

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Hasan GÖK  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

FAKÜLTEMİZE ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ İLE  
BAŞVURAN HASTALARIN TEDAVİLERİNİN GÜNCEL KILAVUZLARA  
UYGUNLUĞU

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Şükrü KARAARSLAN

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Mehmet Akif Düzenli

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>1. KISALTMALAR</b> .....	3
<b>2. GİRİŞ</b> .....	4
<b>3. GENEL BİLGİLER</b> .....	6
3.1. Akut Miyokard İnfarktüsü.....	6
3.1.1. Epidemiyoloji.....	6
3.1.2. Tanım.....	6
3.1.3. Sınıflama.....	8
3.1.4. Etiyoloji.....	8
3.1.5. Fizyopatoloji.....	8
3.2. STEMI'nün doğal seyri.....	9
3.3. İlk tıbbi temas ve acil bakım süreci.....	10
3.3.1. Ön Tanı ve Erken Risk Sınıflandırması.....	10
3.3.2. Ağrının, Nefes Darlığının ve Anksiyetenin Giderilmesi.....	13
3.4. Hastane Öncesinde ve Hastanedeki Erken Evrede Tedavi yaklaşımı.....	14
3.4.1. Koroner Reperfüzyon.....	14
3.4.2. Perkütan Koroner Girişimler.....	15
3.4.3. Fibrinolitik Tedavi.....	20
3.4.4. Yardımcı Antitrombosit ve Antikuagulan tedaviler.....	24
3.4.5. Mikrovasküler Tıkanmanın ve Reperfüzyon Hasarının Önlenmesi.....	30
3.4.6. Beta Blokerler.....	32
3.4.7. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri.....	33
3.4.8. Lipid Profiline Yönelik Tedavi.....	33
3.4.9. Koroner Bypass Cerrahisi.....	34
3.4.10. Pompa Yetersizliği ve Şok.....	34
3.4.11. Mekanik Komplikasyonlar: Kalp Rüptürü ve Mitral Yetersizliği.....	35
3.4.12. Akut Fazda Aritmiler ve İletim Bozuklukları.....	37
3.5. STEMI Ardından Uzun Dönemli Tedavi.....	38
<b>4. METOD</b> .....	40
<b>5. BULGULAR</b> .....	42
<b>6. TARTIŞMA</b> .....	47
<b>7. ÖZET</b> .....	51
<b>8. SUMMARY</b> .....	52
<b>9. KAYNAKLAR</b> .....	53
<b>10. TEŞEKKÜR</b> .....	61

## **1. KISALTMALAR**

**ACC:** Amerikan Kardiyoloji Koleji

**ACE:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

**ACT:** Aktive Pıhtılaşma Zamanı

**AHA:** Amerikan Kalp Cemiyeti

**AMİ:** Akut miyokard infarktüsü

**ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokeri

**AV:** Atriyoventriküler

**EKG:** Elektrokardiyografi

**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği

**DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin

**İTT:** İlk tıbbi temas

**KABG:** Koroner arter baypas greftleme

**LV:** Sol ventrikül

**PKG:** Perkütan koroner girişim

**STEMI:** ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü

**TIMI:** Miyokard İnfarktüsünde Tromboliz

**VF:** Ventriküler fibrilasyon

**VT:** Ventriküler taşikardi

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

## 2. GİRİŞ

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

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

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

Cemiyeti'nin hazırladığı ve belirli zaman aralıklarıyla güncellediği kılavuzlar bulunmaktadır. Her iki kılavuzda da STEMI'de hem farmakolojik hem de perkütan reperfüzyon tedavisi için bazı kriterler belirlenmiştir. Dolayısıyla bu hastalar için geçen dakikaların büyük önemi vardır ve kılavuzlar STEMI'da reperfüzyon tedavisi seçiminde iki önemli zaman dilimi belirlemiştir. Kapı-iğne zamanı ve kapı-balon zamanı. Kapı-iğne zamanı ile hastanın sağlık kuruluşuna başvurusundan farmakolojik (trombolitik) tedavi başlama süresine kadar olan zamanı, kapı-balon zamanı ile de sağlık kuruluşuna başvurudan itibaren koroner anjiyografi laboratuvarında perkütan koroner girişim ile reperfüzyonun sağlanacağı zamana kadar geçen süre ifade edilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız akut STEMI ile hastanemize başvuran hastalara uygulanan reperfüzyon tedavisinin kılavuzların önerdiği kriterlere uygunluğunu tespit etmek ve optimal tedaviyi etkileyen hastane içi ve hastane dışı faktörleri belirlemektir.

### **3. GENEL BİLGİLER**

#### **3.1. Akut Miyokard İnfarktüsü**

##### **3.1.1. Epidemiyoloji**

Akut miyokard infarktüsü(AMİ), ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, temelinde başlıca ateroskleroz bulunan yaygın bir hastalıktır. Koroner yoğun bakımların kurulması, farmakolojik ve perkütan girişimlerle revaskülarizasyon işlemlerinin geliştirilmesi sonucu, hastane içi mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak değişik farmakolojik ajanlarla yapılan kronik tedavi ile hastalığın prognozunda uzama sağlanmıştır(1). Tanı ve tedavideki son dört dekattaki gelişmelere rağmen AMİ halen gelişmiş ülkelerdeki en büyük ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemi artan ciddi sağlık problemidir. Amerika’da yılda 1 milyonun üzerinde hasta AMİ ile koroner yoğun bakım ünitelerine kabul edilmektedir(2). 2002 yılı verilerine göre Amerika da AMİ nedeniyle 221.000 hastanın öldüğü kaydedilmiştir (3). TEKHARF’in 2003–2004 yıllarında yaptığı tarama sonuçlarına göre yılda ülkemizde 310 bin koroner olay geliştiği söylenebilir. Bu verilerden yola çıkarak halkımızda yılda ortalama 90 bin ölümcül koroner olay geliştiği düşünülebilir. 2004 yılı için yeni koroner olay rakamının, 220 bini ölümcül olmamak üzere 320 bin olduğu tahmin edilmektedir. Sonuçta koroner hasta sayısı bu tahminlere göre yılda 140 bin civarında yükselmektedir.

##### **3.1.2. Tanım**

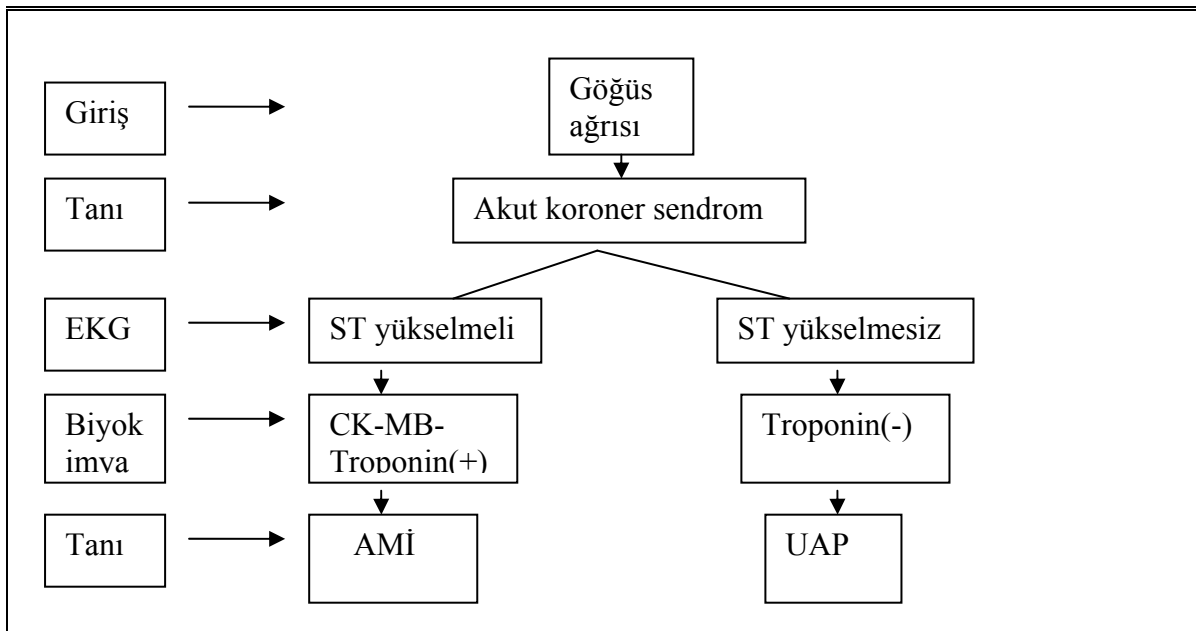
Miyokard infarktüsü, WHO (Dünya Sağlık Örgütü)’nün yaptığı tanıma göre, 1-tipik göğüs ağrısı, 2-serumda artmış CK-MB konsantrasyonu ve 3-patolojik Q dalgalarını içeren tipik EKG bulguları, kriterlerinden en az ikisinin olması durumudur(6). CK-MB’nin miyokardiyal nekroz için sensitif olmaması, klinik uygulamada birçok hastada eksik ve gecikmiş tanıya neden olmuştur. Miyokardiyal hasar için çok spesifik olan Troponin T ve I belirteçlerinin önem kazanması, yeni gelişen görüntüleme teknikleri ile European Society of

Cardiology (ESC) ve American College Cardiology (ACC), Mİ tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü artırmaya yönelik 2000 yılında yeni bir tanılamaya gitmiştir. Bu tanımlama 2007 yılında tekrar gözden geçirilmiş olup tablo 1’de gösterilmiştir(7). Tablo 2’de ise AMİ terminolojisi şematize edilmiştir(1).

Tablo 1: ESC/ACC’ye göre Mİ tanımı

ESC/ACC’ye göre Mİ Tanımı	
Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri olması akut veya geçirilmiş Mİ tanısı için yeterlidir.	
I.	Miyokardiyal nekroz göstergesi biyokimyasal belirteçlerdeki tipik artış ve/veya düşüşü ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması
	<ul style="list-style-type: none"><li>• İskemik semptomlar</li><li>• EKG’de patolojik Q dalgasının gelişmesi</li><li>• Miyokardiyal iskemiye gösteren EKG değişiklikleri (ST yükselmesi veya çökmesi)</li><li>• Yeni gelişen canlı miyokard kaybının görüntüleme teknikleri ile ispatlanması veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozuklukları</li></ul>
II.	AMİ’nin patolojik bulguları

Tablo 2: AMİ terminolojisi



Standart STEMI ise aşağıdaki iki maddenin bulunması ile tanımlanır;

1. Miyokard iskemisi semptomları
2. EKG bulguları: İki veya daha fazla ardışık derivasyonda 0,1 mV ve/veya daha fazla ST yükselmesi veya yeni ya da yeni olduğu düşünülen sol dal bloğu. Gerçek posterior MI' da V1, V2'de ST çökmesi ile karşımıza çıkabilir.

Gerçek posterior MI EKG'de çekilen V7, V8 derivasyonlarda ST yükselmesinin görülmesiyle veya hastabaşı yapılan transtorasik ekokardiyografi ile hızla doğrulanabilir.

### **3.1.3. Sınıflandırma**

Geçmişte AMİ, Q dalgalı ve Q dalgasız olarak sınıflansa da bugün artık bu sınıflamanın yanlış olduğu ve EKG bulgularına göre ST segment yüksekliği gösteren ve göstermeyen şeklinde sınıflandırmanın doğru olduğu gösterilmiştir(4).

### **3.1.4. Etiyoloji**

Başlıca 8 farklı etiyojiden bahsedilebilir. Bunlar;

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

### **3.1.5. Fiziopatoloji**

Miyokard infarktüsü terimi, uzamış iskemiye bağlı kardiyak miyositlerin ölümü olarak tanımlanır (5). Mİ, koroner aterosklerozun doğal seyriyle oluşabilecek bir akut koroner sendromdur. Aterosklerozun gelişiminde ve yayılmasında birçok faktör etkilidir. Hastalığın



ilerleyen dönemlerinde aterosklerotik plak gelişir. Başlangıçta koroner arterler plak etrafında kompensatuvar olarak yeniden şekillenme gerçekleştirir ve kesitlerde arter lümenleri normal olarak değerlendirilebilir. Hastalığın bu yavaş gelişiminden dolayı klinik olarak sessiz seyreder. Uzun dönemde darlık fonksiyonel olarak önemli hale gelir ve artık koroner arter hastalığı semptomatik olur(1).

