan ST depresyonu (QRS kompleksinin pozitif olduğu derivasyonlarda)	3
≥ 5 mm diskordan ST elevasyonu (negatif QRS komplekslerinin olduğu derivasyonlarda öncesinden gelen S dalgasının derinliğine uyumsuz ST yükselmesi)	1

2.2.4. Laboratuvar

Kardiyak hasarın serum belirteçleri tablo 4’de özetlenmiştir.

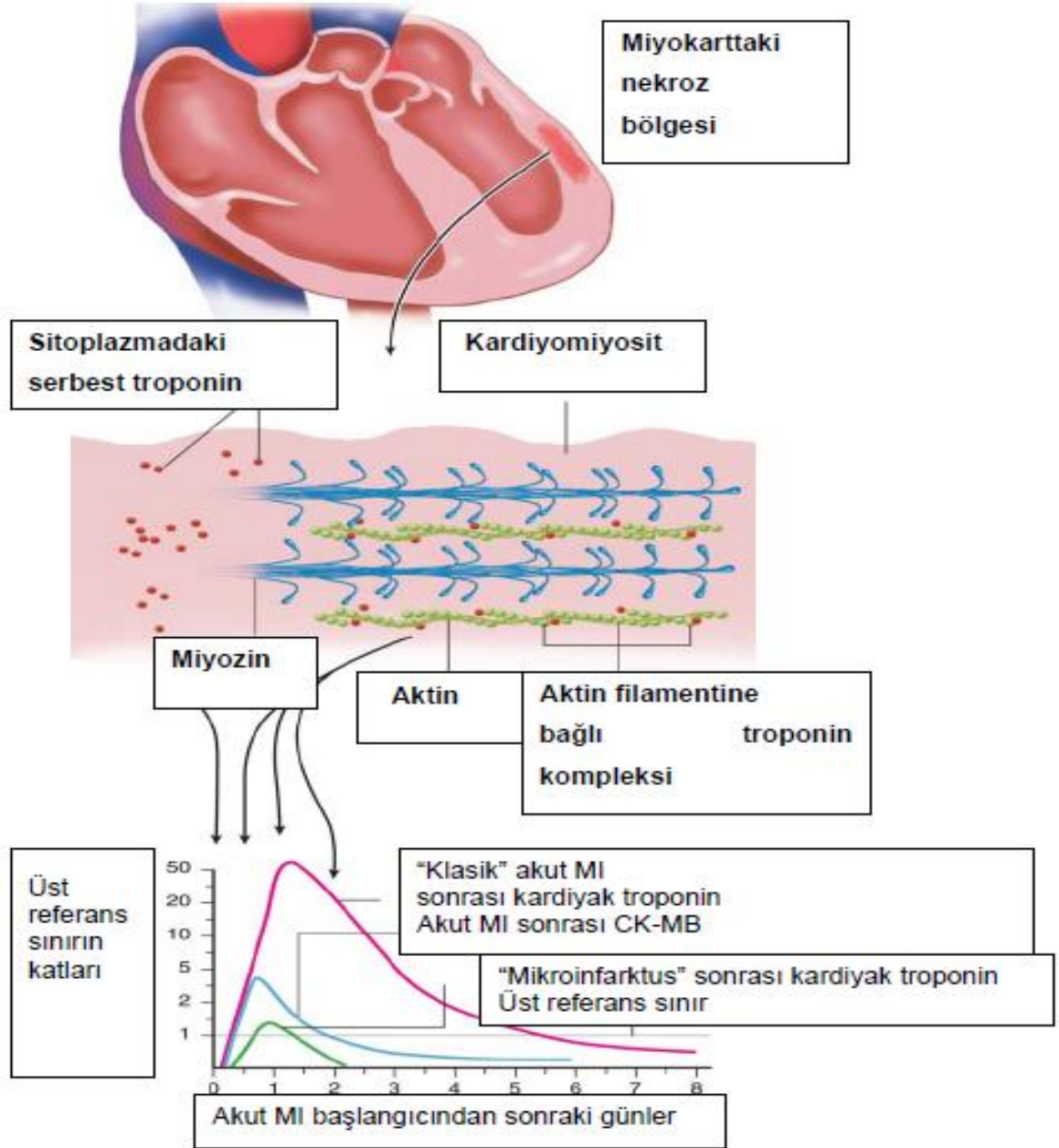
Kreatinin Kinaz (CK) ve izoformları: Kreatinin kinaz myokardiyal-band (CK-MB) 2-4. saatte salınmaya başlar ve ilk 24 saatte pik yapar. Ancak trombolitik tedavi ya da mekanik revaskülarizasyon sayesinde reperfüze olan hastalarda pik değerler daha önce (12-18 saatte) ortaya çıkar. (45)

Kardiyak spesifik Troponinler: Kardiyak troponin I (cTn-I) ve kardiyak troponin T (cTn-T) nin salınım kinetikleri benzer olup her ikisi de miyokard nekrozunun başlamasından 3-4 saat içinde yükselmeye başlar ve iskeminin süregenliğine bağlı olarak semptom başlangıcından itibaren 12-48 saat içinde tepe değerine ulaşır. cTn-I 7-10 gün, cTn-T 10-14 gün yüksek kalır.(45)

Tablo-6: STEMI’de moleküler biyobelirteçler (45).

Belirteç	İlk yükseliş için zaman aralığı(s)	Pik artış için ortalama zaman(reperfüzyon yokken)(s)	Normale dönme zamanı
CK-MB	3-12	24	48-72 s
Tn-I	3-12	24	5-10 gün
Tn-T	3-12	12-48	5-14 gün
Miyogloblin	1-4	12	24 s

Miyogloblin: Miyogloblin kardiyomiyosit nekrozunda itibaren 1-3 saat içinde salınmaya başlar, 6-9 saat içinde tepe yapar ve 24 saatten kısa sürede normale döner (46,47).



Şekil-4: Mİ sonrası moleküler biyobelirteçlerin salınma süreci(48)

2.2.5. Ekokardiyografi

Mİ ile uyumlu göğüs ağrısı olup tanısız olmayan EKG'si bulunan hastalarda ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru olması miyokardiyal iskemiye desteklediğinden tanıda yardımcı olabilir. Ekokardiyografi; ayrıca göğüs ağrısı ve tanısız olmayan EKG'si olan hastalarda aort diseksiyonu tanısında önem taşır. Ekokardiyografi miyokard infarktüs sonrası prognozu saptamada faydalıdır. Ayrıca, ekokardiyografinin erken kullanımı potansiyel olarak canlı ancak sersemlemiş (stunned), kontraktıl rezervi olan miyokardı provoke edebilir. İskemi ve Mİ'nin mekanik komplikasyonlarını tespitinde faydalıdır.

2.2.6. Ayırıcı Tanı:

STEMİ kaynaklı ağrıdan ayırt edilmesi gereken ağrılardan biri perikardit ağrısıdır. Ağrı aniden ortaya çıkar. Sıklıkla plörezi eşlik ettiği için iki ağrı bir aradadır. Ağrı; solunum, pozisyon, öksürükle artma ve azalma gösterebilir. Daha çok batma tarzında olan ağrı boyuna, omuza ve trapezius alanına yayılım gösterir. Plevral ağrı daha çok yan ağrısı şeklinde olup hasta ağrıyı arttıracığı için derin nefes almaktan kaçınır. Pulmoner emboli de göğüs ağrısıyla karşımıza gelebilir. Ağrı daha çok plöretik tarzda olup yan ağrısı şeklindedir ve beraberinde ani başlayan dispne ve takipne vardır (35,37). Yaşamı tehdit eden diğer bir göğüs ağrısı nedeni aort diseksiyonudur. Ani başlangıçlı, başladıktan kısa süre sonra maksimum şiddetine ulaşan ve çok şiddetli bir ağrıdır. Hasta adeta yırtılır tarzda tanımladığı ağrının sırta doğru yayılım gösterdiğini belirtir. Ağrı uzun süre azalmadan devam eder. Disseksiyonun başlangıç ve yayılım yerine göre ekstremiteler arasında nabız ve arteriyel basınç farkı saptanabilir. Anamnezden hastaların çoğunun hipertansif olduğu anlaşılabılır (35,37). Kostokondral ve kondrosternal eklemlerde kaynaklanan ağrılar bölgesel kızarıklık ve şişlikle ilişkilidir, genellikle keskin, batıcı ağrı yapar ve bölgesel hassasiyetle ilişkilidir.

Tablo-7: STEMİ Ayırıcı Tanısında Düşünülecek Durumlar(49)

Komorbid iskemi	St yükselmesi var, fakat iskemi yok	Göğüs ağrısı var fakat iskemi yok
Aortik diseksiyon	Erken repolarizasyon	Aort diseksiyonu
Sistemik arteriyel emboli	Sol ventrikül hipertrofisi	Miyoperikardit
Hipertansif kriz	Sol dal bloğu	Plörit
Aort darlığı	Hiperkalemi	Pulmoner emboli
Kokain kullanımı	Brugada sendromu	Kostokondrit
Arterit		GİS hastalıkları

2.2.7. STEMI Komplikasyonları

2.2.7.1. Aritmiler

İskeminin ilk bulgusu ventriküler taşikardi(VT), Ventriküler fibrilasyon(VF) ve atriyoventriküler (AV) blok gibi yaşamı tehdit edici nitelikte bir aritmi olabilir. Akut iskemik sendrom gelişen hastalarda bildirilen ani kardiyak ölümlerin çoğundan aritmilerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. STEMI ile başvuran hastalarda VF ya da sürekli VT bildirilme oranı %20'ye ulaşmaktadır (50). Akut iskemi sırasında gelişen aritmilerin mekanizması kronik stabil iskemik kalp hastalığı sırasında görülenlerden farklı olabilir. Çoğu zaman aritmiler iskemi, pompalama yetersizliği, anormal potasyum düzeyleri, otonom dengesizliği, hipoksi ve asit-baz dengesizliğinin belirtisidir.

Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon: STEMI başlangıcını izleyen 48 saat içinde gelişen VF insidansının, reperfüzyon ve β -bloker uygulamalarının artmasıyla, giderek azalmaktadır(51). Ventriküler taşikardi Mİ vakalarının %10-40'ında oluşur. Erken VT (genellikle ilk 24 saat içinde) genellikle geçicidir ve zararsızdır. Geç oluşan VT transmural infarktüs, sol ventriküler (LV) disfonksiyon, hemodinamik kötüleşme ve hem hastanede hem de uzun dönemde belirgin olarak yükselmiş mortalite ile ilişkilidir. STEMI hastalarında devamlı olmayan VT (30 saniyeden kısa süren), erken VF açısından güvenilir bir tahmin göstergesi değildir. Bu nedenle, profilaktik antiaritmik tedavi gerektirmez. Diğer yandan devamlı VT'de ve/veya hemodinamik bozukluğa yol açan VT'de baskılayıcı tedavi uygulanması gerekir. Nabızsız VT ve VF ise resüsitasyon klavuzlarına uygun olarak tedavi edilmelidir.

Ventriküler ektopik ritimler: Ventriküler ektopik vurular ilk evrede sık görülür. Bunların VF açısından tahmin göstergesi olarak rolleri tartışmalıdır. Bunlar özgül tedavi gerektirmez.

Akselere İdyoventriküler Ritim: Akselere idyoventriküler ritim (AIVR) normal ventriküler kaçış hızı olan 30-40 atım/dakikadan daha hızlı ama VT'den daha yavaş olan üç ya da ardışık ventriküler atımdan oluşan bir ritimdir. Başlangıç ve bitiş kademelidir ve izoritmik disosiasyon sıklıkla vardır. AIVR Mİ vakalarının %10-40'ında bildirilmiştir. Her zaman olmasa da özellikle erken reperfüzyon ile ilişkilidir.

Supraventriküler aritmiler:

Sinüs bradikardisi: AMİ sonrasında erken saatlerde en sık oluşan aritmidir ve inferior ve posterior infarktüslerin %40'a varan kısmında oluşur

Sinüs Taşikardisi

Prematüre Atrial Kontraksiyonlar

Atrial fibrilasyon (AF) : Yeni atrial fibrilasyon Mİ hastalarının %10-20'ye varan kısmında oluşur ve genellikle geçicidir. Atrial ya da sinus nodu iskemisine, ilişkili sağ ventrikül infarktüsüne, kalp yetmezliğine ya da atrial basınçta artmaya bağlı olabilir

Artriyonventriküler (AV) blok: Geniş kapsamlı dört randomize çalışmanın verileri STEMI olgularının neredeyse %7'sinde AV blok, %5,3'ünde ise ısrarcı dal bloğu geliştiği göstermiştir (52,53).

Birinci Derece Blok: Mİ hastalarının %5-10'unda görülür. Neredeyse hepsinde suprahis iletim anormallikleri vardır. I.derece blok atriyovenentriküler iletimi uzatan ilaçlarla ilişkili olabilir.

İkinci Derece, Mobitz Tip I Bloğu (Wenckebach): Wenckebach Mİ vakalarının %10'a varan kısmında tipik olarak inferiyor infarktüslerde görülebilir ve vagal tonus artışına ya da iskekiye bağlıdır. İletim defekti genellikle AVN'dedir ve Mİ seyrinde erken bir dönemde görüntülendiğinde genellikle atropine cevap verir. Çok nadiren Wenckebach kalıcı pacing gerektiren daha ileri derecede bloğa ilerler.

İkinci Derece, Mobitz Tip II Bloğu: Mİ vakalarının %1'de oluşur ve anteriyor Mİ sonrasında daha sıktır. Ventriküler asistol ile birlikte ani tam kalp bloğunun aralarında olduğu daha yüksek derecelerdeki bloğa ilerlemesi riski yüksektir. Perinfarktüs periyotta Mobitz tip II bloğun ilk bulgusuyla hastalara proflaktik olarak geçici bir pacing yerleştirilmelidir. İletim defektlerinin infranodal olması olasılığı Mobitz tip I bloğa göre daha fazladır ve çoğu hasta kalıcı pacing ile tedavi edilir.

Üçüncü Derece (Tam) Blok: Tam kalp bloğu anteriyor ya da inferiyor bir Mİ ile oluşabilir. Inferiyor infarktüslerde iletim defekti olasılıkla AVN'dedir, 40mm/dakikayı aşan kaçış ritimleri vardır ve dar QRS kompleksi görülür. Anteriyor Mİ'da iletim defekti infranodaldır, kaçış ritmi (eğer varsa) genellikle 40 atım/dakikadan azdır ve geniş QRS kompleksi vardır.

Tipik olarak anteryor Mİ ile birlikte görülen tam kalp bloğu öncesinde progresif fasiküler demet ya da Mobitz tip II bloğu vardır. İnferiyor Mİ ile ilişkili tam kalp bloğunda hasta hemodinamik olarak kararsızsa geçici pacing gerekebilir. Anteryor infarktüsleri olan hastalarda progresif ya da tam kalp bloğu varsa geçici pacing her zaman kullanılmalıdır.

Dal Bloğu: Yeni dal bloğu (bundle branch block; BBB) Mİ vakalarının yaklaşık %15'inde bildirilmiştir ve tam kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, ventriküler aritmiler ve ani ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. En sık sağ dal bloğu görülür, sol dal bloğu ve alterne dal bloğu daha nadirdir.

2.2.7.2.Mekanik komplikasyonlar

Kardiyojenik şok: Kardiyojenik şok sistolik kan basıncının 90 mmHg düzeyinin altında, pulmoner kapiller kama basıncının 18 mmHg düzeyinin üzerinde olmasıyla birlikte kardiyak indeksin 2.2 L/dak/m² düzeyinin altına inmesiyle ayırt edilen, canlı miyokard dokusunun çok azalmasına bağlı gelişen bir klinik hipoperfüzyon durumudur. Hipovolemi, vazovagal reaksiyonlar, elektrolit bozuklukları, farmakolojik yan etkiler, tamponad ya da aritmiler gibi diğer hipotansiyon nedenleri dışlanan hastalarda kardiyojenik şok tanısı konulmalıdır. Bu durum genellikle yaygın LV hasarıyla ilişkilidir, ancak sağ ventrikül infarktüsünde de gelişebilir. LV işlevi ve bununla bağlantılı mekanik komplikasyonlar acil olarak iki boyutlu doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilmelidir. Dolum basıncının (pulmoner kama basıncı) en az 15 mmHg, kardiyak indeksin de dakikada 2 L/kg değerinin üzerinde olması hedeflenmelidir. Bazı kardiyojenik şok olgularında inotrop ilaç tedavisi ile ilerleyici hemodinamik kollaps riski altındaki hastalarda stabilizasyon sağlanabilir ya da bu tedavi sonraki kesin tedaviye kadar yaşamın sürdürülmesini sağlayan bir köprü oluşturabilir. Böbrek işlevini iyileştirmek için, dakikada 3 µg/kg dozunun altında dopamin uygulanabilir. Hemodinamik durumu iyileştirmek ya da stabilize etmek için, daha yüksek dozlarda dopamin ya da dakikada 5–20 µg/kg dobutamin uygulanabilir. Mekanik girişimlere kadar yaşamı sürdürücü köprü oluşturmak amacıyla, balon pompası ile destekleyici tedavi tavsiye edilmektedir. Acil PKG ya da cerrahi girişim ile erken evrede mekanik vaskularizasyon sağlanmalıdır. Bu hayat kurtarıcı olabilir. Eğer mekanik revaskülarizasyon yapılamıyorsa trombolitik tedavi uygulanmalıdır(54).

Akut serbest duvar rüptürü: Bu durum kardiyovasküler kollaps ve buna eşlik eden elektromekanik disosiasyonla, bir başka deyişle elektriksel aktivite sürerken kardiyak debi ve nabzın yok olmasıyla ayırt edilir. Genellikle birkaç dakika içinde ölümle sonuçlanır ve

standart kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermez. Hastaya ameliyata alacak kadar zaman pek az olguda vardır.

Subakut serbest duvar rüptürü: Serbest duvar rüptür olgularının %25'i subakut şekilde görülür. Trombüs ya da adezyonlar rüptürü kapatmıştır, bu da girişime kadar zaman kazandırır. Ağrının yinelenmesi ve yeniden ST-segment yükselmesi nedeniyle, klinik tablo yeniden infarktüs oluşumunu taklit edebilir, ancak daha sık olarak ani hemodinamik bozulma ve geçici ya da kalıcı hipotansiyon gelişir. Klasik kardiyak tamponad bulguları vardır ve bu ekokardiyografi ile doğrulanabilir. Ekokardiyografiyle rüptür yerinin gösterilmesi her zaman mümkün olmamakla birlikte, perikartdaki sıvı ve varsa tamponad bulguları gösterilebilir. AMİ ardından görece sık görüldüğü için, tek başına perikartda sıvı saptanması subakut serbest duvar rüptürü tanısı için yeterli değildir. Tipik bulgu perikard boşluğunda pıhtıyla uyumlu ekodens kitle görülmesidir (hemoperikard). Acil cerrahi girişim üzerinde durulmalıdır.

