

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT ST SEGMENT
YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
HASTALARINDA BİRİNCİL PERKÜTAN KORONER
GİRİŞİM ZAMANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Onur ZORBOZAN

Acil Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT ST SEGMENT
YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
HASTALARINDA BİRİNCİL PERKÜTAN KORONER
GİRİŞİM ZAMANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Onur ZORBOZAN

Acil Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Arif Alper ÇEVİK

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Onur ZORBOZAN'a ait "Acil Servise Başvuran Akut ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Birincil Perkütan Koroner Girişim Zamanının Değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20.05.2013

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Arif Alper ÇEVİK Acil Tıp Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Nurdan ACAR Acil Tıp Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Engin ÖZAKIN Acil Tıp Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŐEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve Türkiye Acil Tıp'ına yön verebilmek amacıyla her türlü desteği veren değerli hocalarım Doç. Dr. Arif Alper ÇEVİK, Yrd. Doç. Dr. Nurdan ACAR , Yrd. Doç. Dr. Engin ÖZAKIN, Öğr.Gör.Dr.Filiz BALOĞLU KAYA'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Zorbozan O. Acil Servise başvuran akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında birincil perkütan koroner girişim zamanının değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Bu çalışmada 1 Ekim 2011-30 Eylül 2012 arasında Acil Servisimize başvuran akut ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMİ) hastalarında birincil perkütan koroner girişim (PKG) uygulanma süresinin tayini ve bu sürenin güncel tanı ve tedavi rehberlerine uygunluğunu değerlendirmek, aynı zamanda bu süreyi etkileyen faktörler ve bu sürenin morbidite ve mortalite üzerine etkilerini analiz etmek amaçlandı. Çalışmaya dahil edilen 167 olgunun %23.4'ü kadın (yaş ort; 68±10.7), %76.6'sı erkekti (yaş ort; 60.1±12.8). Ortalama TIMI skoru kadın hastalarda 6, erkek hastalarda 3 idi ve ortalama TIMI skorunda cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptandı. Semptom-başvuru süresi 28 hastada 1 saatin altında, 47 hastada 1-2 saat arasında, 33 hastada 2-4 saat arasında, 13 hastada 6-12 saat arasında ve 29 hastada 12 saatin üzerindediydi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen semptom-başvuru süresi uzadıkça yaş ortalaması ve 1 aylık mortalite arttı. Tüm olgularda ortalama EKG değerlendirme zamanı 3.25±2.63 dk., konsültasyon istem zamanı 3.06±3.21 dk., konsültan geliş zamanı 7.38±5.96 dk., aktivasyon zamanı 6.04±7.45 dk., laboratuvar varış zamanı 27.14±21.86 dk., katater zamanı 10.6±4.43 dk., balon zamanı 12.12±5.80 dk., kapı-balon zamanı 68.8±28.8 dk. olarak saptandı. Aktivasyon ve laboratuvar varış zamanı mesai saatlerinde mesai dışı saatlerdekinden anlamlı düzeyde daha kısaydı. Kapı-balon zamanı mesai dışı saatlerde, laboratuvar varış zamanındaki uzamaya bağlı olarak, anlamlı düzeyde arttı. Tüm olguların %79.6'sında kapı-balon zamanı hedef süre olan 90 dakikanın altında bulundu. Kapı-balon zamanı uzun olan hastalarda 1 aylık mortalite, TIMI skoruna göre hesaplanan beklenen 1 aylık mortaliteden daha yüksekti. Ayrıca, 112 ambulansı tarafından getirilen hastalarda ortalama EKG değerlendirme ve konsültasyon istem zamanı daha kısa, ortalama TIMI skoru daha yüksekti. Tersine, ayaktan başvuran hastalarda ortalama sistolik ve diastolik tansiyon değerleri daha yüksekti.

Anahtar Kelimeler: STEMİ, PKG, Kapı-balon zamanı.

ABSTRACT

Zorbozan O. Assessment of the time of primary percutaneous coronary intervention in patients admitted to Emergency Department with acute ST segment elevation myocardial infarction. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Emergency Medicine Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2013. In this study, we aimed to determine the time of primary percutaneous coronary intervention (PCI) to assess this time for accordance with current diagnose and management guidelines, to analyse the factors that affect this time and to evaluate the effect of this time on morbidity and mortality in patients admitted to our Emergency Department with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) between October 2011 and October 2012. Of 167 cases, 23.4% were women (mean age; 68 ± 10.7) and 76.6% were men (mean age; 60.1 ± 12.8). The mean TIMI score was 6 in women and 3 in men and a significant difference was found on the mean TIMI score between the sexes. Symptom-application time was <1 hour in 28 patient, between 1 and 2 hours in 47, 2 and 4 hours in 33, 6 and 12 hours in 13 and >12 hours in 29. Although it didn't reach a statistical significance, the mean age and 1-month mortality were increasing with increased symptom-application time. In all cases, the mean ECG evaluation duration was 3.25 ± 2.63 min, consultation request time was 3.06 ± 3.21 min, consultant arrival time was 7.38 ± 5.96 min, activation time was 6.04 ± 7.45 min, arrival to laboratory time was 27.14 ± 21.86 min, catheter time was 10.6 ± 4.43 min, balloon time was 12.12 ± 5.80 min and door to balloon time was 68.8 ± 28.8 min. The mean activation and arrival to laboratory times were more shorter during working hours than off-times. Door to balloon time increased during off-times depend on increased arrival to laboratory time. Door to balloon time was under the target duration of <90 min in 79.6% of all cases. 1-month mortality rate was higher than expected 1-month mortality estimated for TIMI score in patients with increased door to balloon time. Also, the mean ECG evaluation duration and consultation request time was more shorter and the TIMI score was higher in patients taken by 112 ambulance. Conversely, the mean systolic and diastolic blood pressure values were higher in patients admitted as outpatient.

