



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSÜ İLE
HASTANEYE BAŞVURAN HASTALARDA GLİKOPROTEİN
IIB/IIIA İNHİBİTÖRLERİNİN UYGULAMA YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan TOKDİL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zehra Lale KOLDAŞ

İSTANBUL – 2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSÜ İLE
HASTANEYE BAŞVURAN HASTALARDA GLİKOPROTEİN
IIB/IIIA İNHİBİTÖRLERİNİN UYGULAMA YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan TOKDİL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zehra Lale KOLDAŞ

İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Sizlere bu satırları 12 yıllık yuvama veda edecek olmanın üzüntüsünü, ancak bir yandan da hayal edebileceğim en güzel yerde 12 yılımı geçirmenin gururunu hissederek yazmaktayım.

Asistanlığımın ve tez sürecimin her bir aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen, bu süreçte desteğini her an üzerimde hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Lale Koldaş'a;

10 yıl önce bu yuvaya ilk adımı atmamı sağlayan, kardiyoolojiyi hayatımın bir parçası yapan, hayatımın en önemli dönüm noktalarında yanımda olan Prof. Dr. Hakan Karpuz'a;

Bana girişimsel kardiyoolojiyi sevdiren, her alanda bilgeliğiyle yoluma ışık tutan, üzerimdeki emeklerini asla unutamayacağım Prof. Dr. Bilgehan Karadağ'a;

Öğrencilik ve asistanlığımda çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. İbrahim Keleş'e;

Bilgisiyle her daim bana destek olan, yılmadan her soruma cevap veren, mesleğime ve hayata dair bana pek çok şey katan Doç. Dr. Barış İkitimur'a;

Tecrübesinden ve çalışma tarzından çok fazla şey öğrendiğim, her daim bana güvenen ve üzerimden desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı'ya;

Abiliğini 10 yıl önce gördüğüm ancak 5,5 yıllık asistanlığım boyunca ise her bir gün hissettiğim, bana her zaman fedakarca destek olan ve katlanan abim Doç. Dr. Eser Durmaz'a;

Hem mesleğe hem de hayata dair yaptığımız konuşmalarda ufkumu genişleten, her anıma sabırla katlanan, abiliğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Kıvanç Yalın'a;

Emekli olan, ancak üzerimdeki emeklerini ve bana kattıkları meslekî ve insanî değerleri hiçbir zaman unutamayacağım emekli hocalarım Prof. Dr. Hüsniye Yüksel, Prof. Dr. Rasim Enar, Prof. Dr. Zeki Öngen ve Yard. Doç. Dr. Faruk Ayan'a;

Beş buçuk yıl boyunca aynı odayı, sevinçleri ve üzüntüleri paylaştığımız, işe değil de ikinci evime gidiyormuşum gibi hissettiren, hayatı paylaştığımız çok sevgili asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, hemşire, sekreterler ve personellerimize;

Bugünleri yaşamamda büyük emeğe sahip sevgili ailem ve arkadaşlarıma;

Her anımda yanımda olan ve her daim yüzümü güldüren, en büyük destekçim ve hayattaki en büyük şansım olan canım eşim Kardelen'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Tokdil

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
KISALTMALAR	ii
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
ETİK KURUL ONAYI	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	10
BULGULAR	18
TARTIŞMA	32
SONUÇ	37
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	45
İNTİHAL TARAMA RAPORU	47

KISALTMALAR

ADP:	Adenozin Difosfat
BARC:	Bleeding Academic Research Consortium
DM:	Diyabetes Mellitus
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
Gp IIb/IIIa:	Glikoprotein IIb/IIIa
HT:	Hipertansiyon
IRA:	İnfarkt İlişkili Arter
KABG:	Koroner Arter By-pass Greftlemesi
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetersizliği
KMR:	Kardiyak Manyetik Rezonans
KYBÜ:	Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
MBG:	Myocardial Blush Grade
MVO:	Mikrovasküler obstrüksiyon
NT-proBNP:	N-terminal proprotein Brain Natriüretik Peptit
PASB:	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı
PKG:	Perkütan Koroner Girişim
PPKG:	Primer Perkütan Koroner Girişim
STYMI:	ST Segment Yükselmeli miyokart infarktüsü
STYzMI:	ST Segment Yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü
TIMI:	Thrombolysis in Myocardial Infarction

TABLO DİZİNİ

Tablo 1:	Demografik Veriler
Tablo 2:	Laboratuvar Bulguları
Tablo 3:	Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi Verileri
Tablo 4:	Koroner Anjiyografi ve Primer Perkütan Koroner Girişim Verileri
Tablo 5:	Kullanmakta Olunan İlaçlar ve Tedavi
Tablo 6:	Sonlanım Noktalarının Analizleri
Tablo 7:	Mikrovasküler Obstrüksiyonu Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon ile Univariate ve Multivariate Analizi
Tablo 8:	İkincil Kompozit Sonlanım Noktasını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Univariate ve Multivariate Regresyon Analizleri

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1:** Gruplara Göre İlaç Uygulama Yöntemi Açısından proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması
- Şekil 2:** Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından TIMI Trombüs Skorunun Karşılaştırılması
- Şekil 3:** İntravenöz ve Distal İntrakoroner Tedavi Gruplarında Trombüs Aspirasyonu ve Distal Embolizasyon Karşılaştırılması
- Şekil 4:** Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından Mikrovasküler Obstrüksiyonun Karşılaştırılması
- Şekil 5:** Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından İnfarkt Alanının Karşılaştırılması
- Şekil 6:** Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından Kalp Yetersizliğinin Karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü (STYMI) nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda çeşitli endikasyonlarla kullanılmakta olan bir antiagregan ilaç grubudur. Çeşitli uzman görüşlerinde intravenöz kullanımından ziyade intrakoronar uygulanmasının faydalı olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü ajanların kullanım yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2021 ve Temmuz 2022 arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda STYMI tanısı ile primer perkütan koroner girişim (PPKG) uygulanan ve glikoprotein IIb/IIIa kullanım endikasyonu olan ardışık 60 hasta ile glikoprotein IIb/IIIa kullanım endikasyonu bulunmayan 15 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada kullanılan glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü ajan bütün hastalarda Tirofiban olarak belirlenmiştir. Toplam 75 hastanın ortalama izlem süresi 383 gün olup birincil sonlanım noktaları kardiyak MR ile değerlendirilen infarkt alanı ve mikrovasküler obstrüksiyon (MVO); ikincil sonlanım noktası ise ölüm, kalp yetersizliği ve BARC sınıf 3 kanamadan oluşan birleşik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Distal intrakoronar tirofiban infüzyonu, birincil sonlanım noktaları olan MVO (p:0,048) ve infarkt alanını azaltmada (p:0,030) intravenöz tirofiban kullanımı ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede etkin bulunmuştur. İkincil birleşik sonlanım noktası bir bütün olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır ancak izole olarak değerlendirildiğinde distal intrakoronar tirofiban infüzyonu kullanılan grupta kalp yetersizliği sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (p:0,035) saptanmıştır.

Sonuç: Özellikle trombus yükü yüksek olan ve noreflow fenomeni gelişen STYMI olgularında PPKG sırasında distal intrakoronar tirofiban infüzyonu mikrovasküler obstrüksiyon, infarkt alanını ve kalp yetersizliği sıklığını azaltmaktadır. Ancak bu konu üzerinde daha fazla hasta sayısına sahip olan randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

Objective: Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are antiaggregant drugs which are widely used in patients admitted to the hospital with ST-segment elevation myocardial infarction. According to the some of the expert opinion papers intracoronary usage of the drug may have potentially beneficial effects rather than intravenous usage. The aim of our study is to investigate potentially beneficial effects of different infusion routes.

Methods: 60 consecutive patients who have indication to usage of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and undergone a primary percutaneous coronary intervention with a diagnose of STEMI in Cerrahpasa Faculty of Medicine, Division of Cardiology and 15 patients as control group who doesn't have any indication. Tirofiban is chosen as glycoprotein IIb/IIIa inhibitor agent in all patients. 75 patients have included the study and mean follow-up duration was 383 days. Primary endpoints were microvascular obstruction and infarct size which were detected by cardiac MRI; and secondary endpoints were composite of death, heart failure and BARC class III bleeding.

Results: Distal intracoronary tirofiban infusion has decreased the rates of primary endpoints, microvascular obstruction ($p:0,048$) and infarct size ($p:0,030$) in comparison with intravenous infusion and control group. There is not any statistically significant difference between the group in case of secondary composite endpoints, however in the group who received distal intracoronary tirofiban infusion, the rate of heart failure was statistically significantly lower ($p:0,035$).

Conclusion: Especially in patients with high thrombus burden and in coronary noreflow phenomenon, distal intracoronary tirofiban infusion has decreased microvascular obstruction, infarct size and heart failure. But it is needed to further randomized controlled trials with larger populations.

1.GİRİŞ

Dünya genelinde iskemik kalp hastalıkları hala en sık ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Avrupa kıtasında son 30 yıl içerisinde her ne kadar iskemik kalp hastalığı ilişkili mortalitede bir miktar azalma dikkat çekmekteyse de hala yılda 1,8 milyon kişinin ölüm nedeni (bütün ölümlerin %20'si) iskemik kalp hastalıklarıdır [1].

İskemik kalp hastalığı iki bölümde incelenmektedir. Bunlar kronik koroner sendrom ve akut koroner sendromlardır. Akut koroner sendromlar ise ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü (STYMI), ST segment yükselmesiz miyokart infarktüsü (STYZMI) ve kararsız angina pektoristir. Yılda yıla göreceli olarak STYMI sıklığında azalış ve STYZMI sıklığında artış olduğu görülmektedir [2], [3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde STYMI sıklığı 1999 yılında 133/100.000 iken 2008 yılında 50/100.000 olarak raporlanmıştır [4]. Ayrıca STYMI nedeniyle hastaneye başvuran hastaların yaş ortalamasında yılda yıla azalma dikkat çekmektedir. İzole olarak STYMI mortalitesi incelendiğinde ise bir azalma dikkat çekmektedir [5]–[7]. Bu azalmanın nedeni olarak kimi yayınlar STYMI sıklığında STYZMI sıklığına göre rölatif azalmayı sorumlu tutarken [8] kimi yayınlar ise STYMI tedavisinde gelişen tedavi yöntemleri ile hastalığın mortalitesinin azaldığını belirtmektedir [9]. Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2019 yılında 435.941 ölüm kaydedilmiş olup bu ölümlerin %36,8'i kardiyovasküler sistem kaynaklı ölümdür ve kardiyovasküler sistem kaynaklı ölümlerin de %39,1'ini iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümler oluşturmaktadır [10]. Ülkemizde bu konu üzerine yapılmış en geniş çalışmalardan birisi olan TURKMI çalışması da 50 merkezin verileri ile oluşturulmuş çok merkezli bir çalışma olup mortalite oranları TÜİK verileri ile uyumludur [11].

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2018 yılında dördüncüsünü yayınladığı Evrensel Miyokart İnfarktüsü Tanımı'na göre akut miyokart infarktüsü tanısı, kardiyak biyobelirteçlerde tipik yükselme veya düşüş paternine miyokardiyal iskemi kanıtlarının eşlik etmesi ile konulmaktadır. Miyokardiyal iskemi kanıtları ise klinik semptom, yeni gelişen iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, patolojik Q dalgası gelişimi, görüntüleme yöntemleri ile viabl miyokard dokusunun kaybı veya yeni gelişen segmenter duvar hareket kusuru ve koroner anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüsün saptanmasıdır. Evrensel miyokart infarktüsü tanı kriterlerine

göre akut miyokart infarktüsü tanısı her ne kadar kardiyak biyobelirteçlere dayalı olsa da ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsü (STYMİ) tanısı, reperfüzyon tedavilerinin daha erken uygulanmasını sağlamak adına EKG temelli olarak konulmaktadır ve iskeminin klinik semptomlarına ek olarak EKG’de ardışık en az iki derivasyonda 1 mm ST segment yükselmesinin görülmesi STYMİ tanısı için yeterli olmaktadır [12].

STYMİ tanısı konulduktan sonra tedavide ana hedef, reperfüzyonun ivedilikle sağlanmasıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin 2017 yılında yayınladığı “ST-Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsünün Yönetimi” kılavuzunda da belirtildiği gibi, distal akımın primer perkütan koroner girişim (PPKG) ile 120 dakika içerisinde sağlanması mümkün ise hastalar primer perkütan koroner girişim yapan merkeze sevk edilmeli, aksi takdirde intravenöz fibrinolitik tedavi uygulanmalı ve hastalar bu şekilde sevk edilmelidir [1].

Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) inhibitörleri, intravenöz (iv) yol ile uygulanan antiagregan ajanlardan olup trombosit integrin adhezyon reseptörlerini inhibe ederek trombositlerin aktivasyonu ile meydana gelen fibrinojen-von Willebrand Faktör çapraz bağlanmasını engeller ve böylece trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Gp IIb/IIIa inhibitörlerinin STYMİ hastalarında primer perkütan koroner girişim öncesi rutin uygulanması üzerine yapılan iki çalışmada bu ilaçların rutin kullanımının klinik fayda sağlamadığı ve kanama riskinde artışa yol açtığı bildirilmiştir [13], [14]. Güncel olarak kabul gören öneri, bu konuda yapılmış geniş randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen trombüs yükü, koroner slow-flow ve no-reflow fenomenleri gibi trombotik komplikasyonların varlığında bu ilaçların faydalı olabileceği yönünde olup STYMİ hastalarında rutin Gp IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir [1]. İlacın intravenöz kullanımı ile PPKG sırasında kılavuz kateterden intrakoroner olarak uygulanması arasındaki farkı inceleyen 10 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ilacın kılavuz kateterden verilmesinin intravenöz kullanımına göre mortalite faydası sağlamadığı gösterilmiştir [15]. Ancak ilacın kılavuz kateterden koroner arter ostiumunda enjekte edilmesinden mikrokater veya trombüs aspirasyon kateteri aracılığıyla trombotik bölgeye direkt olarak verilmesi ile intravenöz kullanımı hakkında literatürde yeterli sayıda veri

bulunmamaktadır. Bazı uzman görüşlerinde trombüs yükünün yüksek olduğu durumlarda bu tedavinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Trombüs yükünün fazla oluşu aynı zamanda PPKG sonrası mikrovasküler obstrüksiyon (MVO) gelişimi ve daha geniş infarkt alanı ile ilişkilidir. MVO ve infarkt alanının ise STYMI hastalarında uzun dönem mortalite ve kalp yetmezliği gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [16], [17]. Mikrovasküler obstrüksiyon, infarkt ilişkili arterin anjiyografik olarak başarılı reperfüzyonunun sağlanmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun doku düzeyinde tam olarak sağlanamamasıdır [18]. MVO tanısı anjiyografik olarak , PPKG sonrası TIMI akımının <3 oluşu veya TIMI 3 akım sağlanmış iken “miyokardiyal blush grade” (MBG)’in 0-1 oluşu ile, EKG ile işlem sonrası 60-90. dakikalar arasında çekilen EKG’de ST segment yükselmesinin işlem öncesine göre %70’ten daha az azalması ile konulabilir. Kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme ise şu an mikrovasküler obstrüksiyon tanısının koyulmasında altın standarttır. Mikrovasküler obstrüksiyonunun azaltılması üzerine çeşitli ajanların etkilerinin inceleyen küçük çaplı bazı çalışmalarda iskemik postconditioning (art koşullanma), iskemik preconditioning (ön koşullanma), intravenöz metoprolol, adenozin, Gp IIb/IIIa inhibitörleri, mitokondriyal yolaqlara ve nitrik oksit yolağına etki eden bazı ajanların faydalı olabileceğini düşündüren bulgular saptanmış olsa da şimdilik hiçbir tedavinin kesin olarak mikrovasküler obstrüksiyonu azalttığı ve klinik sonuçlara olumlu yönde etki ettiği gösterilememiştir [17], [19].