Ventriküler septal rüptür (VSR): Hastanın klinik durumunun aniden kötüleşmesi nedeniyle kuşkuyla VSR tanısını doğrulamak, güçlü bir sistolik üfürüm gelişmesiyle, ekokardiyografiyle ve/veya sağ ventrikülde oksijen satürasyonunda artış saptanmasıyla mümkündür. Ekokardiyografi ventriküler septal defektin yerini ve büyüklüğünü ortaya koyar; soldan sağa şant, renkli doppler ekokardiyografi ile saptanabilir ve daha sonra pulse doppler tekniğiyle ölçülebilir. Kardiyojenik şok yoksa nitrogliserin gibi vazodilatörlerle farmakolojik tedavi uygulanarak belli ölçüde düzelme sağlanabilir, ancak hasta ameliyata hazırlanırken dolaşım desteğini sürdürmede en etkili yöntem intraaortik balon pompası uygulamasıdır. Kardiyojenik şokla seyreden infarktüs sonrası ventriküler septal defekte yegâne sağkalım şansı acil cerrahi girişimle mümkündür (55,56). Hemodinamik dengesizlik olmasa bile, defekt büyüyebileceği için cerrahi girişimin genellikle erken uygulanması gerekir. Bununla birlikte, kırılğan nekrotik doku koşullarında erken cerrahi onarımın güç olması nedeniyle, optimal cerrahi onarım zamanı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Defektin perkütan yoldan başarıyla kapatılabildiği bildirilmiştir, ancak bu yaklaşımın tavsiye edilebilmesi için daha fazla deneyime gereksinim vardır.

Mitral yetersizliği: Mitral yetersizliği yaygın bir bulgudur ve genellikle 2–7 gün sonra gelişir. Bu koşullarda akut mitral yetersizliği gelişmesinde üç mekanizma rol oynar:

- (i) LV dilatasyonu ve işlev bozukluğu sonucunda mitral kapakta anulus dilatasyonu,
- (ii) Genellikle inferiyor Mİ sonucunda papiller kas işlev bozukluğu,

(iii) papiller kas gövdesinde ya da ucunda rüptür.

Hastaların çoğunda akut mitral yetersizliği, rüptürden çok papiller kas işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Papiller kasta en yaygın kısmı ya da tam rüptür nedeni, sağ ya da sirkumfleks koroner arterden beslenen posteromedial papiller kasta küçük bir infarkt gelişmesidir. Papiller kas rüptürü tipik olarak ani hemodinamik bozulmayla kendini belli eder. Sol atriyum basıncındaki ani yükselmeye bağlı olan üfürüm genellikle zayıftır. Telekardiyografide pulmoner konjesyon görülür (tek taraflı olabilir). Mitral yetersizliğinin varlığı ve şiddeti en iyi renkli doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilebilir. Başlangıçta hiperdinamik bir LV gözlemlenebilir. Genellikle sol atriyum normal boyutlardadır ya da biraz büyümüştür. Bazı hastalarda kesin tanı için transözofageal ekokardiyografi gerekli olabilir. Hastanın tedavisine yön vermede pulmoner arter kateteri yararlı olabilir; pulmoner kapiller kama basıncı izlendiğinde geniş V dalgaları görülebilir. Akut mitral yetersizliği gelişen hastaların çoğunda tablo ansızın ağırlaşabileceği için, erken cerrahi girişim öncelikle düşünülmelidir. Şiddetli mitral yetersizliği ile birlikte kardiyojenik şok ve pulmoner ödem bulunması acil cerrahi girişim gerektirir. Koroner anjiyografi ve cerrahi girişime hazırlanırken, hastaların çoğuna intraaortik balon pompası takılması gereklidir.

Perikardiyal efüzyon ve Perikardit: AMİ sırasında akut dönemde perikard inflamasyonu gelişebilir ve büyük ölçüde infarktüse komşu perikarda lokalize olabilir ya da gecikmiş ve daha jeneralize bir inflamatuvar sendrom olarak (Dressler sendromu gibi) ortaya çıkabilir. Akut infarktüsle görülen perikardit, eşlik eden inflamasyonla birlikte kalbin epikardiyal yüzeyine yayılan infarktüstten kaynaklanmaktadır.

Perikardit göğüs ağrısı tipik olarak boyna, omuzlara ve sırtta yayılan ve inspirasyon ve uzama ile artan keskin, şiddetli, substernal ağrıdır. EKG’de çok sayıda derivasyonda ST segment elevasyonları görülebilir. Ekokardiyografide efüzyon bulunabilir ya da bulunmayabilir. Perikardiyal efüzyon AMİ sırasında nispeten sık görülür. Geniş infarkt ve kalp yetersizliği varlığında daha sık görülmektedir. Tipik olarak asemptomatiktir. Tamponadın gelişmesi durumunda genellikle serbest duvar rüptürü ya da perikard içine kanama nedeniyle meydana gelir.

Sol ventrikül anevrizması: İnfarkt alanındaki bölgesel yayılma, ayrık diyastolik ve sistolik bombeleşme ile sonuçlanır ve reperfüzyon ya da diğer uygulamalar ile geri dönüştürülemeyen kronik, gerçek sol ventrikül anevrizmasının oluşmasına neden olur. Gerçek anevrizmaların aksine psödoanevrizmalar perikard tarafından kapatılan ve daha sonra daralan bir boyun ile

farklı anevrizmal çıkıntı şeklinde gelişir rüptür riski yüksektir. Psödoanevrizmanın duvarında perikard, infarkte olmamış miyokard ve skar dokusu bulunmaktadır. Psödoanevrizmanın boynu, gerçek anevrizmalara göre dardır.

Sol ventriküler trombüsü: Herhangi bir bölgedeki miyokard nekrozuna bağlı olarak meydana gelen endokard inflamasyonu sonucunda tabakalı, mural trombüs oluşabilmekte ancak en sık trombüs oluşumu ise endokard inflamasyonu ve staz kombinasyonu nedeniyle apekteki yayılım ya da anevrizmal dilatasyonun bulunduğu anterior infarktlarda görülmektedir. Sistemik embolisasyon riski yüksektir. Antikoagülan tedaviyle sol ventrikül trombüs ve embolisasyon insidansı azaltılır.

2.2.8. ST elevasyonlu miyokard infarktüsünün Tedavisi

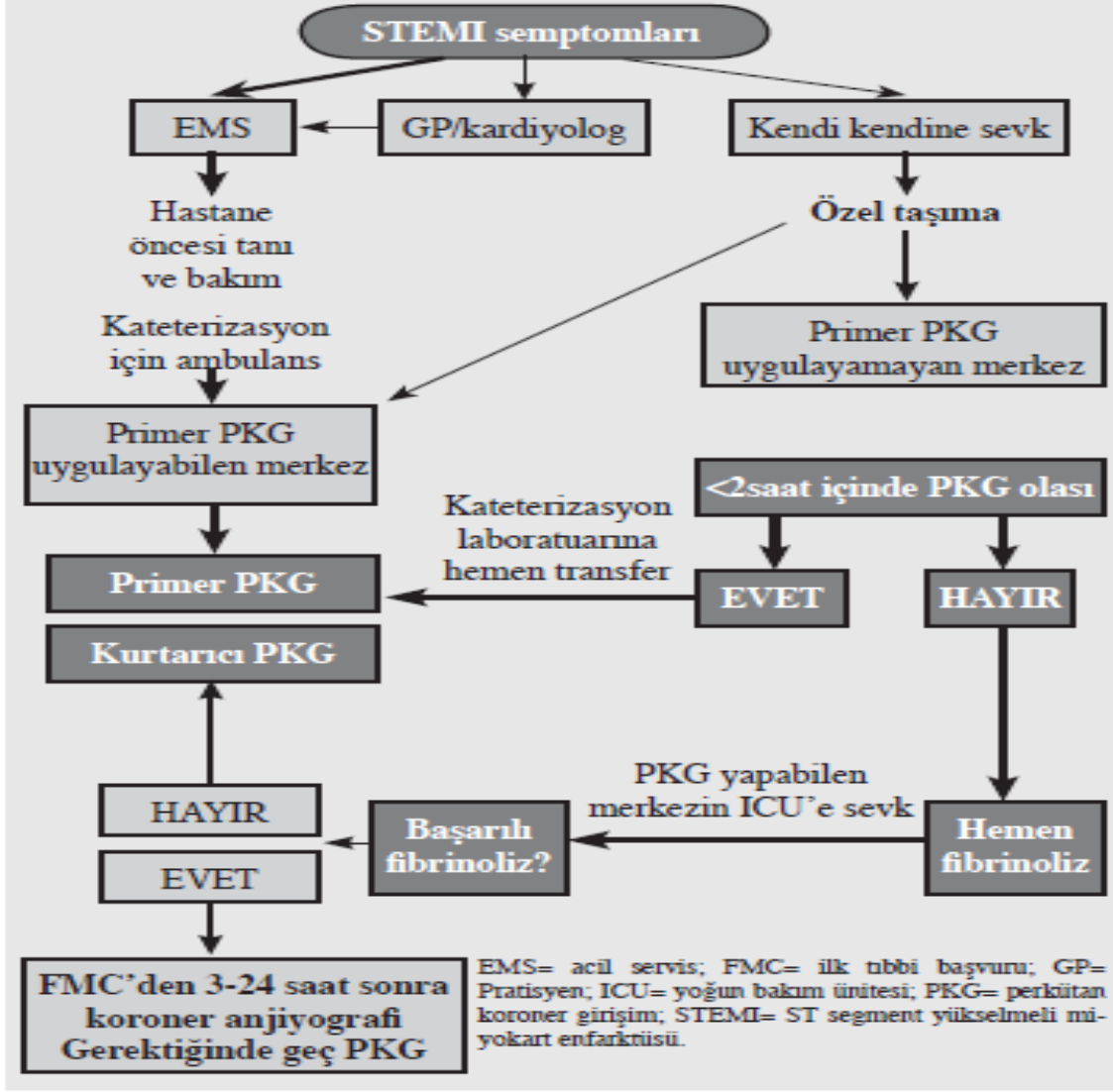
2.2.8.1. Reperfüzyon tedavileri

STEMİ, aterosklerotik plak rüptürü sonrası oluşan intrakoroner trombüse bağlı gelişen bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (58,59). Trombüsün oluşturduğu total oklüzyon sonrası 20.dakikadan itibaren başlayan ve endokarddan epikardiyal bölgeye doğru yayılan bir miyokardiyal nekroz süreci başlamaktadır (60). Büyük oranda iskemik bölgedeki nekroz 6-12 saat içinde tamamlanmakta birlikte bu süreç hastadan hastaya değişebilmektedir. Miyokardiyal nekroz oluşumu üzerine etki eden faktörler arasında tıkanan koroner arter çapı, trombüste oluşan spontan lisis, kollateral varlığı ve iskemik alanın büyüklüğüdür. STEMI hastalarda ortadan kalkmış kan akımının yeniden sağlanması büyük önem taşımaktadır.

Koroner kan akımını sağlayacak tedavi yöntemleri

1. Fibrinolitik tedavi (farmakolojik reperfüzyon tedavisi)
2. Primer perkütan koroner arter girişimleri (PPKG) (mekanik reperfüzyon tedavisi)
3. Cerrahi yöntemler (acil koroner by-pass)

Semptomların başlangıcından sonra ilk 12 saat içinde başvuran hastalarda erken dönemde mekanik ya da farmakolojik reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Semptomların başlangıcının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa da devam eden iskemiye gösteren klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varlığında reperfüzyon tedavisi (PPKG) üzerinde durulması gerektiğine dair görüş birliği vardır (57,61,62).



Şekil-5: STEMI’de reperfüzyon tedavisi(57)

2.2.8.1.1. Perkütan koroner girişimler:

Perkütan koroner girişimler (PKG), iyi donanımlı bir kateterizasyon laboratuvarında deneyimli bir ekip tarafından uygulandığında STEMI’li hastalarda fibrinolitik tedaviye alternatif bir tedavi yaklaşımı olmuştur.

Primer perkütan koroner girişim(PPKG): Daha önce veya eş zamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından ve hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. İşlemi yapacak operatörün yüksek olgu sayısına sahip bir merkezde (200 olgu/yıl) çalışması ve yılda 75’den fazla işlem deneyimine sahip olması gerekir (63). PPKG koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve

fibrinolizle bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan PPKG'nin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, deneyimli merkezlerde uygulanan PPKG ile damarların daha etkili bir şekilde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının düşük, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir (64). STEMİ hastalarında rutin olarak koroner stent uygulanması hedef damarlarda revaskülarisasyon gereksinimini azaltmaktadır, ancak anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden infarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır (65,66). Gerek randomize çalışmalarda, gerekse kayıtlarda PPKG'ye kadar geçen sürenin uzamasının olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (67,68). PPKG ile ilişkili gecikme süresi ilk tıbbi temas ile balon anjiyoplasti arasından geçen süreden ilk tıbbi temas ile fibrinolitik tedavi arasından geçen sürenin çıkarılması ile hesaplanan teorik değerdir (kapı balon süresi-kapı iğne süresi). PPKG ile ilişki gecikme süresinin, PPKG'nin fibrinolize üstünlüğünün ne ölçüde ortadan kaldırdığını sorusu birçok analize ve tartışmaya konu olmuştur. Randomize çalışma sonuçları temelinde PPKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak 60 ile 110 dakika arasında değişebileceği hesaplanmıştır. NRMİ (National Registry of Myocardial Infarction) kayıtlarındaki 192509 hastada, 114 dakikalık PPKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve infarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu süre semptom başlangıcının üzerinden 2 saat geçmeden başvuran anterior infarktüsli 65 yaşın altındaki bir hastada 1 saatten daha kısayken, semptom başlangıcının üzerinden 2 saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir infarktüs hastasında neredeyse 3 saattir(69,70). Erken başvuran ve büyük bir miyokard bölgesinin risk altında olduğu hastalarda gecikme süresi daha kısa olmalıdır. Bu hastalarda ilk tıbbi temastan sonra PPKG için gecikme süresinin en fazla 90 dakika olması gerektiği tavsiye edilmektedir (57,61,62). PARAGUE-2 çalışmasında, ağrı başlangıcından itibaren 3 saatten daha geç gelen hastalarda PPKG'nin fibrinolitik tedaviden belirgin olarak üstün olduğu saptanırken, buna karşılık ilk 3 saat içinde gelen hastalarda her iki tedavi yaklaşımı arasında mortalite oranları benzer bulunmuştur (fibrinolitik %7,4, PPKG %7,3). İlk 3 saatte uygulanan fibrinolitik tedavi ve PPKG eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (71).

Tablo-8: Avrupa Kardiyoloji Derneği STEMI 2008 Klavuzu: Reperfüzyon Tedavisi Önerileri (61)

Öneriler	Sınıf	Kanıt düzeyi
12 saatten daha kısa süredir göğüs ağrısı olan ve EKG’de devam eden ST-segment yükselmesi ve ya da yeni sol dal bloğu görülen hastalar	I	A
Klinik ve/veya EKG ile devam eden iskemiye gösteren bulgular bulunması durumunda, semptomların başlaması üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile reperfüzyon tedavisi üzerinde durulmalıdır.	IIa	C
Primer PKG		
İlk tıbbi temastan sonra en kısa zamanda deneyimli bir ekip tarafından uygulanabilirse tercih edilen tedavidir.	I	B
İlk tıbbi temastan sonra balon anjiyoplastiye kadar geçen süre bütün olgularda iki saatten az, büyük infarkt ile erken başvuran (<2 saat) kanama riski düşük hastalarda hastalarda ise 90 dakikadan az olmalıdır.	I	B
Şok tablosunda ve trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan hastalarda gecikme süresi dikkate alınmadan PKG önerilir.	I	B
Kurtarıcı PKG		
Trombolitik tedavinin başarısız olduğu geniş infarktı bulunan hastalarda, ağrı başlangıcından sonraki 12 saat içinde yapılabilirse kurtarıcı PKG önerilir	IIa	A
Trombolitik tedavi		
Önerilen zaman dilimi içinde PPKG yapılamayan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda trombolitik tedavi verilmelidir.	I	A

Tablo-9: Avrupa Kardiyoloji Derneği Miyokardiyal Revaskülarizasyon 2010 Klavuzu: Perkütan Koroner Girişim İçin Öneriler(57)

Endikasyon	İTT den sonra geçen süre	Sınıf	Kanıt
Primer PKG			
Göğüs ağrısı başlangıcından <12 saat içinde başvuran ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş olan sol dal bloğu olan hastalarda tavsiye edilir.	Mümkün olduğu kadar çabuk ve ne olursa olsun İTT den sonra 2 saat içinde	I	A
Göğüs ağrısı başlangıcından >12 saat içinde başvuran ve göğüs ağrısı devam eden ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş olan sol dal bloğu olan hastalarda düşünülebilir.	Mümkün olduğu kadar çabuk	IIa	C
Göğüs ağrısı başlangıcından 12-24 saat arası başvuran ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş olan sol dal bloğu olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. .	Mümkün olduğu kadar çabuk	IIb	B
Fibrinoliz sonrası PKG			
Başarılı fibrinoliz (göğüs ağrısı/rahatsızlığının ve ST segment yükselmesinin kaybolması) sonrasında rutin hızlı PKG endikedir.	24 saat içinde	I	A
Fibrinoliz başarısız olduğu hastalarda kurtarıcı PKG düşünülmelidir.	Mümkün olduğu kadar çabuk	IIa	A
Elektif PKG/CABG			
Anjina pozitif provakatif testlerin gösterilmesinden sonra endikedir.		I	B
Tam gelişmiş Q dalgalı Mİ olan hastalarda ve daha fazla iskemi belirtilerinin bulunmadığı hastalarda veya infarktal ilişkili bölgede canlılık kanıtının olmadığı hastalarda tavsiye edilmez.	>24 saat sonra sevk edilen hastalar	III	A

Kurtarıcı PKG: Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanıklığının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemle saptanması halen zordur, klinik uygulamada fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60–90 dakika sonra göğüs ağrısının devam etmesi ve ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST-segmentteki gerilemenin %50'nin altında olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Cleveland Klinik çalışmasında, başarısız fibrinolitik tedavi sonrası kurtarıcı PKG konservatif tedavi karşılaştırılmış ve son noktalarda (ölüm veya kalp yetersizliği) kurtarıcı PKG lehine anlamlı azalma görülmüştür (74). 427 hastanın katıldığı randomize bir çalışmada, başarısız fibrinoliz ardından kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağ kalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve konservatif yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (75). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2008 STEMI Klavuzunda ve 2010 Miyokardiyal Revaskülarizasyon Klavuzunda sınıf IIa olarak önerilmektedir.(57,61)

Kolaylaştırılmış PKG: Kolaylaştırılmış PKG, planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein (GP)IIb/IIIa inhibitörüyle birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına GPIIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir (72,73). Litik ilaç temelli tedavilerde PKG öncesinde sağlanan damar açıklık oranları daha yüksek olmakla birlikte, mortalite açısından yarar gösterilememiştir ve kanama komplikasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. PKG öncesinde, absiksimab ile ya da tek başına bolus olarak yüksek doz tirofiban ile ulaşılan açıklık oranlarının plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda test edildiği şekliyle kolaylaştırılmış PKG önerilmemektedir (57,61,62).