Key Words: STMI, PCI, Door to balloon time.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ateroskleroz	5
2.1.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi	5
2.2. Akut Koroner Sendromlar	8
2.2.1. Akut Koroner Sendromların Görülme Sıklığı	9
2.2.2. Akut Koroner Sendromların Risk Faktörleri	10
2.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü	10
2.3.1. STEMİ'nün Patofizyolojisi	11
2.3.2. STEMİ'nün Doğal Seyri	12
2.3.3. İlk Tıbbi Temas ve Acil Bakım Süreci	13
2.3.4. STEMİ'de Risk Sınıflandırması	17
2.3.5. STEMİ'de Tedavi Yaklaşımları	18
2.4. STEMİ ardından uzun dönemli tedavi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Tasarımı	42
3.2. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	Anstabil Anjina Pektoris
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	American College of Cardiology/Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACT	Aktive Pıhtılaşma Zamanı
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	American Heart Association/Amerikan Kalp Derneği
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AS	Acil Servis
CK	Kreatin Kinaz
CK-MB	Aktivite Kreatin Kinaz-MB
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler
EKG	Elektrokardiyogram
ESC	European Society of Cardiology/Avrupa Kardiyoloji Derneği
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GP	Glikoprotein
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
IFN- γ	İnterferon Gama
IL-1	İnterlokın1
İTT	İlk Tıbbi Temas

İV	İntravenöz
KABG	Koroner Arter Baypas Greftleme
KAP	Kararsız Anjina Pektoris
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MBG	Miyokardiyal Boyanma Gradı
MCP	Monosit Kemotaktik Protein
MCSF	Makrofaj Koloni Stimulan Faktor
MI	Miyokard Enfarktüsü
NO	Nitrik Oksit
NSTE-AKS	ST Segment Elavasyonsuz Akut Koroner Sendrom
NSTEMİ	ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PKG	Perkütan Koroner Girişim
SOAP	Stabil Olmayan Anjina Pektoris
STEMİ	ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
T/TnT	Troponin T
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction/ Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz
TNF- α	Tumor Nekroze Edici Faktor Alfa
TnI	Troponin I
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Akut koroner sendromların elektrokardiyografik sınıflandırması	9
4.1. Cinsiyete göre yaş dağılımı	46
4.2. Cinsiyete göre TIMI skoru değerleri	47
4.3. Semptom – Başvuru süresi ve yaş ilişkisi	48
4.4. “Konsültan geliş”, “Aktivasyon”, “Laboratuar varış” ve “Kapı–Balon” zamanının mesai durumuna göre değerlendirilmesi	50
4.5. Başvuru şekline göre “EKG değerlendirme” zamanı ve “Konsültasyon istem” zamanının analizi	51
4.6. Başvuru şekline göre TIMI skorlarının analizi	52
4.7. Başvuru şekline göre sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin analizi	52
4.8. Semptom – başvuru süresine göre mortalite düzeyleri	53

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Güncellenmiş 2004 ACC/AHA kılavuzlarında PKG önerilen spesifik hasta grupları	21
2.2. ESC 2008 kılavuzuna göre STEMİ’de birincil PKG	22
2.3. ESC 2008 kılavuzuna göre birincil PKG ile eşzamanlı antitrombosit, antitrombin tedaviler	22
2.4. 2007 ACC/AHA kılavuzuna göre kolaylaştırılmış PKG	24
2.5. Fibrinolitik tedavi ve eşzamanlı antitrombosit tedavi	27
2.6. Fibrinolitik ilaç dozları	28
2.7. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları	29
2.8. Enoksaparin tedavi dozu	33
2.9. Fibrinolitik ile eşzamanlı antitrombin tedavi önerileri	35
2.10. No-reflow önlenmesine ve tedavisine yönelik tavsiyeler	36
2.11. STEMİ ardından uzun dönemli tedavi	40
3.1. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	42
4.1. Cinsiyete göre yaş dağılımı	46
4.2. Cinsiyete göre TIMI skoru değerleri	47
4.3. Semptom – Başvuru süresi ve yaş ilişkisi	48
4.4. ‘‘Konsültan geliş’’, ‘‘Aktivasyon’’, ‘‘Laboratuar varış’’, ‘‘Kapı – Balon’’ zamanının mesai durumuna göre değerlendirilmesi	49
4.5. Başvuru şekline göre ‘‘EKG değerlendirme’’ zamanı, ‘‘Konsültasyon istem’’ zamanı ve TIMI skorlarının analizi.	51
4.6. Semptom – başvuru süresine göre mortalite düzeyleri	53
4.7. Çalışma grubunda değerlendirilen zaman aralıklarının ortalamaları	54