Bu çalışma, ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü kliniği ile hastaneye başvurmuş olan ve primer perkütan koroner girişim yapılan olgularda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin uygulama yöntemlerinin mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanı üzerine etkisini araştırmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının özellikle trombüs yükü fazla olan STYMI hastalarında mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanını azaltarak hem kısa dönem hem de uzun dönem klinik sonuçlara olumlu yönde etkisinin olacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ST Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü

2.1.1 Tanım ve Sınıflama

Akut miyokart infarktüsü tanımı ve sınıflaması en son 2018 yılında Avrupa ve Amerika Kardiyoloji derneklerinin ortak çalışmaları sonucu “Dördüncü Evrensel Miyokart İnfarktüsü Tanımı” kılavuzunda güncellenmiştir [12].

Miyokart infarktüsü tanısı, kardiyak biyobelirteçlerde tipik yükselme veya düşüş paterninin görülmesine ek olarak aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması ile konulmaktadır:

- Miyokardiyal iskeminin klinik semptomları
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri
- Patolojik Q dalgalarının gelişimi
- Görüntüleme yöntemlerinde canlı miyokart dokusunun kaybının kaybı veya iskemik etiyoloji düşündüren (infarkt ilişkili koroner arterin beslediği miyokard alanında) segmenter duvar hareket kusuru
- Anjiyografik olarak veya otopsi ile intrakoroner trombüs saptanması

Aynı tanıma göre akut miyokart infarktüsü 5 alt grup olarak sınıflanmaktadır [12].

- Tip 1 miyokart infarktüsü: Plak rüptürü, erozyonu veya ülserasyonuna bağlı olarak koroner akımın azalması veya kaybolması sonucu oluşmaktadır. Tip 1 miyokart infarktüsünde ana patolojik mekanizma, aterosklerotik plağın kararsız hale geçmesidir.
- Tip 2 miyokart infarktüsü: Miyokarda oksijen sunumunun azaldığı anemi, bradikardi, hipotansiyon, hipoksik, koroner vazospazm, koroner emboli gibi durumlar ve miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı taşikardi, hipertansiyon gibi durumlarla oluşmaktadır. Tip 2 miyokart infarktüsünde miyokardın oksijen istemi ile miyokarda oksijen sunumu arasında bir dengesizlik söz konusudur. Bu grupta aterosklerotik plağın kararsız hale geçmesi söz konusu değildir.

- Tip 3 miyokart infarktüsü: İskemiye destekleyen klinik bulgular veya EKG bulguları ile hastaneye başvuran hastalarda miyokart infarktüsü tanısını koymak için gerekli olan kardiyak biyobelirteçler için kan örneği alınmadan ani kardiyak ölümün meydana gelmesidir.
- Tip 4 miyokart infarktüsü: Perkütan koroner girişim ilişkili miyokart infarktüsü olarak tanımlanmakla birlikte 3 alt grupta incelenir:
 - Tip 4a miyokart infarktüsü: Periprosedürel miyokart infarktüsü olarak adlandırılır ve perkütan koroner girişim sonrası ilk 48 saatte yüksek duyarlılıklı kardiyak Troponin değerlerinde mutlak değerin ≥ 5 kat artışı ya da bu değerin üzerinde plato çizmekte veya düşmekte iken değerin göreceli olarak %20 artışı ile birlikte klinik veya görüntüleme yöntemleri ile iskeminin mutlak kanıtının gösterilmesi ile tanı konulmaktadır.
 - Tip 4b miyokart infarktüsü: Stent veya skaffold trombozunun anjiyografik veya otopsi ile gösterilmesi ile tanısı konulmaktadır.
 - Tip 4c miyokart infarktüsü: Stent restenozu ilişkili miyokart infarktüsü olup anjiyografik olarak infarktüse yol açacak başka bir sorumlu lezyonun olmaması ve görülebilir bir trombüs olmaması gerekmektedir.
- Tip 5 miyokart infarktüsü: Koroner arter bypass greftlemesi (KABG) yapılan hastalarda ilk 48 saat içerisinde yüksek duyarlılıklı kardiyak Troponin mutlak değerinde ≥ 10 kat artış ile birlikte.

Evrensel miyokart infarktüsü tanımı kardiyak biyobelirteçlere dayanmaktadır. Ancak STYMİ hastalarında ana hedef, tam tıkalı olan arterde akımın 120 dakika içerisinde ve en kısa sürede sağlanması olduğu için tanıda kardiyak biyobelirteçlerin sonuçlanması beklenmemelidir. Bu nedenle STYMİ tanısı iskemik yakınmalar ile başvuran hastalarda ilk 10 dakika içerisinde EKG çekilerek birbirini takip eden iki derivasyonda ≥ 1 mm ST segment yükselmesinin saptanması ile konulmaktadır [1]. Ancak aynı kılavuzda V2-3 derivasyonlarında normal popülasyonda da bir miktar ST segment yükselmesi görülebildiği için bu iki derivasyonda yaş ve cinsiyete dayalı bir öneri yer almaktadır. Buna göre V2-3 derivasyonlarda 40 yaş altı erkeklerde ≥ 2.5 mm, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 2 mm, kadınlarda ise ≥ 1.5 mm ST segment yükselmesi tanısal olarak kabul edilmektedir.

2.1.2 Epidemiyoloji

Tanı ve tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen STYMİ hala gelişmiş önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve sıklığı gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır [20]. Birleşik Devletler’de miyokart infarktüsü veya koroner arter hastalığı ilişkili ölüm nedenleri ile her yıl 1 milyondan fazla hastane başvurusu olduğu raporlanmıştır [21]. Özellikle son birkaç dekatta STYMİ sıklığında azalış ve STYZMİ sıklığında göreceli bir artış olduğu görülmektedir [2], [3]. Daha önce de belirtildiği gibi, Amerika’da 1999 yılında STYMİ sıklığı yüz bin kişi başında 133’ten 50’ye düşmüştür [4]. STYMİ mortalitesinde ise azalma dikkat çekmektedir [5]–[7]. Son 30 yılda STYMİ nedenli ölümler azalsa da özellikle son 10 yılda azalmadan ziyade durağanlaşma yönünde bir değişim dikkat çekmektedir [22].

2.1.3 Patoloji

Akut koroner sendromların büyük çoğunluğu altta yatan koroner ateroskleroz zemininde oluşmaktadır ve altta yatan patofizyolojik mekanizma çoğunlukla aterosklerotik plağın kararsız hale geçerek rüptüre olması veya erozyonu ile intrakoroner trombüs oluşumudur [23]. Kararsız hale geçmeye müsait olan hassas plaklar ise genellikle ince başlıklı (thin cap, <65 µm) fibroateromlar, geniş nekrotik çekirdeği bulunanlar ve lipit içeriği yüksek, makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunan plaklardır [24]

Genellikle oluşan intrakoroner trombüs koroner arterde kısmî darlığa yol açtığında ST segment yükselmez miyokart infarktüsü oluşmakta iken, koroner arterin tam oklüde olduğu durumlarda ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü meydana gelmektedir. Her ne kadar fibrinolitik tedavi çağından önce bu ayrım Q dalgalı (transmural) ve Q dalgasız (nontransmural) miyokart infarktüsü şeklinde yapılmışsa da yapılan kardiyak MR çalışmalarında Q dalgası oluşumunun transmuralite ile değil, infarktın yaygınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [25]. Bu nedenle güncel terminolojide, Q dalgası yerine ST segmenti baz alınarak sınıflama yapılmaktadır.

2.1.4 Tedavi

ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü tedavisindeki gelişmeler temel olarak üç aşamada incelenebilir. Koroner yoğun bakım birimlerinin kurulmasından önceki dönem, 1900'li yılların ilk yarısı, klinik gözlem fazı olarak adlandırılmaktadır. Koroner yoğun bakım birimlerinin kurulması ile 1960'lı yılların ortasından itibaren ritim monitörizasyonunun daha etkin kullanıldığı ve kardiyak aritmilerin daha erken saptandığı ve kardiyoversiyon/defibrilasyon ile daha hızlı müdahale edilebildiği bir döneme girilmiştir. Koroner yoğun bakım fazını Swan-Ganz kateterleri ile invaziv hemodinamik monitörizasyonun yapıldığı "yüksek teknoloji fazı" takip etmekte olup sonrasında fibrinolitik ajanlar ve primer perkütan koroner girişimin tedavide ana basamak olduğu "modern reperfüzyon tedavileri çağı"na geçilmiştir [26], [27].

Günümüzde STYMİ tedavisinde altın standart tedavi PPKG'dir. Ancak tanı sonrası PPKG yapılabilen merkeze hastanın transferinin gecikeceği ve 120 dakika içerisinde reperfüzyonun sağlanamayacağı düşünüldüğünde -kontrendikasyonların yokluğunda ve göğüs ağrısının ilk 12 saatinde başvuran hastalarda- fibrinolitik tedavi önerilmektedir. Ancak fibrinolitik tedavi uygulanan ve başarılı reperfüzyon kriterlerini sağlayan hastaların da yine de PPKG yapılabilen bir merkeze sevkı gerekmektedir [1].

Acil koroner anjiyografiyi takiben infarkt ilişkili arterin reperfüzyonunun mümkün olan en kısa sürede sağlanması STYMİ tedavisinde ana hedeftir. Perkütan revaskülarizasyon seçenekleri arasında balon anjiyoplasti, stent implantasyonu, trombüs aspirasyonu vb. yöntemler bulunmaktadır. Unutulmaması gereken bir diğer nokta ise akut koroner sendromun trombotik doğası gereği bu hastaların perkütan revaskülarizasyonu elektif işlemlere göre birtakım farklılıklar gerektirebildiğidir. Reperfüzyonun sağlanması sonrası medikal tedavide asetilsalisilik asit ve yanında bir P2Y₁₂ inhibitörü ajan (tikagrelor, prasugrel, klopidoğrel) 12 ay kullanılmalı ve bu ajan mümkünse daha potent olan tikagrelor veya prasugrel olmalıdır. Kanama riski yüksek ve iskemik riski düşük olan hastalarda ise ikili antiplatelet tedavi süresi 6 aya indirilebilmektedir. İkili antiplatelet tedavi haricinde STYMİ hastalarına ACE inhibitörü, beta bloker ve statin tedavileri başlanması, ikili antiplatelet tedavi süresince proton pompa inhibitörü kullanımı önerilmektedir [1].

Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri, trombositlerin yüzeyinde bulunmakta ve trombositlerden trombin ve kollajenin aktive etmesi sonucu salınan ADP ve serotonin ile aktifleşerek fibrinojen ve diğer adheziv moleküllerin bağlanmasını sağlar. Bu nedenle glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri trombosit agregasyonunda ortak yolun son basamağında rol oynamaktadır. Gp IIb/IIIa inhibitörleri bu reseptörleri inhibe ederek antiagregan özellik taşımaktadırlar. Günümüzde üç adet intravenöz yolla uygulanan Gp IIb/IIIa inhibitörü bu amaçla kullanılmakta olup bu ajanlar abciximab, eptifibatide ve tirofibandır. Avrupa Kalp Cemiyeti'nin "ST segment yükselmeli miyokart infarktüsünün yönetimi" kılavuzunda üç ilacın da rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, trombüs yükünün yüksek olduğu, koroner yavaş akım veya akımsızlık (noreflow) fenomenleri gibi trombotik komplikasyonların bulunduğu durumlarda "kaçış tedavisi" olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [1].

Tarihsel olarak önce GpIIb/IIIa inhibitörlerinin etkinlik ve güvenliliklerinin test edildiği çalışmalar P2Y12 inhibitörlerinin yaygın kullanımı ve yükleme dozlarının test edilmesinden daha önce yapılmıştır. Bu konuda öncü çalışma EPIC çalışması olup balon anjiyoplasti ile tedavi edilen ve yüksek riskli grupta abciximabın bolus, bolus ve infüzyon şeklinde uygulanmasının etkinliği plaseboya göre karşılaştırılmıştır ve abciximab bolus ve infüzyonunun plaseboya göre ilk 30 günde ölüm, miyokart infarktüsü ve acil revaskülarizasyonu %35 azalttığı gösterilmiş olup sadece bolus dozunun uygulandığı grupta fayda gözlenmemiştir [28]. Daha sonra yürütülen EPILOG çalışmasında yine abciximabın etkinliği bu sefer EPIC çalışmasına göre daha düşük riskli hasta grubu üzerinde araştırılmış olup ara analizlerde abciximabın ölüm ve miyokart infarktüsünü istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı görülmüş üzerine erken sonlandırılmıştır [29]. Stent implantasyonu ile tedavi edilen hastalarda Gp IIb/IIIa inhibitörlerinin etkinliğini araştıran ilk randomize kontrollü çalışma olan EPISTENT çalışmasında da yine abciximab test edilmiş olup benzer sonuçlar elde edilmiştir [30]. ESPRIT çalışmasında stent implantasyonu yapılan hastalarda Gp IIb/IIIa inhibitörü olarak eptifibatide kullanılmış olup çalışmanın eptifibatidein birincil sonlanım noktaları üzerine olumlu etkisinin saptanması ile çalışma yine planlanandan erken sonlandırılmıştır [31]. Bu dört çalışma da klopidoğrelinin yükleme dozu ile kullanımından önce yapılmış çalışmalar olup klopidoğrelinin yükleme dozuna ek olarak Gp IIb/IIIa inhibitörü kullanımının etkinlik ve güvenliğini araştıran ISAR-REACT ve ISAR-SWEET çalışmalarında abciximab tedavisinin iskemik sonlanım noktaları

üzerine faydalı olmadığı gösterilmiştir [32], [33]. Ancak bu çalışmalar düşük ve orta riskli gruptaki kohortlar üzerinde yapılmıştır. ISAR-REACT 2 çalışmasında ise akut koroner sendrom nedeniyle perkütan koroner girişim uygulanan 2022 hastada klopidoğrel 600 mg yükleme dozuna ek olarak abciximab kullanımının etkinliği araştırılmış olup abciximabın 30 günlük takipte ölüm, miyokart infarktüsü ve hedef damar revaskülarizasyonunu azalttığı saptanmıştır ancak bu faydanın sadece troponin değerleri yükselmiş MI hastalarında olduğu bildirilmiştir [34].

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin STYMI hastalarında kullanımının etkinliğini inceleyen 11 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde 27115 hasta incelenmiş olup abciximabın ilk 30 gün içerisinde reinfarktüsü ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır [35]. Ancak bu meta-analize dahil edilen çalışmaların çoğunda klopidoğrel yükleme dozu verilmemiştir. BRAVE 3 çalışmasında ise 800 hastaya klopidoğrel 600 mg yükleme dozu verilmesi sonrası abciximabın klinik sonuçları noktalara etkisi araştırılmış olup infarkt alanı ve iskemik sonuçları üzerinde olumlu etkisinin olmadığı raporlanmıştır [36].