Aterosklerotik plağın fissürleşmesi ve parçalanması sonucunda intraluminal trombüs oluşumu bu kronik sürecin herhangi bir zamanında meydana gelebilir(6). Bu olaylar genellikle anjiyografik olarak kritik olmayan darlıklardan kaynaklanır. İntraluminal trombüs rüptüre olmuş plağa süperempose olur ve epikardiyal koroner arterin tam tıkanmasına neden olabilir. Bunun sonucunda koroner kan akımı ve miyokardın beslenmesi kesintiye uğrar. Bütün bu durumlara ek olarak koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolik olaylar gelişebilir. Eğer koroner oklüzyon 30 dakikadan fazla devam ediyorsa miyokardın irreversible hasarına bağlı MI oluşur (7). Oklüzyon daha da uzun sürerse infarkt alanı genişler ve 6 saatten fazla süren oklüzyonlarda jeoparadize alanlar nekrotik hale gelir. Fonksiyonel miyokardın kaybı, LV(sol ventrikül) fonksiyonlarında gerilemeye yol açar ki bu durumda hastanın hayat kalitesini etkileyip erken ölümlere neden olur (1).

### **3.2. STEMI'nün doğal seyri**

STEMI'nin gerçek doğal seyrini belirlemek birkaç nedenle güçtür; sessiz enfarktüslerin yaygın olması, hastane dışında ani ölümlerin sık olması ve bu durumun tanısında farklı yöntemlerin ve tanımların kullanılması. Toplum çalışmalarında tutarlı bir biçimde, miyokard enfarktüsü ya da akut koroner sendrom bulunduğu varsayılan hastalarda toplam olgu ölüm hızının ilk ayda %50 dolaylarında olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 2 saat içinde gerçekleştiği gösterilmiştir(8). Bulgular hastane mortalitelerinin aksine, başlangıçtaki bu yüksek mortalitenin son yıllarda pek az değiştiğini düşündürmektedir (9).

Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede muazzam bir düşüş gerçekleşmiştir. 1960'larda koroner bakım birimlerinin uygulamaya sokulmasından önce, hastanedeki ortalama mortalitenin yaklaşık %25–30 arasında değiştiği sanılmaktadır. Reperfüzyon çağı öncesinde, 1980'lerin ortalarında gerçekleştirilen mortalite çalışmalarının sistematik olarak incelendiği bir derlemede, o dönemde hastanedeki ortalama ölümlerin yaklaşık %16 olduğu belirlenmiştir. Koroner girişimlerin, fibrinolitik ilaçların, antitrombotik tedavinin ve ikincil önlemenin yaygınlaşmasıyla birlikte, hiç değilse geniş kapsamlı randomize çalışmalara katılan ve fibrinoliz ve/veya koroner girişim uygulamalarına uygun olan hastalarda 1. aydaki toplam mortalite %4–6'ya düşmüştür (10,11).

### **3.3. İlk tıbbi temas ve acil bakım süreci**

Optimal STEMI tedavisinde, teknolojik düzeyleri birbirinden farklı ve iyi işleyen bir ambulans (ya da helikopter) servisiyle birbirlerine bağlanmış hastaneleri kapsayan bir hizmet ağının işlemlerini sağlayan bir acil sağlık hizmetleri sistemi uygulaması temel alınmalıdır. Böyle bir hizmet ağından beklenen başlıca özellikler şunlardır: kapsanan coğrafi alanların iyi tanımlanması, risk sınıflandırmasını temel alan ortak protokollere uyulması ve ulaşımın uygun donatıma ve personele sahip ambulans (ya da helikopter) ile sağlanması.

#### **3.3.1 Ön tanı ve erken risk sınıflandırması**

Akut göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda erken girişimlerle sonlanımın iyileştirilebileceği hastaları saptayabilmek için, hızla tanı konulması ve erken evrede risk sınıflandırılmasının yapılması önemlidir. Yapılacak ilk iş STEMI'nün geçici tanısının konulmasıdır. Bu tanıda genellikle 10–20 dakika ya da daha uzun süren, nitrogliserine tam cevap vermeyen göğüs ağrısı veya göğüste rahatsızlık hissi temel alınır. Epigastrik ya da interskapüler alan gibi başka lokalizasyonlar da mümkündür. Daha önce koroner arter hastalığı öyküsünün olması ve ağrının boyna, alt çeneye ya da sol kola yayılması önemli ipuçlarını oluşturur. Ağrı şiddetli olmayabilir ve özellikle yaşlılarda halsizlik, dispne, bayılma

hissi ya da senkop gibi başka bazı tablolar da karşımıza çıkabilir. STEMI tanısına özgü fiziksel bulgular yoktur, ancak birçok hastada otonom sinir sistemi aktivasyonu (solgunluk, terleme) ve hipotansiyon ya da nabız basıncının daralması gibi kanıtlar saptanır. Diğer özellikler arasında nabız düzensizlikleri, bradikardi ya da taşikardi, üçüncü kalp sesi ve akciğerlerde bazal raller gözlemlenebilir.

Mümkün olduğunca erken EKG çekilmelidir. ST elevasyonun görülmesi ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanması durumunda, reperfüzyon tedavisi uygulanması ve bu tedavinin başlatılması için gerekli önlemlerin elden geldiğince çabuk alınması gerekir. MI tanısı konmasından hemen sonra enterik kaplı olmayan aspirinin çiğnetilmesi ve yutturulması gerekmektedir (Amerika’da önerilen dozlar 162–325 mg Avrupa’da ise 150–325 mg). Erken evrede bile EKG’nin normal olması çok seyrek bir bulgudur. İlk saatlerde EKG kesin sonuç vermeyebilir ve kanıtlanmış bazı enfarktüs olgularında bile klasik ST-segment elevasyonu ve yeni Q dalgaları tablosu hiç ortaya çıkmayabilir. EKG yinelenmeli ve mümkünse son alınan EKG öncekilerle karşılaştırılmalıdır. Bazı olgularda V7–V8 ya da V4R derivasyonları gerçek posterior enfarktüs ya da sağ ventrikül enfarktüsü hakkında fikir verebilir. Yaşamı tehdit eden aritmileri tespit etmek için sürekli EKG monitörizasyonu sağlanmalıdır.

Akut evrede serumda nekroz belirteçlerini araştırmak için rutin olarak kan örnekleri alınır, ancak reperfüzyon tedavisinin başlatılması için bu sonuçlar beklenmemelidir. Nekroz belirteçlerinde yükselme bulgusu bazen (örn. sol dal bloğu bulunan hastalarda) koroner anjiyografi kararı alınmasına yardım edebilir.

İki boyutlu ekokardiyografi akut göğüs ağrısı bulunan hastaların sınıflandırılmasında yararlı bir hastabaşı tekniği olmaya başlamıştır. Nekrozdaki çok önce, koroner tıkanmayı izleyen saniyeler içinde bölgesel duvar hareketi anormallikleri gelişmektedir. Bununla birlikte, duvar hareketi anormallikleri STEMI’ye özgü değildir ve iskemiye ya da eski bir

enfarktüse de bağı olabilir. İki boyutlu ekokardiyografi ise özellikle STEMI tanısının kesin olmadığı ve akut aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon ya da pulmoner emboli gibi diğer göğüs ağrısı nedenlerinin değerlendirildiği durumlarda yararlıdır. Ekokardiyografi yapılması, tedavinin başlatılmasında gecikmeye neden olmamalıdır. Öte yandan, duvar hareketi anormalliklerinin olmaması majör miyokard iskemisini dışlar.

Klinik çalışmalarda erken mortaliteye işaret eden en önemli bağımsız tahmin göstergelerinin ileri yaş, yüksek Killip sınıfı, yüksek kalp hızı, düşük sistolik kan basıncı ve anterior infarkt lokalizasyonu olduğu belirlenmiştir(12,13,14). Bu özellikler, prognoz konusunda ilk tıbbi temas sırasında erişim olanağı bulunan klinik verilerle ulaşılabilecek bilgilerin çoğunu kapsamaktadır. Diğer bağımsız tahmin göstergeleri arasında daha önce geçirilmiş enfarktüs, boy, tedaviye kadar geçen süre, diyabet, vücut ağırlığı ve sigara içme durumu bulunmaktadır.(13)

Akut STEMI hastası ile ilk tıbbi temas (İTT) kurulmasından itibaren ağrının kesilmesi, reperfüzyon stratejisinin belirlenmesi ve gerek reperfüzyon sonrası akut dönemde gerekse uzun dönem takipte mortalite üzerine etkili ilaçların verilmesi gerekmektedir. Günümüzde kılavuzlar uygulanması gereken bu medikasyonları tavsiye sınıfı ve kanıt düzeyi şeklinde kategorize ederek bizlere önermektedir (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3: Tavsiye sınıfları

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

Tablo 4: Kanıt düzeyleri

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

### 3.3.2. Ağrının, nefes darlığının ve anksiyetenin giderilmesi

Ağrının giderilmesi, yalnızca insani nedenlerle değil, ağrının vazokonstriksiyona yol açan ve kalbin iş yükünü artıran sempatik aktivasyonla bağlantılı olması nedeniyle de son derece önemlidir. Bu bağlamda en yaygın kullanılan analjezikler i.v. opioidlerdir. 4–8 mg morfin uygulanır ve ağrı kesilene kadar 5–15 dakika arayla 2 mg dozunda tekrarlanır (ACC/AHA ve ESC kılavuzlarına göre sınıf I ve kanıt düzeyi C öneri). Miyokardiyal rüptür, kalp yetmezliği, hipertansiyon, reinfarkt ve mortalite risklerindeki artışa neden olmaları sebebiyle nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar önerilmemektedir.

Devam eden göğüs ağrısı için dilaltı nitrogliserin 0,4 mg verilebilir, 20 dk. içerisinde maksimum üç doz tekrarlanabilir. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olduğu, kalp hızının 50 atım/dk altında veya 100 atım/dk üzerinde olduğu ya da sağ ventrikül infarktüsünden şüphelenildiği durumlarda nitrogliserin kontrendikedir. İntravenöz (İV) nitrogliserin inatçı hipertansiyonu ve/veya sol ventrikül yetersizliği bulunan, fibrinolitik verilen hastalarda da faydalı olabilir. İV infüzyonun amacı, infüzyon oranını titre ederek sistolik kan basıncını normotansiflerde %10 ve hipertansiflerde %30 oranında düşürmektir. İnfüzyon genelde 24–48 saat sonra kesilir.

### **3.4. Hastane öncesinde ve hastanedeki erken evrede tedavi yaklaşımı**

#### **3.4.1. Koroner reperfüzyon**

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST-segment elevasyonu ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede mekanik olarak perkütan koroner girişimle (PKG) ya da farmakolojik reperfüzyon uygulanmalıdır. Semptomların ne zaman başladığı genellikle tam olarak bilinmediği için, hastaya göre semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varsa reperfüzyon tedavisi (birincil PKG) üzerinde durulması gerektiğine ilişkin genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Bununla birlikte, halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıt bulunmaması durumunda, PKG'in semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş hastalarda da yararlı olup olmadığı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Semptom başlangıcından 12 ile 48 saat sonra ısrarcı semptomları olmaksızın başvuran 347 STEMI'li hastanın incelendiği randomize bir çalışmada PKG'in miyokardın anlamlı ölçüde kurtarılmasıyla bağlantılı olduğunun gösterilmesi, bu gibi hastalarda invazif strateji uygulanmasını belli ölçüde desteklemektedir; bununla birlikte bu hastalarda klinik sonuçlar daha iyi değildir (15). Semptomların başlangıcından 3 ile 28 gün sonra enfarktüsle ilgili tıkalı bir damar saptanan 2166 stabil hastanın incelendiği OAT (Occluded Artery Trial) çalışmasında, PKG ile klinik sonuçta düzelme olmamıştır(16); bunlar arasında infarktüs başlangıcından 24 ile 72 saat sonra randomize edilen 331 hastanın yer aldığı bir alt grup da bulunmaktadır (17). Güncel verilerin sınırlı olması nedeniyle, bu konuyla ilişkili görüşler kılavuzlarda net olarak yer almamıştır. ESC kılavuzuna göre reperfüzyon önerileri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: ESC 2008 kılavuzuna göre reperfüzyon tedavisi

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

### 3.4.2. Perkütan koroner girişimler

STEMI'yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir: birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan kurtarıcı PKG.

*Birincil PKG* daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Birincil PKG, deneyimli bir ekibin sürekli olarak hazır bulunduğu yerleşik kardiyoloji programı olan hastanelerde yapılmalıdır. Birincil PKG koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve fibrinolitikle bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan birincil PKG'lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, birincil PKG ile damarların daha etkili bir biçimde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının daha düşük, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir(18). STEMI hastalarına rutin olarak koroner stent uygulanması

hedef damarlarda revaskülarizasyon gereksinimini azaltmaktadır, ancak birincil anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden enfarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır (19,20). Bunun yanında, STEMI hastalarının orta vadede izlendiği birkaç randomize klinik çalışmada ilaç salan stentlerle yeniden girişim riskinin çıplak metal stentlerden daha düşük olduğu, ancak stent trombozu riski, yineleyen miyokard enfarktüsü ve ölüm üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı gösterilmiştir (21,22). Koroner arter hastalığıyla ilişkili diğer klinik tablolarda olduğu gibi, STEMI hastalarında ilaç salan stentlerin etkinlik ve güvenliliğine ilişkin uzun dönemli verilere olan ihtiyaç sürmektedir.