4.8. Kapı-balon zamanına göre TIMI skoru ortalamaları ve mortalite dağılımı	54
---	----

1. GİRİŞ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ), ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, temelinde başlıca ateroskleroz bulunan yaygın bir hastalıktır. Ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde, en sık ölüm nedeninin koroner arter hastalığı olduğu bilinmektedir. Türk Kardiyoloji Derneği verilerine göre, ülkemizde 2 milyon koroner kalp hastası olduğu bildirilmekte ve her yıl 160.000 koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oluşmaktadır. A.B.D.'de ise her yıl 1 milyon kişi AMİ geçirmektedir (1, 2). Koroner yoğun bakım ünitelerinin kurulması, farmakolojik ve perkütan girişimlerle revaskularizasyon işlemlerinin geliştirilmesi sonucu, hastane içi mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak değişik farmakolojik ajanlarla yapılan kronik tedavi ile hastalığın prognozunda uzama sağlanmıştır (3).

Tanı ve tedavideki son dört dekattaki gelişmelere rağmen AMİ halen gelişmiş ülkelerdeki en büyük, gelişmekte olan ülkelerde ise önemi artan ciddi bir sağlık problemidir. Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneği desteğiyle yürütülen TEKHARF Çalışması'nın 2008 yılındaki sonuçlarına göre yılda 90 bini ölümcül olmak üzere 390 bin yeni koroner olay geliştiği saptanmıştır. Koroner hasta sayısı bu tahminlere göre her yıl 200 bin civarında artmaktadır (4).

Akut koroner sendrom (AKS) terimi miyokardın kan akımının bozulması sonucu ortaya çıkan akut göğüs ağrısı veya miyokardiyal iskeminin diğer semptomları ve miyokard iskemisine bağlı elektrokardiyografik değişikliklerin de genellikle eşlik ettiği klinik tabloları tanımlamaktadır. Anstabil anjina pektoris (AAP), ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMİ), ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) ve ani kardiyak ölümü içeren trombotik koroner arter hastalığına bağlı gelişen bir dizi olayı ifade eder (5).

Aterosklerotik plak yırtılması sonucunda başlayan trombotik süreç, damarı tamamen tıkayan bir trombus oluşumu ile sonlanırsa ve etkilenen miyokardın kollateral damar ağı yoksa, etkilenen ventrikül duvarının tamamı veya tamamına yakını nekroz sahası içinde kalır ve elektrokardiyogramda (EKG) ST segment yükselmesi meydana gelir. Bu klinik duruma STEMİ adı verilir. Eğer kan akımı uygun zamanda sağlanamazsa takip EKG'lerinde sıklıkla Q dalgası meydana gelir. Trombüsün damar lümenini tam olarak tıkamadığı ve trombüste fibrin yoğunluğu yerine trombositlerin hakim olduğu durumlarda klinik olarak kararsız anjina pektoris

(KAP) veya NSTEMİ meydana gelir. İskemi 20 dakikadan daha az sürerse miyokardiyal kalıcı hasar gelişmez ve nekroza ait biyokimyasal belirteçlerde yükselme görülmez. Bu klinik duruma KAP adı verilir. Kardiyak nekroz belirteçlerinden troponin I veya troponin T miyokard hasarının tayininde tercih edilen belirteçler haline gelmiştir. Kliniği uygun hastalarda ST segment yükselmesi olmadan kanda tespit edilmeleri durumunda NSTEMİ tanısını koydururlar (6, 7).

Standart STEMİ, miyokard iskemisi semptomları ve EKG’de iki veya daha fazla ardışık ekstremite derivasyonunda 0,1 mV, göğüs derivasyonlarında 0,2 mV ve/veya daha fazla ST segment yükselmesi veya yeni ya da yeni olduğu düşünülen sol dal bloğu olarak tanımlanmaktadır. Hastanın Acil Servis’e başvurusundan itibaren 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG’sinin çekilmiş ve yorumlanmış olması gerekmektedir. Güncel tanı ve tedavi rehberleri, semptom başlangıcı – reperfüzyon tedavisi süresini kısalttığı için rutin olarak hastane öncesi EKG çekilmesini önermektedir (8).