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin intravenöz kullanımı ile ilgili yapılmış klinik çalışmalardan sonra ilacın direkt intrakoroner kullanımının araştırıldığı birtakım araştırmalar yürütülmüştür. Yapılan bir metaanalizde abciximabın intrakoroner kullanımının olumlu etkileri olduğu belirtilmişse de [37] 2065 STYMI hastasının dahil edildiği AIDA-STEMI çalışmasında abciximab tedavisinin bolus dozu bir gruba intrakoroner diğer gruba ise intravenöz yolla infüze edilip, her iki grupta da idame infüzyonlar intravenöz uygulanmış ve 90 günlük takip süresinde primer sonuçları olan tüm nedenlere bağlı ölüm, rekürren infarktüs veya yeni gelişen konjestif kalp yetersizliği üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [38]. Ayrıca AIDA-STEMI çalışmasında sekonder sonuçları olan ST segment rezolüsyonu, TIMI akım skoru ve enzimatik infarkt alanı üzerinde de her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Son olarak 452 anterior STYMI hastasının dahil edildiği INFUSE-AMI çalışmasında abciximab intrakoroner olarak ancak bir mikrokater yardımı ile uygulanmış olup kontrol grubuna abciximab tedavisi uygulanmamıştır ve abciximab uygulanan grupta infarkt alanının daha küçük olduğu gösterilmiştir [39].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Ocak 2021 ile Temmuz 2022 arasında ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü nedeniyle İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda primer perkütan koroner girişim yapılan 75 hasta dahil edilmiştir. Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak tasarlanmıştır. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanım endikasyonu bulunan ardışık 60 hasta ve kontrol grubu olarak benzer klinik özelliklere sahip ancak Gp IIb/IIIa inhibitörü kullanım endikasyonu bulunmayan ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılmış 15 hasta alınmıştır. Çalışma grubunda 30 hastaya distal intrakoroner tirofiban infüzyonu, 30 hastaya ise intravenöz tirofiban infüzyonu uygulanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 18 yaşından büyük olan hastalar
- STYMI nedeniyle primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalar
- Koroner anjiyografide saptanan yüksek trombüs yükü, koroner yavaş akım veya noreflow gibi Gp IIb/IIIa inhibitörü kullanım endikasyonu bulunan hastalar
- Çalışmaya katılmak için onam veren hastalar

3.1.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Geçirilmiş miyokart infarktüsü öyküsü olan hastalar
- Kreatinin klirensi $30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'in altında olan hastalar
- Hemorajik serebrovasküler olay geçiren veya kanama riski yüksek olan hastalar
- Mikrokater / aspirasyon kateterinin damar distaline ilerletilmesine engel olacak şekilde tortüöz damar yapısına sahip olan hastalar
- Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılmasına engel teşkil edecek durumlar
- Aydınlatılmış onam vermeyi reddeden hastalar

3.2. Yöntem:

3.2.1. Klinik değerlendirme:

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin en son 2017 yılında güncellediği "ST Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü Yönetimi" kılavuzuna göre ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü tanısı konularak kliniğimizde primer perkütan koroner girişim yapılan ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanım endikasyonu bulunan ve PPKG sırasında sözel olarak çalışmaya katılmaya onam veren, çalışmadan dışlanma ölçütlerini taşımayan ardışık 60 hasta çalışmaya alındı. İşlem sonrası koroner yoğun bakım ünitesi izleminde iken hasta ve birinci derece yakınlarından yazılı onam alındıktan sonra verilerin toplanmasına başlandı. Hastanın demografik verileri, eşlik eden komorbiditeler, kullanmakta olduğu ilaçlar, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, alışkanlıkları, koroner risk faktörleri, dış merkezde tanısı konularak tarafımıza 112 acil sağlık servisi ile transfer edilen hastalarda tarafımıza transfer öncesinde asetilsalisilik asit ve P2Y12 inhibitörü ajanların yükleme dozunun verilip verilmediği, iskemik semptomların başlangıç saati, distal akımın sağlanma saati ve bu iki durum arasında geçen süre kaydedildi. İskemik semptomların başlangıç saati olarak hastanın beyanı esas alındı. Distal akım saati infarkt sorumlu lezyonun kılavuz tel ile geçilmesi sonrasında distal akım sağlanmış ise tel ile distal akım sağlandığı saat, kılavuz tel ile lezyonun geçilmesi sonrasında distal akım sağlanamayan hastalarda ise balon anjiyoplasti uygulanması sonrası distal akımın sağlanmış olması halinde bu saat esas alındı.

3.2.2. Elektrokardiyografik değerlendirme:

Bütün hastaların sırt üstü yatar pozisyonda ve standart kalibrasyonda çekilen (Voltaj: 10mm/mV, Hız: 25 mm/dk) EKG'leri incelenmiştir. Tanının ilk konduğu ve standart kalibrasyonda olan EKG'ler incelenerek Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2017 yılında güncellediği "ST Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü Yönetimi" kılavuzu ile 2018 yılında Amerikan Kardiyoloji Derneği, Amerikan Kalp Cemiyeti ve Dünya Kalp Federasyonu ile ortak olarak yayınladığı "Dördüncü Evrensel Miyokart İnfarktüsü Tanımı" kılavuzları baz alınarak STYMİ tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir [1], [12]. Koroner yoğun bakım ünitesinde işlem sonrası EKG takibi Mindray BeneHeart R12 cihaz kullanılmıştır.

Bu kılavuzların önerilerine göre STYMİ tanısı, hastanın yeni gelişen iskemik semptomlarına ek olarak aşağıdaki bulguların en az bir tanesinin varlığında konulmuştur;

- Ardışık en az iki derivasyonda, TP segmentine göre ST segmentinde 1 mm veya daha fazla yükselmenin saptanması
- V2-3 derivasyonlarında yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş eşik değerlerin (40 yaş altı erkeklerde ≥ 2.5 mm, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 2 mm, kadınlarda ≥ 1.5 mm) üzerinde ST segment yükselmesi saptanması
- Posterior derivasyonlarda (V7-9) 0.5 mm'den daha fazla ST segment yükselmesi saptanması (40 yaş altı erkeklerde ≥ 1 mm)
- Sağ derivasyonlarda (V3R, V4R) 0.5 mm'den daha fazla ST segment yükselmesi saptanması (30 yaş altı erkeklerde ≥ 1 mm)

3.2.3. Koroner anjiyografik değerlendirme ve primer perkütan koroner girişim:

Hastalar STYMİ tanısı konulduktan sonra direkt olarak kateter laboratuvarına alınmıştır. Bütün hastalara Philips Allura Xper Fd10 cihazında primer perkütan koroner girişim uygulanmıştır. İnfarkt sorumlu olan arterde distal akımın sağlanmasından sonra perkütan veya cerrahi tedavi kararı iki deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından verilmiş olup gerekli olgularda deneyimli iki kalp damar cerrahının da görüşü alınarak “kalp takımı” kararına göre revaskülarizasyon stratejisi belirlenmiştir.

İnfarkt ilişkili lezyonun tel ile geçilmesi, balon anjiyoplasti veya stent implantasyonu sonrası kontrol anjiyografik pozda trombüs görülüyor ise veya yavaş akım, koroner noreflow fenomeni gibi trombotik komplikasyonlar mevcut ise hastalara glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü verilmesine karar verilerek çalışmaya dahil edilmiştir. İntrakoroner tirofiban enjeksiyonu bir mikrokateter veya trombüs aspirasyon kateteri yardımı ile trombüsün bulunduğu damar bölümüne ilacın bolus dozunun infüzyonu ile gerçekleştirilmiştir. Trombüs aspirasyonu ise ilacın bolus dozu sonrası hala anjiyografide trombüsün sebat ettiği durumlarda uygulanmıştır.

Trombüs sınıflaması için “TIMI Trombüs Derecelendirmesi” kullanılmıştır [40]. Buna göre;

- TIMI 0 Trombüs: Anjiyografik olarak trombüsün saptanmaması
- TIMI 1 Trombüs: Total oklüde olan trombüsün olası anjiyografik karakteristiklerinin (azalmış kontrast dansitesi, bulanık -hazy- görünüm, lezyon sınırlarının irregüle olması, menisküs bulgusu) saptanması
- TIMI 2 Trombüs: Çoklu anjiyografik görüntülerde trombüsün kesin kanıtlarının saptanmış olması ve trombüs çapının damar çapının yarısından fazla olması
- TIMI 3 Trombüs: Trombüsün büyük çapının damar çapının yarısı ile iki katı arasında olduğu durumlar
- TIMI 4 Trombüs: Trombüsün büyük çapının damar çapının iki katından daha fazla olduğu durumlar
- TIMI 5 Trombüs: Tromboze tam tıkalı olan durumlar şeklinde tanımlanmıştır. TIMI trombüs derecesi 5 olan olgularda distal akımın sağlanmasından sonra trombüs tekrar derecelendirilir.

İşlem sonunda distal akım, “TIMI Koroner Akım Derecelendirmesi” kullanılarak kaydedilmiştir [40]. Buna göre;

- TIMI 0 Akım: Oklüzyon distaline kontrast materyal geçmemesi
- TIMI 1 Akım: Obstrüksiyon distaline kontrast madde geçmekte olup koroner arter distaline ulaşmaması
- TIMI 2 Akım: Kontrast materyalin diğer koroner arterlere göre infarkt ilişkili koroner arter distaline daha yavaş ulaşması
- TIMI 3 Akım: Kontrast materyalin infarkttan etkilenmemiş koroner arterler ile eş zamanlı olarak koroner arter distaline ulaşması şeklinde tanımlanmıştır.

İnfarkt ilişkili koroner arterde işlem sonrası TIMI III distal akımın sağlandığı durumlarda doku düzeyinde reperfüzyonun anjiyografik belirteci olan “miyokardiyal blush evresi” de not edilmiştir. Miyokardiyal blush evresi, Hof ve arkadaşlarının tanımına göre değerlendirilmiş olup özellikle sol koroner sistem kaynaklı STYMI hastalarında sol ön inen koroner arter (LAD) ve sirkümfleks arterin (CX) üst üste gelmemesini sağlayacak şekilde uygun anjiyografik projeksiyonlarda görüntü alınarak miyokardiyal blush evresi kaydedilmiştir. Miyokardiyal blush evresi Hof ve arkadaşlarının tanımına göre şu şekilde sınıflandırılmıştır [41];

- MBG 0: Kontrast maddenin mikrovasküler yatağa ulaşmaması
- MBG 1: Kontrast madde mikrovasküler yatağa yavaş ulaşması ancak temizlenmemesi
- MBG 2: Kontrast maddenin mikrovasküler yatağa ulaşması ve mikrovasküler yataktan temizlenmesinin gecikmesi
- MBG 3: Kontrast maddenin mikrovasküler yatağa ulaşması ve temizlenmesi

3.2.4. Tirofiban bolus ve idame dozlarının uygulanması:

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanım endikasyonu bulunan bütün hastalara tirofiban infüzyonu kılavuzda önerilen dozlarda uygulanmıştır [1]. Bolus dozu (25 µg/kg) intrakoroner distal ilaç kolundaki 30 hastaya mikrokater veya trombüs aspirasyon kateteri yardımı ile trombüsün görüldüğü damar segmentinde uygulanmıştır. Noreflow fenomeni saptanan hastalarda distal ilaç kolundaki hastalara bolus doz kontrastın ulaşmadığı damar segmentine aspirasyon kateteri veya mikrokater yardımı ile uygulanmıştır. Trombüs aspirasyonu ilaç bolus dozu sonrası trombüs görünümünün sebat ettiği durumlarda uygulanmış olup her hastada trombüs aspirasyonu yapıp yapılmadığı kaydedilmiştir. İntravenöz tedavi kolundaki hastalarda ise primer perkütan koroner girişim esnasında ayrı bir intravenöz damar yolu açılarak infüzyona başlanmıştır. Her iki gruptaki hastaların idame infüzyon 0,15 µg/kg/dk hızında 18 saate kadar uygulanmıştır. İnfüzyon sırasında hastalar kanama komplikasyonları açısından takip edilmiştir.

3.2.5. Biyokimyasal değerlendirme:

PPKG sonrası bütün hastalardan koroner yoğun bakım ünitesinde takibi esnasında hemogram, renal fonksiyon testleri (re, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, lipid profili, NT-proBNP ve yüksek duyarlılıklı kardiyak Troponin-T değerleri için kan rneği alınarak bu değerler kaydedildi. Troponin değerleri işlem sonrası pik değere ulaşana kadar her üç saatte bir kaydedilmiş olup pik yaptıktan sonra klinik gereklilik olmadıkça günlük olarak değerlendirilmiştir. Troponin ilk değer, pik değer ve pik değere ulaşma süresi kaydedilmiştir. Tirofiban infüzyonu esnasında hastalardan 6, 12 ve 18. saatlerde hemogram için kan rneği alınmiş olup hemoglobin ve trombosit düzeyleri takip edilmiştir. Geliş hemoglobin ve trombosit değerleri ile hastanın yatışı sırasında en düşük hemoglobin ve trombosit değerleri kaydedilmiştir. Çalışma tasarlanırken klinik olarak anlamlı kanama varlığında ve biyokimya değeri sonrasında periferik kan yayması ile doğrulanmiş trombositopeni gelişmesi halinde infüzyonun durdurulmasına karar verilmiştir.

3.2.6. Ekokardiyografik değerlendirme:

Bütün hastalara primer perkütan koroner girişim sonrası koroner yoğun bakım ünitesinde sol ventrikül sistolik işlevlerini ve mekanik komplikasyonları değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılmıştır. Takibin 2. gününde Philips ie33 cihazında S5-1 prob ile, 2015 yılında Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği tarafından ortak yayınlanmış kılavuza uygun şekilde ölçümler kaydedilmiştir [42]. Sistolik ve diyastolik işlev parametreleri, kalp boşluklarının çapları ve duvar kalınlıkları kaydedilmiştir. Bütün hastalarda sol lateral pozisyonda parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntüler ile apikal 5 boşluk, apikal 4 boşluk, apikal 3 boşluk, apikal 2 boşluk ve subkostal pencerelerden görüntü elde edilerek kaydedilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk pencerelerinden alınan görüntülerden, modifiye Simpson yöntemi ile biplan olarak sol ventrikül enddiastolik ve endsistolik hacimlerinin ölçülmesi ile hesaplanmıştır. Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu için sınır değer yine aynı kılavuzun önerisine dayanarak kadınlarda < %52, erkeklerde ise < %54 olarak kabul edilmiştir [42]. Diyastolik işlevlerin değerlendirilmesi için mitral anulus lateral ve mediyal doku doppler incelemesi, mitral akım dinamikleri (E/A), triküspit yetersizlik velositesi ve sol atriyum hacim indeksi kullanılmıştır [43].