Birincil PKG'e kadar geçen sürenin uzamasının olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu bilinmektedir (23,24). Gecikme süresi birkaç şekilde tanımlanabilir: semptomların başlangıcından ilk tıbbi temasın (İTT) başlamasına kadar geçen süre, İTT'den kateter laboratuvarına varışa kadar geçen süre, İTT'den kateter yerleştirilmesine kadar geçen süre, İTT'den balon anjiyoplastiye kadar geçen süre. PKG ile ilişkili gecikme süresi İTT ile balon anjiyoplasti arasında geçen süreden İTT ile fibrinolitik tedavi arasında geçen sürenin çıkarılmasıyla hesaplanan teorik değerdir (= 'kapı-balon' süresi eksi 'kapı-iğne' süresi). PKG ile ilişkili gecikme süresinin, PKG'nin fibrinolyze üstünlüğünü ne ölçüde ortadan kaldırdığı sorusu birçok analize ve tartışmaya konu olmuştur. Özgül olarak bu konuyu ele almak üzere tasarlanmış herhangi bir çalışma yoktur. Randomize çalışma sonuçları temelinde PKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak(25), 60 dakika (26) ile 110 dakika (27) arasında değiştiği hesaplanmıştır. Bu çalışmaların bir başka analizinde, PKG ile ilişkili gecikme süresinin 120 dakika olmasına kadar birincil PKG'nin fibrinolitik tedaviye üstünlük gösterdiği hesaplanmıştır (28). 645 hastaneden elde edilen kayıtlardaki 192 509 hastada, 114 dakikalık PKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır (29). Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve



infarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur: bu süre semptom başlangıcının üzerinden 2 saat geçmeden başvuran anterior enfarktüs 65 yaşın altındaki bir hastada 1 saatten daha kısaysen, semptom başlangıcının üzerinden 2 saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir enfarktüs hastasında neredeyse 3 saattir.

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

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda morbidite ve mortalite, fibrinolitik tedaviye uygun hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarda birincil PKG başarıyla gerçekleştirilebilir (30). Şoktaki hastalarda da tercih edilen tedavi birincil PKG'dir (31). Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında, akut müdahale koşullarında yalnızca tablodan sorumlu lezyon dilate edilmelidir. Tablodan sorumlu olmayan lezyonların tam revaskülarizasyonu, geriye kalan iskemi alanına göre daha sonraki bir girişimde gerçekleştirilebilir. Tablo 6'da ACC/AHA kılavuzlarına göre PKG yapılması önerilen spesifik hasta kategorileri (32), Tablo 7 ve 8'de ise ESC kılavuzuna göre birincil PKG ve eşzamanlı antitrombosit, antitrombin tedavi önerileri gösterilmiştir.

Tablo 6: Güncellenmiş 2004 ACC/AHA kılavuzlarında PKG önerilen spesifik hasta grupları

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

Tablo 7: ESC 2008 kılavuzuna göre STEMI’de birincil PKG

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

Tablo 8: ESC 2008 kılavuzuna göre birincil PKG ile eşzamanlı antitrombosit, antitrombin tedaviler

<b><i>Eşzamanlı antitrombosit tedavi</i></b>	<b><i>Sınıf</i></b>	<b><i>Düzye</i></b>
Aspirin	I	B
NSAİİ ve selektif COX-2 inhibitörleri	III	B
Klopidogrel yükleme dozu	I	C
<b><i>GP2b/3a antagonisti</i></b>		
Absiksimab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
eptifibatid	IIb	C
<b><i>Antitrombin tedavi</i></b>		
heparin	I	C
bivalirudin	IIa	B
fondaparinux	III	B

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

*Kolaylaştırılmış PKG*, planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu endikasyon

için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein GP IIb/IIIa inhibitörüyle birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına GP IIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir(11,33,34,35). Litik ilaçların temel alındığı tedavilerde PKG öncesinde sağlanan açıklık oranları daha yüksek olmakla birlikte, mortalite açısından yarar gösterilememiş ve kanama komplikasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. ASSENT-4 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) akut MI'lü hastalarda tek bolus tenekteplaz ile birlikte planlanmış erken PKG'e karşı tek başına PKG uygulamasını inceleyen randomize bir Faz IIIb/IV klinik çalışmadır. Planlanmış ara veri değerlendirmesinde, heparin ve sadece PKG kolunda tedavi edilen hastalara göre tenekteplaza ek olarak heparin ve ardından PKG ile tedavi edilen hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışma erken sonlandırılmıştır (11). Kanama riski yarım doz trombolitik verilerek azaltılabilir, ancak bu riskin analiz edilebilmesi için daha fazla güvenlik verileri gerekmektedir. Kolaylaştırıcı tedavinin semptomlar başladıktan 2-3 saat sonra başvuran hastalarda yararlı olup olmayacağı ise belirsizdir. PKG öncesinde, absiksimab ile ya da tek başına bolus olarak yüksek doz tirofiban ile ulaşılan açıklık oranlarının plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda test edildiği şekliyle ESC 2008 kılavuzunda kolaylaştırılmış PKG tavsiye edilmemektedir. Tablo 9'da Güncellenmiş (2007) ACC/AHA 2004 kılavuzundaki kolaylaştırılmış PKG için sınıf IIb ve III öneriler gösterilmiştir.

Tablo 9: 2007 ACC/AHA kılavuzuna göre kolaylaştırılmış PKG

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

*Kurtarıcı PKG*, fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemle saptanması halen zordur, ancak giderek artan bir şekilde gösterge olarak fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60–90 dakika sonra ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST-segmentteki gerilemenin %50'nin altında olması temel alınmaktadır. Kurtarıcı PKG'nin verimli sonuç verdiği ve görece güvenli olduğu gösterilmiştir. Dört yüz yirmi yedi hastanın alındığı REACT (Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction) çalışmasında başarısız fibrinoliz ardından kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağkalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (36). REACT çalışmasını da kapsayan yeni bir meta-analizde, koruyucu stratejiyle karşılaştırıldığında kurtarıcı PKG'nin kalp yetersizliği ve yeniden enfarktüs oluşum oranlarında anlamlı bir azalmayla ve bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma yönünde bir eğilimle bağlantılı olduğu, ancak bu yararlar için ödenen bedel olarak inme riskinde ve kanama komplikasyonlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (37). Klinik bulgular ve ST-segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz olması temelinde fibrinolizin başarısız olduğu hastalarda, büyük infarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa ve bu işlem kabul edilebilir bir gecikmeyle (semptomların başlamasını izleyen 12 saat içinde) yapılabiliyorsa, kurtarıcı PKG üzerinde durulmalıdır. Bu durum ESC kılavuzuna göre sınıf IIa tavsiyedir (kanıt düzeyi A).

### **3.4.3. Fibrinolitik tedavi**

İdeal fibrinolitik, reoklüzyon oranı düşük olan, hızlı ve tam reperfüzyon sağlayan bir ajandır. Uygulanması basit, şiddetli kanama ve antijenite riski düşük olmalıdır. Hemen arkasından PKG veya KABG (koroner arter bypass greftleme) cerrahisi yapılabilmesi ve

ajanın maliyeti de düşük olmalıdır. Fibrinolitiklerin yüksek derecede reperfüzyon sağlamadaki etkinlikleri klinik olarak göğüs ağrısının ve ST yükselmesindeki değişimi izlemek amacıyla çekilen EKG'lerin seri olarak değerlendirilmesiyle tahmin edilebilir.

Fibrinolitikler fibrin spesifik olmayanlar (streptokinaz, anistreplaz, ürokinaz) ya da fibrin spesifik olanlar (alteplaz, reteplaz, tenekteplaz) şeklinde sınıflandırılır.

Altı binin üzerinde hastanın hastane öncesi ya da hastanede fibrinoliz uygulanan gruplara randomize edildiği çalışmaların analizinde hastane öncesi tedaviyle erken mortalitede anlamlı (%17) bir azalma olduğu gösterilmiştir (38).

PRAGUE-2 çalışmasına STEMI'li 850 hasta dâhil edilmiş ve hastalar trombolitik verilenler ve PKG için transfer edilenler olmak üzere gruplandırılmıştır (maksimum transfer uzaklığı 120 km, kapı-balon süresi  $97\pm 27$  dk, kapı-iğne süresi  $12\pm 10$  dk). 30 günlük mortaliteye bakıldığında semptom başlangıcından 3 saat sonra presente olan hastaların birincil PKG yapılabilecek merkeze sevk edilmelerinin güvenli olduğu, 3 saatten önce presente olan hastalarda ise trombolitik verilmesiyle veya PKG için transfer edilmesi arasında belirgin bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (39). Bu hastaların ortalama 5 yıllık uzun dönem takiplerinin yayınlandığı yazıda PKG'in trombolitik verilmesine göre üstün olduğu bildirilmiştir. Bu üstünlük trombolitik verilen grupta reoklüzyonun daha sık görülmesine ve ek revaskülarizasyona ihtiyaç duyulmasına bağlanmıştır (40).

Streptokinaz STEMI ya da yeni dal bloğu olan AKS hastalarının yararlandığı gösterilen ilk trombolitik ajandır. Klinik çalışmalar streptokinaz kullanımı ile prognoz açısından zamana bağımlı iyileşme sağlandığını göstermiştir. Tedavinin, semptomlar başladıktan sonra 6 saatten kısa bir sürede uygulanması tedavi alan 1000 hastada 30 yaşam kurtarabilir. Ancak göğüs ağrısının başlamasından sonraki 7-12 saat içinde streptokinaz ile uygulanan tedavi 1000 hastada 20 yaşam kurtarabilir. Göğüs ağrısı başladıktan 13-18 saat sonra streptokinaz ile uygulanan geç tedavi ise 1000 hastada 10 yaşam kurtarabilir ancak bu yarar, yüksek mortalite

ve morbiditeye sahip 4 inmeye de yol açması sebebiyle önemini yitirmektedir. Sonuçta streptokinazın semptomlar başladıktan sonraki 12 saat içinde uygulanabilecek hastalarla sınırlı kalması önerilmiştir (41). Farklı firmalar tarafından üretilen streptokinaz preparatlarının aktivite, saflık ve bileşim bakımından büyük farklılıklar gösterebileceği de unutulmamalıdır (42).

Alteplaz ek farmakolojik özellik olarak fibrin afinitesi gösteren ikinci jenerasyon fibrinolitiklerden ilkidir. Alteplaz GUSTO I (The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries) çalışmasında streptokinaz ile karşılaştırılmıştır (43). Alteplaz ile tedavi edilen hastalarda mortalite, streptokinaz ile tedavi edilenlere göre daha düşük olmuştur. Alteplazın streptokinaza karşı sağladığı bu küçük yararın erken açıklığın (90 dk) alteplaz ile daha fazla sağlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. TIMI (miyokard enfarktüsünde tromboliz) 3 akım derecesi streptokinaz ile tedavi edilen hastaların sadece %32'sinde alteplaz alanların ise %54'ünde sağlanmıştır (44).

Reteplaz daha uzun bir yarı ömre sahip olmasıyla iki kat bolus uygulanmasına izin verir, alteplazda ise sürekli infüzyon gerekir. Pıhtı adezyonu ve penetrasyonu alteplaza göre daha fazladır ve potansiyel olarak daha fazla koroner açıklık sağlar. Reteplaz reperfüzyon ve mortalite açısından alteplaz ile karşılaştırılmıştır. RAPID I' de (Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction) TIMI 3 akım derecesi oranı reteplaz ile %62,7 iken alteplaz ile %49,3 olmuştur (45). GUSTO III çalışmasında reteplaz veya alteplaz kullanmak üzere randomize edilen STEMI hastalarının klinik sonucu değerlendirilmiş ve iki tedavi arasında 30 günlük mortalite eşit bulunmuştur (46).

Tenekteplaz en son geliştirilen fibrinolitik ajandır ve yarı ömrünün daha uzun olması ve böylece tek bir bolus şeklinde uygulanabilmesi nedeniyle avantajlıdır. Daha az kanama ve daha yüksek pıhtı erime potansiyeli ile daha az sistemik fibrinolyze yol açan yüksek fibrin

özgüllüğü sayesinde güvenlik ve etkinlik profili daha iyidir (47). Dozaj, kanama riskini en aza indirmek için vücut ağırlığı temel alınarak ayarlanmalıdır. TIMI 10b çalışmasında tenekteplaz ile hızlandırılmış alteplaz karşılaştırılmış ve 90 dakikalık TIMI 3 akım derecesinin her iki ilaçta eşit olduğu belirlenmiştir (48). Kanama oranı ise alteplaza göre tenekteplazda daha düşük olmuştur. ASSENT-2 çalışması (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimens) tenekteplaza karşı alteplazın mortalitesini karşılaştırmıştır. Sağkalım iki fibrinolitik ilaçta da benzer bulunmuştur (49).

