

Primer Anjiyoplasti Uygulanan
75 Yaş ve Üstü Hastalarda
Anjioplastinin Trombolitik'e Göre
Etkinliği ve Güvenirliği

Tez yöneticileri

Uzm. Dr. NURSEN POSTACI

Doç. Dr. MUSTAFA KARACA

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr EROL AKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

1. KISALTMALAR	2
2. GİRİŞ	4
3. GENEL BİLGİLER	
A. BÖLÜM-ATEROSKLEROZ	6
B. BÖLÜM- KORONER ARTER HASTALIĞI	13
C. BÖLÜM- ST YÜKSELMELİ AKUT MYOKARD İNFARKTÜS	17
D. BÖLÜM- YAŞLILARDA KORONER ARTER HASTALIĞI	43
4. MATERYAL ve METOD	52
5. BULGULAR	55
6.TARTIŞMA	59
7.ÖZET	60
8. KISITLILIKLAR	61
9. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR:

AF: Atriyal Fibrilasyon

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMI: Akut Myokard Enfarktüsü

AV BLOK: Atrioventriküler Blok

CABG/ACBG: Aorta Koroner Bypass Greftleme

CIN: Kontrast Nefropati

CK: Kreatin Kinaz

CK-MB: Kreatin Kinaz MB İzofomu

COX: Siklooksijenaz

CRP: C-Reaktif Protein
DM: Diabetes Mellitus
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EDRF: Endotel Kaynaklı Salınım Faktörü,
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
ET-1: Endotelin-1
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GPIIb/IIIa: Glikoprotein IIb/IIIa
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT: Hipertansiyon
ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü
IGT: Bozuk Glukoz Toleransı
İABP: İntraaortik Balon Pompası
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp-a: Lipoprotein aLV: Sol Ventrikül
LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi
MACE: Majör İstenmeyen Kardiyak Olay
MI: Miyokard İnfarktüsü
MBG: Miyokardial Boyanma Gradları
NO: Nitrik Oksit
NSAİD: Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PAİ-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PKG: Perkütan Koroner Girişim
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PG-I2: Prostaglandin I2
PKC: Protein Kinaz C
ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri
SOAP: Stabil Olmayan Anjina Pectoris
STYMI: ST Yüksekliği Olan Miyokard İnfarktüsü
STYOMI: ST Yüksekliği Olmayan Miyokard İnfarktüsü

TIMI: Miyokard Enfarktüsü Tromboliz Skoru

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

TnI: Troponin I

TnT: Troponin T

T-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü

TVR: Hedef Organ Revaskularizasyonu

U-PA: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü

VT: Ventriküler Taşikardi

VF: Ventriküler Fibrilasyon

GİRİŞ

Ateroskleroz batı dünyasında ölümlerin en sık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da ölümlerin birinci sebebi olacağını bildirmektedir¹. Ateroskleroz antik çağda nadir ya da tanı konulmasındaki güçlükler karşın günümüzde bulaşıcı hastalıkların ve malnutrisyonun azalmasına bağlı olarak epidemik olarak yaygınlaşmıştır. Ekonomik gelişmeler ve kentleşme ile beraber değişen yeme alışkanlıkları ve sedanter hayat tarzı, aterogeneze zemin hazırlamaktadır. Ateroskleroz koroner arter hastalığının (KAH) ve komplikasyonlarının en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde ölümlerin önde gelen sebebi koroner arter hastalığıdır. Sıklığı %2 ile %4 arasında değişir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. İskemik kalp hastalığı olan hastaların %50'si kronik kararlı (stabil) angina pectoris (SAP) ile başvurur. Türk erişkinlerinde koroner arter hastalığı risk faktörleri / TEKHARF çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2014 yılında yaklaşık 3.900.000 ulaşmıştır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Dolayısı ile risk faktörlerinin tanınması, tespiti ve tedavisi daha büyük önem kazanmaktadır. Sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve genetik faktörler gibi son derece önemli olan risk faktörleri primer tedavide önemli hedefler olarak belirlense de bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda da ateroskleroz ve komplikasyonlarının görülebilmesi,

primer ve sekonder tedavi açısından yeni risk faktörlerinin tanımlanması gerektiğini göstermektedir. Gelecekte yaşlı nüfus artışı, diyabet ve obezite olgularının artması bu hasta guruplarında farklı klinik tablolarla farklı tedavi seçeneklerinin güvenilirlik ve etkinlikleri açısından tekrar gözden geçirilmesini kaçınılmaz hale getirmektedir. Son dört dekatta tanı ve tedavide kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) ve komplikasyonları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen ciddi bir halk sağlığı problemi olarak devam etmektedir. Aterosklerozun komplikasyonu olarak gelişen akut koroner sendromların 1/3 nü ST yükselmeli miyokard infarktüsü oluşturmaktadır. Akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsüne bağlı ortalama mortalite yaklaşık olarak %40 dir. Randomize kontrollü çalışmalar tedaviye spesifik bilgi sağlasa da, yaşlı bireylerde tedavinin değerini göstermezler. Kardiyovasküler sistemdeki yaşa bağlı değişiklikler kardiyovasküler hastalıkların prezentasyon ve sonuçlarını etkilerken, diğer organlardaki yaşa bağlı değişiklikler kardiyovasküler ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğini değiştirir. Yaşlılarda tedavi etkinlik-güvenirliliği ile ilgili de daha fazla bilgi gereklidir. STYMI lı hastalarda en önemli karar reperfüzyon yönteminin belirlenmesidir. (trombolitik tedavi veya perkutan kateter girişimi) .Semptom oluşumundan kısa süre sonra yapılması yaşam süresinin en önemli belirtecidir. Günümüzde ileri yaş, komplikasyonlardan korkulduğu için hiç reperfüzyon tedavisi yapılmamasının en önemli nedenlerindedir. STYMI geçiren hastaların 65-69 yaş arasındakiler de reperfüzyon uygulananların oranı %65 iken, 85 yaşından sonra bu oran sadece %20 dir. Akut MI'lı yaşlı hastalardaki en sık problemlerden biri, klinik tablodaki geçikmedir. Terapötik girişimler risk taşıdığı için, yaşlılardaki yapılacak girişimlerin potansiyel yararları dikkatlice değerlendirilmeli ve muhakeme edilmelidir. Ek olarak hastaların yapılacak tedavi seçenekleri hakkında iyi bilgilendirilmesi komplikasyonların anlatılması ve hasta tercihlerine saygı duyulması önemlidir, acil bir durumda değerlendirilmesi güç olsa da dikkate alınmalıdır. Kardiyovasküler hastalıkların ileri yaşlardaki sıklığının daha fazla olmasına rağmen kardiyovasküler tedaviler primer olarak daha genç popülasyonda denenmiş, daha yaşlı hastalar açıkça terapötik çalışmalara daha az alınmıştır. ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) ile başvuran yaşlı hastalarda medikal tedavi ve invazif tedavi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada, 75 yaş ve üstü hastalarda, invaziv bir tedavi olan primer perkutan koroner girişim (PKG) ile trombolitik tedavi sonrası hastane içi olayları incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz, damar duvarında kalınlaşmanın ve esneklik kaybının söz konusu olduğu, arteriyel bir hastalıktır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak deyim, “damar sertliği” anlamına gelen arteriyosklerozdur. Ateroskleroz, elastik arterler (aorta, iliyak ve karotis arterler) ile büyük ve orta boy musküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır, küçük arterler nadiren etkilenirler². Aterosklerozun niçin bazı arterlerin belli bölgelerini etkilediği çok iyi aydınlatılamamıştır. Çözümeyen diğer bir konu da aterosklerozun bazı damarlarda daralmaya, bazılarında ise genişlemeye yol açmasıdır. Koroner aterosklerozda darlığa, aort dahil diğer damarlarda ise anevrizmaya daha sık rastlanır^{3,4}. Aterosklerozun klinik belirtilerinin, plak gelişim ve büyümesinden ziyade plak dejenerasyonu ve yırtılması ile ilişkili olduğu giderek daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Damar lümen hacminin ilerleyici bir şekilde azalması, efor anjinası ve kladikasyo intermitans gibi semptomlara yol açabilir. Ancak, çok büyük plaklar bile, bütünüyle sessiz olabilirler

ARTER DUVARININ ANATOMİSİ VE HÜCRE BİYOLOJİSİ

Normal arter duvarı, intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır²

İNTİMA TABAKASI

İntima tabakası, lümene bakan yüzde tek katlı endotel hücre dizisi, altında bu hücre dizisinin oturduğu bazal lamina ve gevşek fibroelastik bağ dokusundan oluşan bir tabakadır. Tek katlı endotel, tip-4 kolajen gibi fibriller olmayan kolajen tiplerini, laminin, fibronektin ve diğer ekstraselüler matriks moleküllerini içeren bir bazal lamina üzerine oturur. Endotel altı tabakanın en dış sınırını, elastik lifçiklerin yoğunlaşması ile meydana gelen membrana elastika interna oluşturur. Endotel hücreleri, ince, uzun, poligonal epitel hücreleridir ve birbirlerine sıkıca bağlanırlar. Endotelin üç önemli işlevi vardır: kan-doku geçirgenliğini belirlemek, damar tonüsünü kontrol etmek ve hemostaz ile ilgili olarak damar yüzey özelliklerini düzenlemektir. Endotel, bir kısım vazoaktif mediyatörler salarak, düz kas tonüsünü kontrol eder. Bu mediyatörlerden nitrik oksit (NO) -endotelial bir enzim olan nitrik oksit sentaz aracılığıyla- L-argininden üretilir. NO, vasküler tonüsü azaltarak vazodilatasyona yol açar. Endotelden salınan endotelin-1 ve anjiyotensin-II ise, düz kas hücrelerini kasarak vazokonstrüksiyona neden olurlar. Endotel yüzeyi; trombosit aktivasyon ve yapışmasını, pıhtılaşmayı ve fibrin erimesini

düzenleyen faktörler içermektedir [trombosit aktive edici faktör, von Willebrand faktörü, trombosit yapışması ile ilgili P-selektin ve E-selektin gibi yüzey molekülleri, trombosomodülün ve heparan sülfat gibi pıhtılaşmayı düzenleyen faktörler, plazminojen aktivatörleri gibi fibrin erimesini düzenleyen faktörler ve onların inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) gibi]. Prostasiklin (PGI₂), trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olan vazodilatatör etkili biyoaktif bir lipiddir. Trombositler tarafından üretilen ve trombosit agregasyonunu uyaran tromboksan A₂ (TXA₂) ise, vazokonstriktör bir etkiye sahiptir. PGI₂ ve TXA₂ arasındaki denge, endotelde trombosit mikrotrombüslerinin oluşup oluşmayacağını belirler. Normal şartlar altında PGI₂ baskındır ve trombüs oluşumunu önler. Endotel hücreleri, E-selektin ve interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi lökosit adezyon moleküllerinin, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve interlökin-8 (İL-8) gibi lökosit toplayıcı kemokinlerin, İL-1 gibi immün hücreleri aktive edebilen sitokinlerin çoğalmasını sağlayarak, damar yüzeyinin enflamatuvar özelliklerini de kontrol ederler.²

MEDYA TABAKASI

Medya tabakası arter duvarının en kalın tabakasıdır. Arterde en fazla bulunan hücre tipi olan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer alır. Düz kas hücreleri, aktin ve miyozin filamentlerini içeren, uzun, iğ şeklinde hücrelerdir. Kontraktil yapıda aktin filamentleri baskındır, ancak, bu yapı, çizgili kaslarda olduğu gibi sarkomere sahip değildir. Bu nedenle, düz kas hücreleri çizgili kas hücreleri kadar güçlü kasılamazlar. Düz kas hücrelerinin kasılması, damar tonüsü değişimleriyle sınırlıdır. Düz kas tonüsü, endotel tarafından salgılanan mediyatörler, çevre doku tarafından üretilen metabolitler, otonom sinir sistemi (sempatik sinir sonlanımları) ve dolaşan mediyatörlerin etkileri gibi çeşitli mekanizmalarca düzenlenir. İki elastik lamel, bir düz kas tabakasını çevreleyerek bir lameller birim oluşturur. En dıştaki elastik lifçikler, medya ve adventisya tabakaları arasında sınır oluşturan membrana elastika eksternayı meydana getirirler. Damar düz kas hücreleri ilkel hücreler olup, fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme özelliğine sahiptirler. Düz kas hücreleri normalde bölünmezler. Hasara yanıt olarak bölünme özelliği kazanarak intimaya göç ederler ve burada defalarca bölünerek intimanın kalınlaşmasına yol açarlar

ADVENTİSYA TABAKASI

İntima tabakasına göre daha gevşek dizilimli kolajen fibriller içeren adventisya tabakası, en iç kısmında kolajen ve elastinden zengin fibröz bir

bağ dokusu yapısında iken, dışı doğru gevşek bağ dokusu özelliği kazanırlar. Adventisya, intima ve medya tabakalarına göre, seyrek bir hücre dağılımına sahiptir. Normal bir arterde medyanın iç kısmı ve intima damarsız iken, aterosklerozda intimaya kadar yayılan yeni damar oluşumu söz konusudur. Damar duvarında, makrofajlar ve lenfositler de bulunur. Makrofajlar, normal arter duvarının miktarca az ama, önemli hücreleridirler. Kandaki monositlerden kaynaklanırlar. Muhtemelen hem lüminal endotelde, hem de vazo vazorumlarda lökosit adezyon molekülleri ile etkileşerek endotele girerler. Böylece, intima ve adventisya tabakalarında yerleşirler. T lenfositler intima ve adventisyada, B lenfositler ise büyük oranda adventisyada bulunurlar.

ATEROSKLEROZUN HİSTOPATOLOJİSİ

Aterosklerotik plağın üç tipi tanımlanmıştır:

- Yağlı çizgilenme
- Fibröz plaklar
- Komplike lezyonlar

YAĞLI ÇİZGİLENME

Çok sayıda lipid damlacığı içeren makrofajların (köpük hücreleri) intimada birikmeleri ile oluşur. Lipid damlacıkları, oksidasyona uğramış ya da agregasyon gösteren LDL'den kaynaklanan kolesterol esterleri olup, makrofajlardaki çöpçü (scavenger) reseptörler tarafından tutulurlar.

FİBRÖZ PLAKLAR

Lipidler, hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstraselüler matrikste bulunurlar. Düz kas hücrelerinin birikimi ve ekstraselüler matriksin artışına bağlı olarak, intima kalınlaşır. Lipidler ve makrofajlar, genellikle çekirdek bölgesinde bulunurlar. Çekirdek bölgesinde, T lenfositler ve bazen B hücreleri/mast hücreleri de bulunur. Düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks ise, endotel altı bölgede yerleşirler ve plağın daha derin kısımlarındaki lipid ve enflamatuvar hücreleri örten bir fibröz şapka oluştururlar. Koroner arterlerde fibröz plaklar, çoğu kez damarın sadece bir tarafını tutarlar. Fibröz plaklar damar lümenini anlamlı derecede daraltsalar bile, sağlam kaldıkları sürece önemli klinik belirtilere yol açacaklarına inanılmamaktadır. Lipid ve enflamatuvar hücrelerden zengin ince fibröz şapkalı plaklar, yüksek yırtılma riskine sahiptirler (vulnerable plaklar).

KOMPLİKE LEZYONLAR

Lipid, enflamatuvar hücre ve fibröz dokuya ek olarak, hematom, hemoraji ya da trombüs içeren plaklardır. Sıklıkla fibröz bir plağın yırtılması sonucu gelişirler. Oluşumlarında, adventisyadaki vazo vazorumlardan plağa giren kılcal damarların kanaması da muhtemel bir nedendir. Plak içi kapiller

kanama, plağı hızla büyütebilir. Böyle lezyonlarda kolesterolün çoğı, lipoproteinlerden ziyade eritrosit membranlarından kaynaklanır. Lümen yüzeyinde ve fibröz şapkada, fissürleşme, erozyon ve ülserasyonlarda görülebilir. Koroner aterosklerozdan ölüm ve ciddi kardiyovasküler olaylar, bu lezyonlardan kaynaklanır. Akut trombotik olayların üçte ikisi plak yırtılmalarına, üçte biri ise sağlam fibröz şapka varlığında endotel yüzeyinin aşınması sonucu gelişen trombüse bağlıdır. İleri yaşlarda bu lezyonlar genellikle kalsiyum depozitleri içerir. Kalsiyum, bu yaşlı plakları yırtılmaya daha duyarlı hale getirir.⁵Amerikan Kalp Birliğı Damar Lezyonları Kurulu, lezyonların ilerleme sürecini farklı evrede incelemektedir². Bu yeni sınıflama, morfolojik değışiklikleri klinik sonuçlarla bütünleştirerek konunun anlaşılmasını kolaylaştırır. Tip I lezyon, en erken lezyon olup, az lipid ve seyrek köpük hücreleri bulundurur. Tip II lezyonlarda, köpük hücreleri oldukça artmış olup, yağlı çizgilenmeyi oluştururlar. Bu lezyonlarda seyrek T hücreleri, mast hücreleri ve lipid dolu düz kas hücreleri de bulunabilir. Tip III lezyon, klasik patolojide aterosklerotik plak veya aterom olarak kabul edilen ilk lezyon evresidir. Tip II lezyondan en önemli farkı, makrofajların ve T hücrelerinin altında, lezyonun daha derin bölgelerinde, az da olsa hücre dışı lipid birikimlerinin başlamasıdır. Tip IV lezyonlarda, artan hücre dışı lipidler kolesterol havuzu oluştururlar. Lipidler, yıkılan köpük hücrelerinden gelebilir ya da lipoproteinlerin doğrudan birikimleri söz konusu olabilir. Bu lezyonlar, genellikle hilal şeklinededirler ve bir çatallanma bölgesinde akımı bölen karşıt arter duvarının kalınlığını arttırırlar. Bu evrede arter, ilk lümen hacmini koruyabilmek için yeniden biçimlenir ve damarın dış sınırı ovalleşir. Tip IV lezyonu anjiyografi ile göstermek zordur. Klinik olarak sessiz olsalar da, yırtılma potansiyelleri nedeniyle intravasküler ultrasonografi, manyetik rezonans gibi değışik görüntüleme yöntemleriyle tanınmaları önemlidir. Son anjiyografik değıerlendirmesi normal olan bir koroner arterde, tıkanıklık ya da anlamlı bir darlık geliştiğinde en muhtemel açıklama, yırtılmış tip IV lezyon üzerinde trombüs gelişimidir. Tip V lezyonlarda, lipid çekirdeğı örten fibröz doku artmıştır. Bu fibröz doku artışı, düz kas hücrelerine bağlıdır. Düz kas hücreleri, çoğalırlar ve kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinlerini salgırlar. İnsan arter intıması, normalde bir miktar düz kas hücresi içerir. Tip V lezyonlarda fibröz dokuyu oluşturan düz kas hücrelerinin, medyadan mı geldikleri ya da önceden var olan intımal hücreler mi oldukları konusu açık değıildir. Kollajen, tip V lezyonların baskın unsurudur. Kılcal damarların lezyon içindeki gelişimleri, tip IV lezyona göre daha belirgindir. Tip V lezyonlar, yeniden biçimlenme ile dengelenemeyecek

kadar büyük olduklarından, arter lümenini daraltırlar ve anjiyografi ile görüntülenebilirler. Plak ve onu çevreleyen normal intima arasındaki bölgede ince fibröz doku bulunduran lezyonlar, daha fazla yırtılma eğilimi taşırlar. Bu bölgede, düz kas hücre ölümü ve ekstraselüler matriks yıkımı artmıştır. Tip V lezyonlar sıklıkla lümene yayılırlar ve laminer kan akımını bozarlar. Tip VI lezyonlar, trombüs ya da hemoraji odakları içeren plaklardır. Tip VI lezyon gelişiminin ana nedeni, plak yırtılmasıdır. Bu tip lezyonlarda endotel altı fibröz dokunun fissür, erozyon ve ülserasyonlarına da sık rastlanır. Akut koroner sendromlar, az bir istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. Ancak, tip VI lezyonlar klinik semptomlar olmaksızın da gelişebilir. Trombotik materyal, düz kas hücreleri tarafından fibröz dokuya dönüştürülür ve bu iyileşme süreci sonunda lezyon, tip V morfolojisine geri döner. Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermez ya da çok az lipid içerir. Tip VII lezyonlar kalsiyumdan, tip VIII lezyonlar ise kollajenden zengindir. Bu lezyonların, hastalığın son evresini oluşturduklarına inanılır. Kalsifikasyon, 69 yaş üzeri bireylerin koroner arterlerinde yaygın olarak bulunur. Kalsifikasyon, genellikle plak büyümesine etki etmez. Klinik önemi de açık değildir, ancak lezyonların esnekliğini azaltıp, onları gerilme kuvvetlerine daha duyarlı hale getirebilir.

ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

Aterosklerotik lezyonları oluşturan ve ilerleten mekanizmalar, 150 yıldır bilim dünyasını meşgul etmiştir. Rudolf Virchow (1856), hastalığın gelişiminde, lipidler de dahil plazma bileşenlerinin arter duvarında enflamatuvar bir yanıtı yol açmalarını suçlamıştır. Von Rokitansky, aterosklerotik lezyonun oluşumunda, arter yüzeyindeki trombüslerin yapılanmasının etkili olduğunu ileri sürmüştür. Geçen yüzyılın başlarında Anitschkov, aterosklerotik plaklarda büyük lipid birikimleri saptamış ve ateroskleroz oluşumunda kolesterolü suçlayan ilk araştırmacı olmuştur. Kolesterol ile beslediği tavşanlarda, insanlardakine benzer aterosklerotik lezyonlar oluşturmuştur. Birkaç yıl sonra, Starokadomskij ve Sobolev, aortun mekanik hasarının ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara yol açtığını göstermişlerdir². Mekanik hasar, arter içine plazma bileşenlerinin infiltrasyonunu arttıracığı için, bu çalışma Virchow'un varsayımını desteklemiştir. 1950'lerde Florey, endotel kaybına yol açan yaralanmaların, arterde lipid ve makrofajların birikimini arttırdığını göstermiştir⁶. Moleküler tıptaki gelişmeler sonucu, ateroskleroz patogenezi için daha özgül varsayımlar öngörmek mümkün olmuştur. Ross ve ark.,⁷arterde oluşan hasarın, yüzeye yapışık trombositlerden veya diğer hücrelerden, platelet kökenli büyüme faktörünün (PDGF) salınımına yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Benditt⁸ ise,

ateroskleroza -iyi huylu tümörlerde olduğu gibi- kontrolsüz düz kas hücre çoğalmasına bağlamaktadır.