3.2.7. Kardiyak olayların değerlendirilmesi:

Çalışmaya dahil edilen hastaların izlemleri süresince meydana gelen ölüm, kalp yetersizliği, reinfarktüs, planlanmamış tekrarlayan revaskülarizasyon gibi kardiyak klinik olaylar kayıt altına alınmıştır. Birincil sonlanım noktaları olarak kardiyak MR ile değerlendirilen infarkt alanı ve mikrovasküler obstrüksiyon belirlenmiştir. İkincil birleşik sonlanım noktası olarak ise ölüm, kalp yetersizliği ve “Bleeding Academic Research Consortium” (BARC)’a göre sınıf 3 kanamalar olarak belirlenmiştir [44]. Takip süresi ortalama 383 gün olup maksimum 624 gün, minimum ise 101 gün idi. Hastalar telefon viziti ve poliklinik değerlendirmesi ile takip edilmiştir. Ölüm verileri, sağlık bakanlığının ulusal ölüm bildirim sistemi kayıtları referans alınarak oluşturulmuştur.

3.2.8. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirme:

Çalışmaya dahil edilen hastalara STYMI sonrası 3 ve 5. gün arasında 1,5 Tesla tarayıcılı Sonata Magnetom, Siemens cihaz ile kardiyak MR çekimi yapılmıştır. Sine imajlar dinlenim esnasında kontrastsız olarak iki boşluk, üç boşluk, dört boşluk ve kısa eksen pencerelerde 1 santimetre kesit aralıkları ile elde edilmiştir (tekrar süresi/yankı süresi 36/1,3 milisaniye, çevirme açısı 38 derece, vokselle boyutu 1,7x1,7x8 milimetre). Geç gadolinyum tutulumu görüntüleri 0,2 milimol/kilogram gadopentetat dimeglumin (Magnevist®, Bayer Healthcare) uygulandıktan 10 dakika sonra elde edilmiştir. Geç gadolinyum tutulumu sekansları için parametreler TR/TE 732/1,0 milisaniye, kesit kalınlığı 8 milimetre olarak ayarlanmıştır. İnversiyon süresi normal miyokard dokusundan gelebilecek sinyalleri engellemek için 200-300 milisaniye olarak ayarlanmıştır. İnfarkt alanı boyutu sol ventrikül kütlelerine oranlanarak yüzde değer şeklinde verilmiş olup geç gadolinyum fazındaki görüntülerde kontrast artışı gösteren sol ventrikül kütlelerinin toplam sol ventrikül kütlelerine oranı ile hesaplanmıştır. Mikrovasküler obstrüksiyonun varlığı, geç gadolinyum fazında görsel olarak değerlendirilmiştir.

3.2.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Verilerin normalliğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise sıklık ve yüzde ile gösterilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerdeki farklılıkları değerlendirmek için ki-kare testi kullanılmıştır. Birincil analiz, parametrik değişkenler için tüm verileri karşılaştırmak için ANOVA'yı kullanırken, ilaç grubu ve kontrol grubu arasındaki parametrik olmayan değişkenler arasında karşılaştırma yapmak için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan değişkenler tabloda “Median (25-75. Persentil)” şeklinde belirtilmiştir. Bağımsız değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Mikrovasküler obstrüksiyon riskini arttıran etmenlerin araştırılması için binary lojistik regresyon analizi ile univariate analiz yapılmıştır. İstatistiksel p değeri 0,250 ve altında olanlar backward LR metodu kullanılarak multivariate regresyon analizine dahil edilmiştir. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizlerinin sonuçları %95 güven aralığı ile odds oranı (OR) olarak sunulmuştur.

Bağımlı değişkeni etkileyen bağımsız değişkenleri değerlendirmek için stepwise yöntem kullanılarak çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır. Çoklu lineer regresyondaki tüm bağımsız değişkenler multicollinearity için test edilmiştir. Varyans inflasyon faktörü (VIF) >3.0 ise değişken doğrusal olarak kabul edilmiştir. Tüm testler için güven aralığı (CI) %95 olarak hesaplanmıştır ve çift yönlü istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların demografik verileri incelendiğinde (Tablo 1) 75 hasta ortalama 383 gün izlenmiş olup çalışmaya dahil edilen hastaların 70'i (%93) erkek cinsiyettir. Kontrol grubu, intravenöz ilaç grubu ve distal ilaç tedavisi alan gruplar arasında demografik özellikler açısından diyabetes mellitus hariç istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Diyabetes mellitus sıklığı ilaç tedavisi almayan grupta %40 iken intravenöz ilaç alan grupta %30, distal ilaç tedavisi alan grupta ise %3,3'tür. Buna karşın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da distal ilaç grubunda koroner arter hastalığı öyküsünün (n:11[%36,7]) daha sık olduğu görülmektedir.

Tablo 1: Demografik Veriler

	Kontrol	İntravenöz	Distal İK	p
Yaş	60,80±5,03	53,77±9,26	55,60±12,1	0,088
Erkek Cinsiyet n(%)	13 (86,7)	27 (90)	30 (100)	0,153
HT n(%)	7 (46,7)	5 (16,7)	8 (26,7)	0,100
DM n(%)	6 (40)	9 (30)	1 (3,3)	0,006
HPL n(%)	2 (13,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	0,923
KAH öyküsü n(%)	4 (26,7)	4 (13,3)	11 (36,7)	0,114
KKY n(%)	1 (6,7)	0	0	0,132
AF n(%)	0	2 (6,7)	0	0,214
SVO öyküsü n(%)	1 (6,7)	1 (3,3)	0	0,407
KBY n(%)	0	1 (3,3)	0	0,468
Sigara (paket x yıl)	25 (0-50)	30 (18,7-40)	30 (11,5-42,5)	0,706
Sistolik KB (mmHg)	126,20±21,16	125,87±19,28	125,43±21,01	0,992
Diyastolik KB (mmHg)	84,33±15,58	77,97±11,69	79,53±14,59	0,341
Nabız (vuru/dk)	78,93±12,39	84,80±12,64	80,83±16,41	0,363

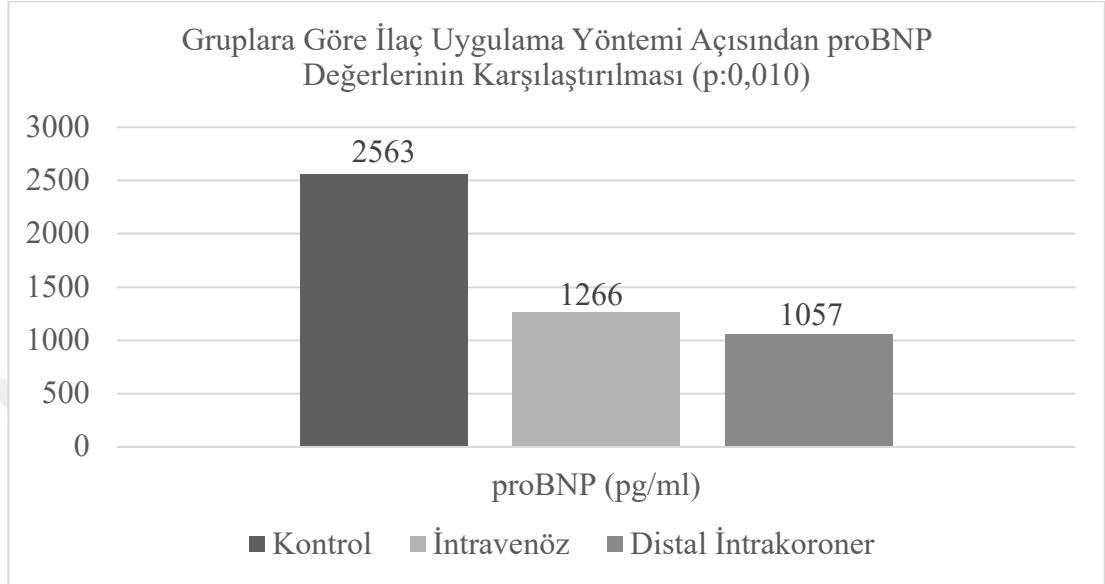
Kısaltmalar: AF: atriyal fibrilasyon, DM: diyabetes mellitus, HPL: hiperlipidemi, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetersizliği, KKY: konjestif kalp yetersizliği, SVO: serebrovasküler olay), İK:intrakoroner

Tablo 2: Laboratuvar Bulguları

	Kontrol	İntravenöz	Distal İK	p
ProBNP (pg/ml)	2563 (1298-3567)	1266 (738-1727)	1057 (482-1463)	0,010
İlk Troponin (ng/ml)	1,02 (0,41-1,57)	1,02 (0,32-4,95)	1,1 (0,64-2,47)	0,835
Pik Troponin	6,18 (1,79-10)	7,62 (3,57-10)	5,31 (3,1-10)	0,359
Pik Süresi (dk)	420 (240-1080)	360 (285-810)	450 (345-720)	0,989
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	10,97 $\pm$ 3,13	12,4 $\pm$ 2,91	12,51 $\pm$ 3,79	0,305
HGB (g/dl)	13,58 $\pm$ 2,07	14,11 $\pm$ 1,7	13,86 $\pm$ 1,51	0,607
Minimum HGB	13,07 $\pm$ 2,41	13,33 $\pm$ 1,75	13,34 $\pm$ 1,63	0,882
HGB düşüş	0 (0-0,6)	0,2 (1,5)	0,1 (0-0,8)	0,534
HCT (%)	40,8 $\pm$ 5,21	41,48 $\pm$ 5,49	41,38 $\pm$ 4,68	0,909
PLT ($\times 10^3/\text{dl}$)	249,37 $\pm$ 114,81	269,07 $\pm$ 83,69	249,18 $\pm$ 49,52	0,577
Minimum PLT	220,12 $\pm$ 118,57	235,26 $\pm$ 70,47	217,18 $\pm$ 37,81	0,607
PLT düşüş (%)	4,76 (0-11,8)	9,7 (3,8-20,4)	9,5 (4,1-19,9)	0,309
Üre (mg/dl)	31,27 $\pm$ 8,35	34,1 $\pm$ 14,86	31,43 $\pm$ 10,9	0,643
Kreatinin (mg/dl)	0,91 $\pm$ 0,24	0,88 $\pm$ 0,18	0,91 $\pm$ 0,24	0,824
Sodyum (mmol/l)	135,2 $\pm$ 3,69	135,33 $\pm$ 3,09	135,57 $\pm$ 3,42	0,933
Potasyum (mmol/l)	4,25 $\pm$ 0,48	4,21 $\pm$ 0,34	4,05 $\pm$ 0,84	0,455
Albümin (g/dl)	3,94 $\pm$ 0,27	4,08 $\pm$ 0,38	4,05 $\pm$ 0,29	0,391
Glukoz (mg/dl)	177,04 $\pm$ 109,74	155,64 $\pm$ 74,09	149,97 $\pm$ 73,74	0,575
CRP (mg/l)	6,8 (2,73-16,1)	3,74 (2,35-12,7)	4,1 (2,2-7,12)	0,333
TSH (mIU/l)	1,1 (0,7-1,93)	1,49 (0,85-2,34)	1,37 (0,72-2,19)	0,359
HbA1c (%)	7,37 $\pm$ 2,17	7,16 $\pm$ 2,27	6,69 $\pm$ 1,7	0,514
Kolesterol (mg/dl)	161,33 $\pm$ 44,33	179,97 $\pm$ 49,58	186,77 $\pm$ 49,69	0,259
HDL (mg/dl)	41,7 $\pm$ 7,86	38,23 $\pm$ 7,01	37,07 $\pm$ 8,22	0,162
LDL (mg/dl)	107,73 $\pm$ 39,4	118,6 $\pm$ 47,55	129,53 $\pm$ 42,29	0,281
Trigliserid (mg/dl)	153,53 $\pm$ 73,3	157,87 $\pm$ 92,24	165,37 $\pm$ 93,01	0,903

Kısaltmalar: WBC:lökosit, HGB:hemoglobin, HCT:hematokrit, PLT:trombosit, HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: tiroid stimulan hormon, CRP: C-reaktif protein, İK:intrakoroner

Tablo 2’de görüldüğü üzere, kontrol ve ilaç grupları arasında laboratuvar değerleri incelendiğinde proBNP haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Gruplar arası istatistiksel fark, ilaç uygulanmayan grupta proBNP değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Gruplara Göre İlaç Uygulama Yöntemi Açısından proBNP Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastalar arasında elektrokardiyografik ve ekokardiyografik veriler açısından Tablo 3’te görüleceği üzere anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastaların tanı, işlem sonrası ve işlem sonrası 90. dakika EKG’lerinde ST segment yükseklikleri ve yüzde azalışları MVO’nun EKG kriterlerini değerlendirmek amacıyla incelenmiştir.

Tablo 3: Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi Verileri

	Kontrol	İntravenöz	Distal İK	p
LVEF	37,7± 8,6	38,9±8,6	42,7±8,6	0,111
PASB	28,6±6,2	28,4±5,3	27,6±5,3	0,800
Tanı sırasında ST yüksekliği	4 (3-8)	4 (2-6)	4 (2,75 -5,25)	0,727
İşlem sonrası ST yüksekliği	2 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-3)	0,554
İşlem sonrası ST % azalış	40 (33-50)	40 (16,75-50)	50 (31-67)	0,348
90. dakika ST yüksekliği	1,5 (1-3)	2 (1-2,62)	1 (0-2)	0,448
90. dakika ST % azalış	60 (50-75)	56,5 (50-75)	63,5 (50-100)	0,676

Kısaltmalar: LVEF:sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PASB:pulmoner arter sistolik basıncı, İK:intrakoroner

Tablo 4’te ise hastaların anjiyografik verileri özetlenmiştir. 75 hastanın 41’ine (%54,6) anterior STYMI nedeniyle PPKG uygulanmış olup anterior STYMI hastaları arasında 20 (%48,7) hastaya intravenöz, 13 (%31,7) hastaya distal tirofiban infüzyonu uygulanmış, 8 (%19,5) hastaya ise tirofiban verilmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. İnfarkt ilişkili arter toplam 42 hastada sol ön inen koroner arter, 8 hastada sirkümfleks arter, 25 hastada ise sağ koroner arterdir. Distal infüzyon kolunda bulunan ve infarkt ilişkili arterin sirkümfleks arter olduğu 5 hasta incelendiğinde bu hastaların sol dominant koroner sisteme sahip olduğu ve anjiyografik görüntüler incelendiğinde sirkümfleks arterlerinin iyi gelişmiş olduğu ve EKG’de inferior miyokart infarktüsüne yol açtığı görülmüştür. Ayrıca 8 hastada STYMI nedeninin stent trombozu olduğu gösterilmiştir. Bu 8 hastanın 6’sına distal tirofiban infüzyonu, 2’sine ise intravenöz tirofiban infüzyonu uygulanmıştır.

İnfarkt ilişkili arter dışı KAH bulunan olgular incelendiğinde gruplar arasında koroner arter hastalığının yaygınlığı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Ek damar koroner arter hastalığı 22 hastada mevcut olup bu hastaların 5 tanesi kontrol grubunda, 9 tanesi intravenöz tedavi grubunda, 8 tanesi ise distal tedavi grubundadır. Hastalığın hangi damar segmentinde olduğu not edilmiştir. Sol ana koroner arter proksimal ve orta kesim lezyonu olan hasta bulunmaz iken intravenöz ve distal tirofiban infüzyonu alan gruplarda birer hastada distal sol ana koroner arter hastalığı bulunmakta idi. Bu hastalar balon anjiyoplasti sonrası kalp takımı eşliğinde değerlendirilerek cerrahi revaskülarizasyona uygun görülmüştür.