Uygun olanaklar ve yerinde yapılan EKG'yi analiz etme ya da kaydın anında hastanede değerlendirilmesini sağlama olanaklarına sahip eğitilmiş tıbbi ya da paramedikal personel mevcutsa, fibrinolitik tedavinin en uygun reperfüzyon stratejisi olması koşuluyla hastane öncesi fibrinolitik tavsiye edilen bir yaklaşımdır. Hedef, ambulansın gelişini izleyen 30 dakika içinde fibrinolitik tedaviyi başlatmaktır. Hastaneye gelen hastalarda, ilk 30 dakika içinde (kapı-iğne süresi) fibrinolitik uygulanması gerçekçi bir hedef olacaktır. Tablo 10'da 2008 ESC kılavuzuna göre fibrinolitik tedavi ve eşzamanlı antitrombosit tedavi önerileri gösterilmiştir. Tablo 11'de fibrinolitik dozları Tablo 12'de ise trombolitik kontrendikasyonları verilmiştir.

Tablo 10: Fibrinolitik tedavi ve eşzamanlı antitrombosit tedavi

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

Tablo 11: Fibrinolitik ilaç dozları

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

Tablo 12: Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

<b>Mutlak kontrendikasyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme</li><li>• Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme</li><li>• Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi</li><li>• Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/kafa travması (son 3 hafta içinde)</li><li>• Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama</li><li>• Bilinen kanama bozukluğu</li><li>• Aort diseksiyonu</li><li>• Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)</li></ul>
<b>Göreceli kontrendikasyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak</li><li>• Oral antikoagülan tedavisi</li><li>• Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum</li><li>• Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı &gt;180mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı &gt;110 mmHg)</li><li>• İlerlemiş karaciğer hastalığı</li><li>• İnfektif endokardit</li><li>• Aktif peptik ülser</li><li>• Resüsitasyona yanıt alınamaması</li></ul>

### 3.4.4. Yardımcı antitrombosit ve antikoagülan tedaviler

*Aspirin*: STEMI olasılığı kabul edildikten sonra bütün hastalara elden geldiğince çabuk aspirin verilmelidir. Aspirin için pek az kontrendikasyon vardır, ancak aşırı duyarlılık öyküsü,



aktif gastrointestinal kanama, pıhtılaşma bozuklukları öyküsü ya da şiddetli karaciğer hastalığı bulunan kişilere aspirin verilmemelidir. Astımlı hastalarda aspirin seyrek olarak bronkospazmı tetikleyebilir. Aspirine çiğnenebilir tablet olarak 150–325 mg dozunda başlanmalıdır. Oral yoldan alınması mümkün değilse, bir seçenek de 250–500 mg dozunda aspirinin i.v. yoldan uygulanmasıdır, ancak bu stratejinin daha üstün olduğuna ilişkin veri bulunmamaktadır. ISIS–2 çalışmasında aspirinin etkili olduğunu gösteren ikna edici kanıtlar elde edilmiş, aspirin ve streptokinazın aditif yarar sağladığı gösterilmiştir( 50). Uzun dönem tedavide ömür boyunca oral yoldan daha düşük günlük doz (75–160 mg) aspirin uygulanmaktadır.

*Klopidogrel:* Birincil PKG tedavisi uygulanan STEMI hastalarında klopidogrel daha az araştırılmış olmakla birlikte, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombosit tedavi olarak bu ilacın aspirinden daha yararlı olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt bulunmaktadır(51,52). Bu veriler temelinde, PKG uygulanmakta olan bütün STEMI hastalarına elden geldiğince çabuk klopidogrel uygulanmalıdır. İlaça yükleme dozu olarak en az 300 mg ile başlanır, ancak 600 mg'lık yükleme dozuyla trombosit kümeleşmesi daha hızlı ve daha güçlü inhibe edilmektedir (53,54). Bunun ardından günlük doz olarak 75 mg ile devam edilmelidir. CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) çalışmasında, standart fibrinolitik tedavi rejimi uygulanan 75 yaş ve altındaki hastalar aspirin tedavisi yanında, anjiyografi günü de dahil olmak üzere maksimum 8 gün boyunca (ortalama 3 gün) 300 mg yükleme dozu, ardından günde 75 mg klopidogrel ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Klopidogrel tedavisi kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, yineleyen miyokard enfarktüsü ya da yineleyen iskemi, bileşik son noktasına ulaşma olasılığını otuzuncu güne kadar düşürerek, acil revaskülarizasyon gereksiniminin %20 azalmasını sağlamıştır. Her iki grupta da majör kanama ve intrakraniyal kanama oranları birbirine benzemektedir(52). COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) çalışmasında,

miyokard enfarktüsü kuşkusuz olan (%93'ü STEMI) her yaştan (ancak 75 yaş üzeri hasta sayısı 1000'in altında) 45 852 Çinli hasta aspirin yanında yükleme dozu yapılmadan klopidoğrel 75 mg ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiştir. Klopidoğrel grubunda ölüm, miyokard enfarktüsü ya da inme bileşik son noktasına ulaşma olasılığı anlamlı ölçüde düşmüş ve yaklaşık 2 hafta tedavi edilen her 1000 hastada 9 olay eksilmiştir (55). Bu da, akut evrede rutin klopidoğrel kullanılmasını destekleyen güçlü bir olgudur.

*GP IIb/IIIa antagonistleri:* GP IIb/IIIa inhibitörleri trombosit kümeleşmesi sürecinin son adımını bloke etmektedir. STEMI hastalarında GP IIb/IIIa antagonistlerinin rolünün incelendiği çalışmaların çoğunda absiksimab üzerinde durulmuş, bu ailenin diğer iki üyesi olan tirofiban ve eptifibatid daha az araştırılmıştır. Birkaç randomize çalışmada bu hastalarda girişimle bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulamasına ek İ.V. absiksimab uygulamasının yararı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların incelendiği sistematik bir derlemede absiksimab ile 30 günlük mortalitenin %32 azaldığı, buna kaşılık kanamalı inme ve majör kanama riskinin yükselmediği gösterilmiştir (56). Absiksimab infarkt ile ilişkili damarların açıklığı üzerinde anlamlı bir etki yapmamıştır ve planlanan bir PKG girişiminin öncesinde uygulanmasının kateter laboratuvarında uygulanmasına üstün olmadığı belirlenmiştir (34). Bununla birlikte, PKG öncesinde optimal klopidoğrel tedavisi uygulanan STEMI hastalarında absiksimab ile ek yarar sağlanıp sağlanmadığı henüz bilinmemektedir. On-TIME 2 (Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation) çalışmasında hastane öncesinde aspirin, klopidoğrel (600 mg) ve heparin ile birlikte bolus yoluyla yüksek doz tirofiban başlatılmasıyla ST-segment yükselmesinde plaseboya göre daha fazla gerileme olmuştur, ancak buna infarkt damarının daha fazla açık olması ya da anlamlı düzeyde net klinik yarar eşlik etmemiştir (35). Geniş kapsamlı iki randomize çalışmada yarım doz fibrinolitik tedavi ve tam doz absiksimab kombinasyonu ile mortalitede azalma sağlanamamış, ancak tam doz litik tedavi ile

karşılaştırıldığında bu yaklaşımın, özellikle yaşlı hastalarda kanama komplikasyonu riskinde artışla bağlantılı olduğu görülmüştür (57,58).

*Heparin:* PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. STEMI hastalarında PKG sırasında heparin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamasının nedeni, bu işlem sırasında antikoagülasyon tedavisinin zorunlu olduğuna inanılmasıdır. Heparin alışılmış başlangıç dozu olan 100 U/kg ile İ.V. bolus olarak uygulanmalıdır. GP IIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 60 U/kg dozu verilmelidir. Bu girişimin aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kılavuzluğunda uygulanması tavsiye edilmektedir. Uygulanan heparin dozu ACT değerinin 250–350 saniye (GP IIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 200–250 saniye) düzeyinde tutulmasını sağlamalıdır. İşlemin sonunda ise heparin infüzyonu durdurulmalıdır. Heparin fibrinoliz öncesinde ve sonrasında, özellikle alteplaz ile birlikte yaygın biçimde kullanılmıştır. Alteplaz verilen hastalara heparin uygulanmasıyla daha iyi koroner açıklığın sağlandığını düşündüren bulgular vardır (59). Subkütan ya da İ.V. heparin ve streptokinaz tedavisi uygulanan hastalarda damar açıklığı açısından belirgin bir yarar sağlanamamıştır (44). Öte yandan, İ.V. heparin tedavisinin yakından izlenmesi zorunludur; aPTT değerlerinin 70'in üzerine çıkması mortalite, kanama ve yeniden enfarktüs oluşumu olasılığının artmasıyla bağlantılıdır (60). Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda heparin maksimum 4000 U olmak koşuluyla İ.V. bolus olarak 60 U/kg, ardından saatte maksimum 1000 U olmak koşuluyla 24–48 saat boyunca İ.V. infüzyon olarak 12 U/kg verilmelidir. Hedef aPTT değeri 50–70 saniye arasında tutulmalıdır. 3. 6. 12. ve 24. saatlerde kontrol edilmelidir. Bu protokol aynı zamanda reperfüzyon tedavisi uygulanamamış hastalara da önerilen protokoldür.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) birincil PKG uygulanan az sayıda STEMI hastasında incelenmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda heparin yerine DMAH kullanmayı destekleyen kanıt azdır. Fibrinolitik sonrası DMAH'i değerlendiren klinik çalışmalar

mevcuttur. ASSENT-3 çalışmasında, tenekteplaz ile birlikte maksimum 7 gün boyunca standart enoksaparin dozu uygulanan hastalarda hastanede yeniden enfarktüs oluşumu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha düşük olmuştur (58). Bununla birlikte, ASSENT-3 PLUS çalışmasında hastane öncesinde aynı dozda enoksaparin uygulanması yaşlı hastalarda intrakraniyal kanama oranının anlamlı ölçüde artmasına yol açmıştır (61). 20 506 hastanın alındığı geniş kapsamlı ExTRACT çalışmasında, 75 yaşın üzerindeki ve böbrek işlev bozukluğu olan (tahmini kreatinin klirens <30 mL/dakika) hastalara daha düşük doz enoksaparin uygulanmıştır. Vücut ağırlığına uyarlanmış heparin ile karşılaştırıldığında, enoksaparin tedavisi 30. güne kadar ölüm ve yeniden enfarktüs oluşumu riskinde anlamlı bir azalmayla bağlantılıdır, ancak bunun bedeli olarak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artış görülmektedir. Net klinik yarar (ölüm, ölümcül olmayan enfarktüs ya da intrakraniyal kanama olmaması) açısından değerlendirildiğinde, enoksaparinin üstün olduğu görülmektedir. Bu yarar, kullanılan fibrinolitik ilaç tipinden ve hastanın yaşından bağımsızdır (62,63). Tablo 13'te fibrinolitik tedaviden sonra veya reperfüzyon tedavisi uygulanamayan hastalarda enoksaparin tedavi dozu gösterilmiştir.

Tablo 13: Enoksaparin tedavi dozu

<ul style="list-style-type: none"><li>• 75 yaşın altındaki ve kreatinin düzeyleri <math>\leq 2,5</math> mg/mL ya da <math>221 \mu\text{mol/L}</math> (erkek) veya <math>\leq 2</math> mg/mL ya da <math>177 \mu\text{mol/L}</math> (kadın) olan hastalarda: İ.V. bolus olarak 30 mg, ardından 15 dakika sonra başlanmak koşuluyla taburcu olana kadar maksimum 8 gün boyunca subkütan yoldan 12 saatte bir 1 mg/kg. İlk subkütan dozda 100 mg'ın üzerine çıkılmamalıdır.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 75 yaşın üzerindeki hastalarda: İ.V. bolus uygulanmaz; subkütan doz olarak 0,75 mg/kg ile başlanır ve ilk 2 subkütan dozda maksimum 75 mg uygulanır. Yaştan bağımsız olarak kreatinin klirens değeri &lt;30 mL/dakika olan hastalarda subkütan dozlar 24saatte bir tekrarlanır.</li></ul>

Bir faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux, fibrinolitik ilaç tedavisi ya da PKG uygulanan ya da reperfüzyon tedavisi uygulanmayan 12 092 STEMI hastasında heparin ya da plasebo ile karşılaştırılmıştır (64). PKG alt grubunda 30. günde fondaparinuxun ölüm ya da enfarktüs yinelemesi insidansında %1'lik anlamlı olmayan bir artışla bağlantılı olduğu

belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında bu bulgular birincil PKG uygulanmakta olan hastalarda tek antikoagülan olarak fondaparinux kullanılması desteklememektedir. Geniş kapsamlı OASIS-6 çalışmasında fibrinolitik tedavi uygulanmış 5436 hastada, düşük doz fondaparinuxun ölüm ve yeniden enfarktüs oluşumunu önleme açısından plasebo ya da heparine üstün olduğu belirlenmiştir (64). Ancak eşzamanlı heparin uygulaması endikasyonu olduğu kanısına varılan 1021 hastayı kapsayan bir alt grupta, ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu ya da majör kanama komplikasyonlarını önlemede fondaparinux heparine üstün değildir (65). Fibrinolitik tedavi sonrası fondaparinux dozu; 2,5 mg İ.V. bolus, ardından kreatinin  $\leq 3$  mg/mL ya da 265  $\mu\text{mol/L}$  ise 8 gün boyunca ya da hastaneden taburcu edilene kadar günde bir kez subkütan yoldan 2,5 mg'dır.