ATEROSKLEROZ İÇİN GÜNCEL VARSAYIM

Genetik fare modelleri, aterosklerotik lezyonların oluşum ve ilerlemesinde etkili bir kısım spesifik faktörlerin, test edilebilmelerine imkan sağlamıştır. Ancak, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri gibi aterogenezde büyük önemi olabilen bir kısım faktörler, bu yaklaşımla değerlendirilemezler; çünkü bu faktörleri kodlayan genlerdeki eksiklikler, yaşla bağdaşmaz. Teknolojik ilerlemelerin, belirli bir dokuda veya belirli bir zamanda gen eksikliklerinin oluşturulabilmesine imkan sağlaması, hastalığı anlayabilmemizi daha ileri düzeylere ulaştırmıştır. Artık bu çalışmalar temelinde, birleştirici bir varsayım ileri sürülebilir.⁹

HÜCRE DIŞI LİPİD BİRİKİMİ

Hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyaranlara maruz kalmış deney hayvanlarında ilk değişiklikler, endotel altı intimada kan kaynaklı lipidlerin görünmesi ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin çoğalmasıdır. Plazma LDL düzeyi yükseldiğinde, daha fazla LDL endotel yüzeyinden intima içine geçer. Bu süreç, endotel geçirgenliğinin arttığı dallanma bölgelerinde daha hızlıdır. LDL'nin intimadan çıkartılması, bu bölgede damarlanmanın olmayışı/eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Sonuçta, uzaklaştırılmayan LDL, ekstraselüler matrikste tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL'ye karşı afinitesi, LDL'nin bağlanması ve LDL havuzunun oluşumuna yol açar¹⁰. İntimada LDL, agregasyon, oksidasyon ve yıkılma gibi bir dizi değişime uğrar. Bu değişimler, muhtemelen doku makrofajlarınca üretilen oksijen radikallerinin, LDL parçacıklarına yaptıkları oksidatif saldırılarla açıklanabilir. Nikotinamid adenin dinükleotit (NADH)/Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazlar, lipooksijenazlar ve miyeloperoksidaz da oksidatif gerilime katkıda bulunurlar.

ENFLAMATUVAR HÜCRELERİN TOPLANMASI

LDL'nin oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi değişime uğratılmış lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotel ve düz kas hücrelerini etkinleştiren sinyal molekülleri olarak hareket edebilir. Endotel ve düz kas hücrelerinin etkinleşmesi ise, bir lökosit adezyon molekülü olan damar hücresi adezyon molekülünün (VCAM-1= vasküler cell adezyon molekülü) etkinleşmesini sağlar¹¹. İmmüoglobülin süperfamilyası üyesi olan VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için reseptördür. Monositler ve T lenfositler ise, karşı reseptör ve bir integrin olan çok geç aktivasyon antijen-4 (VLA-4)'ü taşırlar. VLA-4, VCAM-1'e bağlanabilir. Bu bağlanma, lipid birikimi ve değişiminin olduğu bölgelerde, monositler ve T hücrelerinin

endotel yüzeyine yapışmasını sağlar. Normal endotel hücresi, lökositlerle adeziv etkileşimlere dirençlidir. Ancak, hiperkolesteroleminin başlamasından sonra çok erken dönemde, lipidlerin birikmeye ve köpük hücrelerinin oluşmaya başladığı yerlerde, lökositler endotele yapışır ve intimaya girer. Monositlere ilaveten T lenfositler de, lezyonlarda birikme eğilimi gösterir. Lökosit adezyon moleküllerinin immünoglobülin süperfamilyasının diğer üyesi, hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1= interselüler adezyon molekülü)'dir. Selektinler de lökosit adezyon moleküllerindedir. Prototip selektin olan E-selektin (E=endotelyal), muhtemelen erken dönem aterogeneze çok az ilişkilidir. Erken dönem ateromlarda bulunmayan ya da çok az bulunan polimorfonükleer lökositleri bir araya toplar. P selektinler (P=platelet) ateromların içine lökositlerin toplanmasında daha önemlidir. Selektinler, endotel üzerinde, lökositlerin sıçrama ya da yuvarlanma şeklindeki hareketlerini uyarır¹². Genetik olarak değişikliğe uğratılmış farelerde yapılan çalışmalar, VCAM-1 ve P-selektin'in deneysel aterosklerozda rol aldıklarını göstermiştir. Kemokinler (kemotaktik sitokinler) makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Kemokinlerden en iyi bilineni, endotel tarafından üretilen MCP-1'dir. MCP-1, monositlerin yönlendirilmiş göçünü ve kemotaksisini seçici olarak uyarır MCP-1'den yoksun ve hiperlipidemik farelerle yapılan çalışmalarda, aterom gelişimi yavaşlamıştır. İL-8 ve fractalkine gibi kemokinler de, deneysel ateroskleroza katkıda bulunur.¹³ Ateromlar, lenfosit için seçici olan üç kemokini de (IP-10, I-TAC ve MIG) ekspres eder. Aterom plaklarında var olduğu bilinen bir sitokin olan interferon- γ (İNF- γ), T hücre kemotaktanları ailesini kodlayan genleri tetikler¹⁴. Kemokinlerin uyarılmaları, lipid birikimi ve oksidasyonu ile de ilişkili görünmektedir. Okside kolesterol agregatları, kemotaktik sinyaller üreten komplemanın etkinleşmesini sağlar. Kemokinlerin ve komplemanın etkinleşmeleri, mononükleer hücrelerin, endotel yüzeyinden endotel altı intimaya göçünü ve burada toplanmalarını başlatabilir. Lipid dışı diğer uyarıcılar da, endoteli aktive edebilirler ve intima içine lökosit toplanmasını başlatabilir. Hücre hasarı sırasında etkinleştirilen ısı şok proteinlerinin, endoteli aktive ederek, monosit ve T hücrelerinin girişini uyardıkları gösterilmiştir. İntimaya giren monositler, makrofajlara dönüşür. Aktif damar hücreleri tarafından üretilen bir sitokin olan M-CSF, bu dönüşüm sürecini geliştirir. Monosit, aktif makrofajın nispeten durgun bir öncülü olduğundan, dönüşüm süreci hastalık için ciddi önem taşır. M-CSF eksikliği olan farelerde, hiperkolesterolemiye maruz bırakılsalar bile ateroskleroz gelişmediği gösterilmiştir.¹⁵

LEZYONLARIN FOKAL OLUŞU

Çalışmalar, ateromların fokal olarak geliştiğini ortaya koymaktadır. Bazı araştırmacılar, çok odaklı aterogenez varsayımını ileri sürer¹⁶. Ateromlar içindeki glukoz-6-fosfat dehidrogenaz izoformları gibi biyobelirteçlerin monotipisi, aterosklerozun monoklonal varsayımını destekler. Çok dallanmayan arterlerde hidrodinamik zemin zayıf olduğundan, ateroskleroz gelişme eğilimi düşüktür (örn: radyal ve internal mamariyal arterler). İnvitro veriler, laminer shear stresin, ateroskleroza karşı koruyucu olabilen süperoksit dizmutaz veya NO sentaz gibi enzimlerin gen ekspresyonlarını güçlendirdiğini göstermiştir. Süperoksit dizmutaz, oksidatif stresi azaltabilmektedir. NO ise, endotelin enflamatuvar aktivasyona direncini arttırabilir. NO, bu antienflamatuvar etkiyi, muhtemelen nükleer faktör kappa B (NFκB) üzerinden yapar. NFκB, aterogenezdeki pek çok geni de regüle eder¹⁷. NO, antitrombotik, anti-enflamatuvar ve vazodilatatör etkilidir. NFκB ise, protrombotik ve proenflamatuvar etkiler gösterir. Laminer akım, tiyoredoksin-interacting protein (Txnip) denilen bir endotel işlev düzenleyicisinin düzeyini azaltır, sonuçta tiyoredoksin artar. Artmış tiyoredoksin, apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1 (ASK-1)'i azaltır, bu azalmada jun kinaz (JNK) ve kinaz p38'i azaltır, bütün bu etkileşimler sonunda net sonuç, antienflamatuvar etkidir.¹⁸

KÖPÜK HÜCRE OLUŞUMU

Makrofajlar aterosklerotik lezyon oluşumunda önemli bir rol oynarlar; okside lipoproteinleri fagosite eder, kolesterolü biriktirir ve aterosklerozun prototipik hücreleri olan lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşür. Makrofajların yüzey reseptörleri, kümelenmiş negatif yükler içeren "makromoleküler örüntüleri" tanır. Bu tür "makromoleküler örüntüler", okside LDL dışında, bakteri endotoksinlerinde de bulunur¹⁹. Ligandlar, çöpçü reseptörlerine bağlanır, makrofaj içine alınır ve lizozomlarda yıkılır. Okside LDL içinde bulunan kolesterol esterleri, hidrolize edilir ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Serbest kolesterol, sitozolik enzimler tarafından tekrar esterifiye edilir ve makrofajlar içinde kolesterol ester havuzu oluşur. Kolesterol esterleri, hücre içinde yağ damlacıkları oluşturmaya başlar ve makrofaj lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşünceye kadar, lipid damlacıklarının sitoplazmada birikimi devam eder. Çöpçü reseptör ailesi, SR-A, SR-B1, Makrosiyalin ve CD36 gibi reseptörleri içerir. Bu reseptörlere ilişkin en uzun süreli çalışma, SR-A ileldir. Makrofaj yüzeyindeki çöpçü reseptör sayısı, hücre içi kolesterol içeriği tarafından kontrol edilemez²⁰. Bu nedenle, sitoplazması kolesterol esterleri ile aşırı derecede yüklenene kadar, makrofaj okside LDL tutmaya devam edecektir. Çöpçü reseptörler, immün sistem sitokinleri ve kolesterol dışı metabolik faktörler tarafından düzenlenmektedir. Genel olarak enflamatuvar sitokinler, reseptör düzeylerini düşürme eğiliminde iken,

makrofaj büyüme ve farklılaşmasını uyarın sitokinler ise reseptör düzeylerini arttırır. Bu durum, dikkatimizi yağlı çizgilenmenin enflamatuvar ve immün yönlerine çeker. Toll-like reseptörler (TLRs), aterosklerozla ilişkili örüntü tanıyıcı, bir diğere reseptör ailesidir. TLR'ler, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır ve viral ve bakteriyel patojenler tarafından eksprese edilen çeşitli yapılara karşı, hızlı enflamatuvar cevaba aracılık eder²¹. Bu reseptörler, insan aterosklerotik lezyonlarında, büyük miktarda eksprese edilir. TLR sinyal proteini MyD88 bulunmayan hiperkolesterolemik farelerde, ateroskleroz daha az gelişir.²²

YAĞLI ÇİZGİLENMEDEN ATEROSKLEROTİK PLAĞA İLERLEME

Yağlı çizgilenme, hiçbir klinik önem taşımamaktadır. Aslında, çoğu kendiliğinden kaybolur. Ancak, bazı yağ çizgileri gerçek aterosklerotik plaklara ilerler. Bu durum, karakteristik olarak hemodinamik zorlanma bölgelerinde oluşur. Düz kas hücreleri, subendotelyal bölgeye göçer, bölünür ve ekstraselüler matriksi sentezler. Bunların sonucu, lezyonun lipid dolu çekirdeğini endotel yüzeyinden ayıran fibröz bir şapkanın oluşumudur. Fibröz şapka oluşumunu başlatan uyarın, muhtemelen düz kas aktivasyonu yoluyla etki eder. Düz kas hücrelerinin kolajen ve proteoglikanları sentezlemesiyle birlikte, hücre göçü ve çoğalması birbirini izleyecektir. Plakların fokal yerleşimi, arter duvarına ait lokal faktörlerin düz kas hücrelerini aktive ettiklerini düşündürür. İlgi, büyüme faktörleri üzerinde yoğunlaşmış ve vasküler hasarlanma modellerinden gelen veriler, temel FGF (bFGF) ve PDGF'nin, sessiz duran arteriyel düz kas hücrelerini çoğalma yönünde uyarabileceklerini göstermiştir. PDGF, düz kas hücreleri için kemotaktik bir faktör olarak ta işlev görür. bFGF ise, ekstraselüler matrikste depolanır ve yaralanma halinde salınabilir. Endotel hücreleri PDGF'yi regüle edebilir.²³ Trombosit ve makrofajlar da PDGF'nin önemli kaynaklarıdır. Deneysel modellerde, hastalığın bu safhasında, trombosit mikrotrombüsleriyle kaplı defektlerin bulunduğu endotel hasarları gözlenmiştir. Bu nedenle, hemodinamik stres ya da enflamatuvar aktivasyonun trombosit veya makrofajlardan büyüme faktörü salınımına neden olmaları, yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşümü açıklamak için makul bir senaryodur. PDGF, düz kas hücrelerini, göç, bölünme ve fibröz şapka oluşturmak üzere uyarır. Lipid çekirdek, fiziksel olarak endotel yüzeyinden ayrılmıştır ve plak stabildir.

PLAK AKTİVASYONU VE KLİNİK SENDROMLARIN PRESİPİTASYONU

Lümen boyutunun ilerleyici bir şekilde azalması, efor anjinası ve intermitan klodikasyon gibi klinik sendromlara yol açabilir, ancak çok büyük plaklar bile tamamen sessiz olabilir. Akut klinik komplikasyonların gelişmesi, genellikle plak üzerinde trombüs oluşumu gibi ek bir patogenetik olayın varlığını gerektirir. Trombüs oluştuğunda ise, miyokard infarktüsü gibi akut koroner sendromlar gözlenir. Akut koroner sendromlu hastalara radyoaktif fibrinojen enjeksiyonu, fibrinojenin taze koroner trombüse katıldığını açıkça ortaya koymuştur. Koroner arterlerin histopatolojik analizi, “suçlu lezyonlar” üzerindeki mural trombüslerin tanımlanabilmesini mümkün kılmıştır. Bu tür lezyonlarda, hemen daima yüzey hasarına ilişkin bulgular vardır. Bu lezyonların yaklaşık %80’i, endotel boyunca ve plak içine doğru ilerleyen küçük fissürler gösterirlerken, %20’si ise endotelial dökülme alanlarına sahiptir.^{24,25} Bu tür yüzey defektleri, protrombotik subendotelial maddelere maruziyeti mümkün kılar ve hızla tromboza yol açarlar. Suçlu lezyonlarda saptanan yüzeyel fissürler, plak rüptürünün delili olarak kabul edilmişlerdir. Bir plak fissürü, genellikle endotel yüzeyinden fibröz şapkaya ve plağın lipid çekirdeğine doğru uzanır. Plaklar neden rüptüre olurlar? Gözlemler, aktive makrofaj, T hücreleri ve mast hücrelerinin plak yırtılması civarında bol miktarda bulduklarını göstermiştir. Bu durum, enflamatuvar mekanizmanın, plak rüptürünü başlatabileceğine işaret eder. Akut koroner sendromlu hastalarda, dolaşan sitokinlerin ve aktive T hücrelerinin saptanması, bu görüşü destekler. Bu varsayıma göre, plağın enflamatuvar hücreleri, proenflamatuvar lipidler, sitokinler, antijenler ya da mikroorganizmalar tarafından aktif hale getirilir. Ortaya çıkan immün veya enflamatuvar aktivasyon, makrofaj aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu aktivasyon sonucu makrofajlar, fibröz şapkanın kolajenini sindiren MMP’leri serbest bırakır. Ortaya çıkan proenflamatuvar sitokinler, kollajen gen ekspresyonunu baskılayarak, kolajen liflerinin yeniden sentezlenmesini önler. Bu sitokinler (özellikle İNF- γ ve TNF- α), düz kas hücre çoğalmasını ve aktin gen ekspresyonunu baskılayarak, fibröz şapkanın onarım mekanizmalarını ortadan kaldırır. Makrofajlardan salınan sitotoksik oksijen ve NO radikalleri, apoptotik hücre ölümüne neden olan sürece katkıda bulunur. Tüm bu olaylar, fibröz şapkanın gerilme direncini, pulsatil kan akımının oluşturduğu mekanik strese karşı koyamayacak derecede azaltır. İlerlemiş plaklar, lökotriyenler olarak adlandırılan prostaglandin benzeri moleküller üreten hücreler içerir.^{26,27} Bunlar, proenflamatuvar ve vazokonstriktif etkileriyle biyoaktif lipidlerdir. Moleküller epidemiyolojik çalışmalar, lökotriyen biyosentezini kontrol eden genlerin, kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğunu belirlemiştir. Deneysel çalışmalar, lökotriyenlerin vasküler endotelial ve düz kas hücreleri

üzerinde önemli proaterogenik etkileri olduğunu göstermiştir. Kan bileşenleri, subendotelyal tabaka ile temasa geçtiklerinde, trombositler hemen aktive olur, yüzeye yapışır ve agregre olmaya başlar. Fibrinojen bağlayan glikoprotein IIb/IIIa ve von Willebrand faktörü bağlayan glikoprotein Ib gibi bir kısmı yüzey reseptörleri, trombosit ve doku arasındaki bağlanmaya aracılık eder. Yapışmış trombositlerden salınan Adenozin difosfat ve diğer faktörler, diğer trombositlerin aktivasyonunu uyarır ve trombosit membran yapılarının bu faktörlere maruziyeti humoral pıhtılaşma zincirini aktive eder. Bu durum, protein doku faktörünün (tromboplastin) yüzeyde açığa çıkması ile başlar. Doku faktörü, proenflamatuvar sitokinler ve CD40 sistemi tarafından, makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri üzerinde de uyarılabilir. Böylece, enflamatuvar ve immün sistemin trombozu 2 yolla teşvik ettiği görülmektedir: plak rüptürüne yol açarak ve doku faktörü ekspresyonunu uyararak, doku faktörüne ek olarak, membran fosfolipidleri ve von Willebrand- faktör VIII kompleksi gibi kofaktörler de humoral pıhtılaşma için önemlidir. Solid trombüs, genellikle akut koroner sendrom oluşumunu tetikler. Ancak, kan ve damar duvarının içsel savunma mekanizmaları trombozu yok etmeye çalışırlar, böylece tam tıkanmayı önler ya da trombüsü bütünüyle kaldırır. Bu savunma mekanizmalarının en önemlisi fibrinolitik sistemdir. Bu sistem, endotel hücreleri tarafından eksprese edilebilen plazminojen aktivatörleri (doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü) tarafından aktifleştirilen proteolitik bir zincirdir. Endotel hücreleri, fibrinoliz inhibitörü olan PAİ-1'i de eksprese eder ve böylece fibrinoliz ve antifibrinoliz arasında bir denge sağlar. Bu durum, trombüs oluşumunun kontrolünde çok önem taşır.

Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri

1. Lipid risk faktörleri
(LDL-kolestrol, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL- düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)
2. Nonlipid risk faktörleri
 - A. Modifiye edilebilen risk faktörleri
 - a. Hipertansiyon
 - b. Tütün kullanımı
 - c. Diyabetes Mellitus
 - d. Fazla kiloluluk/Obezite
 - e. Fiziksel inaktivite
 - f. Aterojenik diyet
 - g. Trombojenik/ hemostatik durum

- B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri
- Yaş
 - Erkek cinsiyet
 - Ailede erken KAH öyküsü

KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ

- Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- Ailede erken KAH öyküsü
- Tütün kullanımı
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dL)
- Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dL)

HDL > 60 mg/dL ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır.(Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır). Diabetes mellitus varlığı KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

TÜTÜN KULLANIMI

Tütün kullanımı KAH riskini üç kat artırır. Diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedeni ölüm oranını 2.5 kat yükseltmektedir. Tütün kullanma alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda KAH mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda tütün kullanma eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır.

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner arter hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 arttırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.²⁸

DİYABETES MELLİTUS

Diyabet KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat artırır²⁹. Myokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır Tip 2 diyabeti olan hastaların miyokard infarktüsü sonrasında sağkalımları, diyabeti olmayan KAH hastalarından çok daha kötüdür. Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyicisi, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profilidir. TEKHARF çalışması, ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama %6 veya 120.000 arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları %70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda KAH'ın önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur.

OBEZİTE

Obezite, koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır. TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde %21, kadınlarda %43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın KAH üzerindeki etkisini anlamak için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m², erkeklerde 1.29 kg/m² artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir. Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, artmış LDL kolesterol, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir. Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir.^{30,31}

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendromu olan kişilerde KAH gelişme riski 2-3 kat artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin popülasyonun

%40'ında metabolik sendrom mevcuttur. TEKHARF çalışması ile Türkiye'de 30 yaş ve üstünde 9.000.000 kişinin metabolik sendromlu olduğu tahmin edilmektedir.

Metabolik Sendrom Kriterleri aşağıdaki gibidir.

1-Abdominal obezite (bel çevresi)

Erkek > 94 cm

Kadın > 80cm

2-Trigliserid yüksekliği ≥ 150 mg/dL

3-HDL düşüklüğü

Erkek < 40 mg/dL

Kadın < 50 mg/dL

4-Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

5-Açlık Plazma Glukozu ≥ 100 mg/dL

Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

EGZERSİZ AZLIĞI (SEDANter HAYAT)

Fiziksel inaktivite koroner KAH için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur. Hayvan çalışmalarında, gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile KAH arasında bir bağlantı saptanmıştır. Egzersiz insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller³².Elli yaşın üzerinde haftada 3 gün 30 dakikalık fiziksel aktivitenin KAH riskini azalttığı saptanmıştır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır. Egzersiz azlığının, hem koroner ölümleri arttırdığı, hemde diğer koroner risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Düzenli egzersizin yetişkin erkeklerde gelecekteki KAH'a bağlı ölümlerin ve hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu anlaşılmıştır. Son 10 yıl içinde orta yaşlı Türk Kadınlarında fiziksel aktivitenin %8 oranında azalması kaygı verici bir gelişme olarak görülmelidir.

ATEROJENİK DİYET

Aterojenik diyet ve egzersiz azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak görülebilir. Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda KAH

oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda KAH prevalansı düşüktür. Yağ tüketimini azaltan toplumlarda KAH mortalitesi azalmıştır. Kişi bazında, modifiye diyetler ile yapılmış son klinik çalışmalarda anjiyografik ilerleme ve klinik hastalığın tekrarlama azalmıştır.³³

YAŞ VE CİNSİYET

Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen KAH'dan ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KAH için güçlü bir risk faktörüdür.³⁴

AİLESEL PREDİSPOZİSYON

Koroner arter hastalığı ile birinci derece yakınlarında erken başlangıçlı KAH hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 2 kat arttırmaktadır. Erken yaşta KAH'a sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede KAH'a yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün değeri artar.³⁵

YENİ RİSK FAKTÖRLERİ

Koroner Arter Hastalığının oluşumunda son yıllarda yapılan bir çok çalışma ve metaanalizlerin ortaya koyduğu yeni risk faktörleri 5 grup altında incelenmektedir.