2.2.8.1.2. Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavi en çok belirti başlangıcından sonraki ilk 2-3 saat içinde ve ideal olarak ilk saatte başvuran STEMI hastalarında en etkilidir (76). Semptom başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI ya da dal bloğu ile başvuran 75 yaş ve üzerindeki 3300 hastayı kapsayan bir alt grupta trombolitik tedavi ile mortalitede anlamlı düşüş sağlanmıştır (77). Trombolitik tedavinin yararları kardiyojenik şok dışındaki tüm alt grup analizlerinde ortaya konmuştur. En büyük yarar dal bloklü, DM ve anterior Mİ hastalarında ortaya çıkarken, 75 yaş üzeri ve inferior Mİ hastalarda yararın daha az olduğu görülmüştür. Trombolitik tedavinin LV fonksiyonlarının korunması, koroner kan akımının sağlanması, infarkt alanının küçülmesi,

bölgesel duvar hareketlerinin korunması gibi olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. GUSTO-1'deki anjiyografik alt çalışmada trombolitik tedavi alanlarda daha iyi ejeksiyon fraksiyonu (EF), daha az duvar hareket bozukluğunun geliştiği gösterilmiştir (78).

Trombolitik/Fibrinolitik ajanlar

Streptokinaz: Streptokinaz hemolitik streptokoklarda elde edilen ve dolaylı olarak etki gösteren trombolitik bir ajandır. Fibrine spesifik olmaması nedeni ile trombolitik etki sistemik olarak ortaya çıkar. Streptokinazın bakteriyel kaynaklı olması ve sahip olduğu antijenlere karşı antikor oluşması nedeni ile streptokinaz verilen bir hastaya iki yıl içinde doz tekrarı yapılamaz. Streptokinaz hipotansiyon, alerjik reaksiyonlar, serum hastalığı, döküntüler bronkospazma neden olabilir (79). STEMI'li hastaların intravenöz streptokinazın faydalı olduğunu ilk ortaya koyan GISSI-1 çalışmasıdır (80). Bu çalışmada hastalara semptomlarının başlamasından sonraki ilk 12 saati içinde trombolitik tedavi verilmiş. 1-3 saatte içinde trombolitik tedavi verilenlerde 21.günde mortalitede %23 azalma, 3-6 saat içinde tedavi verilenlerde %17 azalma, ilk bir saatte içinde verilenlerde %47 azalma saptanmıştır. Ayrıca ilk 1 saatte trombolitik tedavi verilenlerde 1 yılın sonunda mortalitede %64 azalma olmuştur. Streptokinazın uygulama şekli, 60 dakika içinde intravenöz 1.5 milyon ünite infüzyon şeklinde verilmektedir.

Alteplaz (t-PA): t-PA rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Fibrin spesifik bir plazminojen aktivatörüdür. Sadece ortamda fibrin varsa aktiftir. Fibrinin oluşturduğu yüzeyde plazminojeni etkileyerek plazmine dönüşmesini sağlar. Oluşan plazmin fibrini parçalayarak fibrinolize neden olur. Bu nedenle etkisi bölgeseldir ve sistemik litik etki göstermez. GISSI-2 çalışmasında t-PA ile streptokinazı karşılaştıran büyük bir çalışmadır. Göğüs ağrısının başlamasından sonra 6 saat içinde başvuran 12.490 hasta çalışmaya dâhil edilmiş. Mortalite oranları, infarktüsün tekrarlama oranı ve inme oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (81). Uygulama şekli; intravenöz bolus olarak 15 mg, ilk 30 dakika içerisinde infüzyon şeklinde 50 mg, bunu izleyen 60 dakika içerisinde 35 mg, maksimal doz olan 100 mg'a ulaşıncaya kadar verilir.

Reteplaz (r-PA): Fibrin spesifik bir t-PA mutantıdır. Yarı ömrü daha uzundur. GUSTO-3 çalışmasında t-PA ile r-PA karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya STEMI tanısı konulan semptomların başlangıcının ilk 6 saatinde başvuran 15059 hasta alınmıştır. Her iki tedavi grubunda 30 günlük mortalite, hemorajik inme, kanama oranları benzer bulunmuştur (82). Kullanım şekli iki kez 10 milyon ünite 30 dakika arayla bolus şeklindedir.

Tablo-10: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2008 STEMI Klavuzu: Fibrinolitik Tedavi İçin Öneriler(61)

Öneriler	Sınıf	Kanıt düzeyi
Kontrendikasyon yoksa ve tavsiye edilen süre içinde PPKG yapılamıyorsa fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır.	I	A
Fibrine özgü ilaçlar kullanılmalıdır.	I	B
Fibrinolitik tedavi hastane öncesi başlatılmalıdır.	IIa	A
Eş zamanlı antiplatelet tedavi		
Aspirin	I	B
Klopidogrel yükleme dozu (<75 yaş hastalarda)	I	B
>75 yaş hastalarda klopidogrel yüklemesi yapmadan idame dozuyla başlanabilir.	IIa	B
Eş zamanlı antitrombin tedavi		
Alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz ile;		
Enoksaparin i.v. bolus ardından 15 dakika sonra ilk sübkütan doz; 75 yaşın üzerindeki hastalarda i.v. bolus uygulamayın ve tedaviye azaltılmış subkütan dozla başlayın.	I	A
Enoksaparin yoksa; vücut ağırlığına uyarlanmış bolus olarak i.v. heparin ardından vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. infüzyonla devam edin, 3 saat sonra ilk Aptt kontrolü	I	A
Streptokinaz ile		
i.v. bolus olarak fondaparinux, 24 saat sonra subkütan doz	IIa	B
Yada enoksaparin i.v. bolus, ardından 15 dakika sonra ilk subkütan doz; 75 yaşın üzerindeki hastalarda i.v. bolus uygulamayın ve tedaviye azaltılmış subkütan dozla başlayın	IIa	B
Ya da vücut ağırlığına uyarlanmış i.v. heparin, ardından vücut ağırlığına uyarlanmış i.v infüzyonla devam edin	IIa	C

Tenekteplaz (TNK): Reteplaz benzeri bir t-PA mutantıdır. Yapılan bazı değişikliklerle plazma klirensi azaltılmıştır. Fibrin spesifitesi arttırılmış, plazminojen aktivatör inhibitör-1'e duyarlılığı azaltılmıştır. ASSENT-2 çalışmasında TNK ile hızlandırılmış t-PA karşılaştırılmıştır. 30 günlük mortalite ve oluşturduğu yan etkiler bakımından benzer sonuçlar bulunmuştur (94) Kullanım şekli tek doz intravenöz bolus olarak 0,53mg/kg (maksimum 50 mg) şeklindedir.

Trombolitik tedavi endikasyonları ve uygulanma zamanlaması:

Kontrendikasyon bulunmamak şartıyla semptomların başlamasından sonraki ilk 12 saat içinde, en az birbirini destekleyen iki derivasyonda 0,1 mV ve üzerinde ST elevasyonlu veya yeni gelişmiş sol dal bloklü akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombolitik tedavi uygulanmalıdır (61,84)

Tablo-11: Trombolitik tedavi kontrendikasyonları(84)

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
●Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme	●Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak
●Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme	●Oral antikoagülan tedavisi
●Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi	●Gebelik ya da son bir hafta içinde doğum
●Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/ kafa travması (son 3 hafta içinde)	●Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)
●Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama	●İlerlemiş karaciğer hastalığı
●Bilinen kanama bozukluğu	●Enfektif endokardit
●Aort diseksiyonu	●Aktif peptik ülser
●Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)	●Resüsitasyona yanıt alınamaması

Trombolitik tedavide geciken her dakika elde edilecek yararda bir kayıp anlamına geleceğinden hastaneye ulaştıktan sonraki 30 dakika içinde (kapı-iğne zamanı) trombolitik tedavi başlanmalıdır. Bir çalışmada trombolitik tedavinin 70 dakikadan önce başlanması durumunda mortalite oranı %1,2 iken, 70 dakikadan sonra başlanması durumunda %8,7 olarak bulunmuştur (85).

Trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun değerlendirilmesi:

Göğüs ağrısının azalması: Trombolitik tedavi sonrası göğüs ağrısının tamamen geçmesi veya %50'den fazla azalması reperfüzyon lehine değerlendirilir. Klinik pratikte kolay elde edilen bir veri olmasının yanında subjektif bir bulgu olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bunu yanında STEMI tedavisi sırasında kullanılan narkotik analjezikler göğüs ağrısını maskeleyebilir.

ST segment gerilemesi: ST segment gerilemesi, reperfüzyon tedavisinin başarısını değerlendirmede kullanılan kriterlerden bir tanesidir. Bu alanda yapılan çalışmaların çoğunda trombolitik tedavisi başlanmadan hemen önce çekilen EKG ile trombolitik tedavi sonrası 60-90 dakikalardaki EKG'ler karşılaştırılmıştır. Trombolitik tedavi sonrası 60-90 dakikalarda çekilen EKG'de, trombolitik tedavi başlamasından hemen önce çekilen ilk EKG'ye göre ST segmentinde %50 ve daha fazla gerileme olması reperfüzyon tedavisinin başarısını gösteren kriterlerden bir tanesidir.

Kardiyak biyobelirteçlerin erken piki: Kardiyak biyobelirteçler STEMI tanısının yanında, reperfüzyon tedavisi sonrası infarktla ilişkili arterde açıklığın sağlanması sonrası sistemik dolaşıma hızla geçmeleri nedeniyle reperfüzyon tedavisinin başarının değerlendirilmesinde yardımcı olabilmektedirler. CK-MB enzim aktivitesinin 10 saat içinde, CK enzim aktivitesinin 12 saat içinde pik yapması reperfüzyon tedavisinin başarısı lehine değerlendirilmektedir.

2.2.8.2. STEMI Tedavisinde Verilen Diğer Tedaviler

Aspirin: Başlıca etkisi siklooksijenaz enzimini geriye dönüşümsüz olarak inhibisyonu ile tromboksan A2 oluşumunu engellemesidir. 17187 hastanın randomize edildiği ISSI-2 çalışmasında aspirin beş haftalık mortaliteyi %23 oranında azaltmıştır (86). STEMI ile başvuran hastalara mümkün olduğunca erken aspirin verilmelidir. Aspirin çiğnenebilir tablet olarak oral 150-325 mg dozundan başlanılır (etkisi geç başladığı için enterik kaplı aspirin

verilmemelidir) daha sonra ömür boyu oral yoldan 75-160 mg günlük dozlar halinde devam edilir (61).

Tablo-12: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010 Miyokardiyal Revaskülarizasyon Klavuzu: STEMI’de Antiplatelet Ve Antikoagulan Tedavi İçin Öneriler(61)

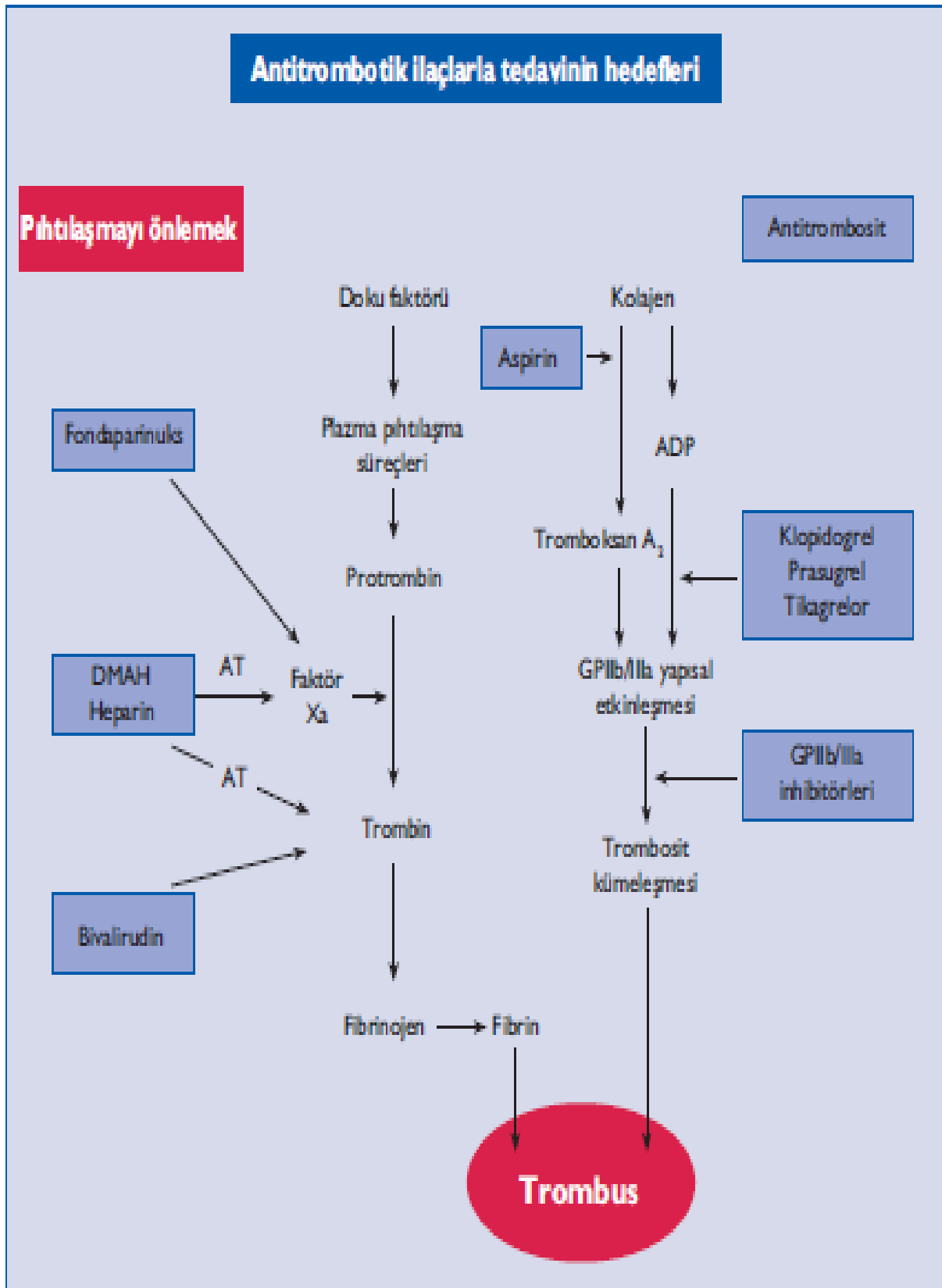
Öneriler	Sınıf	Kanıt düzeyi
Antiplatelet tedavi		
• Aspirin	I	B
• Klopidoğrel (mümkün olduğunca 600 yükleme dozuyla birlikte)	I	C
• Prasugrel	I	B
• Tikagrelor	I	B
• GP 2b/3a reseptör inhibitörleri(yüksek intrakoroner trombus yükü bulunan hastalarda)		
• Absiksimab	IIa	A
• Tirofiban	IIb	B
• Eptifibatid	IIa	B
• Upstream GP 2b/3a reseptör inhibitörleri	III	B
Antikoagulan tedavi		
• Heparin	I	C
• Bivalirudin	I	B
• Fondaparinux	III	B

Antitrombin tedavi: Koagülasyon basamaklarının aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrin ağlarının oluşumunda ve platelet aktivasyonunda önemli rol alır. STEMI de reperfüzyon tedavisinden bağımsız olarak koagülasyon sisteminin inhibisyonu önemlidir. ISIS-3 ve GISSI-2 çalışmalarında unfraksiyone heparin (UFH) ve plasebo karşılaştırılmış ve 30 günlük mortalitede azalma görülmüş, total inme riskinde anlamlı olmamakla birlikte hemorajik inme ve sistemik kanama riskinde bir miktar artış görülmüştür (86,87). Fibrin spesifik ajanlarla enoksaparin ve UFH kullanımı önerilmektedir.(61) Alteplaz ile birlikte intravenöz UFH kullanımının enfarktten sorumlu damar açıklığı üzerine faydalı etkisinin olduğu ortaya konmuştur (88). UFH'nin alteplaz ile 48 saat aPTT 1,5-2,0 kat olacak şekilde kullanımı önerilmektedir. PKG uygulandığında ise 70-100 U/kg heparin uygulaması önerilmektedir. GpIIb/IIIa inhibitörü ile kullanılacaksa doz azaltılması önerilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ,trombolitik tedavi alan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği yoksa UFH' ye alternatif olabilmektedir. ASSENT-3 çalışmasında tenekteplaz alanlarda enoksaparin ile UFH karşılaştırılmış, 30 günlük mortalite, hastane içi reinfarkt ve tekrarlayan iskemide UFH'ye göre azalma görülmüştür (89). EXTRACT-TIMI-25 çalışmasında trombolitik verilen 20,506 hastaya en az 48 saat UFH ve enoksaparin verilmiş ölüm veya nonfatal rekürren MI'de enoksaparin lehine üstünlük görülmüştür fakat majör kanamalarda da artış izlenmiştir (90). Fondaparinuxs bir faktör Xa inhibitörüdür. ESC 2008 STEMI klavuzu PPKG uygulanan hastalarda fondaparinuxs kullanımını önermezken, trombolitik tedavi olarak streptokinaz uygulanan hastalarda sınıf IIa olarak kullanılmasını önermektedir (61). Bivalirudin doğrudan trombini inhibe etmektedir. ESC 2010 miyokardiyal revaskülarizasyon klavuzu PPKG uygulanan hastalarda bivalirudini sınıf 1 olarak önermektedir(57,62).

Tienopridinler:

Plateletlerin ADP aracılığıyla uyarılmasını inhibe ederek antiplatelet etki göstermektedir.

Klopidogrel: Klinikte sık kullanılan bir tienopiridin türevidir. 45852 akut miyokard infarktüs hastanın alındığı COMMIT çalışmasında aspirine ek olarak klopidogrel verilmesi durumunda ölüm, tekrar infarktüs geçirme ve inme oranlarında plaseboya göre anlamlı düşüş görülmüştür (91). Klinik uygulamada PPKG yapılan hastalara ortalama 300 mg tercihen 600 mg yükleme dozu ardından günlük 75 mg klopidogrel verilmesini önerilmektedir. Ayrıca trombolitik tedavi verilen hastalarda 75 yaşın altında olanlara 300 mg yükleme dozu ardından günlük 75 mg idame şeklinde, 75 yaşın üstünde olanlara yükleme yapılmadan günde bir defa 75 mg şeklinde verilmesi önerilmektedir. (57,62).



yükleme dozu sonrası 10 mg günlük idame doz şeklinde sınıf 1 olarak önerilmektedir.(57,61,62).