Doğrudan trombini inhibe eden bivalirudin, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak incelenmiştir. HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction,) çalışmasında, PKG uygulanan 3602 hasta körleştirme uygulanmaksızın rastgele yöntemle geçici GP IIb/IIIa inhibitörü ile birlikte bivalirudin ya da heparin (ya da enoksaparin) artı bir GP IIb/IIIa inhibitörü uygulanan gruplara ayrılmıştır (66). Birincil son nokta olan 30 günlük bileşik majör istenmeyen kardiyak olay ya da majör kanama insidansı bivalirudin ile anlamlı ölçüde azalmış, bu azalma majör kanama riskinde %40 azalma sayesinde gerçekleşmiştir. 30 günlük bütün nedenlere bağlı mortalite %1 düşük bulunmuştur, ancak akut stent trombozu daha sık gerçekleşmiştir. Bivalirudin İ.V. bolus olarak 0.75 mg/kg dozunda başlatılmakta, ardından saatte 1.75 mg/kg infüzyonla devam ettirilmektedir; ACT' ye göre doz ayarı yapılmamakta ve girişim tamamlandığında genellikle tedavi sona erdirilmektedir. Streptokinaz ile yürütülen geniş kapsamlı bir çalışmada heparin ile karşılaştırıldığında 48 saat boyunca bivalirudin uygulamasının 30. günde mortalite azalması sağlamadığı, ancak yeniden enfarktüs oluşumu olasılığını anlamlı ölçüde düşürdüğü görülmüştür, ancak bunun bedeli olarak serebral

olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı düzeye ulaşmayan bir artış görülmüştür (67). Bivalirudin fibrine özgü ilaçlarla birlikte araştırılmamıştır. Direkt trombin inhibitörlerinin fibrinolyze yardımcı tedavi olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir. Tablo 14’te 2008 ESC kılavuzuna göre fibrinolyz ile eşzamanlı antitrombin tedavi önerileri verilmiştir.

Tablo 14: Fibrinolitik ile eşzamanlı antitrombin tedavi önerileri

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

### 3.4.5. Mikrovasküler tıkanmanın ve reperfüzyon hasarının önlenmesi

STEMI hastalarında ‘no-reflow’ (akışsızlık) fenomeni, epikardiyal infarkt ile ilişkili arterin başarıyla açılmasından sonra yeterli miyokardiyal reperfüzyon sağlanamamasıyla ayırt edilir. Kullanılan tekniğe bağlı olarak, STEMI nedeniyle reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların %10–40’ında ‘no-reflow’ kanıtları saptanabilir (68,69). ‘No-reflow’ trombotik ya da lipidden zengin debri ile aşağı doğru mikrovasküler embolizasyon, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler hasar, endotel işlev bozukluğu, enflamasyon ve miyokardiyal ödem sonucunda oluşabilir (70,71). ‘No-reflow’ uzun süreli miyokard iskemisine neden olarak, ciddi aritmilere ve kritik düzeyde hemodinamik bozulmaya yol açabilir ve klinik komplikasyon riskinde anlamlı artışla bağlantılıdır (72,73). ‘No-reflow’ fenomeninin giderilmesiyle bölgesel

kontraktil işlevde anlamlı düzelme sağlanamasa bile, bunun LV(sol ventrikül)'deki yeniden biçimlenme üzerindeki etkisi olumludur (74). No-reflow tanısı genellikle girişim sonrasında TIMI akışının 3'ün altında olması durumunda ya da TIMI akışının 3 olmasına karşın MBG (Miyokardiyal boyanma gradı) değerinin 0 ya da 1 olması durumunda ya da girişimi izleyen 4 saat içinde ST yükselmesindeki gerilemenin %70'den az olması durumunda konulur (73). Birincil PKG sırasında ya da sonrasında intrakoronere olarak adenozin, verapamil, nikorandil, papaverin ve nitroprusid gibi vazodilatörlerin uygulanması durumunda infarkt ile ilişkili koroner arterdeki kan akışının ve miyokard perfüzyonunun düzeldiği ve/veya infarktın küçüldüğü gösterilmiştir, ancak somut klinik sonuçların analiz edildiği geniş kapsamlı ileriye dönük randomize çalışmalar bulunmamaktadır (75,76). Yüksek dozda İ.V. adenozin infüzyonu da infarktın küçülmesiyle bağlantılıdır, fakat klinik sonuçlarda anlamlı düzelme sağlanamamıştır (77). GP IIb/IIIa reseptör antagonisti absiksimab ile doku perfüzyonunda düzelme olduğu belirlenmiştir ve birincil PKG ile eşzamanlı antitrombotik tedavi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (78,79). Tablo 15'te 2008 ESC kılavuzuna göre no-reflow fenomeninin önlenmesine ve tedavisine ilişkin tavsiyeler verilmiştir.

Tablo 15: No-reflow önlenmesine ve tedavisine yönelik tavsiyeler

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

### 3.4.6. Beta-Blokerler

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

Sınıf I tavsiyeler:

1. Kalp yetmezliği ve düşük output bulguları olan, kardiyojenik şok için yüksek riskli olan hastalar ile diğer b-bloker kontrendikasyonu olan (PR mesafesinin 0,24 sn üzerinde olan 2. veya 3. derece AV bloğu olan, aktif astımı olanlar) haricindeki bütün hastalara ilk 24 saat içinde oral b-bloker başlanmalıdır (kanıt düzeyi B).
2. İlk 24 saat içinde erken kontrendikasyonları olan hastalarda sekonder koruma amaçlı b-bloker başlanması tekrar değerlendirilmelidir (kanıt düzeyi C).
3. Orta ve ağır kalp yetmezliği olan hastalarda sekonder koruma amaçlı olarak kademeli titrasyon programı ile b-bloker verilmelidir (kanıt düzeyi B).

Sınıf IIa tavsiye:

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

Sınıf III tavsiye:

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



### **3.4.7. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör**

#### **blokerleri**

Ejeksiyon fraksiyonu bozukluğu ( $EF \leq 40\%$ ) olan ya da kalp yetersizliği gelişen hastalara erken evrede ACE inhibitörleri uygulanması gerektiği artık iyi bilinen kabul edilmiş bir yaklaşımdır. GISSI-3 (80) ve ISIS-4 (81) çalışmalarında ve Çin Çalışması'nda (82) ilk gün başlatılan ACE-inhibitörleriyle izleyen 4-6 haftada küçük olmakla birlikte anlamlı bir mortalite azalması sağlandığı gösterilmiştir. ACE inhibitörleri, herhangi bir kontrendikasyon yoksa ilk 24 saat içinde başlatılmalıdır (83). ACE inhibitörlerinin bütün hastalara mı, yoksa yalnızca yüksek risk altındaki hastalara mı uygulanması gerektiği konusunda görüş ayrılıkları halen sürmektedir. ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara ARB (valsartan) uygulanmalıdır.

### **3.4.8. Lipid profiline yönelik tedavi**

Birkaç çalışmada koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde yeni iskemik olayların ve mortalitenin önlenmesinde uzun süreli statin tedavisinin yararları tartışmasız bir biçimde gösterilmiştir. ESC'nin Dördüncü Ortak Görev Grubu ve diğer dernekler tarafından belirlenen enfarktüs sonrasına ilişkin hedefler şöyledir: total kolesterol için 175 mg/dL (4.5 mmol/L); eğer mümkünse 155 mg/dL (4.0 mmol/L); LDL kolesterol için ise 100 mg/dL (2.5 mmol/L), eğer mümkünse 80 mg/dL (2.0 mmol/L) (84). Kalp hastalığına eşlik eden dislipidemide ilaç tedavisiyle çok iyi sonuç alınsa da, koroner kalp hastalığı bulunan her hastada diyet temel bir önlem olmaya devam etmektedir. Bir meta-analizde koroner arter hastalığı bulunan toplam 29 395 hastayı kapsayan yedi çalışma ele alınmıştır (85). Görece daha az yoğun statin rejimleriyle karşılaştırıldığında, daha yoğun rejimlerle LDL kolesterol düzeyleri daha fazla düşmekte ve miyokard enfarktüsü ve inme riski azalmaktadır. Mortalite açısından kronik koroner arter hastalığı bulunan hastalar arasında herhangi bir etki saptanamamasına karşın akut koroner sendrom tedavisinde daha yoğun statin rejimleri uygulanan hastalarda bütün

nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı bildirilmiştir. Bu analiz koroner arter hastalığı kesinleşmiş kişilerde daha yoğun statin rejimlerinin kullanılmasını desteklemektedir.

#### **3.4.9. Koroner bypass cerrahisi**

Akut evrede koroner arter baypas greftleme (KABG) cerrahisi gerekli olan hasta sayısı sınırlıdır, ancak başarısız PKG, PKG ile giderilemeyecek nitelikte koroner tıkanma, PKG'den sonra tedaviye dirençli semptomlar ya da kardiyojenik şok bulunan hastalarda ya da ventrikül rüptürü, akut mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlar gelişmesi durumunda KABG uygulanması gerekli olabilir (86,87).

#### **3.4.10. Pompa yetersizliği ve şok**

Kalp yetersizliği genellikle miyokard hasarına bağlıdır, ancak aritmi sonucunda ya da mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlara bağlı olarak da gelişebilir. STEMI'nin akut evresinde kalp yetersizliği gelişmesi, kısa ve uzun dönemde kötü prognozla bağlantılıdır (88). Hafif kalp yetersizliğinde çoğu zaman nitratlara ve diüretiklere, örneğin İ.V. yoldan yavaş olarak önce 20–40 mg uygulanan, daha sonra gerektiğinde 1–4 saatte bir tekrarlanan furosemide hızla yanıt alınır. Hipotansiyon yoksa nitratlar i.v. yoldan uygulanmalıdır. Kan basıncı izlenerek nitrat dozu ayarlanmalı ve hipotansiyon önlenmelidir. Hipotansiyon, hipovolemi ya da önemli düzeyde böbrek yetersizliği yoksa ilk 24 saat içinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ya da ACE inhibitörleri tolere edilemiyorsa bir anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) başlatılmalıdır.

Ağır kalp yetersizliği durumunda oksijen uygulanmalı ve pulse oksimetri ile oksijen saturasyonu izlenmelidir. Kan gazları düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir; kesintisiz pozitif havayolu basıncı uygulanması ya da endotrakeal entübasyonla ventilasyon desteği sağlanması gerekli olabilir. Hasta hipotansif değilse, İ.V. nitrogliserin uygulanmalı, tedaviye dakikada 0.25 µg/kg dozuyla başlanmalı ve sistolik kan basıncında  $\geq 30$  mmHg düşüş gözlemlenene ya da sistolik kan basıncı 90 mmHg düzeyinin altına düşene kadar her 5 dakikada bir doz

artırılmalıdır. Hipotansiyon varsa inotrop ilaçlar yararlı olabilir. Kan basıncı çok düşükse, dakikada 5–15 µg/kg dozunda dopamin uygulanması tercih edilmektedir. Renal hipoperfüzyon bulguları varsa, dopamin dozunun dakikada 3.0 µg/kg'ın altına çekilmesi gerekli olabilir.

Kardiyojenik şok; sistolik kan basıncının 90 mmHg düzeyinin altında, santral dolum basıncının da (kama basıncı) 20 mmHg düzeyinin üzerinde olmasıyla ya da kardiyak indeksin 1,8 L/dak/m<sup>2</sup> düzeyinin altına inmesiyle ayırt edilen, canlı miyokard dokusunun çok azalmasına bağlı bir klinik hipoperfüzyon durumudur. Sistolik kan basıncını 90 mmHg düzeyinin üzerinde, kardiyak indeksin de 1,8 L/dak/m<sup>2</sup> düzeyinin üzerinde tutabilmek için İ.V. inotrop ilaçlar ve/veya intraaortik balon pompası (İABP) uygulanması gereken hastalarda da şok olabileceği varsayılmaktadır. LV işlevi ve bununla bağlantılı mekanik komplikasyonlar acil olarak iki boyutlu Doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilmelidir. Hemodinamik durumu iyileştirmek ya da stabilize etmek için, daha yüksek dozlarda dopamin ya da dakikada 5–20 µg/kg dobutamin uygulanabilir. Mekanik girişimlere kadar yaşamı sürdürücü köprü oluşturmak amacıyla, balon pompası ile destekleyici tedavi tavsiye edilmektedir. Acil PKG ya da cerrahi girişim yaşam kurtarıcı olabilir ve erken evrede bu seçenek üzerinde durulmalıdır (43,89).