- 1-C-reactive protein,
- 2-Fibrinojen
- 3-Homosistein
- 4-Lipoprotein(a)
- 5-Küçük LDL partikülleri

C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

İnflamatuvar durumlarda akut faz reaktanı olarak bilinen CRP kardiyovasküler olayların da ön belirleyicisidir. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada CRP düzeyi artmış kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi bildirilmiştir. Hs-CRP, KAH'da kardiyovasküler olayları saptamada daha hassas olduğu ileri sürülmüştür. CRP'nin normalde 3 mg/L altında olması gerekir.³⁶

FİBRİNOJEN

Koagülasyon yolunda önemli bir komponent olan fibrinojen plazma vizkozitesinden sorumlu bir akut faz reaktanıdır. Yüksek plazma fibrinojen düzeyinin artmış kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi saptanmıştır. Fibrinojenin normal plazma değerinin 400 mg/dL'nin altında olması gerekir. Fibrinojen, CRP ile karşılaştırıldığında inflamatuvar olaylardan etkilenmesi daha az olduğu için KAH için daha spesifik bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Ancak zamanımızda fibrinojen düzeyini plazmada azaltabilecek bir ilaç mevcut değildir.³⁷

HOMOSİSTEİN

Homosistein, metioninin metabolizması sonrasında oluşan sülfür içerikli bir aminoasittir. Normal plazmadaki değeri 13 mikromol/L'nin altında olması gerekir. McCully tarafından çocuklarda homosistein metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak ağır ateroskleroz saptanmıştır. Bu hastalıkta plazma homosistein miktarı belirgin olarak artmıştır (> 100 mikromol/L). McCully plazma homosistein miktarındaki hafif ve orta düzeydeki artışlarda aterosklerotik vasküler hastalıkların oluştuğunu ileri sürmüştür. Birçok prospektif çalışmada homosistein miktarlarındaki artışın kardiyovasküler olaylarda risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Fakat birçok randomize kontrollü çalışmada plazma homosistein düzeyini düşüren folik asit ve B12 vitamininin kardiyovasküler olayları azaltmakta yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu nedenle B12 vitamini ve folik asit, homosistein düzeyi yüksek KAH'da kardiyovasküler olayları azaltmakta tavsiye edilmemektedir.

LİPOPROTEİN (α), [LP(α)]

Lp(a), LDL kolesterole benzer dolaşımdaki bir lipoproteindir. Lp(a), nın fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber yara iyileşmesinde rol aldığı sanılmaktadır. Bir çok prospektif çalışma ile birlikte Physician Health Study'de Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir. Yirmi yedi prospektif çalışmanın metaanalizinde, Lp(a) düzeylerinin KAH'da bağımsız bir risk faktörü olarak önemi vurgulanmıştır. Lp(a)'nın değerinin 30 mg/dL'nin altında olması gerekir. Lp(a) düzeylerindeki yükselişin, küçük apo(a) ve büyük apo(a) moleküllerine göre daha aterojenik olduğu gösterilmiştir. Lp(a) düzeylerinin ölçülmesi, erken

başlayan KAH'nın ortaya çıkarılmasında klinik önemi vardır. Eğer kişide Lp(a) düzeyleri yüksek çıkarsa mutlaka aile bireylerinin de taranması gerekmektedir. Bu kişiler potansiyel KAH'a aday olarak düşünülerek agresif tedavileri gerekmektedir. Lp(a) düzeylerini düşürecek spesifik bir ilaç mevcut değildir.

LDL PARTİKÜLLERİ

LDL partikülleri değişik çap ve dansitede bulunmaktadır. İki fenotipi belirtilmiştir. B-tipi, küçük ve daha yoğun partikül şeklindedir. A-tipi, büyük ve daha az yoğunluktaki partikül şeklindedir. Küçük LDL partikülleri, yükselmiş trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkilidir. Bu triada "aterojenik dislipidemia" denilir. Genetik geçişli olduğu saptanmıştır. Küçük LDL partikülleri, diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile beraber metabolik sendrom, tip II dislipidemi ve postprandial hipertrigliseridemi ile ilişkili bulunmuştur. Bir çok çalışmada küçük LDL partiküllerinin KAH'nın artmış riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Küçük LDL partiküllerinin 265 Angstrom'un üstünde olması aterosklerotik olarak değerlendirilmektedir. Qubeck Heart Study, LDL partiküllerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle LDL partiküllerine yönelik spesifik bir tedavi yöntemi yoktur.⁴¹

POTANSİYEL RİSK FAKTÖRLERİ

- 1- Lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2,
- 2- Gebelikle ilişkili plazma fosfataz
- 3- Asimetrik dimetil-arjinin
- 4- B-tipi atrial natriüretik peptid
- 5- Myeloperoksidaz
- 6- Oksidatif stres ölçümü
- 7- Gen polimorfizmi, üzerinde halen çalışma yapılan geleceğin risk belirleyicileri olarak görülmektedir.

KORONER ARTER HASTALIĞI

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin önde gelen sebebi koroner arter hastalığıdır (KAH). Sıklığı %2 ile %4 arasında değişir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. İskemik kalp hastalığı olan hastaların %50'si kronik kararlı (stabil) angina pektoris (SAP) ile başvurur^{38,39}. Angina pektoris, miyokardın oksijen gereksinimi ile koroner kan sunumu arasındaki dengesizliğin neden olduğu miyokard iskemisine bağlı gelişen baskı, ağrı veya yanma tarzındaki göğüs ağrısıdır. Fiziksel veya emosyonel stresle ortaya

çıkar, dinlenmek veya dil altı nitrogliserin ile geçer. Göğüs ağrısı, tipik angina, atipik angina ve kalp dışı göğüs ağrısı şeklinde sınıflandırılır

Angina pektorisin klinik sınıflaması

I. Tipik (Kesin) angina pektoris

1. Karakteristik nitelik ve süredeki retrosternal ağrı
2. Egzersiz veya emosyonel stresle ortaya çıkması
3. Dinlenme veya kısa etkili nitratla geçmesi

II. Atipik angina pektoris

Yukarıdaki özelliklerin 2 tanesi mevcuttur.

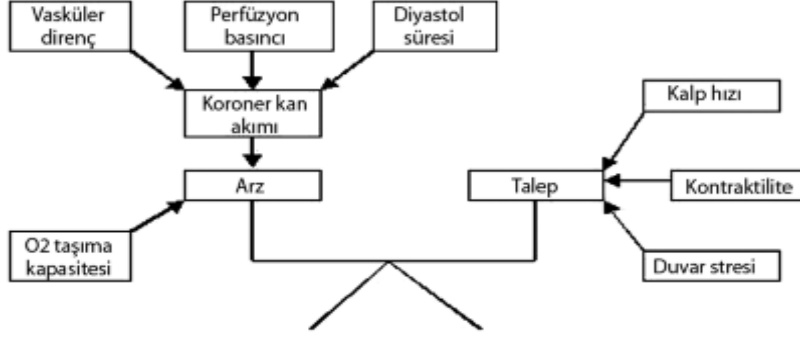
III. Kalp dışı göğüs ağrısı

Tipik angina özelliklerinden birinin veya hiçbirinin olması.

Anginal ağrının sıklık, süre ve ciddiyetinde haftalar boyunca (genellikle 2 ay) değişiklik olmaması SAP olarak tanımlanır. Büyük çoğunluğundan koroner ateroskleroz (AS) sorumludur. Ancak, koroner AS dışı patolojiler de angina pektorisine yol açabilir. Angina ciddiyetine göre dört sınıfa ayrılır; sınıf I en hafif, sınıf IV ise en ciddi olanıdır.⁴⁰

FİZYOPATOLOJİ

Koroner arter kan akımı, miyokardın metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere 4 ile 6 kat artabilir. Miyositler istirahatte arteriyel kandan yüksek oranda (Oksijen içeriğinin yaklaşık %75'i) oksijen çekmesinden dolayı, artan oksijen ihtiyacı koroner kan akımının artırılmasıyla karşılanır⁴¹. Miyokard iskemisi, miyokardın oksijen arz ve talebi arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. Miyokardın oksijen tüketimi, koroner akımla sunulan miktarı aştığında, angina, dispne, efor intoleransı gibi iskeminin klinik belirtileri ortaya çıkar. Çoğu hastada, miyokardın oksijen arz-talep uyumsuzluğundan, epikardiyal koroner arterlerin veya mikrovasküler yatağın atesklerotik hastalığı sorumludur.



Miyokardın oksijen arz ve talebini belirleyen faktörler. Oksijen arzı ile talebi arasındaki dengenin bozulması, miyokard iskemisine ve dolayısıyla angina pektorisine yol açar.

Semptom ciddiyeti ile AS yaygınlığı veya ciddiyeti arasında zayıf ilişki vardır. Belirtiler, genellikle ılımlı egzersizde veya artan kardiyak iş yükünde ortaya çıkar. Kronik KAH hastalarının otopsilerinde major koroner arterlerin en az birinde anlamlı lümen daralması yapan ($\geq 50\%$), sıklıkla lipid içeriği düşük, fibröz başlığı kalın ve sağlam olan fibröz AS plaklar (kararlı plak) bulunmuştur. Bu plakların rüptür riski düşüktür. Öte yandan, koroner arterlerin diğer kısımlarında rüptür riski taşıyan, ciddi daralma yapmayan hassas plaklar bulunabilir.⁴¹

MİYOKARDIN OKSİJEN GEREKSİNİMİ (TALEP)

Miyokardın oksijen gereksinimini ve tüketimini, esas olarak kalp hızı, kontraktilite ve sistolik duvar gerginliği belirler⁴¹. Bunların en önemlisi kalp hızıdır. Çoğu hastada, medikal tedavi ile kalp hızı kolayca kontrol edilebilir. Miyokardiyal kontraktilite, ventrikül içi volümde değişiklik olmaksızın birim zamanda ventrikül içi basınçta artış olarak tanımlanır ve oksijen tüketiminin major belirleyicilerindedir. Ancak, tedavide primer hedef olarak alınmaz. Sistolik duvar gerginliği, sol ventrikül basıncı ve yarıçapı ile doğru orantılı, duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Bu ilişki Laplace kanunu olarak bilinir (Sistolik duvar gerginliği = Basınç x r / 2h). Koroner arter hastalarında, ardyükün azaltılmasıyla (hipertansiyon tedavisi) sistolik basınç düşürülür ve oksijen tüketimi azaltılır. Diğer taraftan, venöz dilatasyonla da önyük

azaltılarak ventrikül boyutu ve dolayısıyla miyokard oksijen tüketimi azaltılır. Tedavide yaygın kullanılan nitratlar önyükü azaltarak ağrıyı giderir veya hafifletir. Duvar kalınlığının arttığı hipertrofide de artan kas kitesinden dolayı, miyokardın oksijen tüketimi artmaktadır.⁴²

MİYOKARDA OKSİJEN SUNUMU (ARZ)

Miyokarda oksijen sunumunu, koroner kan akımı ve kanın oksijen taşıma kapasitesi belirler. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması durumunda (anemi gibi), yetersiz oksijen sunumu nedeniyle iskemi gelişebilir veya kötüleşebilir. Kronik KAH hastalarında, miyokard iskemisi genellikle yetersiz koroner kan sunumundan kaynaklanır. Yetersiz sunumun nedeni ise sıklıkla en az bir major koroner arterde kan akımını bozan %70 ve üzeri çap daralmasıdır⁴³. Koroner arterler, fonksiyonel olarak üç bölümden oluşur; iletili bölüm (epikardiyal arterler), prearteriyoler kısım ve arteriyoller (rezistans damarlar). Koroner kan akımının düzenlenmesinden başlıca prearteriyoler kısım ve arteriyoller sorumludur. Epikardiyal arterlerin dirençleri düşüktür. Ancak, bu damarlardaki geçici vazospazm veya anlamlı tıkalı darlık, damar direncini arttırır ve koroner kan akımını azaltır. Koroner mikrovasküler yatak da angina pectoris gelişmesinde rol oynayabilir. Koroner kan akımının düzenlenmesi karmaşıktır ve pek çok belirleyicisi vardır. Bunlar, metabolik kontrol, otagülasyon, damar dışı baskı kuvvetleri, diyastol süresi, hüneral ajanlar (sistemik hormonlar, endotel ve arter duvarında üretilen otokrin ve parakrin faktörler içerir), nöral kontrol ve koroner perfüzyon basıncıdır.^{44,45} Koroner perfüzyon basıncı 60 ve 160 mmHg arasında değişse bile koroner kan akımı otagülasyonla sabit tutulur. Basınç 60 mmHg'nın altına inerse, vazodilatör rezerv kaybolur ve koroner akım doğrudan perfüzyon basıncına bağlı kalır. Deneysel olarak, damar çapında %85 ve üzeri darlık distalinde vazodilatör rezerv kaybolur⁴⁶. Anlamlı tıkalı lezyonu olan KAH hastalarında, soğuk stres testi sırasında, kan basıncında artışa rağmen, vazokonstrüksiyona ve vazodilatör rezerv kaybına bağlı koroner akımda azalma gözlenmiştir. Damar dışı baskı kuvvetlerini intraperikardiyal, intramiyokardial ve intraventriküler basınçlar oluşturur. Bunlar, damar direncinin %30-50'sini oluşturur. Miyokard ve ventrikül içi basınçlar sistol sırasında en yüksek olduğundan ve subendokardiyal bölge en fazla baskıya maruz kaldığından sistol sırasında, öncelikle subendokardiyal bölgenin akımı azalır. Bu yüzden subendokardiyal bölge iskemiden ilk etkilenen ve iskemiyeye en hassas bölgedir. Bu bölgenin kanlanması kritik olarak diyastolde olmaktadır. Bundan dolayı diyastol süresi önemlidir. Koroner kan akımı, sistemik hormonlar ve nöral kontrol mekanizmalarıyla düzenlenir. Anjiyotensin (AT) II koroner vazokonstrüktördür. Farklı çaplı

damarlarda reseptör dağılımı değişmesine karşın, koroner arterleri beta adrenerjik agonistler genişletirken, alfa agonistler daraltır. Koroner arter veya arteriyolleri etkileyen vazoaaktif uyarılara verilecek vazomotor cevabı endotelin fonksiyonel durumu belirler. Endotel disfonksiyonunda, vazoaaktif uyarılara cevap (asetilkolin, fenilefrin, soğuk stres) vazokonstriksiyon şeklinde olmaktadır. Hatta, egzersiz bile koroner vazokonstriksiyona yol açabilir.

KORONER ARTER TONÜSÜNÜN DÜZENLENMESİ VE ENDOTEL FONKSİYONU

Koroner arteriyollerin tonüsü esas olarak oksijen gereksinimi (metabolik kontrol) ile düzenlenirken, iletilen arterlerin ve prearteriyollerin tonüsü ise perfüzyon basıncına bağlı akım bağımlı vazodilatasyon (miyojenik ve endotelial kontrol) ile düzenlenir. Ayrıca nöral uyarılar, lokal otakoidler ve dolaşan humoral ajanlarda vazomotor tonüs düzenlenmesinde görev alırlar. Sağlam epikardiyal koroner arterlerde, endotel bağımlı vazodilatör mekanizmalar baskındır. En önemli vazodilatör ajan nitrik oksittir (NO). Egzersiz, soğuk stres veya hızlı pacing ile oksijen tüketiminin uyarılmasıyla epikardiyal arterler genişler ve kan akımı artar. Böylece, oksijen ihtiyacı karşılanır. Ancak, hafif veya önemli aterosklerotik darlık varlığında, endotel fonksiyonu bozulduğu için dilatasyon yerine vazokonstriksiyon gelişir. Bundan dolayı, KAH hastalarında, hem endotel kaynaklı vazodilatasyon kaybı hem de katekolaminlere artmış vazokonstriktör duyarlılık vardır^{47,48}. Bu, çoğu hastada gözlenen anginal eşik değişkenliği için önemli bir faktördür. Oksijen ihtiyacı artınca, miyositlerden başta adenosin olmak üzere bazı metabolitler salınır. Bunlar, siklik-adenozin monofosfat (c-AMP) üzerinden koroner vazodilatasyona neden olup kan akımını arttırırlar. Ayrıca, pH, potasyum, osmotik basınç ve ATP duyarlı potasyum kanalları da metabolik kontrole katkıda bulunurlar. Miyojenik kontrol sayesinde perfüzyon basıncı 60 ile 120 mmHg arasında değişmesine karşın koroner akım sabit tutulur⁴⁹. Burada, vasküler gerilmeye karşı damar duvar gerilimi sabit tutulur. Böylece, miyojenik tonüs basıncı yükselirse artar ve basınç düşünce azalır. Miyojenik kontrol daha ziyade 40- 200 mikron çaplı arteriyollerde gözlenir. Koroner arterlerdeki sempatik liflerin uyarılmasıyla, alfa-reseptörlerle koroner direnç artarken, beta reseptörlerle direnç azalır. Muskarinik reseptörler ise düz kas hücrelerinde kasılmayı uyarır. Endoteldeki muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile endotelden NO sekresyonu artar. Asetilkolinle birlikte

vazointestinal peptit (VIP) de salınır ve vazodilatasyona katkıda bulunur⁵⁰. Nöropeptit Y, sempatik uyarı sırasında noradrenalinle birlikte salınır ve vazokonstrüksiyona neden olur. P maddesi ise NO salınmasına neden olur ve epikardiyal arterlerde nitratlara benzer etki gösterir. Karotid cisimciklerdeki kemoreseptörler ile karotid arter, arkus aorta ve akciğerlerdeki mekanoreseptörler de refleks yolla koroner arter direncini etkiler. Örneğin, hipotansiyon varlığında karotid baroreseptörler uyarılır ve alfa-adrenerjik uyarı ile koroner akımı artırılır. Endotelden pek çok otakoid salınır. Bunların en önemlileri, NO, prostasiklin (PGI₂), endotel kökenli hiperpolarizan faktör (EDHF), endotelin-1, AT-II ve endotel kökenli kontraksiyon faktör (EDCF)'dir. Nitrik oksit, guanilat siklazı aktive ederek vazodilatasyona neden olur. Akıma bağlı vazodilatasyon da, "shear" stresi azaltıp NO sekresyonunu artırır⁵¹. Prostatiklin ve EDHF, koronerlerde vazodilatasyon yapar. Diğer taraftan, endotelin-1, fosfolipaz C üzerinden vazokonstrüksiyona yol açar ve NO salınmasını inhibe eder. Fakat , fizyolojik koşullarda endotelin-1'in koroner akımı üzerinde etkisi önemsizdir. AT II, PGH₂ ve serbest oksijen radikallerini içeren EDCF de güçlü vazokonstrüktör ajanlardır.

MİKROVASKÜLER YATAK VE KORONER İSKEMİ

Göğüs ağrısı olmasına karşın epikardiyal koroner arterleri normal olanlarda, koroner rezistans damarların (mikrovasküler yatak) rolü önemlidir. Bu tür hastaların stres testlerinde sıklıkla iskemi bulgusuna rastlanır ve ayrıca koroner vazodilatör rezervi de azalmıştır⁵². Ayrıca, arteriyollerin, endotele bağımlı vazodilatasyon yeteneği daha zayıf bulunurken, endotelden bağımsız bir dilatatör olan isosorbit dinitrata koroner akım yanıtları kontrollerle benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, koroner rezerv azalması ve/veya rezistans damarların vazokonstrüksiyonu iskemiyeye ve anginal semptomlara yol açabilir.

İSKEMİK BELİRTİLERİN HÜCRESEL TEMELİ

Miyokardiyal iskemide, kreatin fosfatın azalmasıyla, sol ventrikülün diyastolik kompliyansı ve sistolik fonksiyonu azalır. Sonuç olarak, sol ventrikül diyastol sonu basıncı artar. Bu basınç, pulmoner vasküler yatağa yansır ve akciğerdeki mekanoreseptörleri uyarıp dispneye yol açar. Dispne, anginaya eşlik edebilir veya angina eşdeğeri olabilir. İskemiyeye bağlı metabolik bozukluk sonucu normal ve iskemik alanlar arasında depolarizasyon akımları oluşur. İskemiyeye en duyarlı olan subendokardiyal bölgenin iskemisi EKG'ye ST segmentinde depresyon olarak yansır. Egzersizin tetiklediği ventriküler ektopter semptomsuz kişilerde prognostik önem taşımaz.

KORONER İSKEMİ ZİNCİRİ

Koroner arterde, kan akımının kesilmesinden saniyeler sonra sol ventrikülün kompliyansı bozulur ve 10 saniye içinde sistolik fonksiyonda da azalma gözlenir (ejeksiyon fraksiyonu %30'a kadar düşebilir). Elektrokardiyografi değişiklikleri yaklaşık 20 saniye sonra ortaya çıkar. Anginal semptomlar ise 25-30 saniye sonra görülür⁵³. Bu zincir göz önüne alındığında, anginaya yol açmayan iskemik atakların olması olasıdır. Onun için kronik KAH'da sessiz iskemi sık görülmektedir.⁵⁴

KRONİK İSKEMİDE DİURNAL RİTİM

Kronik KAH'da, angina eşiği günlere göre değişebilir. Sabahları anginal eşik daha düşüktür^{55,56}. Sabah anginaya neden olan bir aktivite, öğleden sonra ağrıya yol açmayabilir. Sabah yapılan stres testlerinde daha düşük kalp hızında ST değişikliği ve anginal semptom geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca, holter EKG kayıtlarında, semptomatik olsun veya olmasın, ST segment depresyonlarının sabah uyandıktan sonraki 1-2 saat içinde daha sık olduğu gözlenmiştir. İskemik ağrı eşiğindeki bu diurnal ritim, katekolaminlerin sirkadiyen salınmasına ve koroner vazokonstrüktörlere olan duyarlılığa bağlanmıştır. Her ikisi de sabahları daha yüksektir. Sabah artan sempatik tonus, miyokardın oksijen tüketimini artırır. Onun için beta blokerlerin sabah alınması önerilir.

ANGİNANIN MEKANİZMASI

Göğüs ağrısı, genelde yararlı bir uyarıcıdır. Ancak duyarlılığı düşüktür. Prearteriyol ve/veya arteriyollerin üzerindeki veya yakındaki serbest sinir uçları uyarılır. Miyelinli veya miyelinsiz afferent kardiyak sempatik sinirler üzerinden servikal 8 ile torakal 4 sempatik gangliyonlar boyunca dorsal boynuz hücrelerine ve oradan spinotalamik yolla talamusa, sonra da kortekse ulaşır. Ağrıya neden olan uyarılar kesin bilinmemekle birlikte adenosin, serotonin, hidrojen iyonları, kininler (bradikinin) gibi kimyasal uyarıların neden olduğu kabul edilmektedir⁵⁷.