Tikagrelor: Tikagrelor yeni bir kimyasal yapıya sahip ilaç sınıfına ait, oral yolla alınan, geri dönüşlü olarak P2Y₁₂ inhibitörüne bağlanan plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir siklopentiltriyazolopirimidin bileşiğidir. ESC 2010 miyokardiyal revaskülarizasyon klavuzu PPKG uygulanan hastalarda tikagreloru sınıf I olarak önermektedir.(57,62)

Oksijen: STEMI hastalarında hipoksemi olabileceğinden erken dönemde oksijen verilmesi standart tedavinin bir parçasıdır. Oksijen tedavisi istirahatte arteriyel satürasyonu > %90 olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Analjezik tedavisi: STEMI hastalarında şiddetli göğüs ağrısı görülür. Ağrının giderilmesi hasta konforu açısından başlı başına bir hedef olmakla birlikte eşlik ettiği anksiyete ve adrenerjik deşarjın hafiflemesine yönelik fayda da sağlamaktadır. Bu amaçla opioid ajan olarak morfin 4-8 mg başlangıç dozu ile intravenöz kullanımı önerilmektedir. Bu dozda beklenen yanıt alınamaz ise 5-15 dakikalık aralıklarla 2 mg ek dozlar tekrarlanabilir.

Nitrat tedavisi: STEMI hastalarında nitrat kullanımıyla ilgili mortalitede azalma gösteren bir çalışma verisi olmamakla birlikte birçok hastada nitrat tedavi sonrası anjina semptomatik iyileşme sağlar. Nitratlar hem kardiyak ön yükü hem de art yükü azaltarak koroner damarlarda vazodilatasyon gösterirler ki bunlar koroner kan akımını ve miyokard oksijen sunumunu artırırlar. Nitratlar, hipotansif, sağ ventrikül infarktüs olan hastalara verilmemelidir.

Beta-Blokerler: STEMI sırasında sempatik aktivitede belirgin artış yaşanmaktadır. Erken dönemde başlanılan beta-bloker ajanlar kalp hızını ve kan basıncını düşürerek miyokard iş yükünde ve göğüs ağrısında azalmaya yol açarlar. Ayrıca beta-blokerler STEMI zemininde gelişebilecek aritmi sıklığında azalmaya neden olurlar. 29000'den fazla hastanın dahil olduğu 30 randomize klinik çalışmanın özetinde, beta-bloker tedavisinin kontrol grubuna göre 7 günde mortalitede %13 azalma sağladığı gösterilmiştir (92).Dolayısıyla kılavuzlarda STEMI tedavisinde beta-blokere erken başlanması ve yan etki görülmediği sürece kullanmaya devam edilmesi gerektiğini önermektedir (61).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri(ARB): Erken dönemde STEMI'li hastalara oral ACE inhibitörü tedavisi başlanması ve özellikle sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda uzun süreli

devam ettirilmesi gerekmektedir. Ayrıca sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmayan normotansif STEMI hastalarda uzun süre ACE inhibitörü tedavisi verilebilir. STEMI’de ACE inhibitörlerine alternatif ARB’lerin değerlendirildiği VALIANT çalışmasında, valsartan kaptopril ile karşılaştırılmış ve sonuçlar olumlu bulunmuştur. Buna dayanarak ACE inhibitörlerini tolere edemeyen ve klinik kalp yetersizliği bulguları saptanan ve/veya $EF \leq 40$ olan hastalarda bu çalışmada uygulanan dozlarda valsartan tedavisi ACE inhibitörü tedavisine bir alternatif oluşturmaktadır. (61).

Lipid düşürücü tedavi: Lipid düşürücü ajanların koroner arter hastalığında etkinlikleri çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Fonarow ve arkadaşlarının 300.000’i aşan sayıda hastada retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada akut miyokard infarktüs tanısından sonraki 24 saat içinde statin başlanan grupta başlanmayan gruba göre mortalitede yaklaşık %15 azalma görülmüştür (93). Lenderink ve arkadaşlarının yaptığı benzer retrospektif bir çalışmada ilk 24 saat içinde başlanan statin tedavisinin mortalite üzerine olumlu sonuçları görülmüştür (94). En son klavuzlar LDL kolesterolün 100 mg/dl altına, yüksek riskli hastalarda 80 mg/dl altına düşürülmesi ve statin tedavisinin mümkün olduğunca erken başlanılmasını önermektedir (95).

2.3 Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör İnhibitörleri

2.3.1. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörü

Platelet fonksiyonları, farklı görevlere sahip çok sayıda proteinin platelet üzerindeki reseptörlere bağlanmasıyla olur. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörü platelet yüzeyi üzerinde en sık bulunan proteindir. İnaktif platelet yüzeyinde yaklaşık 50-80 bin civarında GP IIb/IIIa reseptörü olduğu gösterilmiştir(96). GP IIb/IIIa reseptörleri hücreler arasında teması sağlayan 'Integrin' reseptör ailesinin üyesidir. Integrin reseptörleri hücre-hücre ve/veya hücre-matriks etkileşimini sağlarlar. Alfa ve beta sub ünitlerinden oluşur(97). Endotel hasarı sonucu subendotelyal matriksin açığa çıkmasıyla plateletler aktive olur. Plateletler aktive olunca yüzeyinde olan GP IIb/IIIa reseptörlerinde şekil ve yapı değişikliği oluşur.(97). Şekil ve yapı değişiklikleri olunca reseptörler fibrinojene bağlanmaya hazır hale gelir. Aktif hale gelen reseptörler fibrinojen üzerinden diğer plateletler ve subendotelyal matriks ile bağlantılar kurar. Hangi yolla olursa olsun platelet aktivasyonu ve agregasyonun son ortak yolu fibrinojenin GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasıdır(98,99). Bu aşamada plateletlerde oluşan agregasyon GP IIb/IIIa reseptörlerinde konformasyon değişikliğine yol açarak fibrinojene bağlanmayı kolaylaştırır. Reseptörün bu önemli fonksiyonunun inhibe edilmesi AKS tedavisi için mükemmel hedef oluşturur.

2.3.2. Platelet Fizyolojisi

Akut koroner sendrom adı altında yer alan kararsız anjina, ST segment yükselmesi olmayan (NSTEMİ) ve yükselmeli miyokard infarktüsünde (STEMİ) temel patoloji, koroner damar lümeninde oluşan trombüstür. Akut koroner sendromda (AKS), otopside rüptüre olmuş plağın bulunduğu yerde çoğunlukla trombüs saptanmaktadır (100). AKS vakalarında, aterektomi materyallerinde akut trombotik lezyon bulunmaktadır (101). Anjiyoskopik incelemelerde de benzer trombotik lezyonlar saptanır. Trombüs oluşması için mevcut bir aterosklerotik plağın rüptüre olması veya endotelin erode olması ve platelet adezyonu ve agregasyonu gerekmektedir(102,103) Trombüs oluşumunda ilk basamak platelet adezyonudur. Sağlam vasküler endoteliumun antitrombotik özellikleri vardır. Damar duvarı endotel bütünlüğünün korunduğu durumlarda, kriptik, trombojenik, subendotelial maddeler (yani kollajen) akan kanla temas halindedir, ancak antiplatelet özellikleri platelet adezyonuna ve agregasyonuna engel olur. Vasküler intimal zedelenme olduğunda, endotelin lokal olarak antiplatelet özellikleri azalır. Plateletler rüptüre plak yerinde trombüsü başlatır(104,105). Vasküler zedelenme sırasında, subendotelial matriks (kollajen, laminin, fibronektin ve von Willebrand Faktör gibi), dolaşan kan ile temas eder. GP Ib reseptör von Willebrand Faktör (vWF) ile

birleşir. Takiben plateletler aktive olur. Adezyon (platelet - damar duvarı karşılıklı reaksiyonu) esasen vWF ile yönetilir. vWF hem endotel hücrelerinde hem de megakaryositlerde sentez edilir. Platelet düzeyindeki vWF reseptörleri, membran GP Ib de ve kısmen de GP Ib/IX-V kompleksinde lokalizedir(106). GP Ib ve GP VI dan intrasellüler sinyallerin oluşumu plateletlerin aktivasyonuna neden olur(107). Plateletler zedelenen yeri tanır ve oraya yapışır. Plateletler tek kat olarak endotele yapışır. Onlarda şekil değişikliği meydana gelir, agregre olur ve intrasellüler bazı maddeler salınır ki bunlar trombotik olayı hızlandırır.

Trombüs oluşumunda ikinci basamak platelet aktivasyonudur. Esasen zedelenmiş endotele yapışan plateletler aktive olur. Platelet aktivasyonu süreci çeşitli agonistlerin kombine faaliyeti sonucudur. Agonistler yapışan plateletlerdeki bilinen membran reseptörlerine bağlanır ve platelet aktive edici hücre içi sinyaller taşınır(108,109). Plazmada mevcut humoral mediatörlerin (epinefrin, trombin) dahil olduğu platelet uyarısı, aktive hücrelerden salınır ve yapışkan plateletler ile temas eder. Aktive olan plateletlerin şekli değişir. Düz diskoid şekilden dikensi şekle döner, yüzey alanı genişler ve takiben trombin üretimi başlar(110). Şekli değişen plateletlerin alfa ve dense granüllerinden degranülasyon olur. Trombaksan A2, serotonin ve diğer platelet agregatörleri ve kemoatraktan ajanlar salınır ve reseptörün aktivasyonu ile platelet yüzeyinde GP IIb/IIIa reseptör ekspresyonu gelişir ve sonuçta fibrinojene bağlanarak son basamak olan platelet agregasyonu başlar(111).

Son basamakta, platelet agregasyonu (platelet-platelet karşılıklı reaksiyonu) gerçekleşir ve platelet tıkaçı oluşur. Her bir fibrinojen, iki plateletin aktif GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanır ve böylece platelet agregatı meydana gelir. Platelet agregasyonu sırasında, dolaşımdan vasküler zedelenme yerine ilave plateletler gelir, tıkaçıcı platelet trombüsü oluşur. Platelet tıkaçı fibrin dokusu ile sıkışır ve stabilize olur, eş zamanlı koagülasyon kaskadı oluşur. Düşük shear düzeylerinde (yani venöz dolaşımda) moleküler yapışkan fibrinojendir. Yüksek shear stres düzeylerinde (arterlerde) vWF nin kendisidir. (112)

Normal koşullarda dolaşımdaki plateletlerin, damar duvarıyla veya birbirleriyle herhangi bir etkileşimi olmaz. Ancak endotel zedelenmesi sonucu subendoteliyal kollajen ve vWF kanla temasa edince, platelet yüzeyindeki adezyon reseptörleri tarafından tanınır ve böylece plateletler olay yerine toplanır, aktive olur ve degranülasyona uğrar. Plateletlerin aktivasyonu glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinde yapısal değişikliğe yol açarak fibrine olan affinitesini artırır. Aktive olmuş plateletlerin fibrin bantlarıyla birbirlerine bağlanmaları ise agregasyona yol açar. GP IIb/IIIa fibrinojen ve vWF'e bağlanır(113). Bu adeziv proteinlerin bağlanması spesifik RGD (arg-gly-asp) tripeptid zincirine muhtaçtır. 2 aktif

platelet(fonksiyonel olarak GP IIb/IIIa reseptörü) fibrinojen molekülüne bağlanır ve vasküler zedelenme yerinde dense intrasellüler fibrinojen-platelet köprüsü sonucu tıkaçıcı agregasyon meydana gelir(114). RGD zincirine ilaveten fibrinojenin gama zincirleri, platelet GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanma kabiliyetine sahiptir. İki platelet arasında, 1 fibrinojen köprüsü oluşur. Her bir platelet yüzeyi yaklaşık 40.000-80.000 GP IIb/IIIa-fibrinojen bağlanma yerine sahiptir(115). Aktive platelet membran GP IIb/IIIa reseptörlerine bağlanan ligandlar GP IIb/IIIa antagonistleriyle önlenir(116). Plateletlerin her biri üzerinde çok sayıda yaklaşık 80.000 reseptör vardır. İstirahat halinde, GP IIb/IIIa reseptörünün fibrinojene affinitesi azdır. Agonist stimulasyonu ile fibrinojene çekiciliği artar. En önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir(117)

2.3.3. Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör İnhibitörleri:

Girişimsel kardiyologların en yeni silahlarından birisi, GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleridir(118). Koroner arter hastalığı ve özellikle akut koroner sendrom gelişiminde plateletlerin önemli yeri vardır. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri platelet agonistlerinin uyardığı platelet agregasyonunu önler. Plateletlerin etkinleştirilmesi çok çeşitli uyananlarla gerçekleşse de, platelet agregasyonundaki son ortak basamak plateletlerin fibrinojene bağlanmasıdır. Bu nedenle, platelet etkinleştirici uyanan ne olursa olsun, plateletler GP IIb/IIIa üzerinden inhibe edilir(98,99). 1983 yılında Coller ve arkadaşları Glanzman trombastenisi olarak bilinen konjenital platelet defekti ile ilgili yapılan deneysel çalışmaları takiben platelet agregasyonunu bozan bir monoklonal antikor geliştirmiştir(119). Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri, güçlü bir platelet inhibitörü sınıfıdır. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri, fibrinojenin özgül membran GP IIb/IIIa integrin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek çeşitli platelet agonistlerinin uyardığı platelet agregasyonunu önler. Platelet etkinleştirilmesi çok çeşitli uyananlarla gerçekleşse de, platelet agregasyonundaki son ortak basamak fibrinojen bağlanmasıdır. Bu nedenle, platelet etkinleştirici uyanan ne olursa olsun, platelet GP IIb/IIIa reseptörleri bu ilaçlar tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon aspirinin ya da tiklopidinin sağladığı platelet agregasyonu inhibisyonuna göre daha güçlüdür. Laboratuarda platelet agregasyonu denenirken aspirin, ADP ile uyarılan platelet agregasyonunu yaklaşık %5-10 inhibe eder. Tiklopidin ve klopidoğrel platelet agregasyonunu yaklaşık %30 inhibe eder, klinik olarak test edilen dozlarda GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ise platelet agregasyonunu yaklaşık %80-90 inhibe etmektedir.

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin temel etki mekanizması;

1- Plateletten zengin arteriyel trombüs içinde platelet agregasyonunu durdurarak trombüsün ilerlemesini önler. Kısa süreliğine oluşmuş platelet tıkaçının ayrışmasını sağlar. Bu nedenle mümkün olduğunca erken, ambulansla veya acil serviste başlanılmalıdır.

2- Lezyonda çok sayıda plateletin birikmesini önleyerek, pıhtılaşma kaskadında trombüs oluşturulması için gerekli bir kofaktör olan platelet fosfolipid membranı miktarını azaltır.

3- Plateletten zengin bir trombüs kısmen PAI-1 (platelette yüksek konsantrasyonda bulunan fibrinolizin güçlü bir doğal inhibitörü) artışına bağlı olarak trombolize karşı direnç gösterebilir.

2.3.4. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü ilaçlar:

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü ilaçlar yüksek riskli hastalarda anjiyoplastide iskemik komplikasyonları ve geç kardiyak olayları azaltan anjanlardır. GP IIb/IIIa inhibisyonunda ilacın ağrı başlangıcından itibaren erken alınması halinde fayda çok daha büyük olacaktır. Birçok ülkede ve merkezde, başlangıçta kanama komplikasyonları ve yüksek maliyet nedeni ile bu ilaçların kullanımı sınırlı iken, bugün yüksek riskli hastalarda ve özellikle koroner girişim planlanan akut koroner sendromlu hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin türleri 3 geniş grupta yer alır:

1-GP IIb/IIIa reseptörü için monoklonal antikor parçası, abciximab,

2-Eptifibatide ve tirofiban gibi intravenöz peptid ve peptid dışı küçük molekül inhibitörleri

3-Ksemilofiban, orbofiban, sibrafiban ve roksifiban gibi oral GP IIb/IIIa inhibitörleri

Günümüzde klinik çalışmalarla etkinliği gösterilmiş üç ayrı parenteral GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü, (abciximab, tirofiban, eptifibatide) vardır. Bir diğer GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan lamifibanın ise yapılan çalışmalarda klinik etkinliği gözlenemediği için ticari üretimi yapılmamıştır. Koroner anjiyoplasti sırasında glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonu FDA tarafından , PKG sırasında üç ilacın kullanımını onaylamıştır. Bunlar abciximab (ReoPro), eptifibatide (Integrilin)ve tirofiban(Aggrastat) kararsız angina ve ST yükselmesi olan ve olmayan MI hastalarındaki PCI uygulamasında kullanım onayı almıştır.

Abciximab: Geliştirilen ilk platelet GP IIb/IIIa antagonisti murin monoklonal antikorlarıdır. Plazmadaki GP IIb/IIIa reseptörlerinin 8.günde %30, 15. günde ise %10'u hala abciximab ile bloke durumdadır. 21. güne kadar plazmada abciximab ile bloke olmuş reseptörlere rastlanır(120). Reseptörlerdeki bu uzun süreli blokaja rağmen abciximabın agregasyon üzerinde yarattığı farmakolojik etki tedavinin kesilmesinden en geç 36 saat sonra ortadan kalkar. Abciximab GP IIb/IIIa reseptörüne çok sıkı bağlanır. Bu nedenle, antiplatelet etkisi

infüzyon döneminden çok daha uzun sürer. Dolayısıyla kanama olur ise ilacı kesmek etkiyi hemen geri döndürmeyecektir. Platelet infüzyonu gerekecektir.(121,122)

Tablo-13: Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü ilaçlar(168)

	Absiksimab	Eptifibatid	tirofiban
Kimyasal özellik	Monoklonal antikor	Siklik heptapeptid	Non peptid
Boyut	Büyük(40 kDa)	Küçük(0.8 kDa)	Küçük(0.40 kDa)
Antikor oluşumu	Var	Yok	Yok
Plateletlere bağlanma	Hem aktif hem de aktif olmayan plateletlere bağlanır.	Sadece aktif plateletlere bağlanır.	Sadece aktif plateletlere bağlanır.
Diğer platelet reseptrölerine bağlanma	Var(vibronektin)	Hayır	Hayır
Plateletlerin % 80 inhibisyonu için geçen zaman	<10 dk	<15 dk	30 dk
Yarı ömür(plazma)	30 dk	0.83 saat	1.2 saat
Yarı ömür(platelet bağlı)	12-16 saat	Saniyeler	Saniyeler
Plateletlerin normal fonksiyonlarına dönme zamanı	12 saat	4-6 saat	4-8 saat
Eliminasyon	Damarlarda yıkılır	Renal ve nonrenal	Renal

Peptid ve peptidomimetik inhibitörler(tirofiban ve eptifibatide): GP IIb/IIIa reseptörlerinin yarışmalı inhibitörleridir(123,124). Tirofiban ve eptifibatide, GP IIb/IIIa reseptörünün fibrinojen bağlanma bölgesine bağlanır. Her iki inhibitörün yarılanma ömrü de kısa olduğu için ilaç infüzyonu durdurulunca, birkaç saat içinde antiplatelet etkinlik geri döner(125). Bu kanama komplikasyonlarından kaçınma konusunda potansiyel bir yarardır. Diğer yandan uzun süreli antiplatelet etki için ilacın intravenöz yolla uzun bir süre verilmesi gereklidir.