#### **3.4.11. Mekanik komplikasyonlar: kalp rüptürü ve mitral yetersizliği**

Akut serbest duvar rüptürü; kardiyovasküler kollaps ve buna eşlik eden elektromekanik disosiyasyonla, bir başka deyişle elektriksel aktivite sürerken kardiyak debi ve nabzın yok olmasıyla ayırt edilir. Genellikle birkaç dakika içinde ölümlü sonuçlanır ve standart kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermez. Hastayı ameliyata alacak kadar zaman pek az olguda vardır.

Subakut serbest duvar rüptürü; bu olguların yaklaşık %25'inde tablo subakuttur (trombüs ya da adezyonlar rüptürü kapatmıştır); bu da girişime kadar zaman kazandırır.

Ağrının yinelenmesi ve yeniden ST-segment yükselmesi nedeniyle, klinik tablo yeniden enfarktüs oluşumunu taklit edebilir, ancak daha sık olarak ani hemodinamik bozulma ve geçici ya da kalıcı hipotansiyon gelişir. Klasik kalp tamponadı bulguları vardır ve bu ekokardiyografi ile doğrulanabilir. Akut miyokard enfarktüsü ardından görece sık görüldüğü için, tek başına perikardda sıvı saptanması subakut serbest duvar rüptürü tanısı için yeterli değildir. Tipik bulgu perikard boşluğunda pıhtıyla uyumlu ekodens kitle görülmesidir (hemoperikard). Acil cerrahi girişim üzerinde durulmalıdır.

Ventriküler septal rüptür; hastanın klinik durumunun aniden ağırlaşması nedeniyle kuşku edilen ventriküler septal rüptür tanısını doğrulamak, güçlü bir sistolik üfürüm gelişmesiyle, ekokardiyografiyle ve/veya sağ ventrikülde oksijen saturasyonunda artış saptanmasıyla mümkündür. Ekokardiyografi ventriküler septal defektin yerini ve büyüklüğünü ortaya koyar; hasta ameliyata hazırlanırken dolaşım desteğini sürdürmede etkili yöntem İABP uygulamasıdır.

Mitral yetersizliği; yaygın bir bulgudur ve genellikle 2–7 gün sonra gelişir. Bu koşullarda akut mitral yetersizliği gelişmesinde üç mekanizma rol oynar: (i) LV dilatasyonu ve işlev bozukluğu sonucunda mitral kapakta anulus dilatasyonu; (ii) genellikle inferiyor miyokard enfarktüsü sonucunda papiller kas işlev bozukluğu; (iii) papiller kas gövdesinde ya da ucunda rüptür. Papiller kasta en yaygın kısmi ya da tam rüptür nedeni, sağ ya da sirkumfleks koroner arterden beslenen posteromedial papiller kasta küçük bir infarkt gelişmesidir (90). Mitral yetersizliğinin varlığı ve şiddeti en iyi renkli Doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilebilir. Akut mitral yetersizliği gelişen hastaların çoğunda tablo ansızın ağırlaşabileceği için, erken cerrahi girişim yapılmalıdır. Koroner anjiyografi ve cerrahi girişime hazırlanırken, hastaların çoğuna İABP yerleştirilmesi gereklidir. Papiller kas rüptüründe tercih edilen cerrahi girişim kapak replasmanıdır, ancak seçilmiş bazı olgularda kapak onarımı da denenebilir (91).

### 3.4.12. Akut fazda aritmiler ve iletim bozuklukları

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

Ventriküler aritmiler; STEMI başlangıcını izleyen 48 saat içinde gelişen VF insidansının, reperfüzyon ve b-bloker uygulamalarının artmasıyla, giderek azalıyor olabileceği tahmin edilmektedir (92). STEMI ardından erken gelişen VF hastanedeki mortalitenin artmasıyla bağlantılandırılmıştır, ancak uzun dönemde mortalite artışıyla bağlantılı değildir. Ani ölüm riskinde belirleyici rol oynayan başlıca etmenler, ventriküler aritmilerin sıklığı ya da tipinden çok, kalp hastalığının ağırlık derecesiyle ilişkilidir (93,94). STEMI koşullarında gerek süregelen olmayan VT (30 saniyeden kısa süren), gerekse akselere idioventriküler ritim erken VF açısından güvenilir bir tahmin göstergesi değildir. Bu nedenle, bu aritmiler profilaktik antiaritmik tedavi gerektirmez.

Supraventriküler aritmiler; STEMI olgularının %10–20'sinde komplikasyon olarak gelişen atriyal fibrilasyon (AF) yaşlı hastalarda ve ağır LV hasarı ve kalp yetersizliği bulunan kişilerde daha sık görülür. STEMI ve AF bulunan hastalarda inme oranı, AF bulunmayan hastalardan daha yüksektir. AF hastanedeki mortalitede artışla da bağlantılıdır (95). Olguların çoğunda aritmi iyi tolere edilir ve tedavi gerektirmez. Ancak bazı olgularda yüksek kalp hızı kalp yetersizliğini ağırlaştırır ve derhal tedavi edilmesi gerekir. Hastaya henüz uygulanmıyorsa, antikoagülan tedavisi başlatılması gerekir. Diğer supraventriküler taşikardiler seyrek görülür ve genellikle kendiliğinden geçer.

Geniş kapsamlı dört randomize çalışmanın verileri STEMI olgularının neredeyse %7'sinde AV blok, %5.3'ünde ise ısrarcı dal bloğu geliştiğini düşündürmektedir (96,97). Enfarktüsle bağlantılı AV blok hastalarında hastanede ve geç mortalite, AV iletiminin korunduğu hastalardan daha yüksektir (96). Mortalitedeki artış kalp bloğunun kendisiyle değil, kalp bloğu gelişmesi için gerekli olan yaygın miyokard hasarıyla ilişkilidir. Pacing ile uzun dönemli sağkalım artışı gösterilememiş olmakla birlikte, STEMI ile bağlantılı semptomatik bradiaritmilerde gerekli olabilir (98). Birinci derece AV blok tedavi gerektirmez. Yeni gelişmiş sol dal bloğu genellikle yaygın anterior enfarktüse işaret eder ve bu gibi olgularda tam AV blok ve pompalama yetersizliği gelişme olasılığı yüksektir. Önleyici amaçla geçici pacing elektrodu yerleştirilmesi gerekli olabilir.

### **3.5. STEMI ardından uzun dönemli tedavi**

Akut olaydan çıkış süreci temelinde yaşları, enfarktüs öncesi etkinlik düzeyleri ve fiziksel kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak bütün hastalara fiziksel etkinlik konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Haftada en az beş kere egzersiz testi kılavuzluğunda orta yoğunlukta aerobik egzersiz, yüksek risk altındaki hastalarda tıbbi gözetim altında rehabilitasyon programları uygulanmalıdır. Sistemik bir derlemede ikincil önlemede besinlerin ve beslenmenin rolünün araştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların kanıtları yayımlanmıştır (99). Güncel önleme kılavuzlarında (i) çok çeşitli besinlerin yenilmesi; (ii) aşırı kiloluluktan kaçınmak için alınan kalorilerin ayarlanması; (iii) meyve ve sebze tüketiminin artırılması ve tam tahıllı ekmek ve unlu gıdalar, balık (özellikle yağlı balık), yağsız et ve az yağlı süt ürünlerinin tüketilmesi; (iv) doymuş ve trans yağlar yerine bitkisel ve deniz ürünü kaynaklı doymamış ve çoklu doymamış yağların geçirilmesi ve tüketilen toplam yağ miktarının toplam kalori miktarının %30'undan az olması, bunun içinde de doymuş yağ payının üçte birden az olması ve (v) kan basıncı yüksekse tuz tüketiminin azaltılması tavsiye edilmektedir (84).

2008 ESC kılavuzuna göre uzun dönem medikal tedavi önerileri ise Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: STEMI ardından uzun dönemli tedavi

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

#### 4. METOD

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil servis veya Kardiyoloji kliniğine 17.12.2008 – 31.08.2009 tarihleri arasında başvuran, iskemik semptomlar ile birlikte EKG’inde birbirine komşu iki derivasyonda 0,1 mV veya daha fazla ST segment elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu olan hastaların çalışmaya alınması planlandı. Bu grup hastalardan yeterli anamnez alınabilen ve ilk tıbbi temas (İTT) anı belirlenebilen hastalar çalışmaya dahil edildi. İTT anı hastayı sevk eden doktorun yazdığı epikrizden ya da sevk kâğıdından tespit edildi. Bu belgelerden aynı zamanda ilk uygulanan ilaçlar da kaydedildi. Epikriz ya da sevk kâğıdı olmayan hastaların İTT anı ilk çekilen EKG saatinden veya zamanı çok iyi hatırlayan hasta ya da hasta yakınından öğrenildi.

Hastalar dış merkezden sevk edilen ve ilk kez merkezimize başvuran hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamızın amacı; fakültemize göğüs ağrısı ile başvuran ve göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 24 saat geçmemiş olan ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsülü hastaların, reperfüzyon tedavilerinin günümüz kılavuzların önerdiği sürelerle ne kadar hastada uyulabildiğini tespit etmek olduğu için her hastanın kapı-iğne, kapı-balon süreleri belirlendi. İTT anından TIMI 3 akım veya sağlanabilen en iyi koroner akıma kadar geçen süre kapı-balon süresi olarak belirlendi. İTT anından trombolitik ilaç başlama anına kadar geçen süre ise kapı-iğne süresi olarak kabul edildi. Ayrıca kapı-balon ve kapı-iğne sürelerini etkileyen hastane içi etkenleri belirlemek için tüm hastaların acil servise gelişi ile kardiyoloğun hastayı görmesi arasındaki süre, hastaların kardiyoloji yoğun bakıma veya koroner anjiyografi laboratuvarına transfer için geçen süresi ve hastalara uygulanan reperfüzyon tedavisi başlanması arasındaki süre ayrı ayrı hesaplandı.

Hastaların acil servise kabul anı sağlık memuru tarafından kaydedildi. Koroner anjiyografi (KAG) laboratuvarına alınan hastaların kabul anı ise KAG teknisyeni veya ilgili hekim tarafından kaydedildi. Trombolitik tedavi verilen hastaların trombolitik başlama anı ve



primer PKG için KAG laboratuvarına alınan hastaların TIMI 3 koroner reperfüzyon veya en iyi koroner akımın elde edildiği an kaydedildi. TIMI 3 akım anı aynı zamanda KAG kayıtlarındaki saatlerden teyit edildi. Kapı-balon, kapı-iğne sürelerine etki edebilecek faktörlerden hastayı sevk eden hekimin kardiyolog olup olmaması ve İTT anının mesai saatiyle olan ilişkileri araştırıldı. Gün içindeki İTT anı 08:00-17:00, 17:00-24:00 ve 24:00-08:00 olarak üç gruba ayrıldı.

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

MI lokalizasyonları temel olarak anterior, inferiyor ve diğer (lateral, yüksek lateral, gerçek posteriyor) olarak gruplandırıldı. Sevk sırasında verilen ilaçların hangi oranda uygulandığı hesaplandı. Kliniğimize ait epikrizlerden hastaların yatış süreleri, hastane içi mortalite oranı, gelişen komplikasyonlar tespit edildi.

### **İstatistiksel İncelemeler**

Veriler ortanca (25., 75. yüzdeler) ortalama, sayı ve yüzde olarak gösterildi. Gruplar “Mann-Whitney *U* test” veya “Kruskal-Wallis” test ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 15.0 paket yazılımı kullanıldı.

## 5. BULGULAR

Fakültemize başvuran ve İTT süreleri belirlenebilen Yüz seksen dokuz STEMI hastası çalışmaya alındı. Yüz seksen dokuz hastadan 4 hasta tedaviyi kabul etmediği, 4 hastada TIMI 3 akım sağlanamadığı, 1 hastada işlem esnasında koroner anjiyografi cihazı bozulduğu ve trombolitik uygulanan 4 hasta rescue PKG' e alındığı için çalışmadan çıkartıldı. Kalan 176 hastanın 151'i başka merkezlerden sevk edilen, 25 hasta ise ilk kez fakültemiz acil servisine başvuran hastalardan oluşuyordu. Tablo 17'de hastaların demografik özellikleri, başvuru sırasındaki sistolik ve diyastolik kan basınçları, önceki koroner arter hastalığı öyküsü, MI lokalizasyonları, lipid profili, başvuru sırasındaki kan şekeri ve serum kreatinin düzeyleri verilmiştir.