MİYOKARDİYAL HİBERNASYON, İSKEMİK ALIŞMA (PRECONDITIONING) VE STUNNING

Miyositler, kronik iskemi veya azalmış kan akımına uzun dönemde metabolizmasını yavaşlatarak uyum gösterir. Enerji kullanımını minimuma indirir. Bu durum geriye dönüşlü olup hibernasyon olarak tanımlanır. Sol ventrikül fonksiyonları reversibl olarak baskılanır. Miyositlerin laktat üretimi durur. Ancak glukoz kullanımı normaldir. Hibernasyon, genellikle revaskularizasyondan 10 gün ile 6 ay sonra düzelir⁵⁸. Bazen, geçici iskemik ataklar sonucu, miyositler daha sonraki ciddi iskemilere karşı direnç kazanır ve olası hasar azaltılır. Buna alışma veya ön-koşullanma (preconditioning)

denir. Anginal ataktan 12 veya 24 saat sonra oluşabilir. Prova anginası buna örnektir. Bu koşullanma sayesinde, miyokard infarktüsü öncesi kararsız anginası olanlarda prognoz, infarktüs öncesi angina olmayanlara göre daha iyidir⁵⁹. Afallamış (Stunned) miyokard ise koroner arterin akut oklüzyonu sonucunda miyokardda gelişen kontraksiyon kaybının reperfüzyon sağlandıktan sonra da devam etmesi durumudur. Miyokard infarktüsü ve egzersiz testi sonrası görülebilir. Haftalar veya aylarca sürebilir. Hibernasyonda olduğu gibi laktat üretimi yoktur. Ancak koroner akım normaldir⁶⁰. Sonuç olarak, miyokardın oksijen gereksinimi ile sunumu arasındaki dengenin bozulması sonucu miyokardiyal iske mi gelişmektedir. Stabil anginalı hastalarda, genellikle büyük koroner arterlerden en az birinde aterosklerotik tıkaçıcı darlık sonucu oksijen sunumu bozulmakta ve semptomlar gelişmektedir.

ST Yükselmeli Akut Miyokard İnfarktüsü

1. Aşağıda listelenmiş iske mi bulgularına ilave olarak biyokimyasal kardiyak nekroz belirteçlerinden, özellikle troponin düzeylerinde artış
 - a. Tipik göğüs ağrısı
 - b. EKG’de ST-T değişiklikleri veya yeni gelişmiş sol dal bloğu
 - c. EKG’de patolojik Q dalgasının gelişmesi
 - d. Canlı doku kaybının veya bölgesel duvar hareket bozukluğunun bir görüntüleme metodu ile belirlenmesi
2. İske miyi düşündürecek semptom, EKG değişikliği veya otopsi bulgularının miyokard infarktüsünü desteklediği, ani ölüm veya kardiyak arrest
3. Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası troponin düzeylerinin üst sınırın 3 katı, by-pass ameliyatı sonrasında 5 katı yükselmesi
4. Miyokard infarktüsünün patolojik bulgularının bulunması

Kronik inflamatuvar bir süreç olan koroner arter aterosklerozun sonucu olarak, bazen, ilk bulgusu olarak ortaya çıkan miyokard infarktüsü (Mİ) dünyada ölümün majör nedenlerinden birisidir. Miyokardın kan dolaşımındaki arz-talep dengesizliğinin bir sonucunda olarak oluşmaktadır. Hayvan modellerinde iskeminin başlamasından sonraki 20. dakikada nekroz oluşmaya başladığı ve tamamlanmasının 24 saate kadar sürebildiği gösterilmiştir. Bu süre kolleteral dolaşım, koroner oklüzyonun aralıklı veya devamlı olması, iskemik önhazırlık (Precondition), miyokardın oksijen ihtiyacı veya iske miye duyarlılığına bağlı olarak değişebilmektedir. Ortaya çıkan nekrotik alanın büyüklüğü de bunlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. %10’dan az miyokard nekrozu fokal veya mikro infarktüs olarak adlandırılmaktadır. %10-30 oranında nekroz orta, %30’un üzerinde

nekroz büyük miyokard infarktüsü anlamına gelmektedir. Mİ'li hastalarda önemli tanı aracı olan EKG bulgularında geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Bu bulgular ST elevasyonu, ST depresyonu ve T dalga değişiklikleri şeklinde ortaya çıkabilmektedir. ST Elevasyonu olan hastalarda ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü olarak adlandırılır (STEMI). ST segment yükselmesi bulunan akut miyokard infarktüsünde hastaların yaklaşık %90 da epikardiyal büyük koroner arterlerde aterosklerotik plak üzerine ilave olmuş trombüs sonucu tam tıkanma mevcuttur. Bu da hassas plak kavramının önemini ortaya koymaktadır. Hassas plaklarda muhtemelen daha önceden başlamış enflamatuvar bir süreç mevcuttur. Hassas plakta rüptür oluşmasında fiziksel veya duygusal stresler sonucu ortaya çıkan sempatik deşarjın da önemli rolü vardır. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü neden olan trombus oluşumunda öncelikle trombosit agregasyonu, adezyonunu ve daha sonra ise fibrinden zengin bir trombus oluşur. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü dışındaki akut koroner sendrom klinik tablolarından karasız anginada trombusa %1 oranında rastlanırken, Non-STEMI'de bu oran %35-75 arasında değişmektedir. Ayrıca Non-STEMI'de koroner tıkaç ya tam olmamakta ya da intermittant olabilmektedir ve trombüsdeki fibrin içeriği daha azdır. Bütün bunlar neden Non-STEMI'de fibrinolitik tedavinin yararsız olduğunu açıklamaktadır. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü'nün klinik görünümü şiddetli tipik göğüs ağrısı ile hastanın acil servise başvurusu şeklinde olabileceği gibi sessiz veya ani ölüm şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Ölüm oranları ilk ayda %50'ye ulaşabilmekte ve bu ölümlerin yarısı ilk iki saatte oluşmaktadır. Bu ise erken müdahale ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır. 1960'larda hastane ölümleri %25-30 arasında değişirken, koroner yoğun bakımların hizmete girmesiyle %16'lara, fibrinolitik tedavi ve primer koroner anjiyoplasti sonrası mortalite %4-6'ya düşmüştür.

PATOFİZYOLOJİ

ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü sonrası ilk bozulan sistolik fonksiyonlardır. İnfarkt alanında hipokineziden diskineziye kadar değişen anormal kontraktilite formları gelişebilir. Normal bölgelerde ise bunu kompanse etmek için hiperkinezi gelişmektedir. Fakat kontraktilite artışı komşu infarkt bölgelerindeki duvar fonksiyon bozukluğu nedeni ile pek etkin olamamaktadır. Çoğu zaman iskemi nedeni ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları da bozulmuştur. İnfarkt alanının büyüklüğü ile ilişkili olmak üzere bozulmuş sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları atım volümünde azalma ve doluş basıncında artışa neden olmaktadır. Bu, azalmış aortik basınca ve koroner perfüzyonda bozulmaya kadar giden bir takım olayları başlatmaktadır. Ayrıca azalmış atım volümü ile artan önyük sol

ventrikül dilatasyonuna, artmış duvar stresine neden olarak oksijen tüketiminde artışa neden olabilmektedir. Sol ventrikülün büyüklüğü, şekli ve duvar kalınlıklarında ortaya çıkan bu ve benzeri değişiklikler ventriküler yeniden şekillenme (Remodeling) olarak adlandırılır. Bu değişim sol ventrikül fonksiyonlarını ve hasta prognozunu etkileyen önemli bir süreçtir. Ventriküler dilatasyon ve artmış duvar stresi infarkt ekspansiyonunada neden olabilmektedir. Bütün bunlar erken veya geç dönemde kalp yetersizliği bulgularının ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

TANI

Akut göğüs ağrısıyla gelen hastalarda erken tanı ve risk belirlenmesi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Göğüs ağrısı en önemli semptomdur. Yirmi dakikadan uzun süren retrosternal ve çoğunlukla baskı tarzında bir ağrı vardır, bazen yanma şeklinde de olabilir. Sol kola, sırta, omuzlara, çeneye, bazen sağ kola, el bileklerine ve epigastrik bölgeye yayılabilir. Beraberinde ölüm korkusu, terleme, solukluk, bulantı, kusma, şikayetleri de çoğunlukla mevcuttur. Bazı hastalarda özellikle diabetiklerde, yaşlılarda ve kalp transplantasyonu yapılmış olanlarda göğüs ağrısı bulunmayabilir. Özellikle yaşlı hastalar nefes darlığı gibi kalp yetmezliği semptomları ve senkop şikayeti ile gelebilirler. Komplikasyon gelişmemiş hastalarda fizik muayene bulgular normaldir. Fakat yapılacak iyi bir fizik muayene ile gelişmiş olan kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, ventriküler septal rüptür ve mitral yetersizliği gibi komplikasyonlar ortaya çıkarılabilir. STEMI tanısında EKG'de en az birbiriyle ilişkili iki ayrı derivasyonda olmak üzere, V2-V3 derivasyonlarında 2 mm, diğerlerinde 1 mm'den yüksek ST elevasyonu veya yeni gelişmiş bir sol dal bloğunun göğüs ağrısıyla birlikte bulunması gerekmektedir. Bazen tanı için EKG bulguları yeterli olmayabilir, bu durumda EKG aralıklı olarak yinelenmeli ve mümkünse son alınan EKG öncekilerle karşılaştırılmalıdır. Bazı olgularda V7-V8 ya da V4R derivasyonları da çekilmeli ve sağ ventrikül Mİ ve gerçek posteriyor Mİ olup olmadığı araştırılmalıdır^{61,62}. Mutlaka ST elevasyonuna neden olabilecek perikardit, eski sol dal bloğu, Brugada sendromu ve erken repolarizasyon dalga paterni gibi diğer nedenlerin de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereklidir^{63,64}. Tanıyı nekroz belirteçleri olan troponin ve CKMB düzeylerinin yükselmesi kesinleştirir. Troponin, akut Mİ başlangıcından 4 ila 6 saat sonra yükselmekte ve 8-12 gün yüksek kalmaktadır. Troponin yüksekliği miyokard hasarının bulgusu olmakla birlikte her zaman miyokard infarktüsüne spesifik değildir^{65,66}. İskemi bulgularının bulunmadığı hastalarda miyokardit, endokardit, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği, kardiak travma gibi troponin

düzeşini yükselten diğer nedenleri de mutlaka düşünmek gerekir. CK-MB düzeyleri 3-4. saatlerde yükselmeye başlar ve 12. saatte pik değerlere yükselir. 2-4 günde normale döner. Miyogloblin düzeyleri de benzer yükseliş seşiri göstermektedir. Fakat STEMI hastalarının tedavisinde erken PKG veya fibrinolitik tedavi uygulanması büyük önem taşıdığından bu sonuçların beklenmesi tedaviyi geciktireceğinden sonuçların görülmesi beklenmemelidir. Ayırıcı tanıda şüpheli olgularda pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit gibi klinik tabloları ayırmak için ekokardiyografi uygulanabilir. Ayrıca gelişmiş olabilecek ventriküler septal rüptür gibi mekanik komplikasyonların da belirlenmesinde ekokardiyografinin yeri oldukça önemlidir. Ekokardiyografinin asıl önemi negatif prediktif değerinin %95-98 oranında yüksek olmasıdır^{67,68}. Ekokardiyografinin pozitif prediktif değeri düşüktür. Çünkü duvar hareket bozukluğu eski geçirilmiş bir miyokard infarktüsüne veya koroner dışı bir nedene bağılı olabilmektedir.

TEDAVİ

İlk tıbbi temas acil serviste veya ambulans ekibiyle karşılaşma şeklinde olmaktadır. Tanı konulduktan sonra ağrı ve anksiyetenin giderilmesi önemlidir. Bu amaçla hastalara 4-8 mg morfin 2 mg'lık dozlar şeklinde 5-15 dk arayla uygulanabilir. Antiagregan olarak en az 160 mg soluble aspirin çiğnetilmelidir. Hastada nefes darlığı varsa 2-4 Lt/dk olmak üzere oksijen tedavisine başlanmalıdır. Eğer bulantı kusma mevcutsa morfinle eş zamanlı olarak iv 5-10 mg metoklopramit uygulanabilir. Hipotansiyon ve bradikardi mevcut ise total doz 0.04 mg/kg'ı geçmemek üzere 0.5 ile 1 mg iv atropin verilmelidir. Ağrı giderici olarak nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar kullanılmamalıdır. İlk saatlerde ölüm nedeni ventriküler fibrilasyon olması nedeniyle hasta monitörize edilmeli ve defibrilasyon ile ileri kardiyak yaşam desteğı sağlayacak önlemler hazırda bulundurulmalıdır. STEMI'li hastalarda bundan sonraki aşama reperfüzyonun sağlanmasıdır. Reperfüzyon mekanik veya farmakolojik olarak sağlanabilir. Reperfüzyon tedavisi göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 12 saatten kısa süre geçmiş bütün hastalara uygulanmalıdır. On iki saati geçmiş hastalarda iskeminin devam ettiğini gösteren (göğüs ağrısı veya EKG değişiklikleri gibi) bulguların bulunduğu hastalarda reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Bu bulguların olmadığı 12 saati geçmiş olanlarda ise reperfüzyon tedavisinin yararı tartışmalıdır. Yirmi dört saati geçen stabil hastalarda ise reperfüzyon tedavisi uygulanmamalıdır. Reperfüzyon tedavisinin seçiminde hastanın ulaştırıldığı hastanenin imkanlarına göre karar verilmelidir. Yirmi dört saat primer koroner anjioplasti uygulanabilen hastanelerde ilk seçenek primer perkütan girişim olmalıdır. Bu tedavinin uygulanmasında ekibin deneyimli olması ve kapı

balon süresinin 120 dk yı, büyük infarktüslerde ise 90 dk yı geçmemesi gerekir. Eğer hastanın ilk ulaştığı hastanede primer PKG imkanı yoksa ve yakınlarda 2 saat içinde PKG uygulanabilecek bir başka merkez bulunmuyorsa ilk seçenek fibrinolitik tedavi olmalıdır. Fakat yakın çevrede 2 saat içinde PKG uygulanabilecek başka bir hastane varsa hasta ambulans ile diğer merkeze gönderilmelidir. Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda fibrinolitik başarısız olursa yine hasta kurtarıcı PKG için diğer merkeze gönderilmelidir. Başarılı fibrinolitik sağlanmış hastalarda 3 saatten erken olmamak üzere 24 saat içinde koroner anjiyografi ile koroner anatomi gösterilmeli ve gerekirse PKG uygulanmalıdır. Şoktaki ve fibrinolitik tedavi için kontrendikasyon bulunan hastalarda her zaman ilk seçenek PKG olmalıdır. Reperfüzyon tedavisine eş zamanlı olarak heparin ve fibrinolitik tedavi uygulanan 75 yaş altındaki hastalarda 300 mg klopidogrel yükleme dozu, 75 yaş üstü hastalarda ise yükleme dozu verilmeden 75 mg idame dozu ile başlanmalıdır. PKG uygulanan hastalarda ise her hastaya en az 300 mg yükleme dozu verilmelidir. Bu doz 600 mg olarak da uygulanabilir.⁶⁹

ST Yükselmeli Akut Miyokard İnfarktüsünde Tıbbi Tedavi FİBRİROLİTİK TEDAVİ

Fibrinolitik, endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatoru veya prourokinazın salınmasıyla başlatılır. Bu aktivatorler plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrinlerin yıkılmasını sağlar. Hemostatik sistemde prourokinaz fibrinolizi tetiklerken, plazminojen aktivator inhibitörleri ve α 2-antiplazmin fibrinolizi inhibe eder. Fibrinolitik tedavi (FT) uygulanan her 1000 hastada yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir⁷⁰. En fazla yarar en yüksek riskli hastalarda elde edilmektedir. Hastane öncesi tedavi ile erken mortalitede %17'lik bir azalma olduğu da gösterilmiştir. Özellikle ilk 2 saatte tedavi edilen hastalarda sağlanan mortalite azalmasının daha sonraki saatlere göre çok daha önemli olduğu görülmüştür⁷¹. Bu veriler reperfüzyonun gerekli olduğu durumlarda hastane öncesinde FT'nin başlatılmasını desteklemektedir. Fibrinolitikler tarihsel gelişimine göre 3 kuşağa ayrılmışlardır. İlk kuşak ilaçlara fibrin spesifik değildi ve uygulaması zordu, ayrıca etkinliği düşüktü. İkinci kuşak fibrinolitikler fibrin spesifik olmaları, uzun yarı ömürlü olmaları, uygulama kolaylığı olması bakımından birinci kuşaktan daha üstündürler. Üçüncü kuşak fibrinolitikler diğer iki kuşağa göre kullanılması daha kolay ve daha az yan etkiye sahiptir. Ancak istenilen hedeflere halen ulaşamamıştır. İdeal fibrinolitik nasıl olmalıdır ? sorusunun cevabı; yan etkisinin olmaması, hedef damarda kısa sürede reperfüzyon sağlaması ve hedef damarda yeniden tıkanıklık oluşturmaması olabilir. Fibrinolitik tedavi ile infarkt arterinin

açıklığının yeniden sağlanması, infarkt alanında sınırlama, sol ventrikul fonksiyonlarında korunma ve akut miyokard infarktüsü (AMI) lu hastaların ölüm oranının azalması gösterilmiştir.⁷²

KULLANIMDA OLAN AJANLAR

a. Streptokinaz (STK); Tillet ve Garner 1933'te Beta hemolitik streptokoklardan elde ettikleri filtrat ile insan trombüsünün eridiğini keşfettiler⁷³. Chazov ve ark. İlk defa akut MI esnasında intrakoroner streptokinaz uygulamıştır. 1985'te GISSI-1 çalışmasında STK tek başına %25 mortalite azalması sağlamıştır. En ucuz ajandır.

b. Alteplaz (t-PA); Doku plazminojen aktivatoru, vasküler endotelten doğal olarak meydana gelen tek zincirli "serin proteaz"dır. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmektedir. GUSTO-1 çalışmasında t-PA STK'ya göre mortalitede %14 ilave azalma sağlamıştır.

c. Reteplaz (r-PA); Nonglikolize delesiyonuyla vahşi tip t-PA'nın mutanti olarak Escherichia Coli'den elde edilmiştir⁷⁴. t-PA'nın kringle-2 ve proteaz domainleri korunurken, kringle-1, finger ve epidermal growth factor domainleri eksilmiştir. r-PA, in vitro olarak tekrar katlandığında aktif hale gelir. t-PA ile karşılaştırıldığında bu modifikasyonlar, fibrin bağlı plazminojenlerin öncelikli aktivasyonlarıyla sonuçlanır.

d. Tenekteplaz (TNK-tPA); t-PA'nın üçlü mutantıdır ve alteplazdan daha fibrin spesifik, PAI-1'e karşı daha dirençli ve daha uzun yarı-ömürlüdür. Daha uzun ömürlü olduğundan tenekteplase tek doz bolus olarak uygulama olanağı vermektedir. Trombolitik ajanlar trombositleri aktive ederek PAI-1 salınımını arttırdığından PAI-1'e karşı direnc önemli bir avantajdır. Hastane öncesi uygulanmada kullanım kolaylığı nedeniyle öne çıkmaktadır.

FİBRİNOLİTİK TEDAVİNİN BAŞLICA YAN ETKİLERİ

Fibrinolitik tedavi, inme sıklığında özellikle tedavinin 1. günü anlamlı bir artış yapmaktadır. Erken inmelerde serebral hemoraji, geç inmelerde ise tromboz ya da emboli sebeptir. Serebral hemoraji için ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı, hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsü en önemli belirteçlerdir. Fibrinolitik tedavi uygulanan hastaların %4-13'ünde serebral olmayan ancak kan transfüzyonu gerektiren veya yaşamı tehdit eden hemorajiler meydana gelmektedir. STK immunojen olup ateş, ilaca direnc, hipotansiyon gelişebilir ancak şiddetli alerjik reaksiyonlar sık değildir. STK aktivitesini önleyen antikorlar ve alerjik reaksiyon riski sebebiyle asla yeniden uygulanmamalıdır.