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMİ tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST-segment elevasyonu ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede mekanik olarak perkütan koroner girişim (PKG) ya da farmakolojik reperfüzyon uygulanmalıdır. STEMİ’yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir: Birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan kurtarıcı PKG.

Birincil PKG fibrinolitik tedavi uygulanmadan önce ya da eşzamanlı yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Birincil PKG koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve fibrinolitikle bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan birincil PKG’lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, birincil PKG ile damarlarda daha etkili bir reperfüzyon sağlandığı ve yeniden tıkanma olasılığının daha az olduğu, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu

gösterilmiştir (9).

Birincil PKG'e kadar geçen sürenin uzamasının olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu bilinmektedir. Perfüzyon tedavisinde amaç ilk tıbbi temastan itibaren 90 dakika içinde birincil PKG uygulanması, eğer uygulanamıyorsa 30 dakika içinde fibrinolitik tedavi verilmesidir. İlk tıbbi temastan balon anjiyoplastiye kadar geçen süre “kapı-balon zamanı” olarak tanımlanmaktadır ve 90 dakikayı aşmamalıdır (8).

Akut koroner sendrom olgularının Acil Servis'te bakımlarını etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Hastaların triyajı, EKG çekim ve değerlendirme zamanı, Acil Servis tedavi protokollerinin başlama zamanı, konsültasyon süreleri, anjiyo laboratuvarının acil servise olan uzaklığı bunlara örnek olarak verilebilir. AKS'lu hastaların temel şikayetleri arasında yer alabilecek göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve benzeri semptomlar triyaj kuralları çerçevesinde kategori 1 olarak değerlendirilmektedir. Bu ve benzeri semptomlarla başvuran hastalar Acil Servis'imize ait triyaj alanında bekletilmeden bakı alanına alınarak monitorize edilmekte ve 12 derivasyonlu EKG'si çekilmektedir. Hastalarda başvuru anından itibaren 12 derivasyonlu EKG'nin analizine kadar geçen ve çalışmamızda “EKG değerlendirme zamanı” şeklinde nitelediğimiz “kapı – EKG zamanı” olarak tanımlanır ve Amerikan Kalp Cemiyeti'nin 2006 da yayınladığı “kapı – balon zamanı” hedefleri içerisinde önerilen “kapı – EKG zamanı” 10 dakikanın altındadır (10) . 2009'da yapılan bir çalışmada Amerikan Kalp Cemiyeti'nin önerisiyle 2006'dan önce 14 dakika olan “kapı – EKG zamanı” 10 dakikaya çekilebilmiştir (11). EKG Acil Tıp Uzmanları tarafından değerlendirildikten sonra konsültan kardiyoloji hekimine hastane içi telefon sistemiyle ulaşılarak koroner anjiyografi ekibi aktive edilmektedir. Çalışmamızda “aktivasyon zamanı” olarak tanımlanan bu süre 2009'da yayınlanan bir çalışmada ortalama 7.5 dakikaya kadar çekilebilmiştir (12). Kapı – balon zamanını etkileyen bir diğer faktör katater laboratuvarının aktivasyonu ile hastanın anjiyografi laboratuvarına varış zamanı olarak tanımlanan ve çalışmamızda “laboratuar varış zamanı” olarak tanımladığımız “ katater laboratuvarı aktivasyonu – anjiyografi laboratuvarı varış zamanı” dır. Bu zamanı etkileyen önemli faktörler özellikle mesai dışı saatlerde anjiyografi ekibinin toplanma zamanı, mesai saatleri içerisinde laboratuvarın o esnada başka bir vaka için

kullanılıyor olup olmaması ve Acil Servis'in laboratuvara olan mesafesidir. Acil Servis'imizin anjiyografi laboratuvarına yakınlığı sebebiyle bu değişkene daha çok anjiyografi ekibinin toplanma zamanının ve laboratuvarın uygunluğunun etkili olacağını öngörmekteyiz. Üstte değinilen çalışmada ortalama "katater laboratuvarı aktivasyonu – anjiyografi laboratuvarı varış zamanı" 27.2 dakika olarak ölçülmüştür (12). Kapı- balon zamanını etkileyen diğer etkenler anjiyografi laboratuvarında kataterin uygulanması ve lezyona müdahale süresini irdelleyen ve çalışmamızda "katater zamanı" olarak tanımladığımız "anjiyografi laboratuvarına varış – katater uygulanma zamanı", "balon zamanı" olarak tanımladığımız "katater uygulanma – lezyona müdahale zamanı" dır. Aynı çalışmada irdelenen "anjiyografi laboratuvarına varış – katater uygulanma zamanı" 9 dakika, "katater uygulanma – lezyona müdahale zamanı" 10.6 dakika olarak ölçülmüştür (12).