Eptifibatide: Bir heptapeptid olan eptifibatide fibrinojenin Lizin Glisin Aspartik asit amino asit sekansını içerir(125.) Plateletlere afinitesi diğer ajanlara göre daha düşüktür ve kompetitif bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörüdür. Düşük afinitesi nedeniyle daha yüksek dozlarda kullanılması gereklidir. Plazma yarı ömrü 2-3 saat kadardır ve başlıca renal yoldan elimine edilir. Reseptöre bağlanması içerdiği Lizin-Glisin-Aspartik asit sekansı sayesinde olur. Fibrinojenin de GP IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasında taşıdığı aynı amino asit sekansının önemli rolü vardır. Plazmada herhangi bir antikor yanıtına yol açmaz. İlacın etkisi kesildikten sonra 4 saat içerisinde sonlanır(124). Renal yoldan atıldığı için renal yetersizliği olanlarda doz ayarlaması gereklidir.

Tirofiban: Peptid olmayan bir GP IIb/IIIa reseptör antagonistidir. Plateletler üzerine etkisi kompetitif inhibisyon şeklindedir. Eptifibatid gibi tirofibanın da vitronectin veya MAC-1 reseptörüyle herhangi bir etkileşimi yoktur. Uzun plazma yarı ömrü olmasına rağmen plateletlerdeki yarı ömrü kısadır ve etkisi tedavi kesildikten ortalama 4 saat sonra sonlanır(125). GP IIb/IIIa reseptörüne oldukça spesifik olan tirofiban, reseptöre içerdiği arjinin-glisin-aspartik asit peptid sekansı ile bağlanır. Plazmada %35 oranında serbest olarak bulunur. Başlıca itrah yolu, %65 i, böbrekler aracılığı ile dir. Hemodiyalizle plazmadan uzaklaştırılabilir. Plazmada antikor yanıtı oluşturmaz. Oda sıcaklığında saklanabilmesi diğer ajanlara göre önemli bir avantaj teşkil eder. Bileşiğin kısa bir yarılanma ömrü (yaklaşık 3 saat) vardır(126). Sağlıklı erkek gönüllülerde tirofibanın 1-4 saat süreyle intravenöz infüzyonu ADP, kolajen, araşidonik asit ve trombin tarafından uyarılan platelet agregasyonunu doza bağımlı olarak inhibe etmektedir. Kanama zamanı da anlamlı ölçüde artmıştır(127,128).

Oral IIb/IIIa reseptörleri inhibitörleri: GP IIb/IIIa inhibitörlerinin üçüncü grubu oral ilaçlardır. Parenteral IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin klinik etkinliği araştırmacıları oral formlarını geliştirmeye teşvik etmiştir. Oral GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin mortaliteyi artırdıkları görülmüştür. Bunlar da yarışmalı inhibitörlerdir ve genellikle emildikten sonra kanda etkin bileşiğe çevrilen ön ilaçlardır(129,130). Oral ilaçların tamamının yarılanma ömrü uzundur, öyle ki sabit düzeyde GP IIb/IIIa inhibisyonu sağlamak için günde bir, iki yada üç kez verilebilir. Oral uygulama ile uzun süreli (1 yıldan daha uzun) tedavi olanağı bulunmaktadır. İntravenöz bileşiklerdeki gibi oral sınıfta iki büyük ilaç grubu bulunmaktadır. Yarışmalı inhibisyon yapan ve reseptörü kapatma süresi kısa olanlar yüksek düzeyde platelet inhibisyonu için ilaç düzeyinin yüksek olması gerekir(130).

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü ilaçların yan etkileri: GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı için tek mutlak kontraendikasyon aktif kanamadır(131). Kanama

daha çok mukokütanöz bölgede veya vasküler girişim yerindedir(133). Özellikle en korkulan komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin bir diğer yan etkisi ise plateletopenidir. Platelet sayısının 20.000/ml.nin altına düştüğü ciddi plateletopeni olguları mevcuttur. Heparin için geçerli oran yüzde <0.1 ile karşılaştırıldığında plateletopeni (<20,000/mm³) %0.2 düzeyinde görülmüştür. Plateletopeni, kanamada artmaya ve hastaların küçük bir bölümünde ise rekürren trombotik vakalara neden olmuştur. Bu sendrom heparin kaynaklı plateletopeni ile benzerlik göstermektedir ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitör infüzyonu sırasında platelet sayısının günlük olarak yapılması gereksinimini işaret etmektedir. Abciximab diğer düşük molekül ağırlıklı GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerine göre daha fazla plateletopeniye yol açmaktadır. Bir çalışmada, heparin için geçerli oran yüzde 0.3 ile karşılaştırıldığında tirofiban için şiddetli plateletopeni oranı (<50,000 /mm³), yüzde 0.5 olmuştur(p <0.05)(134).

2.3.4. Glikoprotein IIb/IIIa Reseptör İnhibitörü İlaçlarla İlgili Yapılan Klinik Çalışmalar

RAPPORT çalışmasında, akut Mİ geçiren 483 hasta, primer anjioplasti esnasında ve sonrasında abciximab veya plaseboya randomize edildi. Bileşik sonuç noktalar olan ölüm, Mİ, acil revaskülarizasyon 7. günde abciximab alan grupta anlamlı derecede azalmış bulundu (%8.3 ve %3.3, p= 0.015) (135). SASTRE çalışmasında semptomların başlangıcından sonra 6 saat içinde başvuran 144 hasta düşük doz alteplaz artı tirofiban(72 kişi) veya tirofiban artı primer PKG'ye randomize edildi. 72 tane kontrol hastasına ise standart strateji olan tam doz alteplaz veya stent uygulandı. Tüm hastalara 90. dakikada anjiografi uygulandı. Primer son nokta 90. dakikada TIMI III akımı olması sekonder son nokta TIMI myokardiyal reperfüzyon oranı, 30 gün içinde ölüm reinfarktüs, refrakter iskemi, inme kalp yetmezliği, revaskülarizasyon uygulanması ve pulmoner ödemdi. 90. dakikada yalnız alteplaz ile tedavi edilenlerde TIMI III akımı %42, düşük doz alteplaz ve tirofiban alanlarda ise %64 idi. Standart stent kullananlarda TIMI III akımı %81, tirofiban ve stent kullananlarda ise %92 idi(136). TITAN-TIMI 34 çalışmasında ise başlangıç semptomları 20 dakika ve 6 saat arasında olan acil servise STEMİ ile gelen ve PKG düşünülen vakalarda acil serviste erken eptifibatide tedavisi yapılan grupla katater laboratuvarında eptifibatide verilen grup arasında yapılan anjiografik değerlendirmede erken tedavi alan grupta sonuçların daha üstün olduğu görülmüştür(137). 31 402 NSTEMİ-AKS hastasını içeren bir meta-analizde, 30 günde ölüm ve Mİ riskinin GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile anlamlı derecede %9 azaldığı gösterilmiştir (%10.8'e karşı %11.8; OO 0.91, %95 GA 0.84-0.98, P=0.015). Bu risk azalması pek çok altgrupta da görülmüştür ve özellikle yüksek risk gruplarında (diyabetik hastalar, ST segment

çökmesi ve troponin pozitif olan hastalar) ve ilk hastaneye yatış sırasında PKG için sevk edilen hastalarda aşikârdır. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kadınlarda ve troponin negatif hastalarda etkisi görülmemiştir. Ancak, kadınların çoğu troponin negatifti ve troponin salgılanan kadınlarda erkekler ile aynı yarar sağlanmıştır. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri büyük kanama komplikasyonlarında artış ile ilişkili bulunmuştur; fakat intrakraniyal kanama anlamlı derecede artmamıştır(138,139). Kong ve arkadaşları, 20.186 hastada 30 günlük mortalitede GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile anlamlı bir risk azalması sağlandığını bildirmiştir (%1,3'e karşı %0,9; OO 0.73, %95 GA 0.55-0.96, P=0.024). Daha önemlisi, tienopiridinler ve stentler bu çalışmalarda rutin olarak kullanılmamıştır(140). Absiksimab GUSTO-4-ACS çalışmasında denenmiştir Bu çalışmada, akut fazda girişimsel strateji ve revaskülarizasyon teşvik edilmemiştir. Aspirin ve UFH almakta olan 7000 hasta üç ilaç rejiminden birine rastgele yöntemle ayrılmıştır: plasebo, absiksimab bolus artı 24 saat infüzyon veya absiksimab bolus artı 48 saat infüzyon. Absiksimab ile tedavi edilen iki grupta anlamlı yarar sağlandığı gösterilememiş ve kanama riskinin arttığı gözlenmiştir. Plateletopeni (platelet sayısının $<50\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$ olması olarak tanımlanmıştır) Absiksimab alan hastaların %1.5'inde görülürken, plasebo alanların %1'inde gözlenmiştir. Bu nedenle, PKG uygulanmayacaksa NSTEAKS hastalarında absiksimab önerilemez. (141). PURSUIT çalışmasında, 10 948 hasta rastgele yöntemle üç kola ayrılmıştır. Aspirin ve UFH içeren konvansiyonel tedaviye ek olarak, hastalar plasebo veya başlangıçtaki aynı bolus dozundan sonra iki ayrı eptifibatid infüzyon tedavi rejimine rastgele olarak ayrılmışlardır. Etkinlik yokluğu nedeniyle düşük doz eptifibatid tedavi kolu bırakılmıştır. Karşılaştırma yüksek doz eptifibatid ve plasebo arasında yapılmıştır. Otuz günlük bileşik son nokta olan ölüm ve ölümcül olmayan Mİ oranında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%15.7'ye karşı %14.2, plaseboya karşı eptifibatid, P=0.04). Fakat TIMI büyük kanama riskinde artış olmuştur(%9.1'e karşı %10.6, P=0.02); fakat intrakraniyal kanama olmamıştır. Plateletopeni her iki kolda da benzer oranda görülmüştür (plasebo %6.7'ye karşı eptifibatid %6.8). Derin plateletopeni oranı her iki tedavi grubunda da düşüktür(142). Tirofiban iki ayrı rastgele yöntemli çalışmada denenmiştir. PRISM çalışmasında, NSTE-AKS bulunan 3231 hasta 48 saat süreyle tirofiban veya UFH almak üzere iki gruba rastgele ayrılmıştır. Bileşik son nokta olan ölüm, MI veya refrakter iskemide 48 saatte anlamlı bir azalma olmuştur ve bu durum 30 günde devam etmiş, ancak bu sonra ortadan kalkmıştır(%5.6'ya karşı %3.8; RO 0.67, %95 GA 0.48-0.92, P=0.01). Plateletopeni tirofiban grubunda UFH grubuna göre daha sıktır. (%0.4'e karşı %1.1, P=0.04). PRISMPLUS çalışmasında, PRISM çalışmasına göre daha fazla risk altında olan 1915 hasta üç farklı tedavi koluna rastgele yöntemle ayrılmıştır; tek başına

tirofiban, tirofiban artı UFH veya tek başına UFH. Tek başına tirofiban kolu, istenmeyen olaylar çok fazla olduğundan, çalışma başladıktan hemen sonra durdurulmuştur. Ölüm, MI ve refrakter iskemide 7 günde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%17.9'a karşı %12.9; RO 0.68, %95 GA 0.53-0.88, P=0.004) ve tirofiban artı UFH grubunda bu azalma tek başına UFH'ya göre 30 gün ve 6 ay sonunda korunmuştur. Büyük kanamalar (TIMI ölçütüne göre) tirofiban grubunda istatistiksel olarak daha fazla değildir; ancak, artış yönünde bir eğilim gözlenmiştir (%0,8'e karşı %1,4, P=0.23) (143,144). Girişimsel bir stratejide, PKG ortamında GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri kullanılmasının etkilerini araştıran üç farklı meta-analizde tutarlı bulgular elde edilmiştir. İki meta-analizde hastaları kateter laboratuvarına almadan önce GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri uygulandığında 30 günde ölüm ve Mİ oranında anlamlı risk azalması sağlandığı ve PKG süresinde bu avantajın sürdürüldüğü gösterilmiştir(145,146,147). Absiksimab üç çalışmada AKS ortamında PKG'ye yardımcı olarak test edilmiştir Bu üç çalışmaya toplam 7290 hasta katılmıştır ve çalışmalarda ölüm, Mİ ve acil revaskülarizasyon gereksinimi kombinasyonunda 30 gün sonunda anlamlı azalma olduğu ikna edici biçimde gösterilmiştir. Bu üç çalışmanın bir araya getirilmiş verileri, mortalitede anlamlı gecikme şeklinde bir yarar olduğunu göstermiştir. (RO 0.71, %95 GA 0.57-0.89, P=0.003) (148). CAPTURE çalışmasında, absiksimab, PKG planlandığı için işlemiden önce 24 saat absiksimab ile tedavi edilen ve sonrasındaki 12 saat süreyle tedavinin devam ettiği NSTEAKS hastalarında da denenmiştir. Bu çalışmada, stentler ve klopidoğrel rutin olarak kullanılmadan, absiksimab plaseboya göre 30 gün sonunda ölüm, Mİ ve yineleyen iskemi için acil girişim oranını anlamlı derecede azaltmıştır (%15.9'a karşı %11.3, P=0.012) Yarar TnT düzeyleri artmış olan hastalar ile sınırlı bulunmuştur(149). Daha yakın zamanda, ISARREACT- 2 çalışmasında yüksek riskli NSTE-AKS hastaları aspirin ve 600 mg klopidoğrel ile ön tedaviden sonra rastgele yöntemle plasebo veya absiksimab gruplarına ayrılmışlardır Her bir grupta benzer oranda diyabetik hasta vardır; hastaların %52'sinde troponinler artmıştır ve %24.1'i daha önce Mİ geçirmiştir. Otuz gün sonundaki bileşik son nokta olan ölüm, Mİ veya acil hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) absiksimab ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede daha az ortaya çıkmıştır (%11.9'a karşı %8.9; RO 0.75, %95 GA 0.58-0.97, P=0.03). Absiksimab ile elde edilen risk azalmasının büyük bölümü ölüm ve Mİ azalmasından kaynaklanmıştır. Etki özellikle troponin-pozitif hastalarda olmak üzere önceden belirtilmiş belli alt gruplarda daha belirgindir (%18.3'e karşı %13.1; RO 0.71, %95 GA 0.54-0.95, P=0.02). Klopidoğrel ile ön tedavinin sonlanım üzerinde etkisi olmamıştır ve troponin-negatif hastalarda veya diyabetiklerde de saptanabilir bir etki olmamıştır. Ancak, bu çalışmaya katılan diyabetik hastaların sayısı etki saptanmasına yetecek sağlıklı istatistiksel

gücü sağlamaya yeterli olmayabilir(150). Absiksimab, TARGET çalışmasında, tirofiban ile bire bir karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların üçte ikisinde kısa süre öncesine ait veya sürmekte olan NSTE-AKS bulunmakta idi. Standart dozlarda 30 günde ölüm, Mİ ve acil revaskülarizasyon riskini azaltmak bakımından absiksimab tirofibana üstün bulunmuş, ancak 6 ay ve 1 yıl sonunda fark anlamlı bulunmamıştır (151). Eptifibatid %38 kararsız anginalı hasta içeren, PKG geçiren hastalarda denenmiştir (IMPACT-2) ve plaseboya göre anlamlı bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (152). Daha sonra, Eptifibatid ESPRIT çalışmasında plaseboya karşı denenmiş ve doz 180 µg/kg çift bolus ve bunu izleyerek 18-24 saat 2.0 µg/kg/dakika infüzyon şeklinde uygulanmıştır Bu çalışmada, 48 saat sonunda ölüm, Mİ, acil TVR ve kurtarıcı GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü kullanımı riskinde anlamlı bir azalma olmuş ve bu durum 30 gün ve 6 ayda korunmuştur (48 saatte plaseboya karşı eptifibatid %10.5'e karşı %6.6; RO 0.63, %95 GA 0.47-0.84, P=0.0015). İkincil bileşik son nokta olan ölüm, Mİ veya acil TVR de aynı zaman noktasında anlamlı derecede azalmıştır (%9.3'e karşı %6.0; RO 0.65, %95 GA 0.47-0.87, P=0.0045)(153). Ancak, TARGET ile karşılaştırıldığında, bu çalışmaya, kısa süre öncesine ait veya sürmekte olan NSTE-AKS bulunan hastalar daha düşük oranda (%46) dahil edilmiştir. Tirofiban, kısa süre önce NSTE-AKS yaklaşık 2139 hastayı içeren RESTORE çalışmasında denenmiştir. Bu çalışmada, birincil bileşik son nokta olan 48 saat sonundaki ölüm, Mİ, yinelenen revaskülarizasyon veya yineleyen iskemi oranında gözlenen %38 oranındaki anlamlı görece risk azalması 7 günde korunmuş, fakat 30 günde korunamamıştır (154). Daha ileri çalışmalarda, çeşitli klinik koşullarda, daha yüksek tirofiban dozları denenmiştir. 202 hastalık küçük ölçekli bir çalışmada, yüksek doz bolus (25 µg/kg) ve infüzyon (0.15 µg/kg/dakika, 24-48 saat süre ile) ile yüksek riskli PKG sırasında plaseboya karşı iskemik trombotik komplikasyon görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (155). Primer PKG'da absiksimab ile GP IIb/IIIa inhibisyonunu değerlendiren üç araştırmadan 1101 hasta içeren bu analiz (ISAR-2, ADMIRAL ve ACE), plasebo alanlara (%19) kıyasla absiksimab alan hastalarda (%12.9) 3 yılda tahmini birikmiş ölüm veya reinfarction tehlikesi oranlarında belirgin bir azalma göstermiştir. Ayrıca, plaseboya kıyasla (%14.3) absiksimab (%10.9) azalan tahmini birikmiş tehlike oranında mortalite faydası da görülmüştür (RR 0.695; %95 CI 0.482, 1.003; p = 0.052)(156). Ambulansta veya sağlık merkezinde teşhis konulan 984 STEMİ hastasını içeren plasebo kontrollü, çok merkezli, uluslararası, randomize bir deney olan On-TIME-2 çalışması ST segment deviasyon rezolusyon ile ölçülen ikili antiplatelet tedaviye ek olarak yüksek doz bolus rejimde tirofibanın hastane öncesinde verilmesinin yararlarını tespit eden ilk araştırmadır. Tedavi ambülansta veya sağlık merkezinde başlatılmıştır ve bütün hastalar aspirin 500 mg, yüksek bir yükleme dozunda clopidogrel (600