FİBRİNOLİTİK DIŞI MEDİKAL TEDAVİ

1. ANTİTROMBOSİT TEDAVİ

Antitrombosit tedavi akut koroner sendrom tedavisini vazgeçilmez parçasıdır. Trombosit aktivasyonu, trombositin sağlam endotel ile etkileşimiyle başlayan birçok basamaktan oluşur.

a. Asetil Salisilik Asit (ASA); Miyokard infarktusun'de ASA kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. ISIS-2 çalışmasında STK'ya ilaveten ASA verilmesi mortalite üzerine %23'lük ek yarar sağlamıştır. MI semptom ve bulguları tanıldıktan sonra 150-325 mg oral eğer mümkün değilse 250-500 mg i.v. ASA hemen verilmelidir. Bundan sonra 75-160 mg günlük oral doz ömür boyunca uygulanmalıdır. Tıkaçıcı koroner trombus çekirdeği, kararsız aterosklerotik plakta intimal çatlamanın olduğu tarafta küçük kümeler halinde aktive olan trombositlerin yapışmasından oluşmaktadır. ASA siklooksijenazın fonksiyonunu ve Tromboksan A2 yapısını geri dönüşsüz olarak engeller. İlacın yararlı etkileri, erken tedavi ile başlayıp yıllarca kullanımında da gözlenmiştir. En az 75 mg/gün kullanımı ile uzun süreli yararlı etkileri doğrulanmıştır.

b. Klopidoğrel; ASA'e ilave tedavi olarak kullanıldığında STEMI hasta grubunda etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır. CLARITY-TIMI 28 çalışması fibrinolitik tedavi öncesi aspirin ile aspirine ek olarak klopidoğrel kullanımını karşılaştırmıştır. Sonuç olarak, aspirine ilave olarak klopidoğrel alan grupta 30 günlük dönemde ölüm, MI, acil revaskularizasyon gereksinimi %20 oranında azalmıştır. Yine COMMIT çalışmasında, 24 saat içinde yeni sol dal bloğu, STEMI ve NSTEMI gelişen 45,852 hastada günlük 162 mg aspirin kullanımına ek olarak 75 mg klopidoğrel kullanımı ölüm, reinfarkt ve inme ile olan sonlanımı ciddi şekilde azaltmıştır. Ek olarak klopidoğrel kullanımı, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kanama riskini artırmamıştır.

c. Prasugrel; etkisi klopidoğrelle benzeyen yeni bir tienopiridin ve oral antiplatelet ajandır. Prasugrel ADP P2Y12 reseptörünün irreversible antagonistidir. Prasugrel de klopidoğrel gibi hepatik metabolizma sonrası aktif metabolite dönüşen bir ön-ilaçtır⁷⁵. Ek olarak 15 aylık akut koroner sendromlu hastaların kohort takibinde prasugrel kullanımı, kanama riskinde ciddi azalmayla ilişkili görülmüştür.⁷⁶

d. Ticagrelor; Selektif, oral aktif, geri dönüşlü yeni sınıf bir antiplatelet ajandır. Tienopiridin sınıfının etki mekanizmasına benzer şekilde P2Y12 reseptörünün antagonistidir. Ticagrelor karaciğerde aktif metabolite dönüşme ihtiyacı olmayan reversible bir antiplatelet ajandır (Ön-ilaç değildir). Ancak, ilacın antiplatelet etkisine katkı sağlayan bir metaboliti vardır. Etkisi hızlı başlayıp hızlı bitmektedir. İlaç alındıktan 2-3 saat sonra pik konsantrasyon sağlandığı tespit edilmiş. İlacın çekilmesiyle platelet fonksiyonları tamamen geri gelmiştir. AKS ile presente olan hastalarda ilacın hızlı başlangıcı

sonuçları iyileştirmiştir, ayrıca hızlı etki kaybı da cerrahi gereken hastalara avantaj sağlamaktadır.^{77,78}

e. Kangrelor; Yeni, kısa etkili, selektif, P2Y12 reseptörünün reversibil antagonistidir. Kangrelor, özel olarak verilebilen AKS'lu hastalarda hızlıca intravenöz infüzyon olarak kullanılabilir. Plazma yarı-ömrü 3-5 dakikadır. İnfüzyon bittikten sonra trombositler 60 dakikadan kısa bir süre içinde tekrar fonksiyonel hale gelmektedirler. Kangrelorun tedavi etkinliği için metabolize olmasına gerek yoktur. Günümüze kadar hiçbir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.¹⁵

2. ANTİTROMBİN TEDAVİ

STEMI'de FT'den bağımsız olarak koagülasyon sisteminin de inhibisyonu tedavide önemli bir yere sahiptir. Bu işi üstlenen ajanlar antitrombinler olarak adlandırılmaktadır. Antitrombinler koroner arter açıklığını devam ettirme görevi yanında DVT, sol ventrikülde trombus oluşumu, serebral yada pulmoner emboli oluşmasında da engelleyici rol oynarlar.

a. Heparin (UFH)

Fibrinolitik tedavi koagülasyon kaskadını aktive ederek trombin salınmasına sebep olabilir. Bu durum sonrasında koroner arterlerde reoklüzyon oluşabilir. Heparin kullanımı artmış trombin aktivitesini azaltarak trombolize katkıda bulunur. Buna rağmen iv heparin trombin üretimini engelleyemez, çoğu hekim fibrinolitik tedaviye ek olarak kullanıma devam etmektedir. Fibrinolitik tedavide nonspesifik ajanların kullanımında (Streptokinaz) trombin aktivitesi kısmen bazı antikoagulan aktivitelerle kompanse edilirken, fibrin spesifik ajanların kullanımına göre daha az oranda prokoagulan aktivite meydana gelir. Streptokinaz ile tedavi edilen STEMI hastalarında subkütan UFH kullanımı ve intravenöz UFH kullanımı damar açıklığı bakımından belirgin bir yarar sağlamamıştır. Ancak sistemik emboli riski yüksek olan hastalarda (birlikte atriyal fibrilasyon veya sol ventrikülde trombus varlığı, geniş MI ve emboli öyküsü olanlar) kullanılabilir⁸⁰. UFH'nin fibrin spesifik ajanlarla birlikte kullanımında ise aPTT'nin normalin 1.5-2 kat olacak dozunun ayarlanması önerilmektedir (Yaklaşık 50-70 saniye). aPTT her 4-6 saatlik aralarla ölçülmeli ve gerekirse doz titre edilmelidir. Kanama riskinde hafif bir artışla ilişkilidir. Koroner reoklüzyon riski yoksa 48 saat sonra kesilmelidir. Hastaların %1-2'sinde trombositoz meydana gelebilir. Günaşırı olarak trombosit sayısı kontrol edilmelidir.

b. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ile Unfraksiyone heparini karşılatran bir metaanalizde DMAH reinfarktusu yaklaşık %50 azalttığı tespit edilmiştir.

DMAH'nin UFH'ne göre daha iyi farmakolojik özellikleri mevcuttur. Klinik çalışmalarda en çok enoxaparin ve dalteparin üzerine inceleme yapılmıştır. Bu çalışmalarda plaseboya göre DMAH ile infarkla ilişkili arterde daha az reokluzyon ve reinfarktüs tespit edilmiştir.⁸¹

Enoxaparin; ASSENT-3 ve ExTRACT-TIMI 2 çalışmalarında enoksaparinin fibrinolitik tedavi ile birlikte verildiğinde UFH'ne oranla üstün olduğu gösterilmiştir. Serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artışı da beraberinde getirmiş olmasına rağmen klinik yarar açısından üstünlüğünü korumuştur.⁸² Önceki kılavuzlarda STK ile birlikte antitrombin tedavi için kesin bir öneride bulunulmamışken yeni kılavuzda streptokinaz ile birlikte antitrombin tedavi önerilmektedir.

c. Faktör Xa İnhibitörleri

Fondaparinux; sentetik, selektif Faktor Xa inhibitorudur. AntiXa afinitesi DMAH'den 7 kat fazladır. Subkutan enjeksiyon sonrası %100 biyoyararlanımı mevcuttur. Hızlı emilir ve değişmeden böbrekten atılır.^{83,84} Yarı ömrü genç hastalarda 17 saat iken, yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonu nedeniyle 21 saate kadar uzamaktadır. Kreatinin klirensi <30 ml/dk olanlarda kullanılmamalıdır. Plazma proteinlerine bağlanmadığından heparinden farklı olarak fondaparinux ile öngörülebilir bir antikoagülasyon sağlar. OASIS-6 Çalışmasında FT almış hastalarda, ölüm ve reinfarktüsü önleme bakımından UFH'den üstün olduğu tespit edilmiştir.⁸⁵

d. Direkt Trombin İnhibitörü

Hirudin ve bivaluridin gibi antitrombin III'un aktive olmasını engelleyerek etki eden moleküllere direkt trombin inhibitörleri denmektedir. Böylece fibrin oluşumu, FV, VII, XI, XIII aktivasyonu ve trombinin indüklediği trombosit agregasyonu önlenmiş olur. En önemli kısıtlılıkları sağladıkları trombin inhibisyonu plazma konsantrasyonlarıyla 1:1 doğru orantılı olduğundan daha fazla trombin inhibisyonu kanama riskini de beraberinde getirir. Onbir çalışmanın dahil edildiği 35.000 STYMI hastalarının incelendiği bir metaanalizde direkt trombin inhibitörlerinin kullanımının reinfarktüsü UFH'ye göre önemli oranda azalttığı ancak mortalitede kısmi bir azalma sağladığı belirlenmiştir.⁸⁶

Bivaluridin; Hirudinin sentetik versiyonudur ve etki mekanizması aynıdır. Hem karaciğerde hem de proteolitik yolla metabolize olur. Yarılanma omru 25 dk dır.

e. Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri

Platelet aktivasyonunun son ortak yolunda, fibrinojene bağlanarak etki gösterir. Platelet agregasyonunun potent bir inhibitörüdür. Yapılan randomize çalışmalarda, yarı doz FT ile tam doz absiksimab kombinasyonu

ile tam doz FT karşılaştırıldığında mortalitede azalma sağlanamadığı gibi özellikle yaşlı hastalarda kanama riskinde artışı da beraberinde getirdiği görülmüştür.⁸⁷ Bu nedenle ESC kılavuzunda GP IIB/IIIa'nın FT ile kullanımına yer verilmemiştir.

ST Yükselmeli Akut Miyokard İnfarktüsünde Girişimsel Tedavi

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) seyrinde miyokardiyal hasar semptomların başlangıcından itibaren logaritmik şekilde artar. İnfarktandan sorumlu koroner arter açıklığının mümkün olan en kısa sürede sağlanması tedavi sürecinin temel hedefidir. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saatlik süre içerisinde başvuran STEMI olgularında derhal mekanik veya farmakolojik reperfüzyon yöntemleri uygulanmalıdır. İnfarktandan sorumlu arter açıklığının sağlanmasında ve idame ettirilmesinde kuşkusuz en etkin reperfüzyon yöntemi perkütan koroner girişimdir (PKG). Primer PKG, STEMI seyrinde öncesinde ya da eşzamanlı olarak fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan perkütan koroner girişim olarak tanımlanır. Bununla birlikte STEMI seyrinde uygulanan PKG işlemleri farklı reperfüzyon yaklaşımları ile de kombine edilmiştir. Farmakolojik reperfüzyon yöntemlerinin elektif olarak başlanması ile birlikte eşzamanlı ya da bu yöntemleri takiben rutin olarak PKG uygulanması durumunda kolaylaştırılmış (facilitated) PKG söz konusudur. Başarısız farmakolojik reperfüzyon sonrasında uygulanan PKG işlemi ise kurtarıcı (rescue) PKG olarak tanımlanır. Semptomların başlangıcından 12 saatten fazla süre geçen ancak süregelen iskemiye ait klinik ya da EKG bulgularına sahip olgularda primer PKG mutlaka düşünülmelidir. Semptomların üzerinden 12 saatten fazla süre geçmiş ve iskemiye dair klinik/EKG bulguları olmayan olgularda ise primer PKG açısından durum tartışmalıdır.⁸⁸ Schomig ve ark. tarafından semptomlarının başlangıcından 12-48 saat süre geçmiş 347 STEMI tanılı olgunun değerlendirildiği çalışmada primer PKG ile kurtarılan miyokard dokusunun belirgin şekilde fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak ilginç nokta sağlanan anatomik ve fonksiyonel kazanıma klinik sonuçları açısından olumlu sonuçların eşlik etmemesidir.⁸⁹ Nitekim daha büyük ölçekli OAT çalışması STEMI tanılı, semptomlarının başlangıcından 3-28 gün geçmiş olgularda PKG'nin klinik sonuçlarını iyileştirmede açıkça ortaya koymuştur.⁹⁰ Primer PKG özellikle deneyimli bir ekip tarafından vakit kaybetmeden yapılabilecekse STEMI seyrinde öncelikli tercih edilecek reperfüzyon stratejisidir. Elbette deneyimli ekip tanımı yalnızca girişimsel kardiyoloğu

değil, eğitimli yardımcı personeli de kapsamaktadır. ACC/AHA kılavuzu deneyimli operatörü yıllık minimal 75 elektif, 11 primer PKG sayısına sahip invaziv kardiyolog; deneyimli merkezi yıllık minimal 400 elektif ve 36 primer PKG sayısına sahip merkez olarak tanımlamaktadır. “Deneyim” terimi üzerinde özellikle hassasiyetle durulmaktadır. Bunun nedeni özellikle yüksek riskli acil PKG olguları açısından yıllık vaka sayısı/kardiyak sonlanım açısından belirgin bir ilişki söz konusudur. Bu durum yalnızca 7 gün 24 saat girişimsel kardiyoloji hizmeti verebilen ve yeterli olgu deneyimine sahip merkezlerce rutin primer PKG programına dahil olması gerekliliğini doğurmaktadır. Nitekim olgu sayısı sınırlı ve yeterince deneyimli olmayan invazif kardiyoloji ekibince yapılacak primer PKG girişimleri bu revaskülarizasyon stratejisinin yararını ortadan kaldıracaktır. Primer PKG koroner arter açıklığının sağlanmasında ve devam ettirilmesinde etkin bir yöntemdir. Primer PKG ile hastane-içi fibrinolitik tedavinin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar primer PKG ile damar açıklığının daha etkin şekilde restore edildiğini, reoklüzyon oranlarının daha düşük olduğunu, rezidüel sol ventrikül fonksiyonlarında ve klinik sonlanımlarda daha belirgin düzelme sağlandığını ortaya koymuştur⁹¹. Primer PKG sırasında rutin stent implantasyonun, hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) gereksinimini azalttığı buna karşın ölüm ve reinfarktüs oranlarında anlamlı azalma sağlamadığı gösterilmiştir. Ek olarak ilaç kaplı stentlerin (DES), çıplak stentler (BMS) ile karşılaştırıldığında orta vadede tekrar girişim oranlarını azalttığı ve bu yarara karşın stent trombozu, rekürren miyokard infarktüsü ve ölüm oranları açısından belirgin farklılık göstermediği ortaya konmuştur.^{92,93} Bununla birlikte DES kullanımı ve potansiyel risklerin (geç stent trombozu) ortaya konması açısından daha uzun süreli klinik izlemin gerekliliği aşikardır. Randomize klinik çalışmalar ve gerçek popülasyonu daha objektif şekilde yansıttığı varsayılan olgu kayıtları, primer PKG gecikme süresi ile kötü klinik sonlanım oranlarının belirgin şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Gecikme süreleri farklı zaman aralıkları olarak tanımlanmaktadır; semptomların başlangıcı ile ilk tıbbi temas (İTT) arasında geçen süre, İTT ile kateter laboratuvarına ulaşım arasında geçen süre, İTT ile arteriyel kılıf (sheath) yerleştirilmesine dek geçen süre, İTT ile balon şişirilmesi arasında geçen süre. PKG ilişkili gecikme nedeni ile primer PKG'nin fibrinolitik tedaviye olan üstünlüğünü “kaybettiği” süre hastanın semptomlarının başlangıcı ile İTT arasında geçen süreye, demografik ve klinik özelliklerine bağlı olmak üzere oldukça değişkendir^{94,95}. Örneğin semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 2 saatte başvuran, 65 yaşın altında olan anteroseptal MI olgusunda bu süre 40-45 dakika iken, semptomların

başlangıcından 5 saat sonra başvuran 65 yaşın üzerinde bir inferior MI olgusunda yaklaşık 3 saattir. NRMİ 2-4 kayıtlarında yaklaşık 192000 olguyu içeren analizde her iki reperfüzyon stratejisinden görülen “faydanın eşitlendiği” PKG ilişkili gecikme süresini ortalama 114 dakika olarak bildirilmiştir. Ancak yukarıda belirtilen değişkenlere bağlı olarak söz konusu sürenin 40-179 dakika arasında değiştiği görülmektedir. Bu nedenle ortalama bir sınır değer ile genel bir strateji izlemek ilk 1 saat içerisinde başvuran yaygın ön yüz MI tanılı genç bir hastada, PKG için uzun transfer süresine rağmen fibrinolitik tedavinin esirgenmesine yol açabileceği gibi inferior MI tanısı ile semptomların başlangıcından sonraki 6. saatte başvuran 75 yaşında bir olguda PKG ilişkili gecikmenin uzun süreceği endişesi ile fibrinolitik tedavinin tercih edilmesine yol açabilir. Bu bağlamda reperfüzyon stratejisinin belirlenmesinde “eğer PKG kısa bir gecikme süresi içerisinde uygulanamayacaksa” olgu odaklı yaklaşım daha doğru olacaktır. Mevcut çalışma ve kayıt veritabanları ışığında primer PKG “eğer mümkünse” İTT’den sonra ilk 2 saat içerisinde yapılmalıdır. Bu süre erken başvuran, tehdit altındaki miyokardi geniş olan genç olgularda daha kısa, mümkünse 90 dakikanın altında olmalıdır. Eğer bu süre zarfında PKG yapılamayacak ise olguya derhal fibrinolitik tedavi başlanmalı ve olgu PKG işlemi için sevk edilmelidir. PKG işlemi fibrinolitik tedavi almış olgularda 3-24 saatlik zaman penceresinde yapılmalıdır^{96,97}. Fibrinolitik tedavi açısından kontrendikasyonu olan olgularda herhangi bir kontrendikasyonu olmayan olgulara göre morbidite ve mortalite daha yüksektir. Bu olgularda primer PKG başarı ile uygulanabilir. Primer PKG şok tablosundaki olgularda da tercih edilecek reperfüzyon stratejisidir. Bu noktada önemli bir teknik ayrıntı revaskülarize edilecek sorumlu lezyon konusudur. Kardiyojenik şok dışında STEMI seyrinde yapılacak primer PKG işleminde yalnızca sorumlu lezyon revaskülarize edilmelidir²⁰. Şok tablosundaki olgularda mümkün olduğunca komplet revaskülarizasyon sağlanmaya çalışılmalıdır. Kolaylaştırılmış PKG (farmako-mekanik reperfüzyon) çeşitli kombinasyonlar ile (tam doz litik tedavi, yarı doz litik+glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü, tek başına glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü gibi) test edilmiştir ancak bu stratejilerden hiçbirisinin belirgin klinik yararı gösterilememiştir. Tam doz litik tedaviyi içeren kolaylaştırılmış PKG çalışmalarında pre-PKG damar açıklığı oranları daha yüksek saptanmıştır; ancak belirgin mortalite yararı gösterilemediği gibi bedeli artmış kanama komplikasyonları olmuştur⁹⁹. Sonuç olarak mevcut kanıtlar ışığında kolaylaştırılmış PKG STEMI seyrinde önerilen bir strateji değildir. Fibrinolitik tedaviye rağmen reperfüzyon sağlanamaması durumunda uygulanan PKG işlemi kurtarıcı PKG olarak tanımlanır. Bu noktada önemli

husus fibrinolitik tedavinin “başarısızlığının” belirlenmesidir. Yaygın olarak kullanılan gösterge fibrinolitik tedavinin başlanmasından 60-90 dakika sonra, başvuru EKG’sinde en yüksek ST segment elevasyonunun gözlemlendiği derivasyonda %50’den daha az ST segment rezolüsyonunun görülmesidir. REACT çalışması başarısız fibrinolitik sonrası PKG’nin etkinliğini değerlendiren randomize bir çalışmadır. Bu çalışma ile kurtarıcı PKG ile 6 aylık takipte olaysız sağkalım oranlarının tekrar fibrinolitik uygulaması veya konservatif yaklaşım ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür¹⁰⁰. Bu çalışmayı da içeren bir metaanalizde kolaylaştırılmış PKG ile kalp yetersizliği ve reinfarktüs oranlarında anlamlı azalma saptanırken tüm nedenlere bağlı ölümden azalma eğilimi görülmüştür. Bununla birlikte kurtarıcı PKG ile görülen söz konusu yararların bedeli artmış kanama komplikasyonları ve inme riskidir. STEMI seyrinde PKG işlemi sırasında aterotrombotik materyalin distal koroner yatağa embolize olması önemli bir problemdir. Aterotrombotik debrisin embolizasyonundan distal koroner yatağı koruyan emboli koruma cihazları birkaç çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaları kapsayan güncel bir metaanaliz anjiyografik olarak distal embolizasyon oranlarının bu cihazlar ile belirgin şekilde azaldığını; ancak bu azalmaya belirgin klinik yararlanımın eşlik etmediğini göstermiştir. Trombotik materyalin aspirasyonu konusunda ise TAPAS çalışması miyokardiyal blush grade ile değerlendirilen doku perfüzyonunun daha iyi olduğunu 1 yıllık izlemde de sağkalımın daha yüksek olduğunu göstermiştir¹⁰¹. Bu noktada yakın zamanda yapılan ve konuya ilişkin 11 çalışmayı içeren bir metaanalizde 2674 olguda bir yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm, MACE ve ölüm+MI oranları değerlendirilmiştir. Trombektomi ile tüm nedenlere bağlı ölüm (p= 0.049), MACE (p= 0.011) ve ölüm+MI bileşik son noktasında (p= 0.015) azalma saptanmıştır¹⁰². Bu çalışmanın ilginç yönü alt grup analizlerinde karşımıza çıkmaktadır. Trombektominin GPIIb/IIIa inhibitörü uygulanan olgularda sağkalımı belirgin şekilde artırdığı (p= 0.045) ve sağkalımda olan bu artışın “yalnızca” manuel trombektomi uygulanan olgularda (p=0.011) sağlandığı göze çarpmaktadır.

PRİMER PKG’DE ÖZEL DURUMLAR NO-REFLOW FENOMENİ

STEMI seyrinde infarkt sorumlu epikardiyal arterin başarılı şekilde açılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonunun yeterince sağlanamaması olarak tanımlanır. Kullanılan revaskülarizasyon tekniğine bağlı olarak %10-40 arasında değişen oranlarda karşımıza çıkar. Sorumlu mekanizmalar aterotrombotik materyalin distal embolizasyonu, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler hasar, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve miyokardiyal

ödemdir. No-relow fenomeni belirgin şekilde artmış klinik komplikasyon riskine yol açar¹⁰³. PKG işlemi sırasında bu fenomenin tanınmasını sağlayacak yöntemler miyokardiyal boyanmanın tayini (miyokardiyal blushgrade) ya da Doppler ile koroner akım velositesinin saptanmasıdır. İnvazif olmayan tanı yöntemleri ise ST segment rezolüsyon analizi, kontrast ekokardiyografi, SPECT ve MRG'dir. Ayrıca PKG sonrasında final epikardiyal akımın <TIMI 3 olması ya da TIMI 3 akım elde edilmesine karşın miyokardiyal boyanma skorunun 0-1 olması, işlemden sonraki 4 saat içerisinde çekilen EKG'de ST segment rezolüsyonunun <%70 olması ile tanımlanabilir. İntrakoroner olarak uygulanan adenozin, verapamil, nicorandil, papaverin ve nitroprussid gibi vazodilatörlerin infarkt sorumlu arterde akımı düzelttiği, miyokardiyal perfüzyonu iyileştirdiği, infarkt boyutunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak konuya ilişkin uzun süreli klinik sonuçları değerlendiren randomize çalışma bulunmamaktadır. Yüksek dozda intravenöz yolla uygulanan adenozinin infarkt sahasını azalttığı gösterilmiş ancak ne yazık ki klinik sonuçlarında iyileşme buna eşlik etmemiştir¹⁰⁴. Abciximab tedavisinin doku perfüzyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

SAFEN GREFTLERE YÖNELİK PRİMER PKG

Safen greftlere yönelik primer PKG işlemleri söz konusu greftlerin daha fazla trombotik yük taşınması nedeni ile distal embolizasyondan korunma açısından dikkat edilmesini gerektirmektedir. Manuel trombektomi ve distal filtrelerin bu komplikasyondan kaçınılmasında etkin oldukları gösterilmiştir¹⁰⁵. Aynı taşıma sistemi üzerine monte edilmiş kombine stent ve emboli koruma cihazları söz konusu lezyonlar için denenmiş ve faydalı olduğu öne sürülmüştür. Safen greftlere yönelik primer PKG işlemlerinde GPIIb/IIIa inhibitörlerinin ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir¹⁰⁶. Yakın zamanda ülkemizden bildirilen bir retrospektif değerlendirmede safen greftlere yönelik primer PKG işlemi nativ damarlara yönelik girişimler ile karşılaştırıldığında başarı şansı daha düşük (%61.9'e karşın %84.7 p= 0.01) bulunmasına karşın ortalama 22 aylık izlemde ölüm ve kardiyovasküler olay açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

KORUNMASIZ SOL ANA KORONER ARTERE YÖNELİK PRİMER PKG

Korunmasız sol ana koroner arterin akut oklüzyonu yıkıcı bir klinik tablodur ve genellikle akut kardiyovasküler kollaps ile sonuçlanır. Bununla birlikte olguların bir kısmı hastaneye ulaşabilir ve kateter laboratuvarına alınabilir. Bu klinik tabloda primer PKG, koroner arter baypas operasyonu (CABG) ile karşılaştırıldığında koroner akımın derhal restore edilebilmesi ve daha düşük inme oranları gibi üstünlüklere sahiptir. Uygun morfolojik ve

anatomik özelliklere sahip, distal bifurkasyonu içermeyen lezyonlarda PKG oldukça başarılı sonuçlar verebilir. Bu olgularda acil oldukça risklidir ve %46 gibi yüksek operatif mortalite bildirilmiştir. Bunun yanı sıra söz konusu klinik tabloda ve Primer PKG'nin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada benzer sağkalım oranları bildirilmiştir. Bu lezyonlarda ilaç kaplı stent kullanımının primer PKG ilişkili, ile karşılaştırıldığında artmış TVR riskini azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁷

YAŞLILARDA KORONER ARTER HASTALIĞI

Yaşlanma ve koroner kalp hastalığının epidemiyolojisi

Yaşlanma fizyolojisi ile ateroskleroz fizyopatolojisinde örtüşen birçok noktanın bulunması, ateroskleroza bağlı hastalıkların yaşlılarda sık görülmesine neden olur. Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine bakıldığında dünyada görülen bütün ölümlerin %30'undan kalp-damar sistemi hastalıklarının sorumlu olduğu görülmektedir. Bu değer tüm ölüm nedenleri arasında birinci sırayı da almaktadır. Her yıl kardiyovasküler hastalıklardan ölenlerin içinde yarısından fazlasını 70 yaşın üzerinde olanlar oluşturmaktadır.¹⁰⁸

Koronere arterler ve yaşlanma

Yaşlılarda KAH insidans hızındaki artışı ve prognozundaki kötüleşmeyi irdeleyebilmek için yaşın koroner arterler üzerindeki etkileri gözden geçirilmelidir. Yaşlanma ile birlikte koroner arterler daha kıvrımlı hale gelmekte ve intima tabakasında kalınlaşma olmaktadır. Bu kalınlaşmadan, aterosklerozdan bağımsız olarak, kalsiyum, fosfolipid ve kolesterol birikmesi sorumludur. Endotel hücrelerinin morfolojilerindeki değişikliklere Nitrik oksit (NO) üretme yeteneklerinin azalması ve NO tüketimindeki artış gibi fonksiyonel değişiklikler eşlik etmektedir. Medya tabakasındaki en önemli değişiklik kireçlenme ve elastin lifli erinde parçalanmadır. Yaşlıda aktive olmuş düz kas hücrelerinin intima tabakasına göçünün yanı sıra matriks metalloproteinazlarda, anjiyotensin II, dö nüştürücü büyüme faktörü-beta ve adezyon moleküllerinde artış görülür. İntima/medya kalınlaşması ile sonuçlanan bu süreç arter yaşlanmanın bir göstergesidir. Yaşlanma fizyolojisinde yer alan bu olayların ateroskleroz fizyopatolojisinde de rol oynaması önemlidir.