Güncel resusitasyon rehberlerinde kapı-balon zamanı üst sınırı 90 dakika olarak önerilmiştir. Bu sürenin altında mortalite ve morbiditenin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle biz Acil Servis'e başvuran akut ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü hastalarında birincil perkütan koroner girişim uygulanma süresinin tayini ve bu sürenin güncel tanı ve tedavi rehberlerine uygunluğunu değerlendirmeyi ve hastalarda kapı-balon zamanını etkileyen faktörler ve bu sürenin morbidite ve mortalite üzerine etkilerini analiz etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz koroner, karotis ve periferik arter hastalığının en sık nedenidir. Aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır (13). Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerleme göstermektedir. En önemli komplikasyonları olan miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm ise dakikalar içinde gerçekleşmektedir. Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz olduğu etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Yine de bu sürecin klinik olarak anlamlı hale gelmesi için uzun yıllar gerekmektedir.

2.1.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi

Ateroskleroz gelişimi ile travmaya verilen vasküler yanıt arasındaki benzerlikler, Ross ve Glomset'in (13) dikkatini çekmiştir ve 1976 yılında araştırmacılar, üzerinde bazı değişiklikler yapılmasına rağmen halen önemini yitirmeyen "hasara yanıt" hipotezini geliştirmişlerdir. Buna göre; okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi arteri hasarı uğratmakta ve düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretmeleri ile sonuçlanan tamir süreci başlamaktadır. Hasar sonrası iyileşme reaksiyonlarında skar dokularının oluşmasına benzer şekilde intimada da plaklar meydana gelir. Tıpkı tekrarlayan travmalar sonucunda skar dokusunda büyüme meydana geldiği gibi, çeşitli içsel ve dışsal faktörlerin indüklediği inflamasyon da benzer etki ile ateroskleroz plaklarında kalınlaşma ve hemodinamik açıdan önem arz eden darlıklara neden olmaktadır (13).

Ateroskleroz yukarıda ifade edildiği gibi esas olarak intima hastalığıdır. İntimadan başlayan hastalık ilerledikçe arterin diğer tabakaları da etkilenmekte ve aktif olarak aterosklerotik süreçte rol oynamaktadır. Aterosklerotik süreçte en erken evre endotel disfonksiyonudur. Endotel hücreler, vasküler yatağın iç kısmını çevreleyerek, kan elemanları ile damar duvarı arasında bariyer görevi görür ve damar sistemi içerisinde kanın akışkanlığını sağlayan ve idame ettiren non-trombojenik / anti-koagulan özellikte düzgün bir yüzey sağlarlar. Diyabetes mellitus (DM),

hipertansiyon (HT), sigara içimi, ailesel faktörler, yaşlılık, hiperhomosisteinemi, hiper-kolesterolemi, mikrobiyal etkenler ve hemodinamik faktörler endotel disfonksiyonunu; yani aterosklerozun en erken aşamasını başlatır (14-16). Endotel fonksiyonu bozulduğunda endotel hücreleri koruyucu özelliklerini kaybederler ve ateroskleroz fitilini ateşleyecek olan proinflamatuvar, vazokonstriktif, prokoagülan ve inflamatuvar maddeleri üretirler.

Kanda yüksek miktarda bulunan LDL kolesterol, endotel hücre yüzeylerinde bulunan reseptörlere bağlanarak hücre içerisine alınır ve endotel boyunca taşınır. İntimaya gecen LDL kolesterolün eliminasyonu kısıtlı olduğundan, LDL kolesterol hücre dışı matrikste birikmeye baslar ve LDL havuzu oluşur. Biriken LDL kolesterol bir seri modifikasyona uğrar ve (lizo)fosfotidilkolin gibi modifiye lipidler meydana gelir. Bu lipidlerin özelliği, aynı zamanda sinyal molekülü görevi görmeleridir, endotel hücrelerini aktive ederek hücre-hücre, hücre-damar adezyon moleküllerinin (VCAM; vasküler hücre adezyon molekülü, ICAM; intersellüler adezyon molekülü) ve kemotaktik sitokinlerin (MCP; monosit kemotaktik protein, MCSF; makrofaj koloni stimulan faktor) salınımına neden olurlar. Açığa çıkan sitokinler, monositlerin intimaya göçünü uyarırlar, intima ve subintimal alanda makrofajların birikimi ve çoğalması inflamasyon döngüsünü başlatır. Hücre dışı matrikste biriken LDL kolesterol oksidasyona uğrar. Oksidasyonda makrofajların inflamatuvar süreçte açığa çıkardıkları serbest radikallerinin rolü vardır.

Okside LDL'nin fagositozu makrofajları içi lipid dolu klasik "köpük hücresi" haline getirir (17-21).

Aterosklerozun en erken bulgusu olarak kabul edilen ve embriyonik hayatta oluştuğu bilinen yağlı çizgilenmeler; endotelyumda köpük hücrelerinin, T hücrelerinin ekstra- sellüler kolesterolle birlikte birikmeleriyle oluşur. Yağlı çizgilenme dönemine kadar, yukarıda bahsi geçen inflamatuvar aktivenin rolü bir yana, yağlı çizgilenme döneminden aterosklerotik plakların oluşumuna kadar gecen süreçte, yoğun inflamasyon / immunité yine başrolü oynamaktadır.