Tablo 17: Hastaların demografik özellikleri, lipid profili, kan şekeri ve kr. değerleri

Özellik	Sayı	Ortanca-%	Özellik	Sayı	Ortanca-%
<b>Yaş</b>	176	59 (50, 69)	<b>BMI</b>	189	26.5 (24.0, 29,3)
<b>Kadın</b>	40	%21.1	<b>Anteriyor MI</b>	84	%45
<b>DM</b>	47	%24.8	<b>İnferiyor MI</b>	96	%50
<b>HT</b>	80	%42.3	<b>Diğer MI</b>	9	%5
<b>Sigara</b>	130	%68.7	<b>LDL kol.</b>	180	110.3 (84.3, 132.8)
<b>Dislipidemi</b>	76	%40.2	<b>TG</b>	180	96.5 (66.75, 139.25)
<b>Aile öyküsü</b>	50	%26.4	<b>HDL kol.</b>	180	33.6 (27.9, 40.725)
<b>Önceki KAH</b>	22	%11.6	<b>T. kol.</b>	180	168 (141.0, 193.25)
<b>SKB</b>	189	120 (100, 140)	<b>KŞ</b>	182	143 (116.0, 197.25)
<b>DKB</b>	189	80 (60, 90)	<b>Serum kr</b>	182	1.0 (0.8, 1.1)

Sevk edilen 151 hastanın 127'sinde reperfüzyon tedavi stratejisi olarak PKG uygulandı, kalan 24 hastaya ise trombolitik tedavi verildi. Fakültemiz acil servise ilk kez başvuran 25 hastanın 3'üne trombolitik tedavi verilirken 22 hastada ise PKG uygulandı.

Sevk edilen ve ilk kez fakültemize başvuran hastalardaki kapı-balon, kapı-iğne, acil-balon, acil-iğne, kardiyoloğa haber verme, kardiyoloğun hastayı görmesi ve transfer süreleri tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18:

	<i>Sevk edilen hastalar</i>		<i>Doğrudan acile başvuran hastalar</i>		<i>p</i>
	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Ortalama</b>	
<b>Kapı-balon</b>	127	228dk min:45 max:617	22	98dk min:34 max:240	<0.0001
<b>Kapı-iğne</b>	24	150.8dk min:53 max:945	3	146.6dk min:25 max:330	AD
<b>Acil-balon</b>	127 hasta	Ort. 72 dk min:22 max:400	22 hasta	Ort. 98 dk min:34 max:240	<005
<b>Acil-iğne</b>	24 hasta	Ort. 45.38 dk min:15 max:120	3 hasta	Ort. 146.6 dk min:25 max:330	<0.005
<b>Kardiyoloğun aranma süresi</b>	8.45 dk (min:1 max:270)		28.96 dk (min:1 max:230)		<0.005
<b>Kardiyoloğun görüşüne kadar geçen süre</b>	5.30 dk (min:1 max:31)		5.79 dk (min:1 max:15)		AD
<b>Transfer süresi</b>	19.85 dk (min:1 max:88)		34.54 dk (min:8 max:165)		<0.0001
<b>Transfer sonrası TIMI 3 akıma kadar geçen süre</b>	40 dk (min:53 max:945)		40 dk (min:53 max:945)		AD

Beklenildiği gibi sevk edilen hastalarda kapı-balon süresi daha uzundu fakat kapı-iğne süreleri iki grupta benzerdi. Yine uyumlu olarak ilk kez başvuran hastalarda kardiyoloğa haber verme süresi sevk edilenlere göre daha uzundu. Ayrıca sevk edilen hastalarda acil-balon, acil-iğne ve transfer süreleri daha kısaydı. Buna karşılık kardiyoloğun hastayı görme süresi iki grupta benzerdi.

Sevk edilen hastaların %56'sı (85 hasta) kardiyoloji uzmanı olmayan merkezden sevk edilmişti ve sevk edilen hastaların %84'ünün (127 hasta) hastaneye ulaşma süresi 60 dakikanın üzerindeydi. Kardiyoloji uzmanı olmayan merkezlerden sevk edilen hastaların %6'sı (5 hasta) 60 dk altında, %14'ü (12 hasta) ise 90 dk altında fakültemiz aciline ulaşmışlardır. Kardiyoloji uzmanının olduğu merkezlerden sevk edilen hastaların ise %18'i (12 hasta) 60 dk altında ve %32'si (21 hasta) ise 90 dk altında fakültemiz aciline ulaşmışlardır.

Sevk edilen ve ilk kez fakültemize başvuran hastaların AHA ve ESC kılavuzlarına uygun sürelerde PKG uygulananların oranı tablo 19'de gösterilmiştir. Beklenildiği gibi 2008'de güncellenen ESC kılavuzuna göre uygun sürede PKG uygulanan hastaların sayısı AHA kılavuzuna göre daha fazla bulundu. Yine göğüs ağrısı şikâyetiyle ilk fakültemize başvuran hastalarda ise her iki kılavuza göre uygun sürelerde PKG uygulama oranları sevk edilen hastalara göre daha yüksek bulundu.

Tablo 19:

	Avrupa kılavuzuna göre		AHA kılavuzuna göre	
<b>Sevk edilen</b>	PKG yapılan 127 hasta	16 uygun (%13)	PKG yapılan 127 hasta	8 uygun (%6)
		111 uygun değil (%87)		126 uygun değil (%94)
<b>Acilimize başvuran</b>	PKG yapılan 22 hasta	16 uygun (%73)	PKG yapılan 22 hasta	13 uygun (%58)
		6 uygun değil (%17)		9 uygun değil (%42)

Hastayı sevk eden doktorun kardiyolog olup olmasının kapı-balon, acil-balon, kapı-iğne ve acil-iğne süreleri üzerine etkisi bulunamadı. Ayrıca hastanın başvuru saatinin mesai saatleri ile olan ilişkisi ve hastanın başvurduğu günün tatil olup olmaması gibi durumların kapı-balon, kapı-iğne sürelerine etkisinde de anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo: 20,21).

Tablo 20: Belirlenen gruplar arasındaki kapı-balon ve kapı-iğne süreleri

	<b>Kardiyolog (+)</b>	<b>Kardiyolog (-)</b>	<b>p</b>
<b>Kapı-balon</b>	197.7	229.6	AD
<b>Acil-balon</b>	68.9	74.7	AD
<b>Kapı-iğne</b>	144.6	158.1	AD
<b>Acil-iğne</b>	40	50	AD

Tablo 21

	<b>Hafta içi</b>	<b>Hafta sonu</b>	<b>p</b>
<b>Kapı-balon süresi</b>	196 (119.5, 270)	195 (163, 235.5)	AD
<b>Kapı-iğne süresi</b>	174.5(96.25, 266.25)	132 (65.75, 254)	AD

	<b>08-17</b>	<b>17-24</b>	<b>24-08</b>	<b>p</b>
<b>Kapı-balon süresi</b>	195 (140.5, 270.75)	187 (93.5, 241)	210 (139, 253)	AD
<b>Kapı-iğne süresi</b>	200 (125, 312)	130 (84.25, 251.25)	134 (87.5, 271)	AD

İTT ile başlayan sevk zinciri süresinde uygulanan ilaçlar, hasta sayısı ve oranları Tablo 22’de gösterilmiştir. Heparin başlığı altındaki hastalar DMAH veya standart heparin alan hastalardır.

Tablo 22: Uygulanan ilaçlar ve oranları

<b>İlaçlar</b>	<b>Aspirin</b>	<b>Heparin</b>	<b>Morfin</b>	<b>Nitrat</b>	<b>B. Bloker</b>	<b>Klopidogrel</b>
<b>Sayı ve oran</b>	184 (%97.3)	180 (%95.2)	54 (%28.5)	95 (%50.2)	28 (%14.8)	28 (%14.8)

Tablo 23’de takipte komplikasyon yaşayan hasta oranı, yatış süresi medyan değeri ve hastane içi ölüm oranları verilmiştir.

Tablo 23:

	<b>Sayı</b>	<b>Ortanca-%</b>
<b>Komplikasyon</b>	22	%11.6
<b>Yatış süresi</b>	189	4 gün (3, 5)
<b>Hastane içi ölüm</b>	13	6.8

Komplikasyonların ciddiyeti incelendiğinde; iki hastada ponksiyon bölgesinde (sağ inguinal bölge) psödoanevrizma, bir hastada koroner diseksiyon, bir hastada akut serebrovasküler olay, üç hastada girişim bölgesinde kanama, dört hastada akut böbrek yetmezliği, beş hastada ciddi aritmi, 6 hastada kardiyojenik şokun geliştiği görüldü.

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışmada fakültemiz acil servise başvuran ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsli hastaların çok büyük kısmında güncel kılavuzların önerdiği sürelerde reperfüzyon tedavisi uygulanamadığı tespit edilmiştir.

Akut miyokard infarktüsü, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, temelinde başlıca ateroskleroz bulunan yaygın bir hastalıktır. Tanı ve tedavideki son dört dekattaki gelişmelere rağmen AMİ halen gelişmiş ülkelerdeki en büyük ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemi artan ciddi sağlık problemidir. AMI sonrası kalp yetmezliği gelişebilmekte ve ilaç gereksinimi artmaktadır. Yine bu nedenle hospitalizasyon sıklığı artmakta ve bazı hastalarda ise bunlara ilaveten implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör cihazları gerekebilmektedir. Neticede AMI sonrası hayatta kalan hastaların yaşam kalitesi bozulabilmekte ve yapılan tedavi masrafları ile ülke ekonomisine ek yük oluşabilmektedir. ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsünde gelişebilecek kalp yetmezliği riskini en aza indirebilecek ve hastaların mortalite oranlarını azaltabilecek en önemli tedavi stratejisi acil koroner revaskülarizasyondur. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada reperfüzyon tedavisinin kontrol tedavilere kıyasla infarkt büyüklüğünü azalttığı ve erken ile geç dönem klinik sonuçlarda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi koroner revaskülarizasyon farmakolojik ya da mekanik yöntemler ile sağlanabilmektedir. Farmakolojik olarak fibrinolitik ilaçlar kullanılabilmekte, perkütan koroner girişimler (PKG) ile de mekanik revaskülarizasyon sağlanabilmektedir. PKG ile trombolitik tedaviyi karşılaştıran çok sayıda randomize çalışma ve şu ana kadar rapor edilmiş gözlemsel çalışmaların yeni yayınlanmış bir meta analizinde; PKG ile trombolitik tedaviye göre randomize çalışmalarda, gerek kısa gerekse uzun dönemde tutarlı ölüm oranı yararları olduğu gösterilmekte iken gözlemsel çalışmaların metaanalizinde erken dönemde gözlenen yararların uzun dönemde görülmediği saptanmıştır (100). Bu sonuçlara dayanarak STEMİ’de tercih edilen tedavi şekli PKG olsa da

ulaşım, acil servisteki beklmeler ve kateterizasyon laboratuvarının hazırlanması gibi nedenlerle tedavi gecikmektedir. Dolayısıyla bu çalışmaların yorumlanmasından ortaya çıkan güncel kılavuzlar reperfüzyon tedavisinin seçiminde, uygulanan tedavinin cinsinden çok en erken uygulanabilen tedavi yöntemini önermiştir ve çalışmaların sonucuna dayanarak tedavi seçiminde göz önüne alınacak zaman kriterleri koymuştur. Mümkün olan en kısa sürede reperfüzyon gerektiği hedeflenerek günümüz ESC ve ACC/AHA kılavuzları fibrinolitik alacak hastalarda kapı-iğne süresini 30 dakika, PKG uygulanacak hastalarda ise kapı-balon süresini 90 dakika ile sınırlı tutmaktadır. İki kılavuz da kapı balon süresi olarak 90 dk önermekle birlikte son güncellenen ESC kılavuzu bütün hastalarda kapı-balon süresinde 120 dakikayı aşmamayı, erken başvuran ve büyük bir miyokard bölgesinin risk altında olduğu hastalarda ise (rn; yaygın anteriyör MI, sağ ventrikül katılımlı inferiyör MI) 90 dakikayı aşmamayı önermektedir.

Bununla birlikte, PKG için sevk edilen hastalarda kapı-balon süresini 90 dk. ve altında tutmak her hastada mümkün olmamaktadır. Gelişmiş ülkelerde bile kılavuzların önerdiği bu sreye ancak %5'den daha az hastada (transfer edilen hastalarda) uyulabilmektedir (29). A.B.D' de 4000'den fazla hastaneden elde edilen verilere göre kapı-iğne süresi 30 dk.'nın altında olan hasta oranı %27, kapı-balon süresi 90 dk.'nın altında olan hasta oranı ise %32'dir (101). Bizde bu çalışmada daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak STEMI'li hastaların büyük bir kısmında reperfüzyon tedavisinin kılavuzlarda önerilen zaman aralıklarında uygulanamadığını tespit ettik. Çalışmaya katılan tüm hastalarda baz alındığında primer PKG uygulanan hastaların %13.8'inin kapı-balon süresi 90 dk ve altında, %22.6'sının 120dk ve altında, %77.4'nn ise 120 dakikadan daha uzun olduğu görüldü. Kapı-iğne süresinde trombolitik verilen 27 hastadan sadece 1'inde hedefe ulaşılabildiği tespit edildi. Bununla birlikte kliniğimizde ağırlıklı olarak primer PKG uygulandığı için trombolitik verilen



hastaların sayısının az olmasına bağlı olarak tespit ettiğimiz kapı-iğne değerinin güvenilirliği düşüktür.