Tanı

Öykü :Angina pectoris prevalansı yaşla birlikte artmakta ise de, genç koroner arter hastalarına göre yaşlılarda atipik miyokard iskemisi belirtilerine daha sık rastlanır. Yaşlı hastalarda soluk darlığı ve kötüleşen kalp yetersizliği belirtileri, aşırı yorgunluk ve halsizlik gibi angina eşdeğeri belirtiler siktir. Yaşlanma ile birlikte kalp kası ve perikardın esneme yeteneğindeki azalma, soluk darlığının anginadan önce belirmesinin en önemli nedeni olarak kabul edilir. Yaşlı hastalarda anginayı taklit edebilecek semptomlara neden olabilen ek hastalıklara da sık rastlanmaktadır. Koroner arter hastalığı olasılığı yüksek bir yaşlıda anginanın bulunmaması hareket kısıtlılığının bir sonucu olabilir. Yaşlılarda daha sık rastlanılan sessiz miyokard iskemisi artmış koroner olay riski ile ilişkilidir.

Yaşlı hastalarda koroner arter hastalığı tanısal testleri

Yaşlılarda istirahat EKG'sinde sık görülen ventrikül içi iletim gecikmeleri, sol ventrikül hipertrofisi varlığı, digoksin benzeri ilaç kullanımı gibi durumlar ST-T değişikliklerine bakarak tanı koymayı zorlaştırmaktadır. KAH tanısında en sık kullanılan noninvaziv yöntem olan egzersiz testini yaşlılarda hem uygulamak hem de yorumlamak güçlükler taşımaktadır. Yaşlılarda egzersiz sırasında görülecek ST segment değişiklikleri daha genç hastalarla aynı anlamı taşımaktadır. Bu konuda dikkat edilmesi gereken noktalardan biri de testin uygulanma biçimidir. Gençlere göre egzersiz düzeyi ve yoğunluğunu daha yavaş artırmak, bu grup olguda testin uygulanabilirliğini kolaylaştıracaktır. Yaşlıda egzersiz testinin bir başka zorluğu da hedefkalp hızına ulaşamamaktır. 65 yaşın üzerindeki olgularda egzersiz testinin duyarlılığının %87, özgüllüğünün ise %54 olduğu saptanmıştır. Talyum ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisinin (MPS) duyarlılığının egzersiz testi ile benzer, ancak özgüllüğünün daha fazla olduğu (%61) bilinmektedir.¹⁰⁹ Fiziksel engeller bulunup egzersiz testi yapılamayan hastalarda farmakolojik stres kullanılarak yapılan MPS koroner arter hastalığı tanısı için kullanılabilir. Bunun yanında dobutamin stres ekokardiyografi testi de etkili bir seçenektir. Yaşlı hastalarda sık görülen koroner kalsifikasyon nedeniyle bilgisayarlı tomografinin prognostik değerinin bu hasta grubunda düşük olabileceği akla gelse de yine de koroner kalsifikasyon koroner olay riski ile ilişkilidir. Klinik pratikte yaşlı hastaların daha çok medikal olarak tedavi edilmesi ve genç hastalara göre daha az invaziv inceleme yapılması eğilimi vardır. Yaşlı hastalar perkütan ve cerrahi revaskülarizasyondan genç hastalar ile aynı faydayı görürler, bu nedenle girişimsel olmayan incelemelerde orta ileri derecede iskemi görülen yaşlılara, daha genç hastalar gibi koroner anjiyografi yapılmalıdır. Tanısal amaçla yapılan koroner anjiyografinin komplikasyon riski düşüktür. Hidratasyonun yeterli olmaması,

böbrek fonksiyonlarında azalma, diyabet ve periferik arter hastalığı sıklığının yüksek olması, toraks aortunda genişleme ve kıvrımların bulunması, sol ana koroner arter hastalığının daha sık görülmesi yaşlılarda komplikasyonların daha kolay ortaya çıkmasına neden olabilir.

Yaşlılarda koroner arter hastalığı tedavisi

Yaşlılarda koroner arter hastalığı tedavisi daha genç hastalara benzer şekilde, kardiyovasküler risk azaltılmasına, semptomların giderilmesine ve hastalığın yıkıcı etkilerinden korunmaya odaklanmıştır.

İkincil Korunma

Sigaranın bırakılması: Sigara kan basıncında ve kalp hızında yükselmeye, periferik damar direnci ve katekolamin salınımında artmaya, koroner arterde akıma bağlı dilatasyonda azalmaya neden olur, kanda pıhtılaşma eğilimini artırır ve HDL kolesterolü düşürür. Yaşlılarda sigarayı bırakmanın olumlu etkilerinin gençlerdeki gibi olması beklenmelidir.

Hipertansiyon tedavisi: Epidemiyolojik çalışmalar, KAH tedavisinde göz önünde tutulması gereken hipertansiyonun, toplumun yaşlı kesiminde çok sık görüldüğünü saptamıştır. TEKHARF çalışmasında 60-69 yaş aralığındaki her iki erkekte birinde, 70 yaşın üzerindeki erkekte ise her 10 erkekte altısında hipertansiyon olduğu gösterilmiştir. Kadınlar için durum daha da kötüdür. Hipertansiyon sıklığı 60-69 yaşlar arasında %61, 70 yaş üzerinde %77'dir. Özellikle izole sistolik hipertansiyonlu yaşlılarda sistolik kan basıncının düşürülmesiyle inme ve kalp yetersizliğinin yanında majör koroner olayların da azaltıldığı ve toplam mortalitenin düştüğü bilinmektedir. Tedavide kan basıncını 140/90 mmHg altına çekmek hedeflenmelidir. Koroner arter hastalığına kalp, böbrek yetersizliği ve diyabet de eşlik ediyorsa <130/80 mmHg ulaşılması gereken düzey olmalıdır. Kılavuzlarda yaşa özel bir kan basıncı hedefi mevcut değildir. Yaşlılık fizyolojisi nedeniyle ortostatik hipotansiyona meyil olması ve eşlik eden durumlar tedavi sırasında önemli olabilmektedir. Kilo verilmesi, tuz ve alkolün kısıtlanması ve egzersiz genç hastalarla karşılaştırıldığında yaşlılarda tedavide daha etkindir.

Kolesterol tedavisi: Koroner arter hastalığı bulunan bir kişide kolesterol düzeyi olgunun yaşına bakılmaksızın kılavuzlarda öngörülen düzeylere çekilmelidir. Bunu yaparken herkes için öncelikle ve sürekli uygulanması gereken yöntem yaşam biçimi değişikliğidir. Bunun yanında uygulanacak statin gibi ilaçlarla yapılacak tedavinin, daha genç hastalarda olduğu gibi mortalite ve morbiditeyi azaltıp azaltmayacağı tartışma konusu olmuştur. Statinlerin birincil korunmada dahi yaşlılardaki olumlu etkilerini gösteren yakın tarihli çalışmaların ortaya çıkması bu konudaki şüpheleri

azaltmıştır. JUPITER çalışmasının bir analizinde 70 yaş üstü, bilinen koroner hastalığı olmayan LDL seviyeleri normal, CRP seviyeleri yüksek vakalarda statin kullanımı değerlendirilmiştir¹¹⁰. Bu grupta statin tedavisi, inme, miyokard infarktüsü, kardiyovasküler ölüm ve kararsız anginadan oluşan birincil son noktayı plaseboya göre %39 nispetinde azaltmıştır. Daha eski tarihli çalışmalarda da olumlu etkiler bildirilmiştir. Örneğin 4S çalışmasında simvastatin kullanımı ile majör koroner olaylarda 65 yaş altı ve üstündeki hastalarda aynı düzeyde azalma elde edilmiştir¹¹¹. Yaşla birlikte mortalitenin arttığı göz önünde bulundurulduğunda statin tedavisinin yaşlı hastalarda gerçekte çok daha fazla bir risk azalması sağladığı düşünülebilir. Yaşlıların bir alt grup değil de esas araştırma ögesi olduğu ve 70-82 yaş arasındaki 5804 yaşlı hastada yapılan PROSPER çalışmasında statin verilen hasta grubunda koroner arter mortalitesinde % 24 düşme görülmüştür¹¹². Yaşlıların daha fazla kardiyovasküler riski olması nedeniyle lipid düşürücü tedaviden daha fazla yarar görmeleri beklenmektedir. Koroner kalp hastalığına eşlik eden hastalıkların yaşlılarda fazla olması, bu nedenle başka ilaçların kullanılması, statinlerin yan etki ortaya çıkartma olasılığını artırmaktadır. Özellikle sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçların birlikte kullanımı risk oluşturabileceğinden, statin verilen yaşlı hastalarda ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Statin kullanımı nedeniyle rabdomiyoliz gelişimi nadir görülmesine karşın ileri yaşın (>80 yaş) ve ileri yaşla ilişkili olarak sık görülen kilo düşüklüğü, çoklu sistem bozuklukları (kronik renal yetersizliği), başka ilaçların birlikte kullanımı gibi etmenlerin rabdomiyoliz sıklığını arttırdığı unutulmamalıdır. Koroner arter hastalığı olanlarda bu hedefler LDL için <100 mg/dl ve HDL için >40mg/dl olmalıdır.

Obezite tedavisi: Yaşlılarda egzersiz ve diyet ile elde edilecek kilo kaybı sonucunda lipid düzeyleri, insülin direnci gibi kardiyak risk etkenlerinde genç hastalarla aynı ölçüde düzelme izlenir. Bu değişikliklere sekonder olarak koroner olaylarda azalma görülebilir.

Diyabet: Yaşlı koroner arter hastalarında koroner olayların ortaya çıkmasında diyabetin varlığı önemli ve hızlandırıcı bir etmendir. Genç hastalarda olduğu gibi diyet, egzersiz ve ilaçlar tedavinin temelini oluşturur. Ancak akılda tutulması gereken bir nokta, gençlerden farklı olarak yaşlılarda kan şekeri düzeyinin egzersiz alışkanlığından çok adipoziteye bağlı olmasıdır. Bu da kan şekeri kontrolü kadar kilo ayarlanmasının da önemini vurgulamaktadır.

İskemiye Yönelik Tedavi, İlaç tedavisi: Yaşlılarda koroner arter hastalığının tedavisi semptomların iyileştirilmesini ve akut koroner olaylar ile bunların erken ve geç komplikasyonlarını önlemeyi

amaçlamaktadır. Kronik angina pektoriste aspirin her 1000 hastada önlediği 10 olay, kanama yan etkisi ile doğuracağı zararın çok üzerinde olduğundan tartışma götürmeksizin kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda aspirin kullanımının gençlerden önemli bir farkı akut koroner sendromla olan ilişkisinde saptanmıştır. Akut koroner sendrom öncesinde aspirin kullanımının kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmekte ve risk hesaplamalarına katılmaktadır. Oysa ki yaşlılarda akut miyokart infarktüsü öncesinde aspirin kullanımı hem erken hem de geç dönem ölüm hızında anlamlı düzeyde azalmaya yol açmıştır¹¹³. Gençlerde olduğu gibi yaşlı hastalarda da nitratların mortalitenin azalmasına katkısı yoktur ama angina ataklarının sayısının azaltılmasında ya da anginanın geçirilmesinde yeri vardır. Yaşlı hastalarda nitrat kullanımına bağlı oluşan vasodilatasyon postural hipotansiyonu arttırabileceğinden yavaş salınımlı nitratların kullanımı daha uygundur. Beta blokerler ileri yaş gurubunda da önemli anti-iskemik ilaçlardır. Özellikle sol ventrikül disfonksiyonun eşlik ettiği KAH olgularında beta blokerleri ilk sırada düşünmek gerekmektedir. Lipofilik olmayan beta blokerlerin daha az merkezi sinir sistemi yan etkisine neden olabileceği düşünülmektedir. Diğer anti-anginal ilaçlardan olan dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri yaşlılarda daha fazla pretibial ödeme neden olmaktadır. Verapamil'in de özellikle hareketsiz yaşlı hastalarda konstipasyonu şiddetlendirebileceği akılda tutulmalıdır. Kalp damar hastalığı riski yüksek kişilerde ya da aterosklerozun açık hastalık biçimine dönüştüğü olgularda ACE inhibitörü kullanımı HOPE çalışmasının yayımlanmasıyla tedavi stratejilerinde yer almaya başlamıştır. Yaşlı hastalarda ACE inhibitörlerinin koruyucu etkileri HOPE çalışmasındaki 70 yaşın üzerindeki 2750'den fazla olguda araştırılmıştır. Hem tüm kardiyovasküler olaylarda hem de akut miyokard infarktüsünde ACE inhibitörü plaseboya göre anlamlı azalma sağlamıştır. Daha da ötesi genç grupla karşılaştırıldığında mutlak risk azalması yaşlılarda daha yüksek bulunmuştur.¹¹⁴

Revaskülarizasyon: Hem perkütan koroner girişimlerde hem de koroner arter bypass greftlemede yaşlı hastalarda önemli ölçüde deneyim birikmiştir. BARI çalışmasında 75 yaş üstü 109 hasta incelenmiş, 65 ile 80 yaş arası hastalarda KABG'nde PKG'e göre daha yüksek erken morbidite ve mortalite izlenmiş olmasına rağmen bu grupta cerrahi sonrası daha az girişim ve daha üstün angina iyileşmesi görülmüştür. İnme, KABG sonrası PKG'e göre daha siktir. Kalp yetersizliği ve pulmoner ödem PKG sonrası daha sık bulunmuştur. Her iki yöntem için de 5 yıllık mortalite değerleri % 80'in üzerindedir. BARI çalışmasının 10 yıllık izleminde 65 yaş üstü hastalarda 10 yıllık sağ kalım PKG grubunda %59,2, KABG grubunda %65,9 olarak

bulunmuştur. KABG sonrası mortalite hızı 60 yaşın altındaki hastalarda <%2 olmakla birlikte, 75 yaş üstü hastalarda bu değer %6-8 civarındadır. 80 yaş üstü hastalarda mortalite hızı %10'a yaklaşmaktadır. Ölümcül olmayan komplikasyonlarda da yaşla birlikte artma gözlemlenir. 75 yaş üzerindeki hastalarda PKG ile %1'in biraz altında kalıcı inme ve koma riski olmasına karşın, bu oran KABG ile %3-6 arasında değişir. Postoperatif dönemde de yaşlı hastalar daha fazla ventilatör, inotropik destek ve aort balon pompası desteğine gereksinim duyarlar. Yaşlılarda deliryum, kanama, böbrek yetersizliği ve postoperatif infarkt sıklığı artmıştır. COURAGE çalışmasında 65 yaş üstü 904 hasta incelendiğinde mortalite ve morbiditede PKG ile yoğun medikal tedavi arasında fark görülmemiştir¹¹⁵. Genellikle proksimal sol ön inen arter lezyonu bulunmayan, diyabetik olmayan 1-2 damar hastalarında ilk seçenek PKG'dir. Asemptomatik hastalarda PKG ya da KABG ile revaskülarizasyon ancak yaygın iskemi gösterilen hastalarda önerilmektedir. ACC/ AHA kılavuzları, revaskülarizasyon stratejisi belirlenirken yaşın tek başına bir ölçüt olmadığı, diğer klinik etmenlerin ve hasta tercihinin öncelikli olarak dikkate alınmasını önermektedir¹¹⁶.

Yaşlılarda Akut Koroner Sendromlar

Yaş, akut koroner sendrom (AKS) sonrası kötü prognoz için güçlü bir göstergedir. AKS'larda mortalite, yaştaki her 10 yıllık artma ile % 70 yükselir. Yaşlılar yüksek riskli olmaları ve bu nedenle yoğun tedaviden en çok yarar görecektir hasta grubunu oluşturmalarına karşılık uygulamada daha düşük yoğunluklu ve konservatif yöntemlerle tedavi edilmektedirler. ACC/AHA, AKS tedavi kılavuzlarında >75 yaş özellikle yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır. AKS çalışmalarının çoğunda çalışmaya alınan yaşlı hasta sayısının düşüklüğü nedeniyle, yaşlı AKS hastalarının nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusundaki bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmaların hemen hepsinde yer alan 75 yaş üstü hasta yüzdesi günlük klinik uygulamada karşılaşılanı temsil etmekten uzaktır. Çalışmalara alınan hastalar daha düşük kardiyovasküler risk faktörleri, daha az komorbiditeleri, daha iyi hemodinamik ve renal fonksiyonları olan hastalardan seçilmiştir. Yaşlı popülasyonda kardiyak risk artmaktadır. Bu nedenle uygulanacak tedavinin olası riskleri tedavinin getireceği yararları aşmadığı zamanlarda, bu yaşlı hasta grubunda tedaviden elde edilecek yararın genç hastalardan daha fazla olacağı öngörülmektedir. ACC/AHA kılavuzları bu gerçekleri göz önünde bulundurarak yaşlı hastaların tedavi kararlarının kronolojik yaştan daha çok her hastanın genel sağlığı, kognitif durumu ve hayat beklentisi dikkate alınarak yapılması gereğini vurgulamıştır. AKS yaşlı hastalarda sıklıkla tipik göğüs ağrısının eşlik etmediği atipik semptomlar ile ortaya çıkar. AKS

olgularında göğüs ağrısı varlığı 85 yaş üstü hastalarda sadece %40 iken, bu yüzde 65 yaş altı hastalarda %77'dir. Yaşlı hastalarda AKS'un klinik bulguları daha çok nefes darlığı (%49), terleme (%26), bulantı-kusma (%24) ve senkop (%19) ile olması nedeniyle tanı koymakta genellikle güçlük çekilmektedir. Bu nedenle AKS tedavisi için çok değerli olan zaman kaybedilir. Sessiz ve tanı konulamayan AKS görülme sıklığı genel popülasyonda %25 iken >85 yaş üstü hastalarda bu değer %60'a çıkmaktadır. AKS'ların başka bir akut hastalığı olan yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Altta yatan başka bir hastalığa bağlı gelişen bu gibi ikincil koroner olayların, aterosklerotik hastalığı olan kişilerin karşı karşıya kaldığı hemodinamik stres ve artmış oksijen gereksinmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Yaşlılarda sık görülen atipik prezantasyonun tanı ve tedavideki gecikmeler nedeniyle üç kat daha fazla hastane içi mortaliteden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Günlük pratikte AKS geçirmiş 65 yaş altındaki hastaların hastanede kalış süresinde ölüm hızı 100'de 1 olmasına karşın, 85 yaş üstünde bu değer 10'da 1'e yükselmektedir. Bir yıllık mortalite hızı aynı şekilde 75 yaş üstünde 5'e 1 iken, 85 yaş üstünde 4'te 1 olarak gerçekleşmektedir.

I. Yaşlılarda ST-segment yükselmesiz akut koroner sendromlar

Yirmi dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, pozitif kardiyak markerleri olan ve EKG'sinde kalıcı ST-segment yükselmesi olmadan dinamik ST-segment değişiklikleri izlenen durumlar ST-segment yükselmesiz akut koroner olarak tanımlanır. ST yükselmesiz akut koroner sendromlar ile ilişkili komplikasyonlarda yaşla birlikte artma görülür. Tekrarlayan infarktüs, kanama ve konjestif kalp yetmezliği 75 yaş üstü hastalarda daha sıktır¹⁷. Kanama olasılığı ve transfüzyon gereği hem invaziv hem de medikal stratejiler uygulanan yaşlılarda genel popülasyona göre daha fazladır.

İlaç tedavisi: Yaşlı hastaların böbrek, karaciğer sorunları ve beden kitlesindeki azalma nedeniyle ilaçlara farklı farmakodinamik yanıtları olduğu ve doz ayarlamalarının yapılması gerektiği bilinmektedir.