Ağrı başlangıcı ile distal akım zamanı arasındaki süre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İntravenöz tirofiban kolunda ortalama ağrı-distal akım zamanı 232,5 dakika iken distal tirofiban infüzyonu kolunda bu süre 240 dakikadır. Hastaların geliş anında Killip sınıfına bakıldığında gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Killip sınıfı ortalamasının ilaç almayan grupta 1,27 iken intravenöz tedavi grubunda 1,20 ve distal tedavi grubunda 1,13 olduğu saptanmıştır.

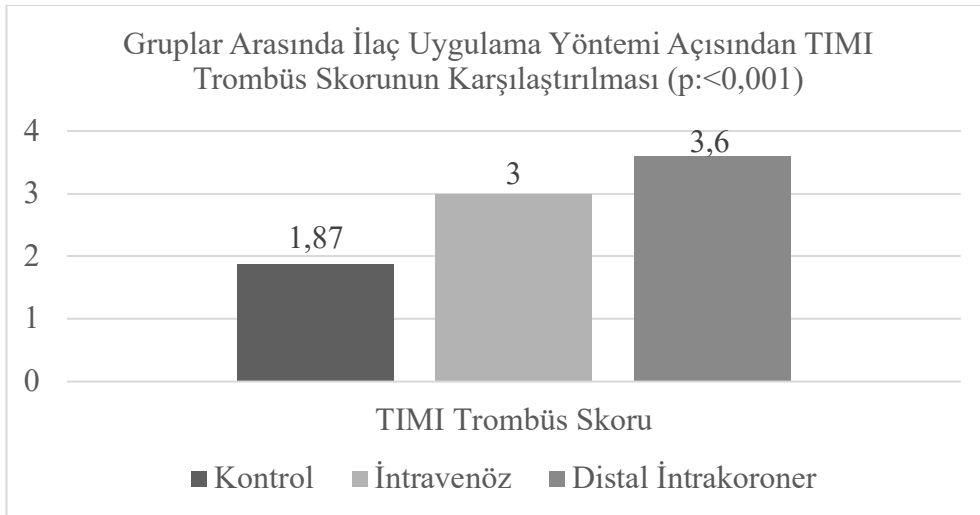
Tablo 4: Koroner Anjiyografi ve Primer Perkütan Koroner Girişim Verileri

	Kontrol	İntravenöz	Distal İK	p
Lokalizasyon n(%)				
Anterior	8 (53,3)	20 (66,7)	13 (43,3)	0,072
Lateral	2 (13,3)	2(6,7)	0	
İnferior	5 (33,3)	8 (26,7)	17 (56,7)	
IRA n (%)				
LAD	8 (53,3)	21 (70)	13 (43,3)	0,253
CX	2 (13,3)	1 (3,3)	5 (16,7)	
RCA	5 (33,3)	8 (26,7)	12 (40)	
Stent trombozu				
Erken n(%)	0	1 (3,3)	1 (3,3)	0,392
Geç n(%)	0	1 (3,3)	3 (10)	
Çok geç n(%)	0	0	2 (6,7)	
Eşlik eden damar				
LMCA distal n(%)	0	1 (3,3)	1 (3,3)	0,773
LAD proksimal n(%)	7 (46,7)	19 (63,3)	13 (43,3)	0,270
LAD mid n(%)	8 (53,3)	14 (46,7)	12 (40)	0,686
LAD distal n(%)	2 (13,3)	3 (10)	2 (6,7)	0,759
CX proksimal n(%)	4 (26,7)	7 (23,3)	5 (16,7)	0,699
CX distal n(%)	0	1 (3,3)	5 (16,7)	0,072
RCA proksimal n(%)	4 (26,7)	9 (30)	17 (56,7)	0,054
RCA mid n(%)	5 (33,3)	8 (26,7)	12 (40)	0,549
RCA distal n(%)	1 (6,7)	4 (13,3)	3 (10)	0,783
Ağrı-distal akım zamanı	310 (150-610)	232,5 (175-435)	240 (176,5-605)	0,667
Ek damar hastalığı n(%)	5 (33,3)	9 (30)	8 (26,7)	0,894
Bifurkasyon n(%)	0	3 (10)	5 (16,7)	0,230
Stent çapı	3,39±0,29	3,62±0,47	3,50±0,42	0,244
Stent boyu	21,50±7,57	21,63±7,93	20,35±8,53	0,841
TIMI trombüs skoru	1,87±0,35	3±0,95	3,60±0,62	<0,001
Killip	1,27±0,59	1,20±0,48	1,13±0,43	0,678
Kaç damar hasta	1,33±0,48	1,43±0,73	1,43±0,68	0,874
İlaç sonrası TIMI	3,00	2,67±0,61	2,60±0,77	0,122
İlaç sonrası MBG	0 (0-3)	0 (0-3)	1,5 (0-3)	0,157
Trombüs aspirasyonu n (%)	0	7 (23,3)	19 (63,3)	<0,001
Distal embolizasyon n (%)	0	7 (23,3)	12 (40)	0,014

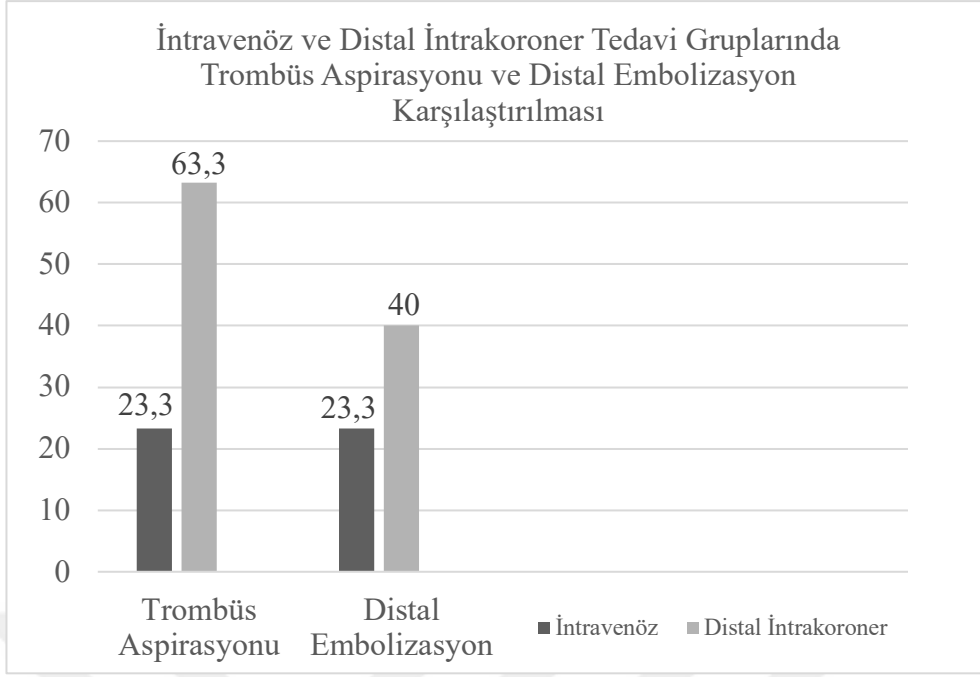
Kısaltmalar: IRA:infarkt ilişkili arter, LMCA:sol ana koroner arter, LAD:sol ön inen koroner arter, CX:sirkümfleks arter, RCA:sağ koroner arter, MBG:miyokardiyal blush derecesi, İK:intrakoroner

Anjiyografik özellikler açısından gruplar arasında sadece TIMI trombüs skoru, trombüs aspirasyonu uygulanıp uygulanmaması ve distal embolizasyon meydana gelip gelmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. TIMI trombüs skoru ortalaması kontrol grubunda 1,87 iken intravenöz tirofiban grubunda 3,0 ve distal tirofiban grubunda 3,6 olarak gözlenmiştir ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılık distal tedavi grubunda TIMI trombüs skorunun daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 2). Aynı zamanda distal tedavi grubunda trombüs aspirasyonu da diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla uygulanmıştır. Distal tedavi grubunda 19 (%63) hastaya trombüs aspirasyonu yapılmış iken intravenöz tedavi grubunda 7 (%23,3) hastada trombüs aspirasyonu uygulanmasına gerek görülmüştür ($p<0,001$). Gruplar arasındaki istatistiksel fark distal tedavi grubunda trombüs aspirasyonunun daha sık uygulanmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 3). Bunun nedeni olarak distal intrakoronar tedavi grubundaki hastaların TIMI trombüs skorunun diğer iki gruba göre daha yüksek olması gösterilebilir.

Koroner anjiyografide saptanan distal embolizasyon toplam 19 hastada (%25,3) görülmüş olup 12 (%63) hastaya distal tirofiban infüzyonu, 7 hastaya (%37) ise intravenöz tirofiban infüzyonu uygulanmıştır. Bu açıdan da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p:0,014$). Bu istatistiksel fark distal tirofiban infüzyonu grubundan kaynaklanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 2: Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından TIMI Trombüs Skorunun Karşılaştırılması



Şekil 3: İntravenöz ve Distal İntrakoroner Tedavi Gruplarında Trombüs Aspirasyonu ve Distal Embolizasyon Karşılaştırılması

Hastaların STYMİ öncesi kullanmakta olduğu ilaçlar ve PPKG sonrası koroner yoğun bakım ünitesi takibinde kullanılan ilaçlar incelendiğinde (Tablo 5) gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Koroner yoğun bakım ünitesi takibinde bütün hastaların asetilsalisilik asit, statin ve ACE inhibitörü/ARB kullanması nedeniyle bu veriler tabloya dahil edilmemiştir. İntravenöz ilaç tedavisi kolunda bir hastaya bradikardik seyretmesi nedeniyle, distal ilaç tedavisi kolunda bir hastaya ise hipotansif seyretmesi ve inotrop ajan kullanım ihtiyacı olması nedeniyle beta bloker tedavi verilmemiştir.

P2Y12 inhibitörü ile ön yükleme, distal ilaç tedavisi grubundaki hastaların 16'sında (%53,3), intravenöz ilaç tedavisi grubundaki hastaların 20'sinde (%66,7), kontrol grubunda ise 11 (%73) hastada yapılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Ön yükleme yapılmış olan 47 hastanın 8'inde klopidoğrel ile ön yükleme yapılmışken 39 hastaya tikagrelor ile ön yükleme yapılmıştır. Prasugrel ile ön yükleme yapılan hasta bulunmamaktadır. İşlem sonrası intravenöz ilaç tedavisi ve distal ilaç tedavisi gruplarında birer hastaya cerrahi revaskülarizasyona kararı verilmiş olması nedeniyle P2Y12 inhibitörü ajana devam edilmemiştir.

Tablo 5: Kullanmakta Olunan İlaçlar ve Tedavi

	Kontrol	İntravenöz	Distal İK	p
ASA geliş n(%)	5 (33,3)	3 (10)	10 (33,3)	0,068
P2Y12 inhibitörü geliş n(%)				
Klopidogrel n(%)	0 (0)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,605
Tikagrelor n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
Prasugrel n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Antikoagülan geliş				
Rivaroksaban n(%)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0,214
Statin geliş n(%)	5 (33,3)	4 (13,3)	8 (26,7)	0,254
ACE inh. / ARB geliş n(%)	4 (26,7)	1 (3,3)	5 (16,7)	0,075
Beta Bloker geliş n(%)	3 (20)	4 (13,3)	8 (26,7)	0,435
KKB geliş n(%)	3 (20)	1 (3,3)	3 (10)	0,191
P2Y12 inhibitörü Ön Yüklemesi				
Klopidogrel n(%)	3 (20)	3 (10)	2 (6,7)	0,514
Tikagrelor n(%)	8 (53,3)	17 (56,7)	14 (46,7)	
Prasugrel n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
İşlem Sonrası P2Y12 KYBÜ				
Klopidogrel n(%)	1 (6,7)	4 (13,3)	0 (0)	0,200
Tikagrelor n(%)	14 (93,3)	25 (86,7)	28 (90)	
Prasugrel n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	
Antikoagülan (İşlem sonrası ve KYBÜ takibi)				
Enoksaparin n(%)	14 (93,3)	22 (73,3)	24 (80)	0,051
Dabigatran n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	
Rivaroksaban n(%)	0 (0)	4 (13,3)	0 (0)	
Apiksaban n(%)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	
Heparin n(%)	0 (0)	4 (13,3)	4 (13,3)	
MRA (KYBÜ) n(%)	8 (53,3)	12 (40)	9 (30)	0,311
Beta Bloker (KYBÜ) n(%)	15 (100)	29 (96,7)	29 (96,7)	0,773
KKB (KYBÜ) n(%)	1 (6,7)	3 (10)	0 (0)	0,219
Inotrop (KYBÜ) n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	0,468

Kısaltmalar: ASA:asetilsalisilik asit, KYBÜ:koroner yoğun bakım ünitesi, ACE inh:anjyotensin converting enzim inhibitörü, ARB:anjyotensin reseptör blokleri, MRA:mineralokortikoid reseptör antagonisti, KKB:kalsiyum kanal blokleri, İK:intrakoronar

İşlem sırasında antikoagülan kullanımları incelendiğinde kontrol grubundaki bütün hastalar, intravenöz ilaç kolundaki ve distal ilaç kolundaki 26’şar hastada enoksaparin kullanılmış olup iki ilaç kolunda da 4’er hastada işlem sırasında antikoagülan olarak heparin kullanılmıştır. Çeşitli endikasyonlar nedeniyle (atriyal fibrilasyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli öyküsü) distal ilaç tedavisi kolunda 2 (%6,7) hasta dabigatran ile, intravenöz ilaç kolundaki 4 (%13,3) hasta rivaroksaban ile, kontrol grubunda 1 (%6,7) hasta apiksaban ile antikoagüle edilmiştir.

Koroner yoğun bakım ünitesi takibinde yapılan ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olarak saptanan hastalara mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) başlanmıştır. Bu amaçla kontrol grubunda 8 (%53,3), intravenöz ilaç grubunda 12 (%40) ve distal ilaç grubunda 9 (%30) hastaya MRA başlanmıştır.