Makrofajlar LDL kolesterolü fagosité ettikten ve köpük hücresi haline geldikten sonra aktive olurlar ve çeşitli sitokinleri salgırlar. İmmün hücrelerden basta Th 1 olmak üzere Th (yardımcı T) hücreleri okside LDL molekülünü antijenik olarak tanır ve aktive olarak makrofaj, endotel, düz kas hücreleri ve yine kendilerini

etkileyecek olan sitokinleri ortama salarlar. İnterferon gama (IFN- γ) en kuvvetli makrofaj uyarıcı sitokindir, tumor nekroze edici faktor alfa (TNF- α) ve interlokin1 (IL-1) salınımlarını arttırır, fagositozu uyarır, proteolitik enzimlerin salınımına yol açarak büyük miktarda toksik oksijen metabolitlerini ve nitrik oksit (NO) radikallerini açığa çıkarır, endotel hücrelerini aktive eder ve prokoagülan aktiviteyi uyarır. Tüm bunların sonucu, ateroskleroz sürecinin sürekli aktive olması ve daha ileri, komplike plakların oluşumunun uyarılmasıdır (22, 23).

Aterosklerotik lezyon ilerledikçe, hücre dışında da lipid birikmeye baslar. Bu lipidlerin büyük oranda kaynağı, ölen köpük hücrelerinden açığa çıkan kolesterol esterleridir. İntima tabakasının bağ dokusu içerisinde kolesterol esterleri, hücre yıkım ürünleri ve bunları çevreleyen makrofaj kümeleri lipid çekirdeğini meydana getirir. Lezyonun yaşı ilerledikçe, düz kas hücrelerinin sayısı artar. Aterosklerotik süreçte yer alan tüm hücreler tarafından üretilebilen platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) düz kas hücrelerinin medya tabakasından göçünü ve çoğalmasını uyarır. Böylece aterom plağını endotelyal yüzeyden ayıran fibroz şapka oluşturulur. Fibroz şapkada düz kas hücrelerinin bahsi geçen uyarıcı faktörlerin etkisiyle sentezledikleri kollajen fibroz şapkanın kalınlığını arttırırken, proteazlar bağ dokusunu yıkarak tersi yönde çalışırlar. Sonuçta aterom plağındaki fibroz şapkada sitokinlerle kontrol edilen dinamik bir yapım-yıkım süreci bulunmaktadır (24, 25).

Aterom plağının yapısı, oluşturduğu klinik tablo ile ilişkilidir. Kararlı aterosklerotik plaklarda komplikasyon gelişme riski düşüktür. Bu tur plaklarda kalın bir fibroz başlık bulunmaktadır. Fibroz başlık, düz kas hücrelerinden zengindir ve içerdiği yoğun kollajen miktarı mekanik olarak plağın travmalara dayanıklılığını arttırır (26). Plakta fibroz başlığın kalın olması, beraberinde lipid çekirdeğin oranının düşük olmasını da getirir. Ayrıca kararlı plaklarda inflamatuvar hücre sayısı da azdır (27). Bu aterom plakları arteryel lumende kan akımını ciddi anlamda bozacak kadar büyüdüğünde, klinik yansıması kararlı anjina pektoristir. Burada kısaca değinilmesi gereken diğer bir konu, vasküler “yeniden şekillenme” dir. Burada damarın medya tabakası da zayıfladığından damar dışı doğru genişler ve lümen çapı kritik düzeyde etkilenmez. Bu “negatif yeniden şekillenme” kliniğe anjiyografik olarak ciddi lezyon saptanmaması şeklinde yansımaktadır (28).

Kararsız aterom plakları ise “hassas”, yani her an zedelenmeye yatkın plaklardır. Bu plaklarda kararlı plakların aksine, büyük bir lipid çekirdek, ince bir fibroz başlık ve yoğun inflamatuvar aktivite bulunmaktadır. Akut koroner sendromlar, büyük ölçüde bu tür plaklar üzerinde gelişmektedir. Plak yırtılması sonucunda intrakoroner trombus oluşumu AKS’lerin ortak özelliğidir. Plak yırtılması riski, inflamatuvar hücrelerden salınan yoğun miktardaki çeşitli sitokinler ve fibroz başlıktaki kollajeni parçalayan proteazların düzeyi ile doğru orantılı artış gösterir. Plağın yüzeyel yırtılması (erozyon) veya derin yırtılması (ülserasyon) ile açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli subendotelyal matrikse trombositlerin gösterdiği yoğun ilgi sonucunda trombotik süreç başlar. Koroner trombusun koroner kan akımını kritik düzeyde azaltması durumunda akut koroner sendrom başlığı altındaki klinik tablolar meydana gelir (29-32).