Aspirin: ACC/AHA kılavuzu kontrendikasyon olmadığı sürece ve yaştan bağımsız olarak AKS geçiren hastalara 81-325 mg/gün aspirin önermektedir. İkili anti-trombosit tedavisi (aspirin ve klopidogrel) kullanıldığında 100 mg/gün üstündeki aspirin dozunun kanama olasılığını yükselttiği, buna karşılık koruyucu etkinliğin artmadığı gösterilmiştir.

Klopidogrel: ST yükselmesiz AKS geçiren hastalarda yaş dikkate alınmadan aspirine ek olarak klopidogrel kullanımı ve aspirin intoleransı olan hastalarda bir alternatif olarak klopidogrel kullanımı önerilmektedir. PCI-

CURE çalışması yaşlı hastalarda klopidogrel'in yararlarının daha genç hastalarla benzer olduğunu ortaya koymuştur.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (Gp IIb/IIIa inh.): Gp IIb/IIIa inhibitörleri özellikle yüksek riskli ST yükselmesiz AKS olan ve erken girişimli yaklaşım uygulanan hastalarda tekrarlayan infarktüs riskini düşürürler. Tirofiban ve eptifibatid renal yolla atıldıklarından renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Antitrombin tedavisi: ACC/AHA kılavuzu antitrombin tedavisini yaştan bağımsız olarak aspirinle birlikte önermektedirler. ST yükselmesiz AKS'larda düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı standart heparinin (UFH) yerine geçmiştir.

Yaşlılarda erken girişimli tedaviler: Erken girişimli tedavide AKS sonrası 48 saat içinde hastalara risk değerlendirmesi yapılmadan rutin kateterizasyon yapılır. Konservatif, iskemi ile yönlendirilen stratejide ise medikal tedaviye karşın yineleyen göğüs ağrısı olan, yüksek riskli ya da girişimsiz stres testi ile iskemi gösterilen hastalara kateterizasyon uygulanır. Bu noktada tekrarlayan ağrı değerlendirilirken yaşlı hastalarda yakınmaların atipik olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. ACC/AHA kılavuzu yüksek risk ölçütleri olan hastalara (yineleyen iskemi, artmış kardiyak markerler, ST segment depresyonu, konjestif kalp yetersizliği, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, geçirilmiş perkütan ya da cerrahi revaskülarizasyon) erken girişimli tedaviyi önermektedir. Yapılan çalışmalar yaşlıların da içinde bulunduğu yüksek riskli popülasyonda girişimli stratejinin daha üstün olduğunu düşündürmektedir. TACTICS TIMI 18 çalışmasında genç hastalar ile karşılaştırıldığında, 65 yaş üstündeki hastalarda risk azalmasının girişimli stratejide daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Yetmişbeş yaş üstündeki hastalarda bu yararın daha da arttığı ve risk azalmasının % 56'yı bulduğu gösterilmiştir¹¹⁸. Ancak bununla birlikte 75 yaş üstü hastalarda erken girişimli strateji ile majör kanama riskinde 3 kat artma gözlemlenmiştir.

II. Yaşlılarda ST-Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

Her ne kadar STEMI hastalarının sayısı yaşla artsa da, AKS olan yaşlılarda STEMI sıklığı daha gençlere göre daha azdır. STEMI hastalarında mortalite ve morbidite yaşla ilişkili olarak artar. GUSTO I çalışmasında 30 günlük mortalite > 85 yaş hastalarda, <65 yaş hastalara göre 10 kat arttığı görülmüştür. Yaşlı hastalarda ölüm sıklığında artma inmeden çok, kalbin

elektriksel ve mekanik bozukluklarından kaynaklanır. Kalp yetersizliği ve pulmoner ödem 75 yaş üstü hastaların yarısından fazlasında görülür.¹¹⁹

Yaşlı STEMI Hastalarında Reperfüzyon Tedavisi

Kılavuzlar yaş dikkate alınmaksızın, kontrendikasyonu olmayan ve 12 saat içinde görülen tüm STEMI hastalarına reperfüzyon tedavisi önermesine karşın, yaşlı hastalarda reperfüzyon tedavisinin uygulanma oranı daha azdır. Bunun en önemli nedenleri gecikmiş hasta prezentasyonu, tanısal olmayan EKG, kontrendikasyonlar, kognitif ve fonksiyonel bozukluklar ve ağrı başlangıç zamanının belirsizliğidir. Yaşlı hasta popülasyonunda trombolitik tedaviye kesin kontrendikasyon bulunma düzeyi %9'u bulmaktadır. AKS çalışmalarının çoğunda 75 yaş üstü hastaların alınmaması nedeniyle yaşlı hastalarda izlenecek reperfüzyon stratejisi konusunda hala bir uzlaşma sağlanamamıştır. 75 yaş üstü hastalarda trombolitik tedavi ile mortalitede %15 azalma gösterilmiştir. İntrakranyal kanama (İKK) trombolitik tedavinin yaşla birlikte artan ciddi bir komplikasyonudur. Yapılan bir meta-analizde intrakranyal kanama görülme sıklığı tüm hastalar için %1.5 iken, 75 yaş üstü hastalarda %2.9 bulunmuştur. İntrakranyal kanama özellikle doku plasminojen aktivatörü (tPA) ile daha sık görülmüştür. 85 yaşın altındaki hastalara tPA'nın net klinik faydası daha fazla iken, 85 yaş üstünde streptokinaz daha üstün bulunmuştur. Trombolitik ile kullanılan UFH daha iyi sonuçlar versede, düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin kreatinine göre ayarlanmış olarak verildiğinde daha üstün olduğu ortaya konmuştur¹²⁰. STEMI olan yaşlı hastalara aspirine ek olarak klopidogrel verilmesinin yararı kanıtlanamamıştır.

Perkütan koroner girişim (PKG) ile trombolitik tedavinin karşılaştırılması

Trombolitik tedavi ile PKG'i karşılaştıran 23 randomize çalışmayı inceleyen bir meta analizde, PKG yaşlı hastalarda trombolitik tedaviye göre belirgin olarak üstün bulunmuştur¹²¹. Bu incelemede PKG'in trombolitik tedaviye olan avantajı 85 yaşın üstünde ki hastalarda % 6,9'a yükselmektedir. PKG'in yaşlı hastalarda özellikle avantajlı olmasının nedenleri arasında kesin ST-segment yükselmesi ya da tipik göğüs ağrısı olmayan hastalarda da uygulanabilmesi ve hemodinamik durumdan bağımsız olarak etkili olabilmesi sayılabilir. TRIANA çalışmasında 75 yaş üstü STEMI hastalarında PKG'in, ilk 30 gün ve 12 ay içindeki ek revaskülarizasyon gereği açısından trombolitik tedaviden daha üstün olduğu, ölüm ve Mİ açısından her iki tedavi arasında anlamlı fark bulunmasa da, PKG'in daha iyi olduğuna dair bir meyil tespit edildiği kaydedilmiştir¹²². Yaşlı hastalarda PKG'in dezavantajları kontrast madde kullanımı, kolesterol embolizasyonu, antitrombotik ilaçların

kullanımı ve arter giriş yerinde kanama olarak sayılabilir. Kardiyojenik şok tablosundaki STEMI hastalarında mortalite yüksektir. SHOCK çalışmasında 75 yaş üstündeki hastaların revaskülarizasyondan yarar görmediği gösterilmiştir. 2009 tarihli bir çalışmada ise 75 yaş üstü olup kardiyojenik şokla başvuran STEMI hastalarında PKG hastane içi, 30 gün ve bir yıllık sonuçlarının daha genç hastalar ile benzer olduğu kaydedilmiştir. Bu çalışmadaki yaşlı hastaların revaskülarizasyona daha uygun aday olduklarına dikkat çekilmiş, ko-morbid durumlarının az olduğu ve SHOCK çalışmasındakilere kıyasla daha az eski infarktüs, kalp yetersizliği öyküleri ve daha az sol ana koroner arter hastalığına sahip oldukları bildirilmiştir.

III. Akut koroner sendromlarda yardımcı medikal tedavi

B-blokerlerin yaştan bağımsız olarak göğüs ağrısı devam eden hastalara intravenöz (iv) uygulanması daha sonra oral olarak devam edilmesi önerilmektedir. Ancak yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ve hemodinamik bozukluğun daha fazla görülmesi nedeniyle IV B-blokerler akut MI olan yaşlı hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır. Buna karşılık yaşlı hastalarda oral B-blokerlerin uzun dönemde sağkalımı artırdığı bilinmektedir. AIRE çalışmasında MI sonrasında ramipril kullanımıyla 65 yaş üstü hastalarda mortalitede, genç hastalarla aynı ölçüde düşme gösterilmiştir¹²³. Sonuç olarak, koroner arter hastalığının ileri yaştaki tedavisi, daha genç hastalardaki tedaviye kıyasla özen gösterilmesi gereken bazı noktalar içermektedir. İleri yaştaki KAH vakalarına klinik çalışma ve kılavuzların ışığında, kanıta dayalı tedavi verilmesi ve hastaların yarar görebilecekleri tedavi opsiyonlarından mahrum bırakılmamalarına özen gösterilmesi uygun olacaktır.

METOD

Hasta popülasyonu:

Bu çalışmaya Mart 2007 ile Mart 2013 tarihleri arasında acil servisimizde ST-yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) tanısı alan ve semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde (hemodinamik bozukluğu olan ve göğüs ağrısı devam eden hastalar için ilk 24 saat) başvuran hastalar alındı. Toplam 277 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 220 sine primer perkütan koroner girişim 57 tanesine trombolitik tedavi uygulandı. İki grup arasında hastane içi mortalite ve komplikasyonlar açısından fark olup olmadığı araştırıldı. STYMI tanısı için aşağıdaki tanı kriterleri kullanıldı:

1-)Ardışık ≥ 2 derivasyonda ST segment yüksekliği (göğüs derivasyonlarında ≥ 2 mm,ekstremitelerde derivasyonlarında ≥ 1 mm) veya yeni gelişen sol dal bloku,

2-)30 dk'dan uzun süren iskemik olması.

Çalışmamızda 57 hastaya trombolitik olarak tenektoplaz IV bolus yapıldı.Hastalara uygun dozda heparin ve diğer medikal ilaçlar verildi.

Hasta verilerinin analizi

Hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler öykü ve risk faktörleri (sigara, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon), ağrı-balon ve kapı-balon süreleri tıbbi kayıtlardan elde edildi. Her hasta için, hastaneye başvuru anında ve devamında günlük olarak alınan kan örnek sonuçlarına tıbbi raporlardan ulaşıldı. STYMI tipi başvuru anında çekilen elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarına göre belirlendi. Global sol ventrikül sistolik ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ölçümü system V (Vingmed, GE, Norway) ekokardiyografi cihazı ve 2.5 MHz a "phased-array"transduser kullanılarak, modifiye Simpson's yöntemi ile yapıldı.

Koroner anjiyografi, primer anjiyoplasti ve stent implantasyonu(grup 1)

Anjiyografik veriler kateter laboratuvarı arşiv kayıtlarından elde edilerek değerlendirildi. Acil koroner anjiyografi ve anjiyoplasti işlemi femoral arter yolu kullanılarak yapıldı. Femoral arter ponksiyonu sonrası tüm hastalara intavenöz yolla bolus 60 IU/kg Heparin uygulandı.İnfarktüsle ilişkili arterdeki akım TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) sınıflamasına göre değerlendirildi. Primer PKG (balon anjiyoplasti ve/veya stent implantasyonu) lezyon tipine göre yalnızca infarktüsle ilişkili artere uygulandı. Akut fazdaki işlem başarısı, her bir girişim için %50'nin altındaki rezidü darlıkla birlikte infarktüsle ilişkili arterde TIMI II ya da TIMI III akımın sağlanması olarak tanımlandı. PKG sonrası tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesine kabul edildi ve bu hastalara 1000 IU/saat intavenöz heparin infüzyonu (ya da günde 2 kez, 1mg/kg subkutan enoxaparin) ile birlikte, günlük 100 mg ASA ve 75 mg clopidogrel verildi.Glikoprotein IIb/IIIa inhibitör tedavisi operatörün seçimine bırakılırken, β -bloker, ACE inhibitörü ve statin tedavisi ise ACC/AHA kılavuzlarına göre uygulandı.

Trombolitik yapılan hastalar (grup 2)

Bu gruptaki hastalar ya girişimsel tedaviyi reddedenler yada hasta ulaştığında anjiyografi laboratuvarı işlem için uygun olmayan hastalardan oluştu.Bütün hastalar işlem öncesi 300 mg asetilsalisilikasit (ASA) ve 75mgklopidogrel yükleme dozu aldılar.Hastalara iv tenektoplaz verildi.Uygun dozda heparinize

edildi. Genel durumlarına uygun şekilde ACE inhibitörü B blokör ve Statin tedavisi uygulandı.

Tanımlamalar

Ağrı-balon süresi, semptomların başlangıcı ile balon anjiyoplasti sonrası koroner reperfüzyonun sağlanması arasında geçen süre olarak tanımlandı. Kapı-balon süresi ise, hastaneye başvuru zamanı ile balon işlemi sonrası koroner reperfüzyonun sağlanması arasında geçen süre olarak tanımlandı. Reinfarktüs, serum CK-MB düzeylerinde normalin 2 katından daha fazla artışla birlikte, ST segmentlerinde yeniden yükselme olması olarak tanımlandı. Çok damar hastalığı, 3 majör epikardiyal koroner arterde %50'nin üzerinde darlık olması olarak tanımlandı. MDRD (Modification of diet in renal disease) eşitliğiyle hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının (GFR) <60 ml/min/1.73m² olması renal yetersizlik olarak tanımlandı. Başvuru anında oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi öyküsünün bulunması DM tanısı olarak kabul edilirken, antihiperlipidemik ilaç kullanım öyküsünün olması ya da total kolesterol seviyesinin ≥ 200 mg/dl olması hiperkolesterolemi olarak tanımlandı. Hipertansiyon klinisyen tarafından anti-hipertansif başlanmasını gerektiren, bir yıldan daha uzun süredir mevcut olan kan basıncı yüksekliği olarak tanımlandı. Bazal hemoglobin seviyelerinin erkeklerde <13 mg/dl, kadınlarda ise <12 mg/dl olması anemi olarak tanımlandı. Kardiyovasküler nedenlerden ölüm; akut miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, aritmi nedeniyle ölüm ve açıklanamayan ani ölüm olarak tanımlandı.

Takip

Hasta takip bilgileri, hastanemizin veri kayıtlarından veya hasta, hasta yakınları veya takip eden klinisyen ile görüşülerek elde edildi. Major kardiyak kötü olay (MKKO); kardiyovasküler ölüm, reinfarktüs ve tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu (HDR) olarak tanımlandı. Yalnız kardiyovasküler mortalite kayıt altına alındı. Ciddi ventriküler aritmi (ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyon), inme, kardiyopulmoner resüsitasyon, ileri kalp yetersizliği, atrioventriküler blok, geçici kalp pili ve intraaortik balon pump gereksinimi, atrial fibrilasyon, $\geq 2U$ den fazla kan transfüzyonu gerektiren major kanama, diyaliz gereksinimi, akut stend trombozu ve MKKO hastane içi takip sırasında kayıt altına alındı. İstatistiksel analiz çalışmada elde edilen sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak belirtildi. Çalışmamızın sonuçları GUSTO-1 çalışması ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler "ki-kare" testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.1$ durumunu içeren değişkenlerin dahil edildiği "Backward stepwise multivariate logistic regression" analizi hastane-içi kardiyovasküler mortaliteyi etkileyen bağımsız prediktörleri belirlemek için

kullanıldı. Cinsiyet, DM, hipertansiyon, sigara, by-pass, PKG ve Mİ öyküsü, anterior Mİ, üç damar hastalığı, tirofiban kullanımı ve girişim başarısı modele dahil edildi. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel çalışmalar SPSS programı ile yapıldı.

Bulgular

Bazal karakteristikler

Hasta karakteristikleri tablo 1’de özetlenmiştir. Grup 1 da bulunan 220 hastanın (129 erkek, ortalama yaş 78.7 ± 3.7 yıl) %34.5) 80 yaş ve üzeri idi. Grup 1 popülasyonu Grup 2 popülasyonuna göre daha yüksek risk profiline sahipti. Şöyle ki; anterior Mİ, hipertansiyon, DM, sigara kullanımı, PKG öyküsü ve başvuru anında şok Grup 1 de daha sıktı.

Anjiyografik bulgular

Grup 1 de üç damar hastalığı 84 hastada (%38.2) mevcuttu. Stent 158 (%71.8) hastaya, tirofiban 102 (%46.4) hastaya uygulanmıştı. İşlem başarımız %78.6 idi. Ortalama kullanılan kontrast volümü 240 ml idi. Sorumlu lezyon %0.9 LMCA, %51.8 LAD, %10.9 CX, %35.5 RCA idi. Grup 2 de trombolitik sonrasında %36 hastaya anjiyografi işlemi uygulandı. Üç damar hastalığı %23.6 olup Grup 1 e göre daha az sıklıkta idi. Tıpkı Grup 1 de olduğu gibi sorumlu lezyon olarak en sık LAD, ikinci RCA, üçüncü sıklıkta ise CX yer alıyordu. Grup 2 çalışmamızda trombolitik sonrası %12.7 hastaya PKG uygulanırken, %6.2 hastaya by-pass işlemi yapılmıştı.

Hastane-içi sonuçlar ve klinik olaylar

Grup 1 hasta popülasyonunda Grup 2 popülasyonuna göre daha yüksek risk profiline sahip olmasına rağmen hastane-içi ölüm, reinfarktüs, total ve hemorajik inme, ciddi ventriküler aritmi, atriyal fibrilasyon, geçici pil ve transfüzyon oranlarımız daha düşük idi. Grup 1 popülasyonunda yaş grupları arasında hastane-içi ölüm bakımından fark yoktu. Kardiyojenik şok tablosu olmayan hastalarda hastane-içi ölüm %14.6, kardiyojenik şok tablosundaki hastalarda %71.4 idi. SVEF benzer iken trombolitik uygulanan hastalar ortalama 3 gün hastanede daha fazla yatmaktaydılar. Reinfarktüs olan hastalarda yeniden başarılı girişim oranımız %88.9 idi. Kardiyojenik şok tablosu olmayan hastaları içeren modelde, DM (odds oranı [OO] 8.7, %95 güvenlik aralığı [GA] 3.1-24.2; $p < 0.001$) ve başarısız girişim (OO 4, %95 GA 1.4-11.5; $p = 0.01$) hastane-içi mortalitenin bağımsız belirteçleri idi.

Uzun-dönem takip ve bağımsız belirteçler

Ortalama 16 aylık takipte ölüm %19.6, total inme %1.7, reinfarktüs %6.2, idi. Takipte hastalar ortalama 5 ay klopidogrel kullanmışlardı.

TABLO 1. Hastaların bazal karakteristikleri

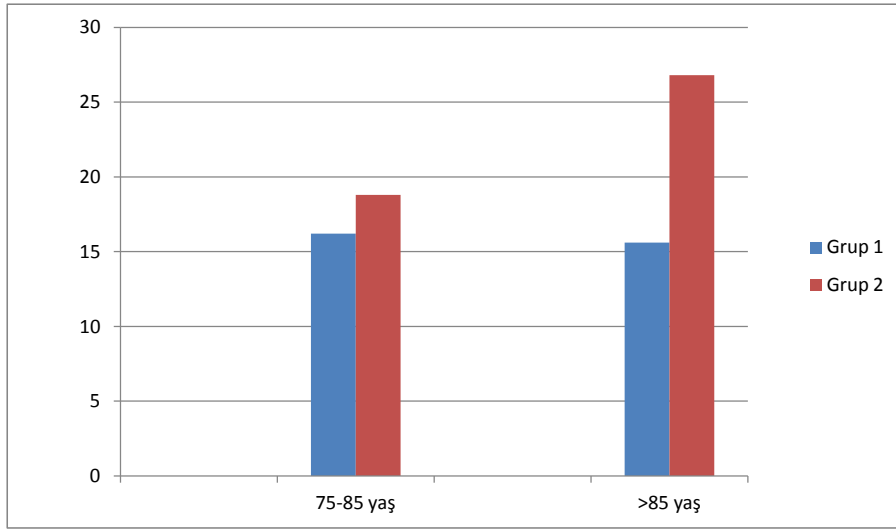
	Grup 1 (n=220)	Grup2 (n=57)
Erkek	129 (%58.6)	30 (%54.6)
Anteriyor Mİ	116 (%52.7)	26 (%46.3)
Hipertansiyon	143 (%65)	25 (%45.4)
Hiperkolesterolemi	47 (%21.4)	12 (%22.2)
DM	62 (%28.2)	9 (%16.8)
Sigara	70 (%31.8)	6 (%12.4)
By-pass öyküsü	8 (%3.6)	2 (%3.4)
PKG öyküsü	15 (%6.8)	1(%2.3)
Mİ öyküsü	24 (%10.9)	11 (%19.9)
Killip >1	34 (%15.5)	13 (%23.2)
Başvuru şok	7 (%3.2)	1(%1.4)
Ağrı-tedavi süresi/saat	3.8 (%2.7)	2 (%1.6)

Mİ: miyokard infarktüsü, DM: diyabetes mellitus
PKG: perkütan koroner girişim

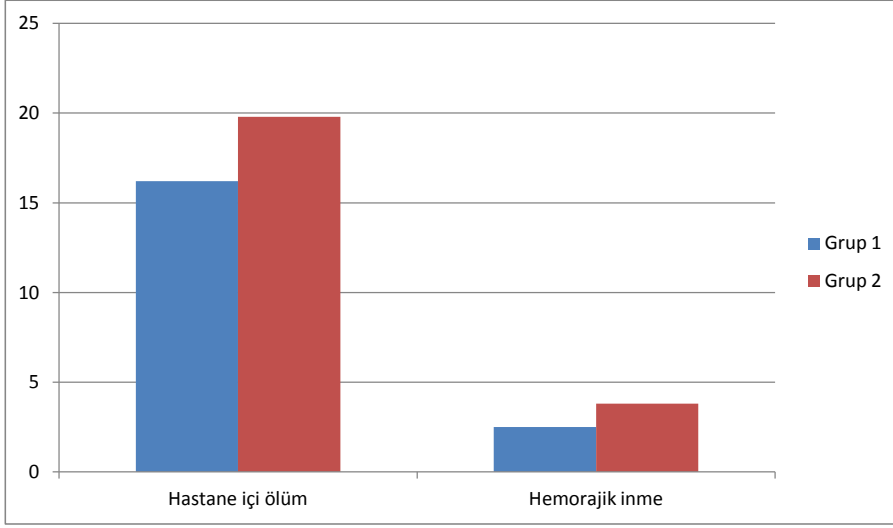
TABLO 2. Hastane-içi sonuçlar ve klinik olaylar