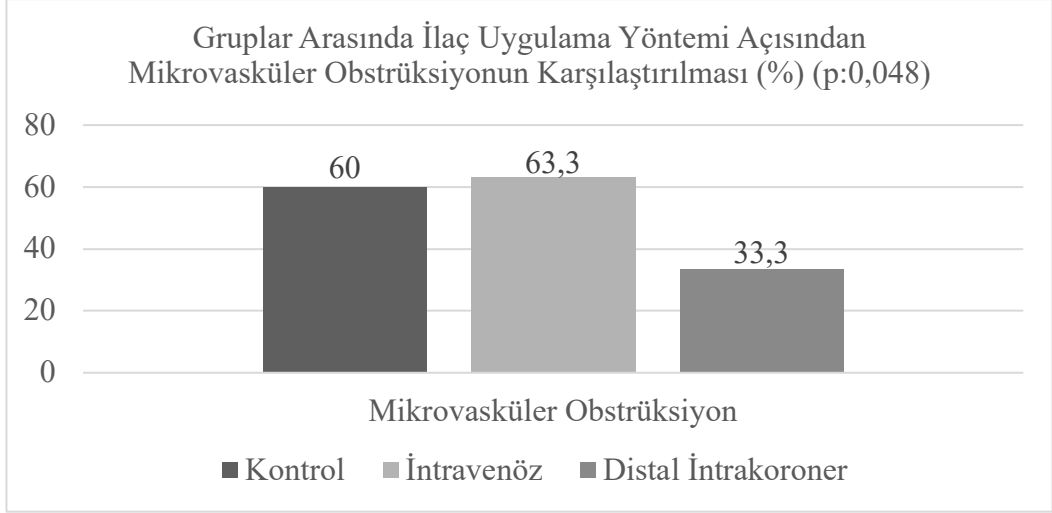
Tablo 6: Sonlanım Noktalarının Analizleri

	Kontrol	İntravenöz	Distal İK	P
KMR MVO n (%)	9 (60)	19 (63,3)	10 (33,3)	0,048
KMR % İnfarkt alanı	16 (6,1-24,5)	13,7 (9,7-17,4)	8 (5,8-12,6)	0,030
Ölüm n(%)	1 (6,7)	0 (0)	3 (10)	0,219
Kalp yetersizliği n (%)	4 (26,7)	13 (43,3)	4 (13,3)	0,035
BARC 3 kanama n (%)	1 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	0,841
Birleşik sonlanım n (%)	4 (26,7)	13 (43,3)	6 (20)	0,137

Kısaltmalar: KMR:kardiyak manyetik rezonans, MVO:mikrovasküler obstrüksiyon, BARC:”bleeding academic research consortium”, İK:intrakoroner

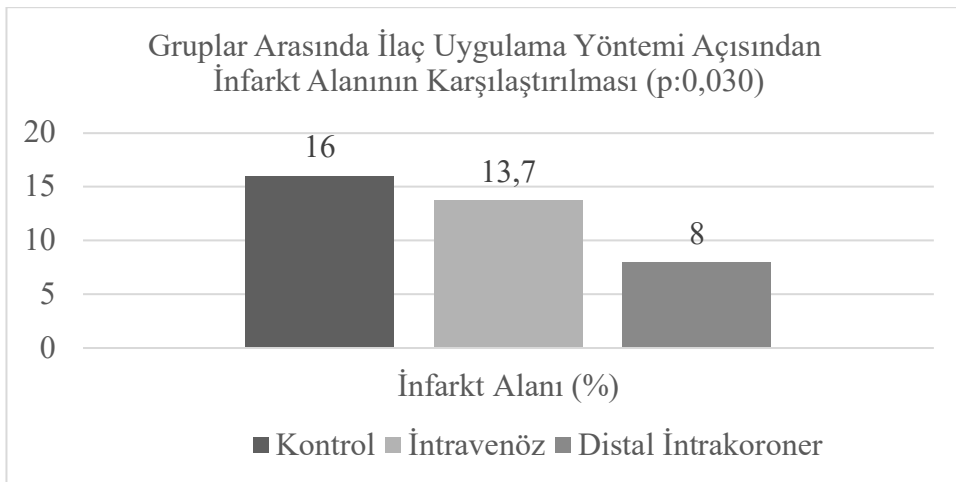
Çalışma dizaynında birincil sonlanım noktaları kardiyak MR görüntülemede mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanında azalma olarak; ikincil sonlanım noktası ise ölüm, kalp yetersizliği ve BARC sınıf 3 kanamadan oluşan birleşik bir sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Tablo 6’da birincil ve ikincil sonlanım noktalarının analizleri görülmektedir.

Mikrovasküler obstrüksiyon kontrol grubunda 9 (%60) hastada meydana gelmişken intravenöz tedavi grubunda 19 (%63,3), distal tedavi grubunda ise 10 hastada (%33,3) saptanmış olup aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p:0,048). İstatistiksel anlamlılık, distal tedavi grubu ile diğer gruplar arasındaki farktan meydana gelmektedir (Şekil 4). Bu fark, distal tedavi grubunda TIMI trombüs derecesi ve distal embolizasyonun daha fazla olmasına rağmen ortaya çıkmıştır.



Şekil 4: Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından Mikrovasküler Obstrüksiyonun Karşılaştırılması

İnfarkt alanı incelendiğinde kontrol grubunda ortalama %16, intravenöz ilaç grubunda %13,7 ve distal ilaç grubunda %8 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p:0,03) görülmektedir. İstatistiksel anlamlılık, mikrovasküler obstrüksiyonda olduğu gibi infarkt alanında da distal tedavi grubu ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (Şekil 5). Bu fark yine distal tedavi grubunda TIMI trombus derecesi ve distal embolizasyonun daha sık görülmesine rağmen ortaya çıkmıştır. İnfarkt alanını etkileyen etmenler lineer regresyon analizi ile incelendiğinde ise Gp IIb/IIIa inhibitörü kullanımının infarkt alanını 2,75 kat azalttığı gösterilmiştir (p:0,041; CI:[-5,3]-[-0,11]).

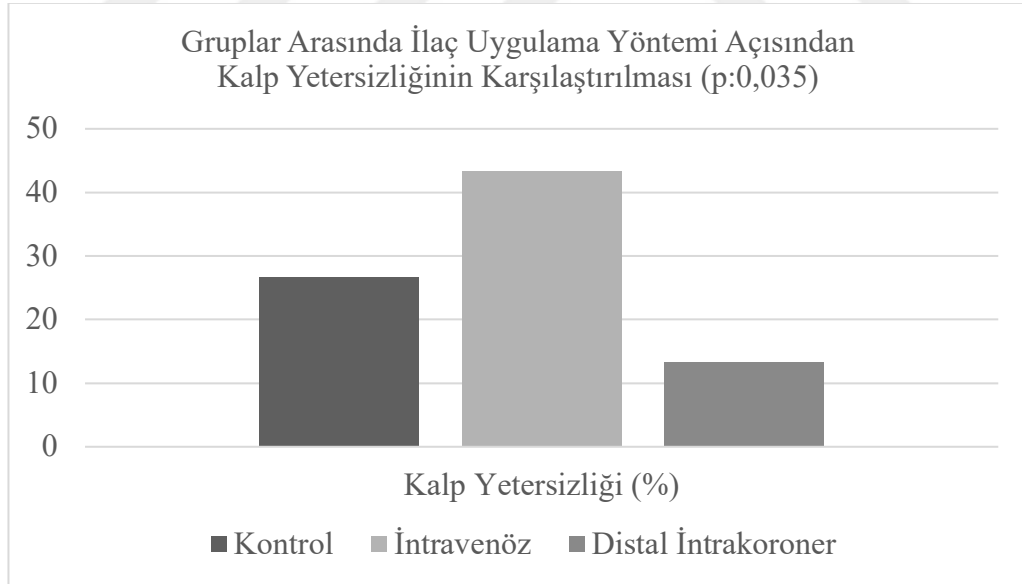


Şekil 5: Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından İnfarkt Alanının Karşılaştırılması

Ölüm ele alındığında, intravenöz ilaç kolundaki ölümün meydana gelmediği, kontrol grupta bir hasta, distal ilaç kolunda ise 3 hastada meydana geldiği görülmektedir. Aradaki fark incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,219).

Olay sıklığı az olan bir diğer sonlanım noktası olan BARC sınıf 3 kanama da her üç grupta da birer hastada meydana gelmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0,841).

Kalp yetersizliği gelişimi kontrol grubunda 4 (%26,7) hastada meydana gelmişken intravenöz tedavi grubunda 13 (%43,3) ve distal tedavi grubunda 4 hastada (%13,3) hastada gözlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup (p:0,035) bu istatistiksel anlamlılık distal tedavi kolunda kalp yetersizliği gelişiminin daha az olmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 6). Mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanında azalmada da değinildiği gibi, kalp yetersizliği gelişimi de incelendiğinde distal tedavi grubunda kalp yetersizliğinin daha az görülmesi, bu grupta distal embolizasyon ve TIMI trombus derecesinin daha fazla olmasına rağmen saptanmıştır.



Şekil 6: Gruplar Arasında İlaç Uygulama Yöntemi Açısından Kalp Yetersizliğinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Mikrovasküler Obstrüksiyonu Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon ile Univariate ve Multivariate Analizi

	Univariate		Multivariate	
	OR (CI)	p	OR (CI)	p
Gp IIb/IIIa inh. verilmesi	0,52 (0,27-0,97)	0,045	0,68 (0,31-1,53)	0,363
Yaş	1,04 (0,99-1,09)	0,094	1,06 (1,00-1,13)	0,036
Cinsiyet	0,63 (0,09-4,00)	0,624		
Anterior Dışı STYMİ	0,61 (0,37-0,99)	0,045	0,59 (0,33-1,05)	0,074
Ek damar	1,34 (0,49-3,64)	0,561		
Ağrı distal akım zamanı	1,00 (0,99-1,00)	0,832		
TIMI trombüs grade	0,76 (0,47-1,23)	0,280		
Killip	2,91 (0,86-9,79)	0,084	1,61 (0,32-7,84)	0,558
Hipertansiyon	1,26 (0,45-3,54)	0,651		
Diyabetes mellitus	1,33 (0,43-4,04)	0,615		
Sigara (paket/yıl)	0,99 (0,98-1,01)	0,842		
Beta bloker	1,02 (0,06-17,06)	0,985		
KAH yaygınlığı	1,17 (0,58-2,35)	0,649		
Tanı sırasında ST segment yüksekliği	1,01 (0,83-1,21)	0,959		
90. dakika ST segment yüksekliği	1,14 (0,90-1,45)	0,274		
WBC	0,99 (0,86-1,14)	0,946		
CRP	1,01 (0,98-1,03)	0,474		
Kreatinin	2,20 (0,25-18,71)	0,470		
HbA1c	1,11 (0,88-1,40)	0,376		
İlk Troponin	1,36 (1,07-1,72)	0,011	1,21 (0,9-1,64)	0,196
KMR infarkt alanı	1,16 (1,06-1,27)	0,001	1,16 (1,05-1,27)	0,001
LVEF	0,95 (0,91-1,01)	0,089	1,05 (0,96-1,16)	0,234
PASB	1,04 (0,96-1,14)	0,288		

Kısaltmalar: GpIIb/IIIa inh: glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü, KB: kan basıncı, KAH: koroner arter hastalığı, ASA: asetilsalisilik asit, HGB: hemoglobin, CRP: C reaktif protein, KMR: kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PASB: pulmoner arter sistolik basıncı

Kalp yetersizliği, ölüm ve BARC sınıf 3 kanamadan oluşan ikincil birleşik sonlanım noktaları kontrol grubunda 4 hastada (%26,7), intravenöz tedavi grubunda 13 (%43,3) hastada ve distal tedavi grubunda 6 (%20) hastada meydana gelmiştir. Her ne kadar distal tedavi grubunda sekonder sonlanım noktalarında bir miktar azalma olduğu gözlemlense de aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır (p:0,137).

Mikrovasküler obstrüksiyonu etkileyen faktörlerin saptanması için yapılan univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi Tablo 7’de gösterilmektedir. Univariate analizde MVO’nun Gp IIb/IIIa inhibitörü verilili, anterior dışı STYMI, ilk troponin değeriinin yüksekliği ve infarkt alanı ile ilişkili olduğu, multivariate analizde ise yaş ve infarkt alanı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tablo 8’de ikincil kompozit sonlanım noktalarını etkileyen faktörlerin lojistik univariate analizi sunulmuştur. Hastaların demografik özelliği, ilaç kullanımı, koroner arter hastalığının yaygınlığı, koroner anjiyografi bulguları ve trombüs aspirasyonu gibi değişkenlerin ikincil birleşik sonlanım noktaları üzerine anlamlı etki yapmadığı görölmektedir. Univariate analizde ikincil sonlanım noktalarına etki eden faktörlerin pik troponin düzeyi (OR:1,324 p:0,002), ilk troponin düzeyi (OR:1,379 p:0,002), kardiyak MR ile değeriendirilmiş infarkt alanı (OR:1,098 p:0,005), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (OR:0,840 p:<0,001) ve pulmoner arter sistolik basıncı olduğu (OR:1,118 p:0,022) görölmüştür.

İkincil sonlanım noktalarına etki ettiği saptanan değişkenler multivariate analizde incelendiğinde ise ikincil sonlanım noktalarına etki eden faktörlerin infarkt alanı (OR:1,077 p:0,025) ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olduğu gözlemlenmiştir (OR:0,840 p:<0,001).

Tablo 8: İkincil Kompozit Sonlanım Noktasını Etkileyen Faktörlerin Lojistik Univariate ve Multivariate Regresyon Analizleri

	Univariate		Multivariate	
	OR (CI %95)	p	OR (CI %95)	p
Gp IIb/IIIa inh. kullanımı	0,749 (0,39-1,44)	0,386		
Yaş	1,008 (0,96-1,06)	0,744		
Erkek Cinsiyet	0,267 (0,04-1,72)	0,164		
Geliş Sistolik KB	1,019 (0,99-1,05)	0,149		
Geliş Nabız	1,011 (0,98-1,05)	0,547		
Ek Damar KAH	1,259 (0,42-3,79)	0,682		
Ağrı-Distal Akım Zamanı	1,000 (0,999-1,001)	0,713		
TIMI Trombüs Skoru	1,049 (0,63-1,75)	0,856		
Killip	1,535 (0,59-4,01)	0,382		
Hipertansiyon	0,762 (0,26-2,26)	0,624		
Diyabet	0,478 (0,15-1,49)	0,206		
Eskiden ASA Kullanımı	0,446 (0,15-1,34)	0,151		
KAH Yaygınlığı	0,794 (0,36-1,74)	0,566		
Trombüs Aspirasyon	0,760 (0,27-2,18)	0,609		
Distal Embolizasyon	1,458 (0,49-4,37)	0,501		
Tanı EKG ST Yükseklik	1,081 (0,89-1,31)	0,416		
HGB	0,954 (0,72-1,27)	0,750		
CRP	1,009 (0,98-1,04)	0,480		
Kreatinin	4,670 (0,49-43,99)	0,178		
proBNP	1,000 (1,000-1,001)	0,110		
Pik Troponin	1,324 (1,108-1,583)	0,002		
İlk Troponin	1,379 (1,12-1,69)	0,002	1,184 (0,92-1,53)	0,195
KMRG İnfarkt Alanı	1,098 (1,03-1,17)	0,005	1,077 (1,01-1,15)	0,025
LVEF	0,840 (0,77-0,92)	<0,001	0,840 (0,76-0,93)	<0,001
PASB	1,118 (1,02-1,23)	0,022	0,971 (0,84-1,13)	0,692

Kısaltmalar: GpIIb/IIIa inh:glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü, KB:kan basıncı, KAH:koroner arter hastalığı, ASA:asetilsalisilik asit, HGB:hemoglobin, CRP:C reaktif protein, KMR:kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, LVEF:sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PASB:pulmoner arter sistolik basıncı

5. TARTIŞMA

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin uygulama yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmamıza toplam 75 hasta alınmış olup bütün hastalarda uygulanacak glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü ajan olarak tirofiban seçilmiştir. Distal intrakoronar glikoprotein IIb/IIIa infüzyonunun etkinliğini inceleyen çalışmaların az sayıda olması nedeniyle bu konuda randomize kontrollü çalışmalara dayanan bir öneri bulunmamaktadır. Yayınlanmış olan bir “State of the Art” derlemesinde noreflow tedavisinde kullanılan ajanların pek çok operatör tarafından bir mikroinfüzyon kateteri ile distal intrakoronar yol ile uygulandığı ve bunun perkütan koroner girişim başarısını arttırabileceği belirtilmektedir [45].