2.2. Akut Koroner Sendromlar

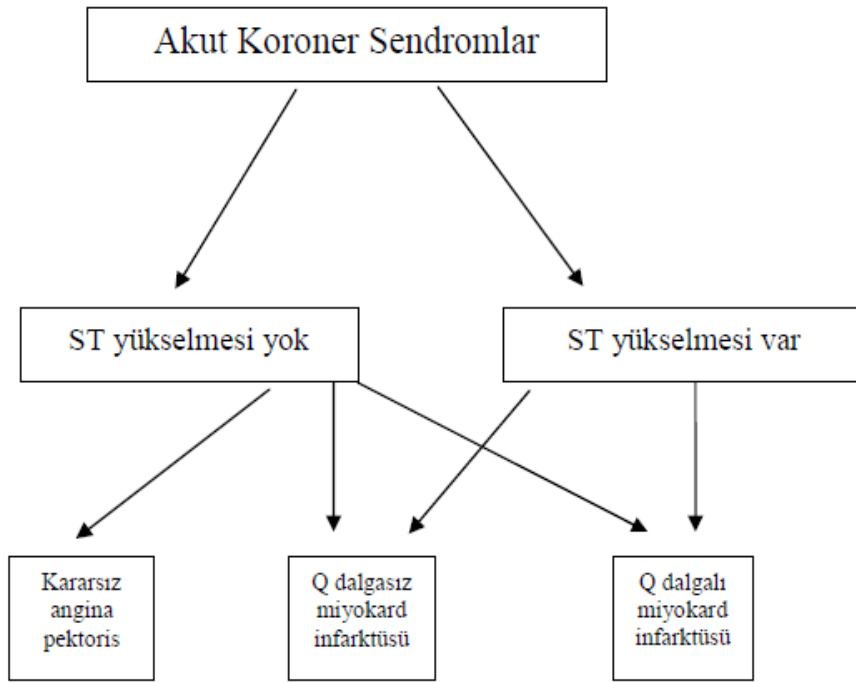
Akut koroner sendrom, iskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden aterom plak yırtılması ya da erozyonunu takiben gelişen trombus oluşumudur. Bunu embolizasyon ya da değişken derecelerde obstrüksiyon izler. Klinik bulgular miyokard iskemisinin genişliği ve şiddetine göre değişir.

Tüm dünyada insan ömrünün uzaması, diyet ve egzersiz konusundaki kötü alışkanlıklar, obezite ve diyabet insidansının sürekli artması göz önüne alındığında, koroner arter hastalığının neden en önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline geldiği görülmektedir. Son yıllarda tanı, risk değerlendirmesi ve tedavi konusunda önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen, AKS başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada en önde gelen ölüm ve sekel / iş gücü kaybı nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle akut koroner sendromların tanısı, risk tayini ve tedavisi konusunda sürekli araştırmalar yapılmakta ve bilgiler sıklıkla güncellenmektedir.

Akut koroner sendrom başlığı altında klinik bulgular, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak üç ayrı klinik tanımlama yapılmıştır:

1. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMİ)
2. ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ)
3. Stabil Olmayan Anjina Pectoris (SOAP)

ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve stabil olmayan anjina pektoris, ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendrom/NSTE-AKS olarak da adlandırılabilir (33). Kollateral perfüzyonun olmadığı durumlarda tam koroner oklüzyonun varlığı, STEMI veya NSTEMI ile sonuçlanır. Bununla beraber geçici ya da kısmi koroner oklüzyon, trombüsün veya plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolize olmaları sonucunda miyosit nekrozuna yol açarak miyokard infarktüsüne neden olabilir. Özellikle STEMI tanısında nekroza duyarlı belirteçler (örneğin troponinler) kullanılır. Eğer kan biyokimyasal kardiyak enzimlerinde yükselme saptanamaz ise klinik durumun adı SOAP olarak tanımlanır.



Şekil 2.1. Akut koroner sendromların elektrokardiyografik sınıflandırması (7).

2.2.1. Akut Koroner Sendromların Görülme Sıklığı

Son dört dekatta tanı ve tedavide kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen STEMI gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen ciddi bir halk sağlığı problemi olarak devam etmektedir. Göğüs ağrısı nedeniyle acil servis başvuran hastaların %15 ile 25'i AKS tanısı ile taburcu edilmektedir (34-36). AKS olarak değerlendirilen

hastaların, 1/3 oranında STEMI olduğu saptanmıştır (37). Yılda bir milyon Amerikalı akut miyokard infarktüsüne maruz kalmaktadır (38). Avrupa genelinde ise yıllık AKS görülme sıklığı 1/80-1/170 arasında değişmektedir. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (1).

2.2.2. Akut Koroner Sendromların Risk Faktörleri

Akut koroner sendrom gelişimi için çeşitli risk faktörlerinin predispozan olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Risk faktörleri, modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen olmak üzere esas olarak iki grupta toplanırlar.