	Grup 1 (n=220)	Grup 2 (n=57)
Hastane içi mortalite	36 (%16.4)	11 (%19.8)
Reinfarktüs	8 (%3.6)	4 (%5.8)
İnme	5 (%2.3)	2 (%3.4)
Hemorajik	0 (%0)	1 (%1.6)

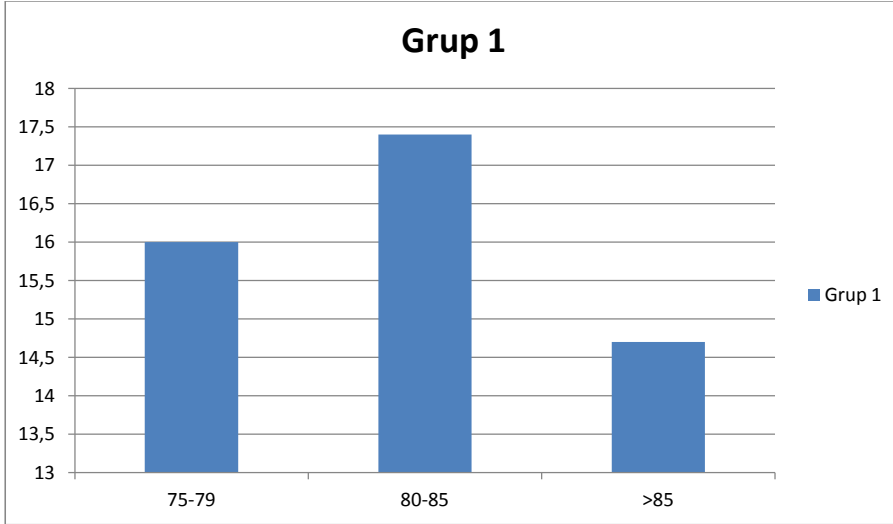
Ciddi ventriküler aritmi	25 (%11.4)	9(%16.6)
İleri kalp yetersizliği	61 (%27.7)	16 (%29)
Atrial fibrilasyon	11 (%5)	10 (%19.2)
Geçici pil	15 (%6.8)	5 (%8.7)
Transfüzyon	20 (%9.1)	4 (%17.1)



ŞEKİL-1 YAŞ GRUPLARINA GÖRE HASTANE İÇİ ÖLÜM



ŞEKİL 2 HASTANE İÇİ ÖLÜM VE HEMORAJİK İNME



ŞEKİL 3 GRUP 1 POPÜLASYONUNDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE HASTANE İÇİ ÖLÜM

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre;75 yaş ve üstü hastalarda fibrinolitik tedavi ile primer PKG'nin hastane-içi ölümü ve morbiditeyi kıyasladığımız çalışmamızda PKG nin mortaliteyi azalttığı ve güvenilir olduğu kanısına varılmıştır.STYMI sonrası yaşam süresini etkileyen en önemli faktör miyokard perfüzyonunun bir an önce sağlanmasıdır.Bununla birlikte STYMI olan hastaların %30'u zamanında reperfüzyon tedavisi alamamaktadırlar. Optimal tedavi bu hasta grubunda fibrinolitik tedavi veya PKG ile infarktüse neden olan damarın bir an önce reperfüze edilmesi, böylece SV fonksiyonlarının korunması ve etkilenen miyokard alanın azaltılmasıdır. Pek çok randomize kontrollü çalışma ilk tercihin deneyimli merkezlerde PKG olduğunu göstermektedir (kapı balon zamanı <90 dakika olmak şartıyla).TİMİ risk skoru yüksek ve anteryor Mİ olan hasta grubunda primer PKG üstünlüğü daha belirgindir.75 yaş ve üzeri hasta popülasyonu toplumumuzda 2008 yılında yapılan adrese dayalı nüfus sayımında toplumun sadece %6.8'ni oluştururken, STYMI popülasyonunun %9'unu oluşturmaktadır.Çoğu çalışmada yaşlı popülasyonun dışlanması özellikle ülkemizde ve hastanemizde oldukça sık sorgulanan bu yaş grubuna primer PKG uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırma gerekliliğini ortaya koymuştur.Maalesef gerek bu yaş grubunda yapılmış olan çalışmaların yetersizliği ve çelişkileri, gerekse bu hasta grubuna eşlik eden komorbid durumların varlığı bu hastalarda primer PKG uygulamasını girişimsel kardiyologların gözünde fazlasıyla büyütülmüştür.Yaşlı hastalarda fibrinolitik tedavinin etkinliği azalmakla birlikte konzervatif tedaviye göre üstündür. Esasında komorbid durumlardan dolayı riskin arttığı bu popülasyonda fibrinolitik tedavi ile elde edilen 1000 hasta başına mortalite ve morbiditedeki azalma kazanım sayısı genç popülasyona göre daha fazladır. Ne yazık ki kanama riskinden dolayı bu hastaların yarısına fibrinolitik tedavi uygulanmamaktadır.Yaşlılarda primer PKG ve fibrinolitik tedaviyi karşılaştıran büyük ölçekli bir çalışma mevcut değildir.Mevcut bilgiler daha çok büyük çalışmaların subgrup analizlerinden elde edilmektedir.NRMI-2 çalışmasında primer PKG'in 75 yaş ve üzeri hastalarda, hastane içi mortalite ve ölümcül olmayan inme açısından daha az riskli olduğu gösterilmiştir.Benzer bulgular 65 yaş ve üstü hastalarda PAMI çalışması ile de gözlenmiştir.SENİOR-PAMI çalışmasına göre 75 yaş ve üzeri hastalarda uygulanan primer PKG'nin ölüm, ölüm/inme de azalma eğilimine, birleşik sonlanım noktasında ise azalmaya yolaçtığı bildirilmiştir.GRACE ve

MITRA çalışma verileri ise bu hasta popülasyonundaki hastaların önemli bir bölümünün fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları nedeni ile reperfüzyon tedavisi almadığını ve bu nedenle primer PKG uygulanan hastalarda da konzervatif tedaviye oranla birleşik sonlanım noktasında belirgin fayda sağlandığı gösterilmiştir.GUSTO-1 çalışması, yaş sınırlaması olmadan 4 farklı yaş grubunda (<65, 65-74,75-85, >85) 4 farklı fibrinolitik tedavi rejiminin etkinlik ve güvenilirliği için yapılmış 40.000'den fazla hastanın alındığı 30 gün (ölüm, inme, ölümcül olmayan sakat bırakan inme) ve bir yıllık mortalitenin araştırıldığı bir çalışmadır. Çalışma verilerine göre, en yaşlı grupta klinik ve anjiyografik risk profili daha yüksekti. Bu hasta grubu fibrinolitik tedaviden en fazla fayda gören grup idi. Bu çalışmada, 30 günlük mortalite yaş gruplarına göre, %3, %9.5, %19.6 ve %30.3 olarak bulundu. Ölüm ve ölümcül olmayan inme yaş ile birlikte artmakta idi. Bu çalışmamız sonuçlarına göre 75 yaş ve üzeri hasta popülasyonunda primer PKG trombolitik ile karşılaştırıldığında daha etkin ve güvenilir gözükmektedir. Çalışmamızın diğer dikkat çeken bir özelliğide primer PKG'in kompleks ve ciddi bir personel ve katater laboratuvarı hazırlığı gerektirmesine rağmen, trombolitik gibi kısa sürede uygulanabilen bir tedavi seçeneği ile benzer ağrı-tedavi süresinin olmasıdır. Bu noktada hastanemizin yıllık 1500'ün üzerinde PKG ve 250'nin üzerinde primer PKG yapıyor olması, 7 gün 24 saat aktif hastane içi doktor , teknisyen ve hemşire olanağının sağlanması bu duruma katkıda bulunmaktadır.

ÖZET

Amaç: ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) ile başvuran yaşlı hastalarda agresif medikal tedavi ve invazif tedavi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada, 75 yaş ve üstü hastalarda, primer perkütan koroner girişim (PKG) ile fibrinolitik tedavi sonrası hastane-içi olayları incelemeyi amaçladık.

Çalışma planı: Merkezimizde primer PKG 2003 yılından bu yana, 7 gün 24 saat çalışma sistemiyle yaş kısıtlaması olmaksızın STYMI ile başvuran tüm hastalara uygulanmaktadır. Ekim 2003-Mart 2013 tarihleri arasında Akut MI ile başvuran 277 hasta çalışmaya alındı.Bunların 57 tanesine fibrinolitik ,220 tanesine primer PKG uygulandı.STYMI olan 75 yaş ve üstü 220 ardışık hasta grup 1 olarak sınıflandırıldı.(129 erkek, ortalama yaş 78.7 ± 3.7 yıl, aralık 75-97)geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi.Hasta karakteristikleri

ve hastane-içi olaylar kaydedildi.57 tane fibrinolitik uygulanan hasta da grup 2 olarak çalışmaya alındı.

Bulgular:Grup 1 hastalarının %34.5'i hasta 80 yaş ve üstü idi.Ortalama ağrı-balon süresi 225 dakika, hastanede kalış süresi 8 gün ve işlem başarısı %78.6 idi. %71.8 hastada stent uygulandı.Şöksüz hastalarda hastane-içi ölüm %14.6 iken, şoklu hastalarda %71.4 idi.%3.6 hastada reinfarktüs gelişti.Bu hastalarda başarılı tekrar girişim oranı %87.5 idi. %14.5 hastada intra-aortik balon pompası kullanıldı. Total inme oranı %1.8, hemorajik inme ise %0 idi. Transfüzyon gerektiren kanama %9.1 idi.Diyabet ve başvuru anında şok olması hastane-içi ölümün belirleyicileriydi.Yaşla trombolitik tedavinin ilişkisini araştıran Grup 2 popülasyonunda ise (75 yaş ve üstü n=57), hastane-içi ölüm %19.8, hastanede yatış ortalama 11 gün, total inme %3.4, hemorajik inme %1.6, reinfarktüs %5.8 ve transfüzyon %17.1 olarak saptanmıştı.Grup 2 hastalarının %54 ü erkek ve %46 sında anterior mi mevcuttu.Hastaların sadece 1 tanesinde kardiyojenik şok bulgusu vardı.Grup 1'de ki hiçbir hastada hemorajik inme saptanmazken Grup 2'de 1 hastada hemorajik inme saptandı.

Sonuç:

75 yaş ve üstü hastalarda primer PKG uygulanması, trombolitik -dönemi verileri ile kıyaslandığında trombolitik tedaviye göre oldukça etkin ve güvenli gözükmektedir.

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 14 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 14 nk

Biçimlendirilmiş: Normal, İki Yana Yasla, Aralık Önce: 0 nk, Sonra: 0 nk, Satır aralığı: tek, Latince ve Asya metni arasında boşluk ayarlama, Asya metni ve sayıları arasında boşluk ayarlama, Desen:Yok

SUMMARY

Background: There are conflicting results regarding the aggressive medical treatment and invasive treatment in elderly patients ST elevation myocardial infarction (STEMI). The aim of our study was to evaluate the in-hospital outcomes in patients ≥ 75 years of age with STEMI, according to the treatment actually received during hospitalization.

Methods: The study included 277 consecutive patients who had been admitted to our hospital between October 2003 and March 2013 with the diagnosis of STEMI aged ≥ 75 years. The patients in whom primary coronary intervention was performed during initial hospitalization were defined as having undergone invasive treatment (220 patients, group I) whereas those who received thrombolysis were classified as thrombolytic therapy. (group II, 50 patients). Demographic risk factors and in-hospital events were recorded along with. The primary end point was the composite of death, myocardial infarction (MI), disabling stroke, and bleeding within the hospitalization.

Results: 35% of group I were ≥ 80 years of age. 57% of this group were male. In these patients; pain-balloon time was 225 min. and the mean length of hospital stay was 8 days. The rate of procedural success was 78.6% in group I and stent was performed in twenty-five percent of group I. While in-hospital death was 71.4% in group I with cardiogenic shock, it was 14.6% in group without cardiogenic shock. Re-infarction was occurred in 3.6% of group I. In these patients, successful reintervention rate was 87.5%. Intra-aortic balloon pump was used in 14.5% of group I. Total stroke rate was 1.8%, whereas haemorrhagic stroke was not observed in group I. The rate of bleeding requiring transfusion was 9.1%. Diabetes mellitus and cardiogenic shock were predictors of in-hospital death in group I. In-group II investigating the relationship between age and thrombolytic therapy; 54% of this group were male and 46% had anterior myocardial infarction. There was cardiogenic shock only in one patient. In-hospital death was 19.8% and the mean length of hospital stay was 11 days. Total stroke was 3.4%, haemorrhagic stroke was 1.6%. The rate of re-infarction and bleeding requiring transfusion were 5.8% and 17.1%, respectively.

Conclusion: Compared with the thrombolytic therapy, primary coronary intervention seem to be effective and safe in patients ≥ 75 years of age with STEMI.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 14 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: İki Yana Yasla

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 14 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 14 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 14 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 14 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 14 nk, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Yazı tipi rengi: Metin 1

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

Biçimlendirilmiş ...

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif bir çalışmanın tüm dezavantajlarını içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
2. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, eds. *Cardiology*. 3rd Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p.3-15
3. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Toppar JN. Biomechanical activation: An emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;100:61-5.
4. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the Pathobiological Determinant of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281(8):727-35. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, Chandler
5. AB, Dinsmore RE, Fuster V, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92: 1355-74.
6. Poole JC, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958;75:245-51.
7. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:1207-10.
8. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-6.
9. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
10. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic

- implications. *Circulation* 2007;116: 1832-44. Rao RM, Yang L, Garcia-Cardena G, Luscinskas
11. FW. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall. *Circ Res* 2007;101:234-47.
 12. Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins: Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 1997;80:810-8.
 13. Luster AD. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
 14. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-7.
 15. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8264-8.
 16. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DL, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.985-1002.
 17. Libby P, Aikawa M, Jain MK. Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol*: 2006;176: 285-306.
 18. Shimizu K, Mitchell RN. Stem cell origins of intimal cells in graft arterial disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:230-7.
 19. Geng YJ, Hansson GK. Interferon-gamma inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 1992;89:1322-30.
 20. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111 :927 -30.
 21. Bjorkbacka H. Multiple roles of Toll-like receptor signaling in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:527-33.
 22. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002;105:1158-61.
 23. Gimbrone Jr MA, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;100:61-5.
 24. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.

25. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90(12):1385-91.
26. Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, Hildner M, Urbach A, Ruhling K, et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1238-43.
27. Qiu H, Gabrielsen A, Agardh HE, Wan M, Wetterholm A, Wong CH, et al. Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene A4 hydrolase in human atherosclerotic lesions correlates with symptoms of plaque instability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(21):8161-6.
28. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors for Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p.1010-31.
29. Onat A, Sansoy V, Hergenc G, Soydan I, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi; 2005. s.15-34.
30. Kullo IJ. Novel Risk Markers for Atherosclerosis. In: Murphy JG, Lloyd MA, eds. *Mayo Clinic Cardiology*. 3rd ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press; 2007. p.725-33.
31. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998;97:2099-105.
32. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälberer B, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96(8):2534-41.
33. De Flines J, Scheen AJ. Management of metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73(2):261-6
34. İliçin G. İç Hastalıkları. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. s.449-74.
35. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas, American Heart Association; 1994. p.93
36. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.
37. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7.

38. Fox F, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
39. O'Rourke RA. Alternative strategies for the management of chronic stable angina. *Curr Probl Cardiol* 2010;35:384-446.
40. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.
41. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: Approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vascular Health Risk Management* 2010;6:635-56.
42. Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005;352 (24):2524-33. Maseri A, Lanza GA, Rigattieri S. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Fuster W, Alexander RW, O'Rourke RA, eds. *Hurst's The Heart* 10th ed, New York: McGraw-Hill;2001. p.1109-29.
43. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328(23):1659-64.
44. Defily DV, Chilian WM. Coronary microcirculation: Autoregulation and metabolic control. *Basic Res Cardiol* 1995;90:112-8.
45. Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev* 2006;86:1263-308.
46. Gould KL, Lipscomb K, Calvert C. Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation* 1975;51(6):1085-94.
47. Maseri A, Chierchia S, Kaski JC. Mixed angina pectoris. *J Cardiol* 1985;56(9):30E-3E.
48. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, Vekshtein VI, Fantasia GM, Fish RD, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992;85(4):1390-7.
49. Miller FJ, Dellsperger KC, Gutterman DD. Myogenic constriction of human coronary arterioles. *Am J Physiol* 1997;273:H257-64.
50. Feliciano L, Henning RJ. Vagal nerve stimulation during muscarinic and beta-adrenergic blockade causes coronary artery dilation. *J Auton Nerv Syst* 1998;68:78-88.
51. Bassenge E. Control of coronary blood flow by autacoids. *Basic Res Cardiol* 1995;90(2):125-41

52. Legrand V, Hodgson JM, Bates ER, Auerson FM, Mancini GB, Smith JS, et al. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1245-53.
53. Sigwart U, Grbic M, Payot J, et al. Ischemic events during coronary artery balloon occlusion. In: Rutishauser W, Roskamm H, eds. *Silent Myocardial Ischemia*. Berlin: Springer-Verlag; 1984. vol. 29.
54. Crawford NH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. *Circulation* 1999;34(3):912-48.
55. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313(21):1315-22.
56. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75 (2):395-400.
57. Sylvén C, Beermann B, Jonzon B, Brandt R. Agina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. *Br Med J* 1986;293(6541):227-30.
58. Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depré C, Flameng W, Melin J. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997;95(7):1961-71..
59. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, Davies GJ, Haider AW, Maseri A. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334(1):7-12.
60. Baker AJ. Cellular and extracellular mechanisms causing myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(2):603-5.
61. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273-9.
62. Agarwal JB, Khaw K, Aurignac F, LoCurto A. Importance of posterior chest leads in patients with suspected myocardial infarction, but nondiagnostic 12-lead electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1999;83:323-6.
63. Sgarbossa EB, Pinsky SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481-7.

64. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349: 2128-35.
65. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Näslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*.2000;102:1216-20.
66. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*.2006;48:1-11.
67. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, Nicholson CS, Schmidt KL, Roberts CS, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patients. *Ann Emerg Med* 1997;29:116 -25.
68. Stowers SA, Eisenstein EL, Wackers FJT, Berman DS, Blackshear JL, Jones AD Jr, et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but non-diagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2000;35:17-25.
69. The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2008;29:2909-45.
70. InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(24): 2005-13.
71. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771-5.
72. Acute Coronary Syndromes eEJT, Marcel Dekker, Inc., New York. *Trombolysis for Acute Myocardial Infarction*. 1998.
73. Tillett WS, Garner RL. The Fibrinolytic Activity of Hemolytic Streptococci. *J Exp Med* 1933;58(4):485-502
74. Feld S, Kjellgren O, Smalling RW. Aggressive interventional treatment of acute myocardial infarction. Lessons from the animal laboratory applied to the catheterization suite. *Cardiology* 1995;86(5):365-73
75. Riley AB, Tafreshi MJ, Haber SL. Prasugrel: a novel antiplatelet agent. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(11):1019-28.
76. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.

77. Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(6):423-32.
78. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Azd6140. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(2):225-9.
79. Chattaraj SC. Cangrelor AstraZeneca. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(2):250-5.
80. Popma JJ, Califf RM, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, et al. Mechanism of benefit of combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative angiographic and hematologic study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(6):1305-12.
81. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002;23(16):1282-90.
82. 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(9282):605-13.
83. Bode C, Koerholz D, Janssen G, Schwamborn D, Goebel U. Poor response to pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with resistant immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Pediatr* 1996;155(10): 917.
84. Bode CP, Schrotten H, Koletzko S, Lubke H, Wahn V. Transient achalasia-like esophageal motility disorder after candida esophagitis in a boy with chronic granulomatous disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23(3):320-3.
85. van Rees Vellinga TE, Peters RJ, Yusuf S, Afzal R, Chrolavicius S, O'Donnell M, et al. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with ST-segment elevation myocardial infarction across the age spectrum. Results from the Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6 (OASIS-6) trial. *Am Heart J* 2010;160(6):1049-55.
86. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002;359(9303):294-302.
87. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999;99(21):2720-32.
88. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management

- of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
89. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Beyond 12 hours 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(23):2865-72.
 90. 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(23):2395-407
 91. 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(9351):13-20.
 92. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355(11):1093-104.
 93. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(22):2706-13.
 94. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92(7):824-6.
 95. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92(7):824-6.
 96. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl:S1-S52.
 97. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360 (26):2705-18.
 98. 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(5):734-41.
 99. 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(21):2205-17.
Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S,
100. Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353(26):2758-68.
 101. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358(6):557-67.
 102. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371(9628):1915-20.
 103. 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(2):223-8.
 104. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. 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(11):1775-80.
 105. Hofmann M, Störger H, Schwarz F, Schwarz CE, Reinemer H, Ruef J, Schöpf J, Haase J. Percutaneous saphenous vein graft interventions with and without distal filter wire protection. *J Interv Cardiol.* 2005;18(6):475-9.
 106. Maia F, Costa JR Jr, Abizaid A, Feres F, Costa R, Staico R, et al. Preliminary results of the INSPIRE trial with the novel MGuard stent system containing a protection net to prevent distal embolization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(1):86-92.
 107. Lee MS, Sillano D, Latib A, Chieffo A, Zoccai GB, Bhatia R, et al. Multicenter international registry of unprotected left main coronary artery percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in patients with myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(1):15-21.
 108. Lee MS, Sillano D, Latib A, Chieffo A, Zoccai GB, Bhatia R, et al. Multicenter international registry of unprotected left main coronary artery percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in patients with myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(1):15-21.
 109. Psirropoulos D, Efthimiadis A, Boudonas G, et al. Detection of myocardial ischemia in the elderly versus the young by stress thallium-201

- scintigraphy and its relation to important coronary artery disease. *Heart Vessels* 2002; 16:131–136.
110. Fricker J. Clinical trial update II: Jupiter trial, rosuvastatin has greater efficacy in elderly populations. *Eur Heart J* 2009; 30(23): 2821.
 111. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-8.
 112. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM for PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23; 360(9346): 1623-30.
 113. Portnay EL, Foody JM, Rathore SS, Wang Y, Masoudi FA, Curtis JP, Krumholz HM. Prior Aspirin Use and Outcomes in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:967–74
 114. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 115. William E. Boden, M.D., Robert A. O'Rourke. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007 Apr 12; 356(15):1503-16.
 116. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the on Practice Guidelines. *Circulation* 2004 Oct 5; 110(14): e340-437.
 117. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J* 2006; 152(4):607-10.
 118. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)—Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in

- patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001; 344:1879–1887.
119. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1996; 94: 1826–1833
 120. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673–682.
 121. 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.
 122. HOTLINE II, TRIANA, elderly AMI patients fare better with angioplasty. *Eur Heart J* 2009; 30(21): 2543-4.
 123. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821–828.