mg), heparin 5000 IU ve yüksek doz bolus rejimi tirofiban veya plasebo almıştır. Araştırma ilacı semptomun başlangıcından sonra ortalama 76 dakikada ve anjiyografi/PKG'dan 55 dakika önce başlatılmıştır. PKG merkezine ulaşılan esnada tirofiban ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara göre belirgin şekilde daha düşük kümülatif rezidüel ST segment deviasyonu gözlenmiştir (10.9-9.2 mm'ye karşı 12.1-9.4 mm; $p = 0.028$). Ayrıca, PKG'dan önce ST segment rezolusyon tirofiban kolunda belirgin şekilde daha sık görülmüştür. PKG'dan 1 saat sonra kümülatif rezidüel ST segment deviasyonu (primer bitiş noktası) tirofiban grubu için 3.6-4.6 mm iken plasebo grubunda 4.8-6.3 mm idi ($p = 0.003$). Ek olarak, 3 mm'den fazla rezidüel ST-segment deviasyonu olan hastaların yüzdesi tirofiban grubunda plasebo grubuna göre belirgin şekilde daha düşüktü (%36,6'ya karşı %44,3; $p = 0.026$). 30 günde, sonuçlar ölüm, rekürren Mİ, acil hedef damar revaskülarizasyonun (TVR) birleşik insidansı veya trombotik bailout bakımından tirofibanı destekleyen belirgin bir fayda gösterdi (tirofiban %26 plasebo %32,9; $p=0.020$). Daha kapsamlı analizler rezidüel ST segment deviasyon ile mortalite seviyesi arasında bağlantı olduğunu ileri sürdü. <3 mm rezidüel ST segment deviasyonlu hastalarda >3 mm olanlara göre belirgin şekilde daha düşük mortalite oranı vardı (%0,6'ya karşı %4,1; $p < 0.001$) (157,158,159). STRATEGY çalışması tirofibanın primer PKG için maliyet açısından daha etkin bir yaklaşım olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. STRATEGY araştırması absiksimab ile karşılaştırıldığında primer PKG ortamında tirofibanın etkinliğini teyid etmiştir. Bu sonuçlar kısa bir süre önce 2 yıla kadar takiple uzatılmıştır (160). MULTISTRATEGY primer PKG ortamında tirofibanın absiksimab ile en büyük karşılaştırması olmuştur. MULTISTRATEGY çalışması, tirofibanı absiksimab ile, çıplak metal stentleri (BMS), ilaç kaplı stentlerle (DES) ve iki tedavi arasındaki etkileşimi (GP IIb/IIIa inhibitör ve stent) karşılaştırmıştır. 16 merkezden 745 hasta kaydedilmiş ve rastgele olarak tirofiban artı sirolimus stent, tirofiban artı BMS, absiksimab artı sirolimus stent veya absiksimab artı BMS şeklinde ayırmıştır. Hastaların çoğunluğu GP IIb/IIIa reseptör inhibitör tedavisine ek olarak aspirin ve clopidogrel (300-600 mg) ile üçlü antiplatelet tedavisi görmüştür. Tirofiban'ın PKG den sonra 90 dakikada ST segment rezolusyonun primer bitiş noktası bakımından absiksimaba göre aşağıda olmadığı gözlenmiştir. ST-segment rezolusyonun en az %50'si tirofiban grubunda %85,3 ve absiksimab grubunda %83,6 olarak meydana gelmiştir (RR 1.02; %95 CI 0.958, 1.086; non-inferiorite için $p < 0.001$). Ayrıca, farklı GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ve stent tipleri arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir. 8 ayda MACE oranı tirofiban alan ve absiksimab alan hastalar arasında benzerdi (%9,9'a karşı %12,4; $p = 0.30$), ancak DES kullanımında BMS'ye göre belirgin şekilde daha düşüktü (%7,8'e karşı %14,5; $p = 0.004$).

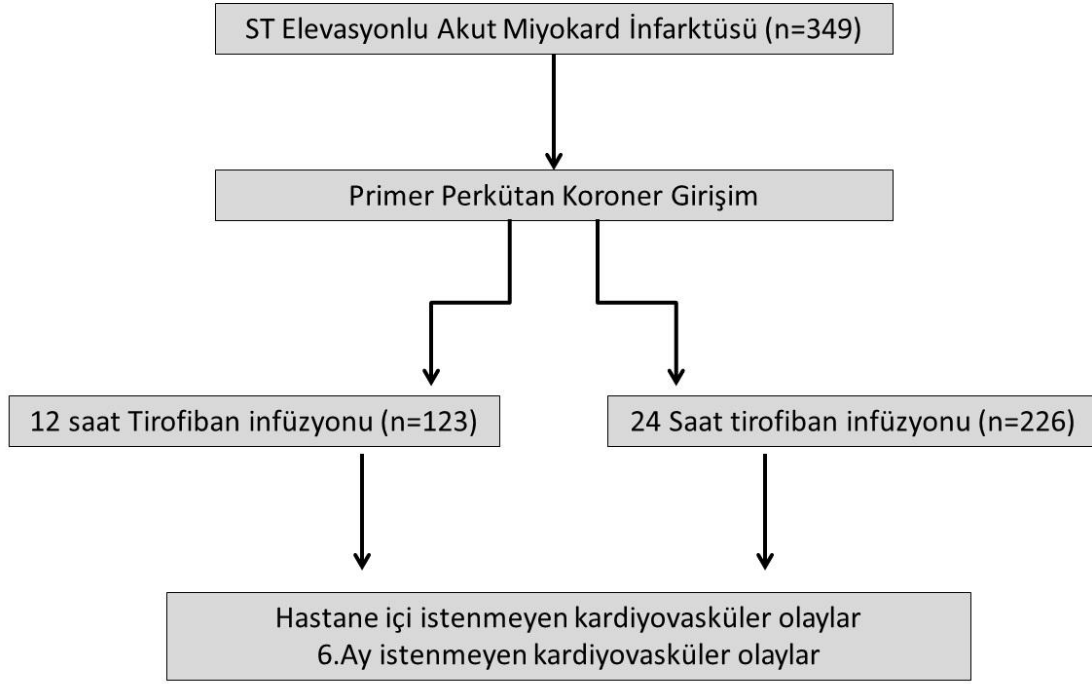
Ancak, farklı GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile stent türleri arasında hiçbir zaman herhangi bir etkileşim belirgin değildi ($p = 0.95$). Ek olarak, dört araştırma kolu arasında stent trombozu bakımından belirgin farklılık görülmemiştir. (161).

Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Derneği tarafından ortaya konulan kurallar GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımını tavsiye etmektedir. (57,61,62). Mevcut kanıtlarla birlikte bu tavsiyeleri dikkate alarak, primer PKG ile tedavi edilen STEMİ hastalarının büyük çoğunluğunun GP IIb/IIIa reseptör inhibitör tedavisi olması makul görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma gruplarının oluşturulması

Çalışmamız 2004-2007 yılları arasında akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısıyla Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve primer perkütan koroner girişim uygulanmasını takiben tirofiban infüzyonu alan hastaların, geriye dönük olarak dosya kayıtlarının taraması yapılarak gerçekleştirildi. Çalışmanın dizayn şeması Şekil-7'de gösterilmiştir. Hastaların taburculuk sonrası ilaç tedavileri, yattığı süre içerisinde güncel kılavuzlar ışığında düzenlenmiştir.



Şekil -7: Çalışma dizaynı

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı ile koroner bakım ünitesine yatırılmış olan hastalar,
2. Acil koroner anjiyografi yapılarak primer perkütan koroner girişim uygulanmış olan hastalar.
3. Primer perkütan koroner girişim sonrası tirofiban infüzyonu verilen hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom tanısı ile takip edilmiş olan hastalar (stabil olmayan angina pectoris ve ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü),
4. ST yükselmeli miyokard infarktüsü olup trombolitik tedavi alan hastalar
5. Primer perkütan koroner girişim uygulanmayan ST yükselmeli miyokard infarktüsü olan hastalar
6. Primer perkütan koroner girişim sonrası tirofiban infüzyonu almayan hastalar
7. Killip sınıfı 3 ve 4 olan hastalar
8. LMCA ve safen ven greft oklüzyonu olan hastalar

Tirofiban infüzyonu ve grup oluşturma;

Hastalar primer PKG sonrası bolus tirofiban dozu (10µg/kg) uygulandıktan sonra, idame dozu olarak 12 saat tirofiban infüzyonu alanlar grup-1 (n=123), 24 saat tirofiban infüzyon alanlar (n=226) grup-2 olarak adlandırılmıştır. İdame dozu her iki grupta da 0.15 µg/kg/dk olarak belirlenmiştir.

Temel Klinik ve biyokimyasal tanımlamalar;

Hastalara ait dosya kayıtlarına, hastane veri tabanı ve arşiv verileri kullanılarak tanı anında hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, hipertansiyon, diabetes mellitus, aile öyküsü, dislipidemi öyküsü, eski KAH öyküsü, sigara kullanımı, EKG, lipid profili, kreatinin, kan şekeri, troponin- I, CK ve CK MB verilerine ulaşıldı. İncelenen EKG’lerde Mİ yerleşim bölgeleri ST yükselmesi bulunan derivasyonlara göre anterior ve inferior olarak sınıflandırıldı. Hipertansiyon, daha önce antihipertansif ilaç kullanımı veya en az iki kez ölçülen kan basıncı değerlerinin >140/90 mmHg olması, diyabet öyküsü, daha önce oral antidiyabetik veya insülin kullanıyor olması, HbA1C düzeylerinin >6.5 mg/dl olması veya en az iki açlık/ tokluk kan şekerinin >200 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır. Dislipidemi öyküsü daha önce lipid düşürücü ilaç kullanımı veya yatıştan önce herhangi bir zamanda LDL>100 mg/dl olması olarak tanımlanmıştır. Vücut kitle indeksi için, $\text{ağırlık (kg)}/\text{Boy(cm)}^2$ formülü kullanılmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu yatıştan sonraki ilk gün değerlendirilmiştir. Hastalara ait tüm lipid parametreleri yatıştan sonraki ilk 8 saat içerisinde alınmıştır. Pik CK, CK-MB ve troponin değerlerinin tespiti için, yoğun bakım yatış süresi boyunca bu enzimler yakından takip edilmiştir.

Anjiyografik tanımlamalar;

Tüm hastalara standart femoral yoldan yapılan koroner anjiyografi işlemi sonrası primer perkütan koroner girişim (stent yerleştirme ve/veya balon anjioplasti) işlemi uygulanmıştır. İnfarkt ilişkili arterler LAD (sol ön inen arter), CX (sirkumfleks arter), ve RCA (sağ koroner arter) olarak sınıflandırıldı. Hem PPKG öncesi hem de PPKG sonrası anjiyografik görüntülerde koroner kan akımı TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) sınıflaması ile tespit edildi.. Aşağıda TIMI akım derecelerinin nasıl değerlendirildiği gösterilmiştir.

TIMI 0: Tıkanma noktasından itibaren ileriye doğru kan akışı hiç yok,

TIMI 1: Kontrast madde tıkanma alanının ötesine geçiyor, ancak burada ‘asıllı kalarak’ görüntü çekimi boyunca tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tam olarak dolduramıyor,

TIMI 2: Kontrast madde tıkanma noktasından geçiyor ve tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tamamen dolduruyor. Ancak tıkanmanın distalindeki damar yatağında kontrast maddenin doluş ya da yıkanma hızı (ya da her ikisi),tıkanmanın proksimalindeki koroner arter yatağındaki ya da tıkanmanın karşısındaki koroner arterden beslenen bölgedeki kontrast madde giriş ya da çıkışından fark edilecek kadar yavaş,

TIMI 3: Tıkanmanın distalindeki damar yatağına doğru kan akışı, tıkanmanın proksimalindeki kan akışı kadar hızlı ve kontrast maddenin tıkanmayla ilgili damar yataklarından çekilme hızı aynı damarla beslenen ancak tıkanmadan etkilenmeyen ya da karşı damarla beslenen alanlardaki kadar hızlı(167).

Hastane-içi ve Uzun dönem istenmeyen kardiyovasküler olayların tanımları;

Stent trombozu tanımlaması, ARC (American research consortium) sınıflamasına göre yapıldı. Buna göre stent trombozu; kesin, muhtemel ve olası olarak tanımlanmıştır Kesin stent trombozu, akut koroner sendrom varlığı ile beraber, stent ile ilişkili parsiyel veya total trombotik oklüzyonun anjiyografik veya patolojik olarak gösterilmesi şeklinde, muhtemel stent trombozu, PPKG sonrası 30 gün içerisinde açıklanmayan ölüm veya trombüsün anjiyografik doğrulanması olmaksızın daha önce stent implante edilmiş damar alanı ile ilişkili miyokard infarktüsü şeklinde, olası stent trombozu ise 30 günden sonra meydana gelen açıklanamayan ölümler olarak tanımlanmıştır(168).

Takiplerde gözlenen kanama için TIMI majör ve minör kanama sınıflaması kullanılmıştır. TIMI majör kanama, intrakranyal kanama, klinik olarak belirgin kanama bulguları ile beraber hemoglobin değerlerinde $>5 \text{ gr/dL}$ den veya hematokrit değerlerinde $>15\%$ ten fazla düşme olarak, TIMI minör kanama, kanama bölgesi bilinmesi durumunda hemoglobin değerlerinin

3-5 gr/dL arasında düşmesi, kanama bölgesinin bilinmemesi durumunda >4 gr/dL düşmesi olarak tanımlanmıştır(169).

İstatistiksel analiz:

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde veya oran olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılan sayısal değişkenler için Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi veya Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Uzun dönem istenmeyen kardiyovasküler ölüm sıklığının değerlendirilmesinde, Kaplan Meier sağ kalım analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonumuz toplam 349 PPKG uygulanmış STEMİ hastasından oluşmaktaydı (yaş ortalamaları 57.4 ± 11.4 yıl ve %85.4 erkek). Hastaların 123'ü grup-1 (yaş ortalamaları 58.8 ± 11.5 yıl ve %86.2'si erkek), 226'sı grup-2'de değerlendirildi (yaş ortalamaları 56.6 ± 11.2 yıl ve %85'i erkek). Grup-1 ve grup-2'ye ait temel klinik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikler tablo 14,15,16'da gösterilmiştir.

Tablo-14: Çalışma gruplarına ait temel klinik özellikler

	Grup-1 (n=123)	Grup-2 (n=226)	P değeri	Odds oranı ve %95 güven aralığı
Yaş – yıl (ort $\pm$ SS)	58.8 $\pm$ 11.5	56.6 $\pm$ 11.2	0.085	-
Cinsiyet (Erkek, %)	86.2	85	0.758	1.10(0.59-2.07)
Diyabet (Evet, %)	16.3	12.4	0.317	0.72(0.39-1.35)
Hipertansiyon (Evet, %)	34.1	29.6	0.387	0.81(0.51-1.30)
Aile hikayesi (Evet, %)	10.6	15.5	0.203	1.55(0.78-3.05)
Sigara (Evet, %)	54.5	55.3	0.881	1.03(0.66-1.60)
KAH hikayesi (Evet, %)	16.3	18.6	0.588	1.17(0.65-2.10)
Dislipidemi hikayesi (Evet, %)	9.8	7.1	0.380	0.70(0.32-1.54)
Vücut kitle indeksi – kg/m ² (ort $\pm$ SS)	25.1 $\pm$ 3.5	24.5 $\pm$ 3.3	0.132	-
MI lokalizasyonu (Anterior, %)	49.6	59.7	0.070	0.66(0.42-1.03)
Ağrı-Balon zamanı – dk (ort $\pm$ SS)	159 $\pm$ 99	146 $\pm$ 49	0.750	-
Kapı-balon zamanı– dk (ort $\pm$ SS)	51 $\pm$ 6.6	52 $\pm$ 7.3	0.469	-
Sistolik KB – mmHg (ort $\pm$ SS)	143 $\pm$ 25	141 $\pm$ 26	0.335	-
Diyastolik KB– mmHg (ort $\pm$ SS)	84 $\pm$ 16	83 $\pm$ 18	0.820	-
Kalp Hızı – vuru/dk (ort $\pm$ SS)	77.8 $\pm$ 14.8	78 $\pm$ 14.1	0.940	-
Sol ventrikül EF - % (ort $\pm$ SS)	45 $\pm$ 8.2	46 $\pm$ 8.9	0.689	-

Grup-1 ve Grup-2 hem yaş ve cinsiyet hem de temel aterosklerotik risk faktörleri açısından eşleşmişti. Ayrıca her iki grubun Mİ lokalizasyonları (%49.6'ya karşı %59.7 anterior Mİ

lokalizasyonu, $p=0.070$), ağrı-balon zamanları(159 ± 99 `e karşı  $146\pm49$ ,  $p=0.750$ ) , kapı-balon zamanları ( $51\pm6.6$ `e karşı 52 ± 7.3 , $p=0.469$) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (45 ± 8.2 `ye karşı 46 ± 8.9 , $p=0.689$) benzer bulundu (Tablo-14).

Her iki gruba ait biyokimyasal özellikler tablo-15`te gösterilmiştir. Gruplar arasında, serum glukoz, kreatinin, HDL kolesterol, trigliserit, pik CK, pik CK-MB ve pik troponin değerleri arasında herhangi bir istatistiksel farklılık mevcut değilken, LDL kolesterol (138 ± 42 e karşı 130 ± 32 , $p=0.033$) ve total kolestreol (214 ± 43 e karşı 203 ± 41 , $p=0.016$) düzeyleri grup-1de grup-2 ye göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi.