Kapı-balon süresi sevk edilen hastalarda ortalama 228 dk, doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise ortalama 98 dk olarak hesaplandı. Sevk edilen hastaların mekanik reperfüzyon süreleri AHA kılavuzuna göre sadece %6 hastada uygunken, ESC kılavuzuna göre %13 hastada uygundu. Doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise bu oranlar AHA kılavuzuna göre %58 iken ESC kılavuzuna göre %73 idi. Sevk edilen hastalardaki oranların düşük olması beklenildiği gibi hastanın sevke ve ulaşıma bağlı süre uzamasından kaynaklanmaktadır. Hastaların acil servise ulaştıktan sonraki süreçte yapılan işlemler göz önüne alındığında; kardiyoloji konsültasyonu ve transfer süresi dolayısıyla acil-balon srelerin sevk edilen hastalarda daha kısa tespit edilmiştir. Bu sonuçtan 112 ambulans sisteminin sağlıklı işlemesi ve doğrudan acilimize gelen hastalarda acil hekimi tarafından tanı konulmaya çalışılması sorumlu olabilir. Çalışmamızda bir çarpıcı bulgu da sevk edilen hastaların yaklaşık yarısının kardiyolog tarafından görülmesidir. Bu bulgu trombolitik verilebilecek çok sayıda hastanın yanlış olarak sevk edildiğini göstermektedir. Bu uygulamanın sebebi kılavuzların takip edilmemesi yanında hekimin sorumluluk almaktan kaçınması ya da hastaların ısrarla fakültemize sevk istemesine bağlı olabilir. Bununla birlikte hastayı sevk eden hekimin kardiyolog olup olmamasının kapı-balon, kapı-iğne sürelerini etkilemediği grlmştir. İTT anının mesai saatleri ile olan ilişkilerine de bakıldığında istatiski olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

Ayrıca hastanın kliniğimize kabulüne kadar geçen sürede aspirin ve heparin uygulamalarının yüksek oranda yapıldığı fakat oral beta blokör ve klopidogrel uygulamalarının yeterli oranlarda yapılmadığı grlmştir (%14.8). Hastaların fakültemizde yatış günü 4 gün (medyan değer), yatış sırasında komplikasyon gelişen hasta oranı %11.6, ve hastane içi mortalite oranı ise %6.8 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada; STEMİ'li hastaların büyük kısmının uygun reperfüzyon tedavisi almadığı gösterilmiştir. Bu durumun en önemli sebeplerinin; kardiyolog olan merkezlerde trombolitik tedavinin öneminin yeteri kadar dikkate alınmaması kardiyolog olmayan merkezlerde ise trombolitik tedavi uygulanmasından haklı olarak kaçınılması ve dolayısıyla ulaşım süresinin uzaması olduğu görülmektedir. Ayrıca hastanın acil serviste ulaşıktan sonraki süreçte hızlı tanı konulmaması ve hastanın transferinin uzaması ve işlem (PKG) süresini uzatan; laboratuvarın yoğun olması, yardımcı sağlık personelinin sık değişmesine bağlı deneyimsizlik ve kullanılan malzemelerin kalitesi de kapı-balon süresini uzatan diğer faktörler olarak sayılabilir.

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

## **ÖZET:**

**Amaç:** Fakültemize STEMI ile başvuran hastaların reperfüzyon tedavilerinin güncel kılavuzlara uygunlunu araştırmayı planladık. Ayrıca optimal reperfüzyon tedavisini etkileyebilecek hastane içi ve dışı faktörleri belirlemeyi hedefledik.

**Metod:** STEMI ile başvuran 176 hastanın reperfüzyon stratejisi belirlendi. İTT anından TIMI 3 akımın sağlandığı zamana kadar geçen süre kapı-balon süresi, İTT anından fibrinolitik başlandığı zamana kadar geçen süre ise kapı-iğne süresi olarak belirlendi. Ayrıca acil-balon acil iğne süreleri de hesaplandı. Hastanemiz içi gecikme sebeplerini belirlemek üzere hastanın acile kabulünden sonra kardiyoloğun aranma zamanı, kardiyoloğun hastayı görme zamanı ve transfer süreleri kaydedildi. Hastayı sevk eden hekimin kardiyolog olup olmaması ve mesai saatlerinin reperfüzyon sürelerine etkisi incelendi.

**Bulgular:** Kapı-balon süresi sevk edilen hastalarda ortalama 228 dk, doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise ortalama 98 dk olarak hesaplandı. Sevk edilen hastaların mekanik reperfüzyon süreleri AHA kılavuzuna göre sadece %6 hastada uygunken, ESC kılavuzuna göre %13 hastada uygundu. Doğrudan acilimize başvuran hastalarda ise bu oranlar AHA kılavuzuna göre %58 iken ESC kılavuzuna göre %73 idi. Bununla birlikte bulgularımız arasında mesai saatlerinin ve sevk eden hekimin kardiyolog olmasının reperfüzyon süresine anlamlı derecede etki etmediği gösterilmiştir.

**Sonuç:** STEMI ile fakültemize gelen hastaların reperfüzyon tedavilerinin gerçekleştirilmesinde günümüz kılavuzlara çok düşük oranda uyulduğu ortaya çıkmıştır. Aslında çok iyi organize edilmiş çalışmalar dışında gelişmiş ülkelerde de bu oranlar düşüktür. Çalışmamız sırasında tespit ettiğimiz gecikme sebeplerine bakacak olursak gerek sağlık camiası bakımından gerekse ülke politikası bakımından ciddi derecede tedbirler almamız gerektiği ortadadır.

## **SUMMARY:**

**Purpose:** We planned to investigate the appropriateness of treatment of patients applying to our faculty with ST segment elevation myocardial infarction to the current guidelines. We also aimed to determine in-patient and out-patient factors affecting optimal reperfusion therapy.

**Method:** Reperfusion therapy of 176 patients presenting with STEMI has been determined. The time from first medical contact (FMC) to TIMI 3 flow is identified as door to balloon time, and time from FMC to beginning of thrombolytic therapy is identified as door to needle time. In addition, emergent-balloon emergent-needle time is evaluated. In order to determine in hospital delay, the time from emergency service admission to call for cardiology and the time for cardiologist to evaluate patient and transfer time have been recorded. Whether the referring physician is cardiologist or not and the effect of working hours on reperfusion period have also been analysed.

**Results:** Door to balloon time was calculated in referred patients group as the average 228 min, in patients directly admitted to our emergency service as the average 98 min. Patients referred for mechanical reperfusion period compared to AHA guidelines, while only 6% of eligible patients, according to ESC guidelines was appropriate in 13% of patients. In patients who directly admitted to our emergency service, these rates were accordingly to AHA guidelines, and 73 % accordingly to ESC guidelines. We also found no significant effect of working hours and referring physician's speciality (cardiologist or not) on reperfusion time.

**Conclusion:** Compliance rates of reperfusion therapy of patients presenting with STEMI was very low. In reality, except for well organized clinical trials, this rate was low even in developed countries. We realized, when considering the reasons for delay in terms of both health community and the country policy it is obvious that we have to take strict measures.

## 9. KAYNAKLAR

1. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-58
2. Elliott M. Antman, Braunwald E ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features: In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1141–63
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2007;115:e69–171
4. Brendan Phibbs, Frank Marcus, H.J. Marriott, Arthur Moss, David H. Spodick Q-Wave Versus Non-Q Wave Myocardial Infarction: A Meaningless Distinction. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(2);576–82
5. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.
6. Rauch U, Osende JJ, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224–38.
7. Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. *Lancet* 1992; 340: 1297.
8. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547–1557.
9. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006;151:501–507.
10. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O’Neill WW et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43–51.
11. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
12. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091–1094.
13. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J et al. Predictors of 30-day mortality in the era of Reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659–1668.
14. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031–2037.

15. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F et al; Beyond 12 h Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293: 2865–2872.
16. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ et al; Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–2407.
17. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD et al; Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently Occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2008, in press.
18. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
19. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.
20. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ et al. Comparison of angio- plasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–966.
21. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093–1104.
22. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Hearth J* 2007;28:2706–2713.
23. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van ‘t Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991–997.
24. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;93:1552–1555.
25. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary inter- vention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;94:772–774.
26. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824–826.
27. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95:100–101.
28. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–788.

29. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019–2025.
30. Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J et al. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:734–741.
31. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.
32. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:E1-E211
33. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated Percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
34. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–2217.
35. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–546.
36. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–2768.
37. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–430.
38. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686–2692.
39. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
40. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, et al. PRAGUE Study Group Investigators. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(6):679–84
41. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.

42. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. *Eur Heart J* 2005;26:933–940
43. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–682.
44. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615–1622.
45. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomised comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996;94:891–898
46. GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997;337:1118–1123
47. Van der FJ. The ideal fibrinolytic: can drug design improve clinical results? *Eur Heart J* 1999;20:1452–1458
48. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue Plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Trombolysis in myocardial infarction 10B investigators. *Circulation* 1998;98:2805–2814
49. ASSENT Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT–2 double-blind randomised Trial. *Lancet* 1999;354:716–722
50. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS–2. *Lancet* 1988;ii:349–360.
51. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical Revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
52. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of Clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–1189.
53. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300, 600, and 900 mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946–2950.
54. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.
55. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 2005;366:1607–1621.
56. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation



- myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759–1765.
57. Topol EJ for The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905–1914.
  58. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–613.
  59. de Bono D, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122–128.
  60. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870–878.
  61. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and Safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135–142.
  62. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurflinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566–1573.
  63. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28:1066–1071.
  64. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
  65. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, et al. for the OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324–331.
  66. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
  67. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855–1863.
  68. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699–1705.

69. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072–2078.
70. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310–315.
71. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–1135.
72. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223–228.
73. Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary Percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667–674.
74. Galiuto L, Barchetta S, Paladini S, Lanza G, Rebuzzi AG, Marzilli M, Crea F. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:1376–1380.
75. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovas Med* 2006;3:499–506.
76. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–739.
77. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to Reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–1780.
78. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239–243.
79. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67–76.
80. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
81. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669–685.
82. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686–687.
83. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol* 1995;75:1173–1175.

84. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
85. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576–84.
86. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:I448–I453.
87. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:115–119.
88. Nicod P Jr., Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1165–1171.
89. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285:190–192.
90. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, et al. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:330–335.
91. Chen Q, Darlymple-Hay MJ, Alexiou C, Ohri SK, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Mitral valve surgery for acute papillary muscle rupture following myocardial infarction. *Heart Valve Dis* 2002;11:27–31.
92. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006;151:806–812.
93. Huikuri H, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
94. Gardner RA, Kruyer WB, Pickard JS, Celio PV. Nonsustained ventricular tachycardia in 193 U.S. military aviators: long-term follow-up. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:783–790.
95. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969–974.
96. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149:670–674.
97. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424–2428.
98. Gregoratos G Jr., Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145–2161.

99. Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease-evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006;19:401–419.
100. Huynh T, Peron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV et al. Comparison of primary coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: Bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3101-3109
101. Samip Vasaiwala, Mladen I. Vidovich. Door-to-Balloon and Door-to-Needle time for ST-segment elevation myocardial infarction in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:898

## 10. TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan başta bölüm başkanım Prof. Dr. Hasan Gök olmak üzere değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir, Prof. Dr. M. Sıddık Ülgen, Prof. Dr. Bülent Behlül Altunkeser, Prof. Dr. H. Hüseyin Telli, Doç. Dr. Mehmet Tokaç, Doç. Dr. M.Akif Düzenli, Doç. Dr. Mehmet Yazıcı, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu, Yrd. Doç. Dr. İlknur Can, Yrd. Doç. Dr. Umuttan Doğan, Yrd. Doç. Dr. Nazif Aygöl ve Uzm. Dr. Mehmet Kayrak'a teşekkürlerimi bildiririm.

Gerek ihtisas sürem boyunca gerekse de tez süresince desteğini esirgemeyen, çalışkanlığı ve bilimselliği ile her zaman örnek bir kişilik olan değerli hocam ve sevgili ağabeyim Doç. Dr. M. Akif Düzenli'ye katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında beni koşulsuz bir sevgiyle destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime de ayrıca teşekkürlerimi bildiririm.

İhtisas sürem boyunca destekleri ve ömür boyu unutmayacağım dostlukları için asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bildiririm.