Gruplar arasında demografik özellikler bakımından diyabetes mellitus haricinde fark bulunmamakla birlikte diyabetes mellitus sıklığı kontrol grubunda 6 (%40), intravenöz tedavi alan grupta 9 (%30), distal intrakoronar infüzyon grubunda ise 1 (%3,3) olarak saptanmıştır (p:0,006). Çalışmaya alınan 75 hastadan 16’sında (%21,3) diyabetes mellitus tanısı mevcut olup diyabetik hastaların çalışmadaki oranları EPIC (hastaların %24’ü diyabetik) ve EPILOG çalışmaları (hastaların %23’ü diyabetik) ile benzer düzeydedir [28], [29]. Diyabetik olan 16 hasta incelendiğinde sadece 7 hastanın (%43,8) işlem öncesi diyabet tanısı bilinmekte olup, 9 hastada (%56,2) ise diyabetes mellitus tanısı koroner yoğun bakım ünitesi takibinde HbA1c değerine göre konmuştur. Gruplar arasında HbA1c değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde, trombüs yükü ve noreflow gelişimi ile diyabetes mellitus, başvuruda kan glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [46], [47]. Birdal ve arkadaşları tarafından yürütülmüş, yüksek trombüs yükünün işlem sonrası akıma olan etkisini inceleyen bir çalışmada kan glukoz düzeyi ile işlem sonrası noreflow gelişimi arasında univariate ve multivariate analizlerde anlamlı ilişki saptanmıştır [46]. Shah ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise diyabetik olan ve olmayan her iki grupta kendi aralarında HbA1c değerleri karşılaştırıldığında HbA1c yüksekliği, trombüs yükünü arttıran bir risk faktörü olarak saptanmıştır (p:<0,001) [47].

Hipertansiyonun yüksek trombüs yükü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olup Ge ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lojistik regresyon analizine göre hipertansiyonun yüksek trombüs yükünü 14,6 kat arttıran (p<0,001) bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca çalışmada yüksek trombüs

yükü bulunan bütün hastalarda ve trombüs yükü düşük olan hastaların %37,8'inde glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü ajan kullanılmıştır. Aynı çalışmada diyabetik hastaların sıklığı diğer çalışmalara göre daha düşük (%4,4) olup diyabetes mellitus tanısı, yüksek trombüs yükü gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Bunun nedeni olarak diyabetik hastaların çalışmaya alınma oranının düşük olması gösterilebilir [48].

Laboratuvar bulguları incelendiğinde, distal intrakoronar ilaç uygulanan grupta sonlanım noktalarının (infarkt alanı, mikrovasküler obstrüksiyon, kalp yetersizliği) daha az sıklıkla görülmesini destekler bir biçimde NT-proBNP düzeylerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Literatür incelendiğinde, NT-proBNP düzeyi ile kardiyak sonlanım noktaları arasındaki ilişki konusunda birtakım çelişkilerin söz konusu olduğu görülmektedir. Vogiatzis ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada akut koroner sendrom sonrasında ve 6. ayda proBNP değerlerinin yüksek saptanmasının kardiyak sonlanım noktalarını arttırdığı saptanmıştır [49]. Heidelberg'de yürütülmüş olan ve STYMI nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda proBNP düzeyleri ile kardiyak MR ile değerlendirilen infarkt alanı büyüklüğü arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise yüksek proBNP değeri daha geniş infarkt alanını ön gördürürken kardiyak klinik olayları ön gördürmediği saptanmıştır [50] ve bizim çalışmamızın sonuçları da bu sonuçları destekler niteliktedir. Ndrepepa ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise NT-proBNP düzeyinin yüksek saptanması sintigrafi yöntemi ile incelenmiş infarkt alanı genişliğini arttırdığı gözlemlenmiştir [51].

Çalışmamızda 75 hastanın 8'inde (%10,6) STYMI'ye yol açan mekanizmanın stent trombozu olduğu gözlemlenmiştir. Stent trombozu nedeniyle STYMI gelişen hastalarda trombüs yükü nedeniyle glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanımı bir kaçış tedavisi olarak önerildiği yayınlar mevcuttur [52]. Özellikle stent strutlarının yeni jenerasyon stentlerde daha ince olması nedeniyle stent trombozu sıklığı her ne kadar azalsa da, erken stent trombozu (<30 gün) sıklığı kronik koroner sendrom nedeniyle stent implantasyonu uygulananlarda hala %0,3-0,5 arasındadır. Akut koroner sendrom olgularında ise trombotik mikroçevre nedeniyle stent trombozu sıklığı artmaktadır. Akut koroner sendrom nedeniyle stent implante edilmiş olguları inceleyecek olursak stent trombozu sıklığı STYzMI nedeniyle stent implantasyonu uygulanan hastalarda %1,4'e ve STYMI nedeniyle stent implantasyonu uygulanan hastalarda %3,4'e kadar ulaşabilmektedir [53]–[56].

Çalışmamızda TIMI trombüs skorunun distal intrakoronar infüzyon yapılan grupta (ortalama 3,6) intravenöz ilaç grubuna (ortalama 3) ve kontrol grubuna göre (ortalama 1,9) daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca ilaç uygulaması öncesi distal embolizasyonun da distal intrakoronar ilaç grubunda (%40) intravenöz ilaç grubuna göre daha sık olduğu (%23,3) saptanmıştır ($p<0,014$). Trombüs yükünün daha yüksek olması noreflow gelişimi, mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanında artış için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [57]–[61]. Napodano ve arkadaşları tarafından yapılan ve 327 STYMI hastasının dahil edildiği bir çalışmada TIMI trombüs skorunun ≥ 3 olması hem univariate (OR:1,95 $p:0,008$) hem de multivariate (OR:1,75 $p:0,04$) analizde kardiyak MR ile değerlendirilen infarkt alanı ve mikrovasküler obstrüksiyon gelişimini arttırdığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada abciximab kullanılan hastalar incelendiğinde abciximabın infarkt alanı ve mikrovasküler obstrüksiyon gelişimini azaltmadığı gösterilse de abciximab kullanılan hasta sayısının az olmasının bu sonuca neden olmuş olabileceğine dikkat çekilmektedir [59]. Bizim çalışmamızda distal tirofiban infüzyon uygulanan grupta TIMI trombüs skorunun daha yüksek ve distal embolizasyonun daha sık gözlenmesine rağmen infarkt alanı ve mikrovasküler obstrüksiyonda daha belirgin azalma saptanmış olup her iki sonlanım noktasında da distal tirofiban infüzyonu lehine olan bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p:0,048$ ve $p:0,030$).

Çalışmamızın birincil sonlanım noktalarını teorik olarak etkileyebilecek diğer bir faktör de ilaç kullanımıdır. METOCARD-CNIC çalışmasında beta blokerlerin özellikle STYMI sonrası erken dönemde kullanımların kardiyak MR ile değerlendirilmiş infarkt alanı ve mikrovasküler obstrüksiyonu azalttığı gösterilmiştir [62]. Madrid’de yürütülmüş olan bir diğer çalışma da yine bu verileri destekler niteliktedir [63]. Ancak EARLY-BAMI çalışmasında erken metoprolol kullanımının kardiyak MR ile değerlendirilen infarkt alanı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir [64]. Literatürde bu konuda çeşitli karşıt görüşler ve çalışma sonuçları olsa da Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti STYMI sonrasında erken dönemde beta bloker kullanımını önermektedir [1]. Çalışmamızda intravenöz ilaç grubunda bir hastaya bradikardik seyretmesi nedeniyle, distal ilaç grubunda bir hastaya ise inotrop ihtiyacı olması nedeniyle beta bloker tedavi başlanamamış olup diğer bütün hastalarda tolere edilebilen maksimum beta bloker dozuna çıkılmıştır. Beta bloker kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu sonuç, distal intrakoronar

infüzyon grubunda saptanan olumlu etkinin beta bloker ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

P2Y12 inhibitörleri ile STYMI hastalarında ön yüklemenin nerede yapılacağı tartışmalı bir konu olmakla birlikte teorik olarak daha erken ön yükleme yapılmasının iskemik sonlanım noktaları üzerine olumlu etki sağlayacağı düşünülmüştür. Bu hipotezi araştırmak için yapılan ATLANTIC çalışmasında tikagrelor yükleme dozunun transfer sırasında veya PPKG yapılan merkezde uygulanması karşılaştırılmış olup her iki grup arasında ortalama 31 dakika gecikme söz konusu idi. Çalışma, birincil sonlanım noktaları olan işlem öncesi TIMI distal akım ve ST segment rezolüsyonu üzerine ön yüklemenin transfer öncesi yapılmasının faydası olmadığını göstermektedir [65]. Ancak P2Y12 inhibitörleri ile ön yükleme, Avrupa’da günlük pratikte yaygın bir şekilde PPKG merkezine transfer esnasında yapılmaktadır [1]. Çalışmamızda ön yükleme yapılan hastalar değerlendirildiğinde kontrol grubunda hastaların %73,3’üne (Tikagrelor %53,3; Klopidoğrel %20), intravenöz ilaç grubunda hastaların %66,7’sine (Tikagrelor %66,7; Klopidoğrel %10), distal intrakoronar ilaç infüzyon grubunda ise hastaların %54,4’üne (Klopidoğrel %6,7; Tikagrelor %46,7) ön yükleme yapılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da sayısal olarak distal intrakoronar ilaç infüzyonu grubunda ön yüklemenin daha az yapıldığı ve buna rağmen mikrovasküler obstrüksiyon, infarkt alanı ve kalp yetersizliğinin bu grupta daha az olduğu gösterilmiştir.

Sonlanım noktaları incelendiğinde, mikrovasküler obstrüksiyon, infarkt alanı büyüklüğü ve kalp yetersizliğinin distal intrakoronar tirofiban infüzyonu yapılan grupta daha az görüldüğü izlenmiştir ($p:0,048;0,030;0,035$). Her ne kadar distal ilaç infüzyonu üzerine çok geniş çaplı çalışmalar olmazsa da bazı uzman görüşleri ve “State of the Art” derlemeleri özellikle noreflow gibi klinik durumlarda ilaçların intravenöz veya kılavuz kateterden verilmesinden distal intrakoronar infüzyonunun faydalı olabileceğini savunmaktadır [45]. İran, Britanya ve Almanya’dan araştırmacıların bir araya gelerek yayınlamış olduğu bir metaanalizde glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin intravenöz ve kılavuz kateter yolu ile verilmesini karşılaştıran 18 çalışma incelenmiş olup ilacın kılavuz kateterden uygulanmasının kalp yetersizliğini azalttığı ve distal TIMI III akım sağlanma oranını arttırdığı, ancak stent trombozu ve mortalite üzerine faydası olmadığı gösterilmiştir [66]. Amerika Birleşik Devletleri’nde 8 merkezden araştırmacıların yayınladığı bir diğer metaanalizde de ilacın intrakoronar ve intravenöz kullanımını karşılaştıran 14 çalışma incelenmiş ve

intrakoroner kullanımın intravenöz kullanıma göre distal TIMI III akım, evre II-III MBG, ST segment rezolüsyonu ve ejeksiyon fraksiyonunda iyileşmeyi sağlamada daha etkili olduğu sonucuna varılmış olup tüm nedenlere bağlı ölüm, reinfarktüs ve kanama açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır [67]. Çalışmamızın sonuçları bu iki metaanalizin sonuçları gibi mikrovasküler obstrüksiyon, infarkt alanı ve kalp yetersizliği gelişimi üzerinde distal intrakoroner tirofiban infüzyonunun olumlu etkilerini göstermesi açısından da uyumludur.

Mikrovasküler obstrüksiyonu etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanımının univariate analizde MVO'yu azalttığı saptanmışken multivariate analizde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde MVO'yu azaltmadığı gözlemlenmiştir. Ma ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 207 hastanın dahil edildiği çalışmada da MVO ile Gp IIb/IIIa inhibitörü verilmiş yolu arasında ilişki doğrulanmış olup çalışmamızda elde edilen sonuç bu bakımdan da literatürle uyumludur [68].

İkincil sonlanım noktası olarak çalışmamız öncesinde ölüm, kalp yetersizliği ve BARC 3 kanamadan oluşan birleşik bir sonlanım noktası belirlenmiştir. Kalp yetersizliği yukarıda belirtildiği gibi distal infüzyon grubunda daha az saptansa da ikincil birleşik sonlanım noktası üzerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak Tablo 8'de de gösterildiği gibi, ikincil kompozit sonlanım noktalarını etkileyen faktörler regresyon analizleri ile incelendiğinde ilk troponin düzeyi ve pik troponin düzeyi, infarkt alanı, ejeksiyon fraksiyonu ve pulmoner arter sistolik basıncının ikincil sonlanım noktalarını ön gördürdüğü saptanmıştır. Multivariate analizde ise bu parametrelerden sadece infarkt alanı genişliği ($p:0,025$) ve ejeksiyon fraksiyonunda düşmenin ($p<0,001$) anlamlı sonuçlandığı görülmüştür. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olup infarkt alanı genişliği pek çok çalışmada belirtildiği gibi kalp yetersizliği gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [16], [50], [51], [63], [69]. Ölüm ise çalışmamızda toplam 4 hastada meydana gelmiş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak ölüm sayısının azlığı gösterilebilir.

Bu çalışma birtakım kısıtlılıklara sahiptir. Hasta sayısının ve buna bağlı olarak bazı klinik olay sayılarının az olması (Ölüm $n:4$; BARC-3 Kanama $n:3$), ilaç uygulanım yöntemi tercihinin merkezi bir randomizasyondan ziyade operatör kararına bırakılması kısıtlılıklar arasında gösterilebilir.

6. SONUÇ

ST segment yükselmeli miyokart infarktüsünün tedavisinde ana hedef, en kısa sürede primer perkütan koroner girişim ile distal akımın yeniden sağlanmasıdır. Ancak trombotik yükü yüksek olan hastalarda veya noreflow fenomeni gelişen olgularda distal TIMI III akımın sağlanması güçleşebilmektedir.

Çalışmamızda STYMI tanısı ile merkezimizde primer perkütan koroner girişim uygulanan ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü kullanım endikasyonu olan hastalarda ilacın uygulama yöntemleri karşılaştırılmıştır. Hastalar kontrol grubuna ek olarak ilacın bolus dozunun intravenöz ve distal intrakoroner infüzyon şeklinde yapıldığı iki adet çalışma koluna ayrılarak sonlanım noktaları açısından incelenmiştir.

Birincil sonlanım noktaları kardiyak MR ile değerlendirilen mikrovasküler obstrüksiyon varlığı ve infarkt alanında azalma olarak belirlenmiştir. Distal intrakoroner tirofiban infüzyonu yapılan grupta mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanının hem kontrol grubuna hem de iv infüzyon grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (p:0,048; p:0,030).