Tablo-15: Çalışma gruplarına ait temel biyokimyasal özellikler

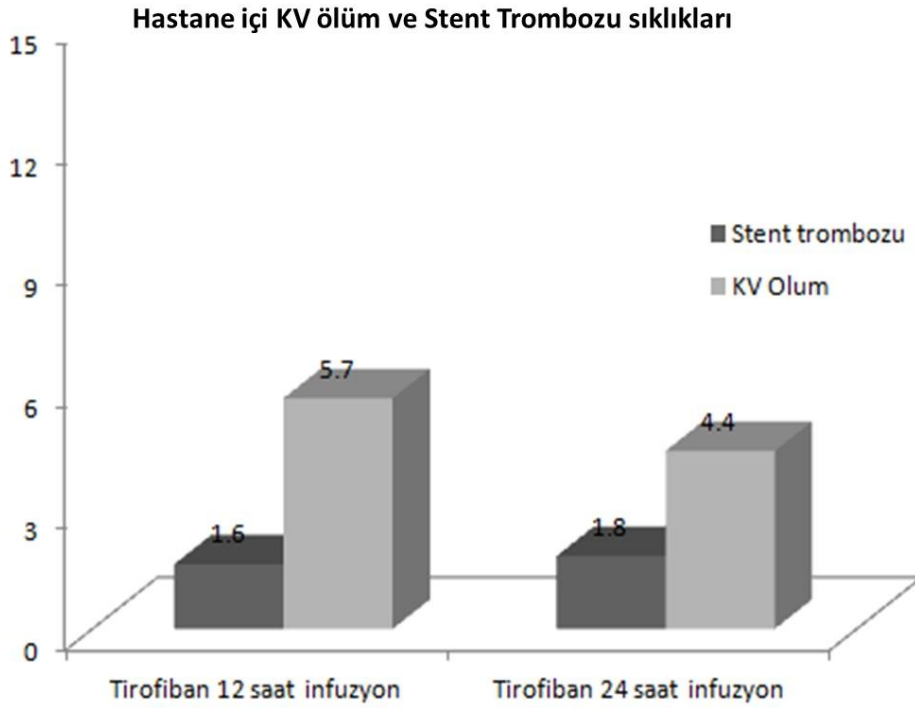
	Grup-1 (n=123)	Grup-2 (n=226)	P değeri
Glukoz – mg/dl (ort $\pm$ SS)	158 $\pm$ 78	146 $\pm$ 79	0.174
Kreatinin – mg/dl (ort $\pm$ SS)	1.06 $\pm$ 0.27	1.04 $\pm$ 0.24	0.522
LDL-Kolesterol – mg/dl (ort $\pm$ SS)	138 $\pm$ 42	130 $\pm$ 32	0.033
HDL-Kolesterol – mg/dl (ort $\pm$ SS)	41.2 $\pm$ 8.4	41.7 $\pm$ 9.4	0.665
Total Kolesterol – mg/dl (ort $\pm$ SS)	214 $\pm$ 43	203 $\pm$ 41	0.016
Trigliserit – mg/dl (ort $\pm$ SS)	167 $\pm$ 109	164 $\pm$ 110	0.756
Pik CK – U/I (ort $\pm$ SS)	562 $\pm$ 800	782 $\pm$ 1624	0.161
Pik CK-MB – U/I (ort $\pm$ SS)	69 $\pm$ 109	71 $\pm$ 111	0.834
Pik Troponin – ng/dl(ort $\pm$ SS)	20 $\pm$ 21	19 $\pm$ 18	0.825

Çalışma popülasyonuna ait temel anjiyografik özellikler tablo-16`da gösterilmiştir. Grup-1 ve grup-2 arasında infarkt ile ilişkili arter için anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ancak, grup-1 de sınırda istatistiksel anlamlılığa sahip daha yüksek sıklıkta RCA (%37.4 e karşı %29.6), grup-2 de sınırda istatistiksel anlamlılığa sahip daha yüksek sıklıkta LAD izlendi (%60.2`e karşı %48.8). Ayrıca, hem PPKG öncesi bazal TIMI akım dereceleri hemde PPKG sonrası elde edilen TIMI akım dereceleri her iki grupta benzer bulundu. Hasta gruplari için seçilen PPKG seçeneğinin (direk stent, PTCA+stent veya sadece PTCA) sıklığı da benzer bulundu.

Tablo-16: Çalışma gruplarına ait temel anjiografik özellikler

	Grup-1 (n=123)	Grup-2 (n=226)	P değeri
İnfarkt ile ilişkili arter (%)			
LAD	48.8	60.2	0.061
Cx	13.8	10.2	
RCA	37.4	29.6	
Lezyonlu damar sayısı (%)			
Bir damar	56.9	50.9	0.388
İki damar	17.1	20.8	
Üç damar	26.0	28.3	
Bazal TIMI akım(%)			
TIMI 0 akım	94.3	95.1	0.661
TIMI 1 akım	3.3	3.1	
TIMI 2 akım	1.6	1.3	
TIMI 3 akım	0.8	0.4	
PPKG sonrası TIMI akım(%)			
TIMI 0 akım	2.4	2.2	0.370
TIMI 1 akım	3.3	1.8	
TIMI 2 akım	9.8	7.5	
TIMI 3 akım	84.6	88.5	
İşlem(%)			
Direkt stent	5.7	4.9	0.274
PTCA+stent	91.9	94.2	
Sadece PTCA	2.4	0.9	

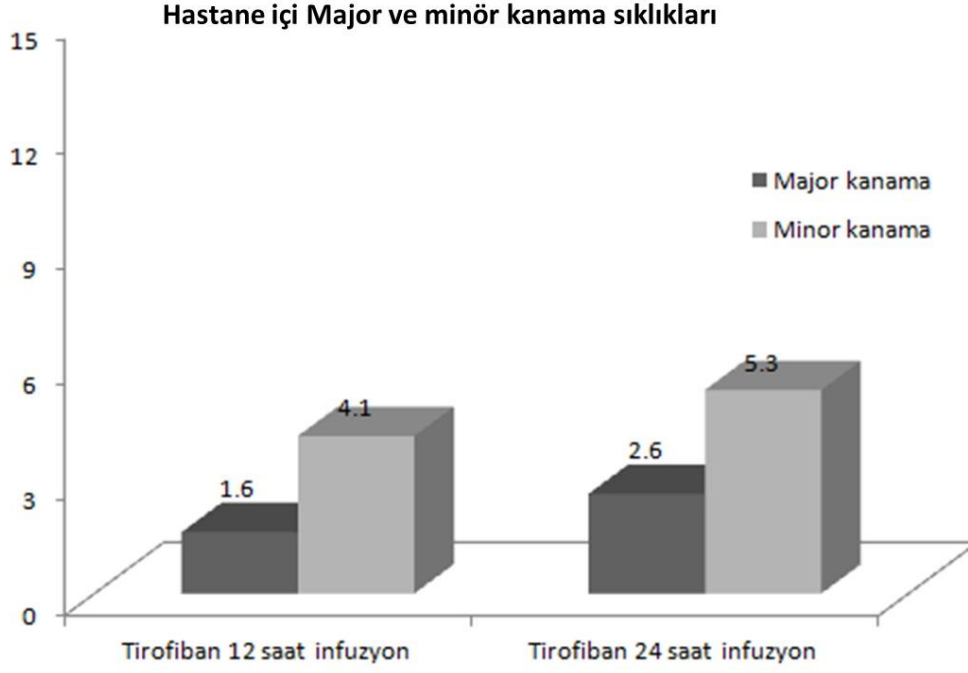
Çalışma popülasyonu (grup-1 ve grup-2) hem hastane-içi takiplerde hem de 6 aylık süre boyunca komplikasyonlar ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından yakın izlendi. Hastane içi takiplerde, kardiyojenik şok, dekompanse KKY, serbest duvar rüptürü, akut mitral yetersizliği gibi mekanik açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. Benzer şekilde perikardiyal efüzyon, periferik/serebral emboli, atriyal fibrilasyon ve VT/V F sıklığı da benzer bulundu. Gruplar arasında hastane-içi takipte ne etkinlik (hastane içi ölüm %5.7'ye karşı %4.4, $p=0.600$ ve stent trombozu %1.6'ya karşı %1.8, $p=0.921$) ne de güvenilirlik (majör kanama için %1.6'ya karşı %2.6 ve minör kanama için %4.1'e karşı %5.3) açısından istatistiksel farklılık tespit edilmedi (Tablo-17 ve Şekil-8 ve Şekil-9).



Şekil-8: Hastane içi kardiyovasküler ölüm ve stent trombozu sıklıkları

Hastane içi takiplerde toplam 6 hastada stent trombozu gelişti. Bunların 2 tanesi grup-1'de, 4 tanesi grup-2'de yer almaktaydı. Stent trombozu olan hastaların ayrıntılı analizleri yapıldığında, grup-1 deki 2 hastada ve grup-2 deki 3 hastada PPKG sonrasındaki ilk 24 saat içerisinde stent trombozu olduğu ve grup-2 deki 1 hastada ise 3.gün stent trombozu olduğu gözlemlendi. Kanama komplikasyonu tüm popülasyonda toplam 25 hastada görülmüştür. Grup-1'de 7 hastada, grup-2 de 18 hastada kanama komplikasyonu gelişmiştir. Grup-1 de 2 hastada majör kanama (Üst GİS kanaması), 5 hastada minör kanama (giriş yeri kanamaları ve epistaksis) izlenmiştir. Grup-2'de 6 hastada majör kanama (1 intrakranyal kanama, 4 üst GİS

kanaması ve 1 alt GİS kanaması), 12 hastada minör kanama (giriş yeri kanamaları, diş eti kanamaları, hematüri ve epistaksis) izlenmiştir. Hastane-içi takiplerde toplam 17 hastada



Şekil-9: Hastane içi majör ve minör kanama sıklıkları

kardiyovasküler nedenli ölüm tespit edilmiştir. Bu ölümlerin 7 tanesi grup-1`de, 10 tanesi grup-2 de yer almaktaydı. Grup-1 deki ölümler sırayla kardiyojenik şok (3), dirençli VF(1), VSDR (1), akut ileri MY(1) ve stent trombozu(1) olarak tespit edildi. Grup-2 deki ölümler sırayla kardiyojenik şok (5), VSDR (1), akut ileri MY (1), intrakranyal kanama (1), serebrovasküler emboli (1) ve stent trombozu(1) olarak tespit edildi

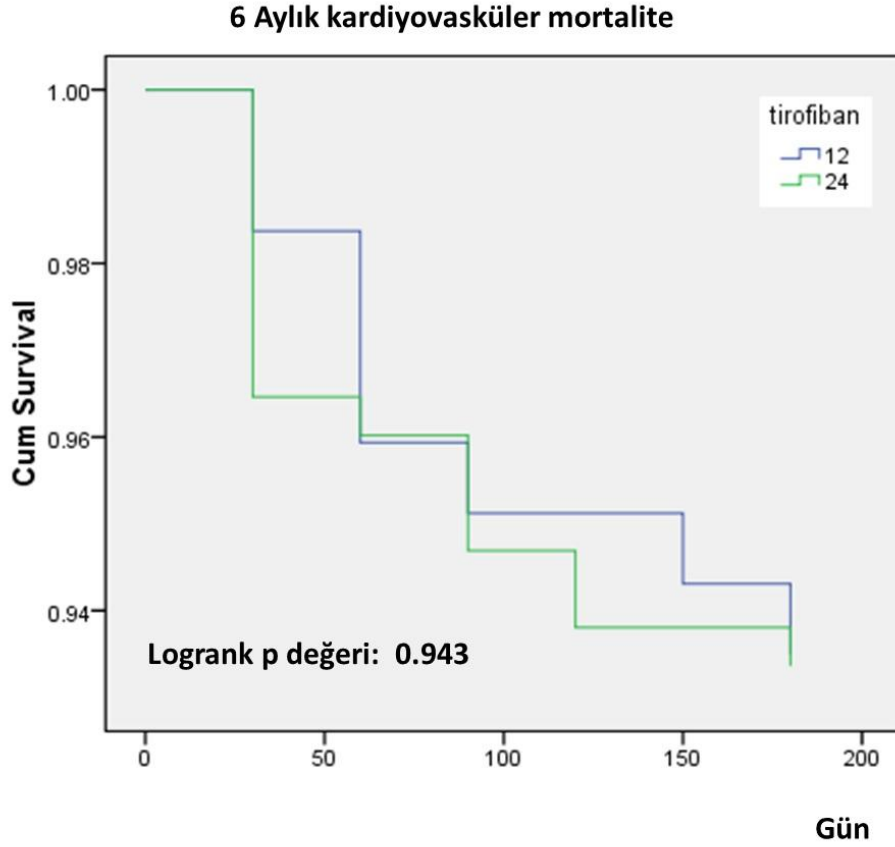
Tablo-17: Çalışma gruplarına ait hastane içi komplikasyonların karşılaştırılması

	Grup-1 (n=123)	Grup-2 (n=226)	P değeri	Odds orani ve %95 güven aralığı
Kardiyojenik şok(%)	4.9	3.1	0.402	0.62(0.21-1.89)
Dekompanse KKY(%)	2.4	3.1	0.725	1.28(0.32-5.03)
VSDR(%)	0.8	0.4	0.657	0.53(0.03-8.67)
Akut mitral yetersizliği(%)	0.8	0.4	0.662	0.54(0.03-8.74)
AF(%)	6.5	5.3	0.654	0.81(0.32-2.04)
VT/ VF(%)	7.3	8.4	0.721	1.16(0.51-2.65)
AV blok(%)	5.7	4.9	0.740	0.84(0.32-2.24)
Perikardiyal efüzyon(%)	4.1	8	0.161	2.04(0.73-5.64)
Periferik/serebral Emboli(%)	0.8	0.9	0.945	1.09(0.10-12.1)
Kanama (%)				
Majör kanama	1.6	2.6	0.562	-
Minör kanama	4.1	5.3		
Hastane içi ölüm(%)	5.7	4.4	0.600	0.76(0.28-2.07)
Stent trombozu(%)	1.6	1.8	0.921	1.09(0.19-6.04)

Hastaların 6 ay takiplerinde , istenmeyen kardiyovasküler olay sıklıkları Tablo-18 ve Şekil-10 da gösterilmiştir. Altı aylık takip süresi boyunca, tekrarlayan revaskularizasyon sıklığı (%15.5'e karşı %16.1, $p=0.856$, OR:1.05 (0.47-3.67)), tekrarlayan non-fatal AKS ve/veya stent trombozu sıklığı (%24.4'e karşı %27, $p=0.598$, OR:1.02 (0.42-2.48)) ve kardiyovasküler ölüm sıklıkları (%6.5'e karşı %6.6, $p=0.943$, OR:1.03 (0.43-2.43)) grup-1 ve grup-2 arasında benzer bulunmuştur.

Tablo-18: Çalışma gruplarına ait uzun dönem istenmeyen kardiyovasküler olayların karşılaştırılması

	Grup-1 (n=123)	Grup-2 (n=226)	P değeri	Odds oranı ve %95 güven aralığı
Tekrarlayan revaskülarizasyon(%)	15.5	16.1	0.856	1.05(0.47-3.67)
Tekrarlayan non-fatal AKS/ST(%)	24.4	27	0.598	1.02(0.42-2.48)
Kardiyovasküler ölüm(%)	6.5	6.6	0.943	1.03(0.43-2.43)



Şekil-10: Çalışma Gruplarına Ait 6 Aylık Kardiyovasküler Mortalite

5. TARTIŞMA

Çalışma bulgularımız, primer perkütan koroner girişim uygulanmış ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsli hastalarda, 24 saate karşın 12 saat tirofiban infüzyonu uygulamanın; i) hastane içi kardiyovasküler komplikasyonlar,ölüm, stent trombozu ve kanama, ii) 6 aylık takipte kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan revaskularizasyon ihtiyacı ve non-fatal akut koroner sendrom ve/veya stent trombozu sıklığı açısından benzer olduğunu göstermiştir.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri platelet yüzeyi üzerinde en çok bulunan proteindir. Endotel hasarı sonucu subendotelyal matriksin açığa çıkması sonucu plateletler aktive olur. Plateletler aktive olunca glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinde şekil ve yapı değişikliği olur. Bunun sonucunda reseptörler fibrinojene bağlanmaya hazır hale gelir. Aktif hale gelen reseptörler fibrinojen üzerinden diğer plateletler ve subendotelyal matriks ile bağlantılar kurar. Hangi yolla olursa olsun platelet aktivasyon ve agregasyonunun son ortak yolu fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasıdır. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri bu son ortak yolu yani fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasını bloke ederek, akut koroner sendromlarda güçlü bir antiplatelet etkinlik sağlar. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinden en çok kullanılan üç ajan şunlardır: Absiksimab, Eptifibatid ve Tirofiban. Tirofiban (2 saat) ve eptifibatid (2.5 saat), absiksimaba göre (30 dk) daha uzun plazma yarı ömrüne sahiptir. Ayrıca, tirofiban ve absiksimab, eptifibatide göre, reseptörlere daha güçlü bir afinite ile bağlanır(96,97,98,99).

Hastane içi ve uzun dönem etkinlik

STEMİ hastalarında glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin ek kullanımının faydası halen tartışmalıdır. ESC 2010 miyokardiyal revaskularizasyon klavuzunda STEMİ’de glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinden absiksimab için sınıf IIa, eptifibatid için sınıf IIa ve tirofiban için sınıf IIb öneri bulunmaktadır(57). 11 çalışmayı kapsayan 12253 hastalık bir metaanalizde STEMİ’de glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin 30 günlük reinfartüsü % 62 oranında, 30 günlük tekrarlayan PKG’yi % 42 oranında, kısa dönem mortaliteyi % 53 oranında, uzun dönem mortaliteyi % 62 oranında azalttığı bulunmuştur(165). Benzer şekilde 10 çalışmayı kapsayan sistematik bir gözden geçirme analizinde STEMİ hastalarında tirofibanın ST segment rezolusyonunu ve kısa dönem mortalite ile beraber non fatal Mİ riskini azalttığı tespit edilmiştir(166). Tirofibanın değişik klinik durumlarda yaklaşık olarak 10 yıldır yaygın olarak kullanılmasına rağmen PKG uygulanan hastalarda uygun doz rejimi ve

protokolları henüz tanımlanmamıştır(167). Ancak tirofiban ile ilgili yapılmış olan çalışmaların büyük çoğunluğunda tirofiban >18 saat sürede verilmiştir. Biz çalışmamızda, literatürde ilk olarak kısa süreli (12 saat) tirofiban infüzyon tedavisi ile daha önce etkinliği kanıtlanmış olan standart doz (24 saat) tirofiban infüzyon tedavilerini karşılaştırdık. Hem hastane içi takip hemde uzun dönem (6 aylık) takip dönemlerinde ilacın etkinliğinin göstergeleri olan kardiyovasküler ölüm ve stent trombozu insidanslarında, her iki farklı tedavi seçeneği arasında fark bulamadık. Her iki tedavi rejimi arasında etkinlik açısından fark olmamasının en olası nedeni; PKG sonrası akut oklüzyon ve trombotik komplikasyonların ilk 12 saatte gelişme riskinin en yüksek olması ile açıklanabilir(134). Bilindiği gibi PKG sonrası stent trombozları ve ilişkili kardiyovasküler ölümlerin büyük bir bölümü ilk 24 saat içinde gerçekleşmektedir. Tirofibanın, kesildikten sonra plateletlerin normal fonksiyonlarına dönmeleri için 4-8 saat gerekmektedir(168). Bu süreye 12 saatlik infüzyon dönemi de eklenince hastalar PKG sonrası riskli dönem kabul edilen ilk 12-24 saatlik zamanı tirofibanın sağladığı antiplatelet etkinlik altında geçirmektedir. Biz kısa süreli infüzyonun uzun süreli infüzyon ile eşdeğer bulunmasının en olası nedeni olarak yukarıdaki mekanizmayı öngörmekteyiz.

Hastane içi güvenilirlik

Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri, integrin olarak adlandırılan hücre-yüzey reseptör glikoproteinlerine ait geniş bir familyanın üyesidir. Bu reseptöre fibrinojen bağlanır ve bu sayede platelet agregasyonu ve koroner tromboz oluşur . Bu reseptörün total olarak olmadığı (Glanzman trombastenisi) veya parsiyel olarak inaktif olduğu durumlarda (Glikoprotein IIb/IIIa reseptörler inhibitorleri) platelet agregasyonu azalır ve kanama riski artar. Reseptör ile glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitorleri arasındaki bu etkileşim kanama komplikasyonunu anlamamıza yardımcı olur: Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitorlerinin oluşturduğu antiplatelet etki arttıkça kanamaya eğilim artabilir, bu paradoksal etki P2Y12 inhibitorlerinin antiplatelet etkisi ve kanama ilişkisi ile benzerdir. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitorlerinin kullanımının pek çok çalışmada majör kanama riskinde artış oluşturmadığı ancak, minör kanama riskini artırdığı kaydedilmiştir(157,160,161). RESTORE çalışmasında tirofiban+heparin ile heparin karşılaştırılmış ve iki grup arasında majör kanama açısından fark bulunmamıştır(154). Benzer şekilde PRISM ve PRISM-PLUS çalışmasında da tirofiban ve heparin arasında majör kanama açısından fark bulunmamıştır. Ancak tüm bu çalışmalarda tirofiban genellikle >18 saat üzerinde verilmiştir(143,144). Biz çalışmamızda, standart sürede

(24 saat) verilen tirofiban infüzyonu ile daha kısa süre verilen tirofiban infüzyonu arasında ne majör ne de minör kanama açısından farklılık saptamadık.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, geriye dönük olarak yapılmış olmasıdır. Retrospektif olarak yapılan çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalara göre daha fazla sistematik bias içerir. Bu da sonuçların genelleştirilmesini kısıtlar. Ayrıca, çalışmaya alınan hasta sayısı görece olarak düşüktür. Özellikle hastane içi ve uzun dönem takipte gelişen sonlanım noktalarının insidansının düşük olması istatistiksel analizin gücünü azaltmaktadır.

6. SONUÇLAR:

- 1- On iki saat uygulanan tirofiban infüzyonu, 24 saat uygulanan tirofiban infüzyonuna göre eşdeğer hastane içi klinik (kardiyovasküler ölüm, stent trombozu) etkinliğe sahiptir.
- 2- On iki saat uygulanan tirofiban infüzyonu, 24 saat uygulanan tirofiban infüzyonuna göre eşdeğer hastane içi güvenilirliğe (majör ve minör kanama) sahiptir.
- 3- On iki saat uygulanan tirofiban infüzyonu, 24 saat uygulanan tirofiban infüzyonuna göre eşdeğer uzun dönem (6 aylık) klinik etkinliğe (kardiyovasküler ölüm, tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı, non-fatal Mİ ve/veya stent trombozu) sahiptir.
- 4- STEMI ile başvurup primer PKG uygulanan hastalarda 12 saat tirofiban infüzyonunun, en az 24 saat tirofiban infüzyon kadar etkin ve güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 8–19.
2. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, American Heart Association, 1998
3. Nesto RYV, Waxman S, Wittelman MA, et al: Angioscopy of culprit coronary lesions in unstable angina pectoris and Türk Kardiyoloji Dergisi 97
4. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ninth ed. Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2011:1185-9.
5. Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology Textbook. third ed. Mayo Clinic Scientific Pres. 2007;843
6. Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361:13-20.
7. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997 Jun 5; 336 (23): 1621-8
8. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1993 Mar 11; 328 (10): 673-9
9. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003 Jan; 24(1): 28-66
10. Van de Werf F. Optimal management of ST-elevation myocardial infarction patients on both sides of the Atlantic. European Society of Cardiology Congress; 2008 Aug 30-Sep 3; Munich

11. Colman RW, Clowes AW, George JN, et al. Overview of hemostasis. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, et al., editors. Hemostasis and thrombosis. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 3-16
12. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000; 21:1502-13.
13. Christian W. Hamm, Jean-Pierre Bassand, et al.: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC): *European Heart Journal* (2011) 32, 2999–3054
14. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:937–54.
15. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, et al. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2006; 27:1921–7.
16. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, New York: McGraw-Hill. 2004:1123–39.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420:868-74.
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*. 1993; 362:314–488.
19. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002; 91:281–95.
20. Framingham Heart Study, National Heart, and Blood Institute, update: December 2002.
21. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multisep paradigm. *Cell*. 1994; 76:301-14.
22. Nakashima Y, Plump AS, Ransley EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:133-40.
23. Werb Z, Banda MJ, Jones PA. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins, and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J Exp Med*. 1980; 152:1340-57.

24. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92:1355-74.
25. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92:657-71.
26. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G et al: Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997; 100:2680-90.
27. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am j Clin Nutr*. 2000; 72:1307-15.
28. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:15-22.
29. Enar R. Akut koroner sendromlarda protrombotik ve antitrombotik mekanizmalar. Akut myokard enfarktus trombokardiyoloji. Istanbul: Nobel Tıp kitabevleri Ltd. 2004:105-24.
30. Kern JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* 7 th ed. Philadelphia USA Elsevier Saunders. 2005:1103-27
31. Vargas SO, Sampson BA, Schoen FJ. Pathologic detection of early myocardial infarction: a critical review of the evolution and usefulness of modern techniques. *Mod Pathol*. 1999; 12:635-45.
32. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Uptate. Dallas, American Heart Association. 2003.
33. ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation*. 2007; 116:2634-53.
34. Thygesen K, Albert JS, White HD. Universal definition of miyocardial infarction. *J Am Coll cardiol* 2007; 50:2173-2175
35. Ertas FS, Oral D. Akut Myokard Infarktusu. Editor: Candan I, Oral D. *Kardiyoloji*. Ankara. Anı Tıp Yayınları. 2002:690-713.
36. Antman EM, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. Ch 46. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO,

- Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease 7th ed. Philadelphia: Elsevier&Saunders. 2005:1141-65.
37. Alexander RW, Pratt CM, Ryan TJ, Robentrts R. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Clinical Presentation, Diagnostic Elevation, and Medical Management. Ch 52 In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA eds. Hurst's The Heart 11th ed. New york :McGraw-Hill. 2004:1277-350
 38. Ural E, Komsuoğlu B, Koroner kalp hastalıkları. Editor: Komsuoğlu B. KlinikKardiyoloji. Istanbul: Nobel Tıp Yayınları. 2004:511-83.
 39. Lukas A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological and endocardium to ischemia. Role of the transiet outward current. Circulation. 1993; 88:2903-15.
 40. Sclarovsky S. The Role of modern myocardial electrocardiology in acute myocardial ischemic syndromes. IMAJ. 2003; 5:286-8.
 41. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA. 1999; 281:707-13.
 42. Peterson ED, Hathaway WR, Zabeki KM, Pieper KS, Granger CB, Wagner GS, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: results in 16.521 patients. J Am Coll Cardiol. 1996; 28:305-12.
 43. Smith SW, Whitwam W. Acute Coronary Syndromes. Emerg Med Clin North Am. 2006; 24:53-89.
 44. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbageleta A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, for the GUSTO-1 investigators. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. New Engl J Med. 1996; 334:481-7.
 45. JE Adams et al: Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice fort he 1990? Circulation 1993;88:750-63.
 46. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. Ann Emerg Med. 1987; 16:851-6.
 47. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. Br Heart J. 1992; 68:462-8.

48. Antman EM: Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002;346:2079,
49. Christofferson RD. Acute ST-elevation myocardial infarction. In: Shishehbor MH, Wang TH, Askari AT, et al., eds. *Management of the patient in the coronary care unit*. New York: Lippincott Williams-Wilkins, 2008
50. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. The GUSTO Investigators. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. *Circulation*. 1998; 98:2567–73.
51. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J*. 2006; 151:806–12.
52. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J*. 2005; 149:670–4.
53. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation*. 1996; 94:2424–8.
54. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al: SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999; 341:625–34.
55. Cummings RG, Califf R, Jones RN, Reimer KA, Kong Y-H, Lowe JE. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg*. 1989; 47:824–30.
56. 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;70:147–9.
57. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, et. al. 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): *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555
58. DeWood MA, Spores J, Notsdke R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med* 1980;303:897- 902.

59. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985; 53:363-73.
60. Libby P. Current concepts of the pathogenesis acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104:365-72.
61. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: *Eur Heart J*. 2008; 29:2909-45.
62. Glenn N. Levine, Eric R. Bates, James C. Blankenship et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention 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, *Circulation* 2011, 124:e574-e651
63. Silber S, Alberts P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005; 26:804-47.
64. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361:13–20.
65. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341:1949–56.
66. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 346:957–66.
67. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink T, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:991–7.
68. Nallamothu B, Fox KA, Kannelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2007; 93:1552–5.

69. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol.* 2003; 92:824–6.
70. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol.* 2005; 95:100–1
71. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart. J* 2003; 24:94-104.
72. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet.* 2006; 367:579–88.
73. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:537–46.
74. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction *Circulation* 1994; 90:2280-4.
75. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2005; 353:2758–68.
76. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Textbook*, third ed. Mayo Clinic Scientific Press. 2007:844.
77. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet.* 2000; 356:2028–30. 88. 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; 343:311-22.
78. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med.* 1993; 329:1615-22.

79. Konkle B, Shafer AI. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Banow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005:2067-99.
80. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet. 1986; 1:397-402.
81. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lancet. 1990; 336:65-71.
82. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. N Engl J Med. 1997; 337:1118-23.
83. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators: Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G. et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet. 1999; 354:716-22.
84. Elliott M. Antman et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004;110:588-636.
85. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. JAMA. 1993; 270:1211-6.
86. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1992; 339:753-70.
87. GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Lancet. 1990; 336:65-71.

88. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990; 66:1412-7.
89. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, et al; National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005; 96:611-6
90. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001; 358:605-13.
91. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:1607-21.
92. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl.* 1993; 11:61-73
93. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, et al; National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol.* 2005; 96:611-6.
94. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2006; 27:1799-804.
95. Z˘eljko Reiner, Alberico L. Catapano. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS): *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818
96. Cha YM, Murphy JG, Wright RS. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. Murphy JG editor. *Mayo clinic cardiology review.* Second edition. Philadelphia: Lippincot Williams; 2000: 81;1263-74.
97. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549-554.

98. Pytela R, Pierschbacher MD, Ginsberg MH. Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: Member of a family of Arg-Gly-Asp specific adhesion. receptors. *Science* 1986;231:1559-62.
99. Phillips DR, Charo IF, Parisi LV, Fitzgerald LA, The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex, *Blood* 1988;71 :831-43.
100. Davies MJ: The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997; 336:1312-16.
101. Harrington RA. Califf RM, Holmes DR Jr, et al, for the CAVEAT Investigators: Is all unstable angina the same? Insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT-I). *Am Heart J* 1999;137: 2231.
102. Kennon S, Price CP, Mills PG, et al: The central role of platelet activation in determining the severity of acute coronary syndromes. *Heart* 2003;89:1253-58.
103. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al: Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: Evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:563-69.
104. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al: Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: Evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:563-69.
105. The TIMI IHA Investigators: Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial ischemia (TIMI IHA) Trial. *Circulation* 1993;87:38.
106. Boersma E, Akkerhuis KM et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa. Receptor inhibition in non ST elevation acute coronary syndromes: Early benefit during medical treatment only with additional protection during percutaneous intervention *Circulation* 1999;100:2045-52.
107. Storey RF, Newby LJ, Hoptinstall S. Effects of P2Y(1) and P2Y (12) receptor antagonists on platelet aggregation induced by different agonists in human whole blood. *Platelets* 2001;12:443-47.
108. Mousa SA, Kapil R, Mu DX. Intravenous and oral antithrombotic efficacy of the novel platelet GPIIb/IIIa antagonist roxifiban (DMP754) and its free acid form, XV459. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2535-41.
109. Ruggeri ZM: Platelets in atherothrombosis. *Nature Med* 2002;8:1227-31.

110. Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, George BS, Kleiman NS, Sane DC et al. Abciximab readministration. Results of the ReoPro Readmission Registry. *Circulation* 2001;104:870-75.
111. Thomas DVV, Mannon RB. Mannon PJ. et al: Coagulation defects and altered hemodynamic responses in mice lacking receptors for thromboxane A. *J Clin Invest* 1998;102:1994.
112. Jackson SP, Nesbitt VVS, Kulkarni S: Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2003;1:1603-6.
113. Bennett JS: Platelet-fibrinogen interactions. *Ann New York Acad Sci* 2001;936:340-46.
114. Schafer AI: Antiplatelet therapy with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and other novel agents. *Tex Heart Inst J* 1997;24:90.
115. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N. Engl. J. Med* 1995;332:1553.
116. Kong DF, Califf RM. Et al. Clinical outcome of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:2829-34.
117. Collier BS, Folts JD et al. Abolition of in vivo platelet thrombin formation in primates with monoclonal antibodies to the platelet GP IIb/IIIa receptor: Correlation with bleeding time, platelet aggregation and blockage of GP IIb/IIIa receptors. *Circulation* 1989;80:1766.
118. Bodimon JJ, Lettino M et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. Effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999;99:1780-85.
119. Cavallini C, Chirillo G. Non-ST-elevation acute coronary syndromes management: a fresh look at glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7: K10-4.
120. The SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with Aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised

- trial. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000;355:337-45.
121. Byzova TV, Plow EF. Networking in the hemostatic system: integrin α IIb β 3 binds prothrombin and influences its activation. *J Biol Chem* 1997;272:27183-86.
 122. Collier BS, Folts JD, Scutler LE, Smith SR. Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in an experimental model. *Blood* 1986; 68:783-786.
 123. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ambrose J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/III blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:536-642.
 124. Peterson ED, Pollack CV Jr et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction J. *Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:45-51.
 125. Tcheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker eptifibatide in elective coronary intervention. *Circulation* 1995; 91:2151-57.
 126. Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, et al. Time course, magnitude, and consistency of platelet inhibition by abciximab, tirofiban, or eptifibatide in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1999; 84:391-95.
 127. Mousa SA, Kapil R, Mu DX. Intravenous and oral antithrombotic efficacy of the novel platelet GPIIb/IIIa antagonist roxifiban (DMP754) and its free acid form, XV459. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2535-41.
 128. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, et al. MK-383 (L- 700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993; 88:1512-17.
 129. Kereiakes DJ, Runyon JP, Kleiman NS, et al. Differential dose-response to oral ximelofiban after antecedent intra-venous abciximab: Administration for complex coronary intervention. *Circulation* 1996; 94:906-910.

130. Mousa SA, Bozarth J, Youssef A, Levine B. Oral antiplatelet efficacy of the platelet GPIIb/IIIa antagonist, DMP754 in non-human primates. *Thromb Res* 1998; 89:217-25.
131. Catella-Lavvson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl Med* 2001;345:1809.
132. Abrams CS, Cines DB: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and thrombocytopenia: Possible link between platelet activation, autoimmunity and thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;88:888-93.
133. Topol EJ: Reperfusion therapy for acute myocardial infarction vvith fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905.
134. Berkowitz SD, Sane DC et al. Occurence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high risk percutaneous coronary revascularization: Evaluating of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32:311-19. t 45
135. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Effect of abciximab on the pattern of eperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty RAPPORT investigators. ReoPro And Primary PTCA Organization and Randomized Trial. *Am J Cardiol.* 1999;84:728-30.
136. Martinez-Rios MA, Rosas M, Gonzalez H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004 Feb 1;93(3):280-87.
137. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Von de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189-98.
138. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebocontrolled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399–406.

139. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;23:1441–1448.
140. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, Tcheng JE, Lincoff AM, Hasselblad V, Topol EJ. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:2829–2835.
141. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915–1924.
142. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:436–443.
143. PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498–1505.
144. PRISM PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488–1497.199-200
145. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1689–1696.
146. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplastycontrolled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352:87–92.
147. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous

- coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:149–156.
148. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ III, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2059–2065.
 149. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349:1429–1435.
 150. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1531–1538.
 151. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann FJ, Ardissino D, Bassand JP, Borzi L, Yeung AC, Haris KA, Demopoulos LA, Topol EJ. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355–360.
 152. IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT- II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422–1428.
 153. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037–2044.
 154. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997;96:1445–1453.
 155. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the

highdose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:14–19.

156. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007 Feb; 28 (4): 443-9
157. Van 't Hof AW, Hamm C, Rasoul S, et al. Ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) 2 trial: rationale and study design. *EuroInterv* 2007; 3: 371-80
158. Hamm C, van 't Hof AW, ten Berg J, et al. Results of the On-TIME 2 trial: prehospital tirofiban in STEMI [abstract no.413-5]. American College of Cardiology 57th Annual Scientific Sessions; 2008 Mar 29-Apr 1; Chicago (IL)
159. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long-term follow-up: platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 Jun 21; 344 (25): 1895-903
160. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C, et al. Two-year clinical follow-up after sirolimuseluting versus bare-metal stent implantati on assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa inhibitor infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 10; 50 (2): 138-45
161. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008 Apr 16; 299
162. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *New Engl J Med* 1985;312:932-6.
163. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115;2344-2351
164. Bleeding events with abciximab in acute coronary syndromes without early revascularization: An analysis of GUSTO IV-ACS. Lenderink T, Boersma E, Ruzyllo W, Widimsky P, Ohman EM, Armstrong PW, Wallentin L, Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Department of Cardiology, Thoraxcentre, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands. *Am Heart J*. 2004 May;147(5):865-73.

- 165.** Kouz R, Kouz S, Schampaert E. Effectiveness and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol* 2011;153: 249–55.
- 166.** Ottani F, La Vecchia L, De Vita M, Catapano O, Tarantino F, Galvani M. Comparison by meta-analysis of eptifibatide and tirofiban to abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010;106(2):167-174.
- 167.** Gunasekara AP, Walters DL, Aroney CN. Comparison of abciximab with "high-dose" tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2006;109(1):16-20.
- 168.** Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281:1407-14

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İÇİN PRİMER ANJİYOPLASTİ
YAPILAN HASTALARDA 24 SAATLİK TİROFİBAN İNFÜZYONUNA KARŞILIK
12 SAATLİK TİROFİBAN İNFÜZYONUNUN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Eğitimine Başladığı Tarihi : 02..01.2008
Uzmanlık Eğitimini Bitirdiği Tarihi : 22.06.2012
Uzmanlık Sınav Tarihi : 22.06.2012

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Serdar SEVİMLİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Serdar SEVİMLİ

Jüri Üyesi : Doç.Dr. Fuat GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Yrd. Doç.Dr.Ednan BAYRAM

Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

**HAZİRAN 2012
ERZURUM**