İkincil birleşik sonlanım noktası ölüm, kalp yetersizliği ve BARC 3 kanamadan oluşan birleşik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Birleşik sonlanım noktası açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, kalp yetersizliği tek başına ele alındığında ise distal intrakoroner tirofiban infüzyonu alan grupta hem kontrol grubuna hem de iv infüzyon grubuna kıyasla daha az görülmüştür (p:0,035).

Gerek birincil sonlanım noktaları olan mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanı, gerekse ikincil sonlanım noktalarından olan kalp yetersizliği TIMI trombüs derecesi yüksek olan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda tirofibanın distal intrakoroner uygulanmasının bu grupta TIMI trombüs derecesinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olması ve distal embolizasyonun da daha sık görülmesine rağmen, kardiyak MR ile değerlendirilen mikrovasküler obstrüksiyon ve infarkt alanının yanı sıra proBNP ile değerlendirilen kalp yetersizliği sıklığının da anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Çoğu klinik durumda Gp IIb/IIIa inhibitörleri bir “kaçış tedavisi” olarak kullanılmakla birlikte iv kullanımı dışında diğer kullanım yöntemleri üzerine yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu çalışma, literatüre bu konuda katkı yapmışsa da, daha yüksek hasta sayısı ile yürütülecek olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] B. Ibanez *et al.*, "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation," *European Heart Journal*, vol. 39, no. 2. Oxford University Press, pp. 119–177, Jan. 07, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [2] T. Sugiyama, K. Hasegawa, Y. Kobayashi, O. Takahashi, T. Fukui, and Y. Tsugawa, "Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by st elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011," *J Am Heart Assoc*, vol. 4, no. 3, 2015, doi: 10.1161/JAHA.114.001445.
- [3] D. D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski, F. Spencer, D. Lessard, and R. J. Goldberg, "Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI," *American Journal of Medicine*, vol. 124, no. 1, pp. 40–47, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.amjmed.2010.07.023.
- [4] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, and Blaha MJ, "Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update," *Circulation*, vol. 131, no. 4, pp. 29–322, 2015.
- [5] M. Myerson, S. Coady, H. Taylor, W. D. Rosamond, and D. C. Goff, "Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study," *Circulation*, vol. 119, no. 4, pp. 503–514, Feb. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693879.
- [6] M. Kamalesh, U. Subramanian, A. Ariana, S. Sawada, and W. Tierney, "Similar decline in post-myocardial infarction mortality among subjects with and without diabetes," *American Journal of the Medical Sciences*, vol. 329, no. 5, pp. 228–233, 2005, doi: 10.1097/00000441-200505000-00003.
- [7] R. J. Goldberg, K. Glatfelter, E. Burbank-Schmidt, D. Lessard, and J. M. Gore, "Trends in community mortality due to coronary heart disease," *Am Heart J*, vol. 151, no. 2, pp. 501–507, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.024.
- [8] J. L. Anderson *et al.*, "ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction)...," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 7. Elsevier Inc., Aug. 14, 2007. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.013.
- [9] D. Lloyd-Jones *et al.*, "Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update," *Circulation*, vol. 119, no. 3, Jan. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261.
- [10] TÜİK, "Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri 2019," <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>, 2019. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710> (accessed Oct. 17, 2022).

- [11] M. K. Erol, M. Kayıkçıoğlu, and M. Kılıçkap, "Rationale and design of the Turkish acute myocardial infarction registry: The Turkmi study," *Anatol J Cardiol*, vol. 23, no. 3, pp. 169–175, 2020, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.57522.
- [12] K. Thygesen *et al.*, "Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)," *Eur Heart J*, vol. 40, no. 3, pp. 237–269, Jan. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- [13] S. G. Ellis *et al.*, "Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction," 2008. [Online]. Available: www.nejm.org
- [14] J. M. ten Berg *et al.*, "Effect of Early, Pre-Hospital Initiation of High Bolus Dose Tirofiban in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction on Short- and Long-Term Clinical Outcome," *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, no. 22, pp. 2446–2455, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.091.
- [15] S. Friedland, M. J. Eisenberg, and A. Shimony, "Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome," *American Journal of Cardiology*, vol. 108, no. 9, pp. 1244–1251, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.039.
- [16] G. W. Stone *et al.*, "Relationship between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI Patient-Level Analysis from 10 Randomized Trials," *J Am Coll Cardiol*, vol. 67, no. 14, pp. 1674–1683, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.069.
- [17] B. Ibáñez, G. Heusch, M. Ovize, and F. van de Werf, "Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 65, no. 14. Elsevier Inc., pp. 1454–1471, Apr. 14, 2015. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.032.
- [18] G. Niccoli, G. Scalone, A. Lerman, and F. Crea, "Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction," *European Heart Journal*, vol. 37, no. 13. Oxford University Press, pp. 1024–1033, Apr. 01, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehv484.
- [19] D. J. Hausenloy *et al.*, "Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Trials and tribulations," *European Heart Journal*, vol. 38, no. 13. Oxford University Press, pp. 935–941d, Apr. 01, 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehw145.
- [20] G. A. Roth *et al.*, "Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013," *Circulation*, vol. 132, no. 17. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1667–1678, Oct. 27, 2015. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
- [21] E. J. Benjamin *et al.*, "Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association," *Circulation*, vol. 135, no. 10. Lippincott Williams and Wilkins, pp. e146–e603, Mar. 07, 2017. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [22] E. S. Ford, V. L. Roger, S. M. Dunlay, A. S. Go, and W. D. Rosamond, "Challenges of ascertaining national trends in the incidence of coronary heart disease in the United States," *Journal of the American Heart Association*, vol. 3, no. 6. John Wiley and Sons Inc., 2014. doi: 10.1161/JAHA.114.001097.

- [23] F. Crea and G. Liuzzo, "Pathogenesis of acute coronary syndromes," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, no. 1, pp. 1–11, Jan. 08, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.064.
- [24] F. D. Kolodgie *et al.*, "The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque The major precursor lesion to acute coronary syndromes The thin-cap fibroatheroma," 2001.
- [25] T. A. M. Kaandorp *et al.*, "Which parameters on magnetic resonance imaging determine Q waves on the electrocardiogram?," *American Journal of Cardiology*, vol. 95, no. 8, pp. 925–929, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.028.
- [26] E. G. Nabel and E. Braunwald, "A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 1, pp. 54–63, Jan. 2012, doi: 10.1056/nejmra1112570.
- [27] D. A. Morrow *et al.*, "Evolution of critical care cardiology: transformation of the cardiovascular intensive care unit and the emerging need for new medical staffing and training models: a scientific statement from the American Heart Association.," *Circulation*, vol. 126, no. 11, pp. 1408–1428, 2012, doi: 10.1161/CIR.0b013e31826890b0.
- [28] EPIC Investigators, "Use of a Monoclonal Antibody Directed Against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High Risk Coronary Angioplasty," *N Engl J Med*, vol. 330, pp. 956–961, 1994.
- [29] EPILOG Investigators, "Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade and Low-Dose Heparin During Percutaneous Coronary Revascularization," *N Engl J Med*, vol. 336, pp. 1689–1696, 1997.
- [30] EPISTENT Investigators, "Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade," *Lancet*, vol. 352, pp. 87–92, 1998.
- [31] ESPRIT Investigators, "Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 356, pp. 2037–2044, 2000.
- [32] A. Kastrati *et al.*, "A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators*," 2004. [Online]. Available: www.nejm.org
- [33] J. Mehilli *et al.*, "Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel," *Circulation*, vol. 110, no. 24, pp. 3627–3635, Dec. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000148956.93631.4D.
- [34] A. Kastrati *et al.*, "Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment The ISAR-REACT 2 Randomized Trial," *JAMA*, vol. 295, pp. 1531–1538, 2006, [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>

- [35] G. de Luca *et al.*, "Abciximab as Adjunctive Therapy to Reperfusion in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction A Meta-analysis of Randomized Trials," *JAMA*, vol. 293, pp. 1759–1765, 2005, [Online]. Available: <http://jama.jamanetwork.com/>
- [36] J. Mehilli *et al.*, "Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading a randomized double-blind trial," *Circulation*, vol. 119, no. 14, pp. 1933–1940, Apr. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.818617.
- [37] Y. J. Shimada, N. C. Nakra, J. T. Fox, and Y. Kanei, "Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention," *American Journal of Cardiology*, vol. 109, no. 5, pp. 624–628, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.10.016.
- [38] Thiele H, Wöhrle J, Hamrecht R, and et al., "Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial," *Lancet*, vol. 379, no. 9819, pp. 923–931, 2012, doi: 10.1016/S0140.
- [39] G. W. Stone *et al.*, "Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: The INFUSE-AMI randomized trial," *JAMA*, vol. 307, no. 17, pp. 1817–1826, May 2012, doi: 10.1001/jama.2012.421.
- [40] TIMI Study Group, "The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial," *N Engl J Med*, vol. 31, pp. 932–936, 1985.
- [41] A. W. J. van 't Hof, A. Liem, H. Suryapranata, J. C. A. Hoorntje, M.-J. de Boer, and F. Zijlstra, "Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction Myocardial Blush Grade," *Circulation*, vol. 97, pp. 2302–2306, 1998, [Online]. Available: <http://circ.ahajournals.org/>
- [42] R. M. Lang *et al.*, "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 28, no. 1, pp. 1-39.e14, 2015, doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- [43] S. F. Nagueh *et al.*, "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 29, no. 4, pp. 277–314, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- [44] R. Mehran *et al.*, "Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium," *Circulation*, vol. 123, no. 23, pp. 2736–2747, Jun. 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

- [45] S. H. Rezkalla, R. v Stankowski, J. Hanna, and R. A. Kloner, "Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory," *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 10, no. 3, pp. 215–223, 2017.
- [46] O. Birdal *et al.*, "The Relationship Between Clinical Outcomes and Calculated Thrombus Burden Before and After Initial Flow in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction," *Eurasian Journal of Medicine*, vol. 54, no. 2, pp. 145–149, Jun. 2022, doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.21021.
- [47] G. A. Shah, T. Malik, S. Farooqi, S. Ahmed, and K. Abid, "Glycated haemoglobin association with severity of thrombus burden in non-diabetic versus diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction," *J Pak Med Assoc*, vol. 71, no. 10, pp. 2355–2358, Oct. 2021, doi: 10.47391/JPMA.02-445.
- [48] J. Ge, J. Li, B. Dong, X. Ning, and B. Hou, "Determinants of angiographic thrombus burden and impact of thrombus aspiration on outcome in young patients with ST-segment elevation myocardial infarction," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 93, no. 5, pp. E269–E276, Apr. 2019, doi: 10.1002/ccd.27944.
- [49] I. Vogiatzis, I. Dapcevic, A. Datsios, K. Koutsambasopoulos, A. Gontopoulos, and S. Grigoriadis, "A Comparison of Prognostic Value of the Levels of ProBNP and Troponin T in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS)," *Med Arch*, vol. 70, no. 4, pp. 269–273, Jul. 2016, doi: 10.5455/medarh.2016.70.269-273.
- [50] H. Steen, S. Futterer, C. Merten, C. Jünger, H. A. Katus, and E. Giannitsis, "Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 9, no. 5, pp. 749–758, Sep. 2007, doi: 10.1080/10976640701544589.
- [51] G. Ndrepepa *et al.*, "N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission in Patients With Acute Myocardial Infarction and Correlation With Scintigraphic Infarct Size, Efficacy of Reperfusion, and Prognosis," *American Journal of Cardiology*, vol. 97, no. 8, pp. 1151–1156, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.029.
- [52] O. Centurion, "Current Role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in the Therapeutic Management of Acute Coronary Syndromes in the Stent Era," *J Cardiol Curr Res*, vol. 5, no. 4, pp. 14–26, May 2016, doi: 10.15406/jccr.2016.05.00175.
- [53] C. Spaulding, J. Daemen, E. Boersma, D. E. Cutlip, and P. W. Serruys, "A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents," *N Engl J Med*, vol. 356, no. 10, pp. 989–997, Mar. 2007, doi: 10.1056/nejmoa066633.
- [54] J. Aoki *et al.*, "Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: The acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial," *Circulation*, vol. 119, no. 5, pp. 687–698, Feb. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804203.
- [55] G. W. Stone *et al.*, "Paclitaxel-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction A bs tr ac t," *N Engl J Med*, vol. 19, pp. 1946–59, 2009.

- [56] L. Mauri, W. Hsieh, J. M. Massaro, K. K. L. Ho, R. D'Agostino, and D. E. Cutlip, "Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents," *N Engl J Med*, vol. 356, no. 10, pp. 1020–1029, Mar. 2007, doi: 10.1056/nejmoa067731.
- [57] K. Iwakura *et al.*, "Predictive Factors for Development of the No-Reflow Phenomenon in Patients With Reperfused Anterior Wall Acute Myocardial Infarction," *J Am Coll Cardiol*, vol. 38, pp. 472–477, 2001.
- [58] G. Niccoli, G. Scalone, A. Lerman, and F. Crea, "Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction," *European Heart Journal*, vol. 37, no. 13. Oxford University Press, pp. 1024–1033, Apr. 01, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehv484.
- [59] M. Napodano *et al.*, "Thrombus burden and myocardial damage during primary percutaneous coronary intervention," *American Journal of Cardiology*, vol. 113, no. 9, pp. 1449–1456, May 2014, doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.423.
- [60] H. K. Yip *et al.*, "Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: Predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon," *Chest*, vol. 122, no. 4, pp. 1322–1332, 2002, doi: 10.1378/chest.122.4.1322.
- [61] C. H. Lee and H. F. Tse, "Microvascular obstruction after percutaneous coronary intervention," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 75, no. 3. pp. 369–377, Feb. 15, 2010. doi: 10.1002/ccd.22234.
- [62] G. Pizarro *et al.*, "Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: Results from the Metocard-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection during an Acute Myocardial Infarction)," *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 22, pp. 2356–2362, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.014.
- [63] J. García-Prieto *et al.*, "Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size," *Nat Commun*, vol. 8, Apr. 2017, doi: 10.1038/ncomms14780.
- [64] V. Roolvink *et al.*, "Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention," *J Am Coll Cardiol*, vol. 67, no. 23, pp. 2705–2715, 2016.
- [65] G. Montalescot *et al.*, "Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 11, pp. 1016–1027, Sep. 2014, doi: 10.1056/nejmoa1407024.
- [66] S. Ali-Hassan-Sayegh *et al.*, "Appropriate bolus administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Intracoronary or intravenous? A comprehensive and updated meta-analysis and systematic review," *Kardiologia Polska*, vol. 74, no. 2. Via Medica, pp. 104–118, 2016. doi: 10.5603/KP.a2015.0138.
- [67] A. Elbadawi *et al.*, "Meta-Analysis of Randomized Trials of Intracoronary Versus Intravenous Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention," *American Journal of Cardiology*, vol. 120, no. 7, pp. 1055–1061, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.040.

- [68] Q. Ma *et al.*, "Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study," *International Journal of Cardiovascular Imaging*, vol. 36, no. 6, pp. 1121–1132, Jun. 2020, doi: 10.1007/s10554-020-01800-0.
- [69] M. R. Patel *et al.*, "Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: The CRISP AMI randomized trial," *JAMA*, vol. 306, no. 12, pp. 1329–1337, Sep. 2011, doi: 10.1001/jama.2011.1280.