- 1- Modifiye edilebilen risk faktörleri; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, obezite, metabolik sendrom, beslenme alışkanlığı ve fiziksel aktivite eksikliğidir.
- 2- Modifiye edilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, ailede koroner arter hastalığı (genetik yatkınlık) öyküsünün olmasıdır.

Klasik risk faktörlerine ilaveten; endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein, fibrinojen ve C reaktif protein düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

2.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, koroner yatakta kollateral dolaşım ile telafisi mümkün olmayan tam bir tıkanıklık sonucu koroner arterin beslediği alanda miyokardın tüm katlarını tutan nekrozla seyreden ve EKG’de ST segment yükselmesine yol açan AKS alt grubudur. Terminolojik olarak akut STEMI daha doğru bir ifade şekli olmakla beraber, akut miyokard infarktüsü aynı klinik durumu ifade etmek için kullanılır.

Tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki önde gelen ölüm nedenidir. Ortalama mortalitesi yaklaşık olarak %45’dir. Koroner yoğun bakım ünitelerinin modernizasyonu, trombolitik tedavide kullanılabilen ilaçların geliştirilmesi ve kateter laboratuvarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin kullanıma girmesiyle hastalıktan ölümlerde belirgin bir azalma görülse de hastalık multifaktoriyel patogenezi nedeniyle halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (39).

2.3.1. STEMI'nün Patofizyolojisi

Koroner iskemi semptomları çoğunlukla kan akımının hemodinamik olarak engellenmesi ile oluşmasına rağmen, miyokard infarktüslerinin çoğu hemodinamik olarak önemli olmayan lezyonlardaki plak bütünlüğünün bozulması ile oluşur (40). Miyokard infarktüsü sıklıkla sabahın erken saatlerinde görülmektedir (41). Bunun nedenleri vasküler tonusta değişiklikler, katekolaminler, koagülabilité, tromboze dirençte sirkadiyen değişiklikler ve artan fiziksel aktivitedir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, obezite, ileri yaş, fiziksel inaktivite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını değişik mekanizmalar ile aktive ederler. Makrofajlara dönüşen monositler ve lenfositler arteriyel subendotelyuma giren başlıca inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler damar duvarında hasarı başlatan ve artıran sitokin ve büyüme faktörleri için zengin birer kaynak durumundadırlar. Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar miyokard infarktüsü için substrat olmaktadır. Bu substratlar fibröz kapsülü içinde, lipit içeriği plağın %40'ından fazlasını oluşturan, aktif inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu hassas plaklardır (42). İnflamasyonunun serum belirteçlerinde (C-reaktif protein, serum amiloid A, İnterlökin-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein A) görülen yükselme ile akut koroner sendrom riski arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (3). Koroner arter hastalığının bir de genetik komponenti bulunmaktadır. İnflamatuvar olayların genetik regülasyonundaki değişiklikler benzer özelliklere sahip bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Sınırlı verilere göre, tümör nekroz faktör, transforming büyüme faktörü, interlökin-1, CD14 ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunmaktadır (43).

Koroner arter içinde trombüs oluşumu için plak erozyonu veya rüptür gereklidir. Fibröz başlık sıklıkla normal damar-fibröz başlık sınırında yırtılmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen bu noktadaki stres artışıdır. Rüptüre duyarlı plaklarda bulunan makrofajlar fibröz başlığı zayıflatan litik enzimler salgırlar (44). Miyokard infarktüsü ciddi darlık oluşturan koroner lezyondan ziyade, hafif-orta dereceli darlık oluşturan plaklar üzerinde gelişmektedir. Bu nedenle distal kollateral gelişimi genellikle iyi değildir. Rüptür oluştuğunda açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli matrikse trombositler yapışır ve trombotik olay başlar. Arteriyel hasar sırasında açığa

çıkan doku faktörü doğrudan ekstresek koagülasyon zincirini aktive eder ve fibrin oluşumunu tetikler. Doku tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi trombotik belirteçler ile koroner olaylar arasında bağlantı vardır. Damarı tam olarak tıkayan bir trombüs oluştuğunda ve ilgili miyokard kollateralden zengin olmadığında, hastada akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü gelişir. Trombüs tam tıkaçıcı değil ise veya total tıkanmadan sonra spontan reperfüzyonla hemen açılıyor ise, gelişmiş kollateral dolaşım bulunuyor ise, kararsız anjina veya ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü görülür (45).

Arter duvarındaki bütünlüğün kaybı, arterdeki akımı durdurarak miyokard iskemi ve hasarına neden olur (39). Nekrozun yaygınlığı kollateral akımın fonksiyonuna, miyokard iskemisinin süresine ve yaygınlığına göre değişir. Miyokard infarktüsünün şiddetli ağrı ile birlikte tekrarlayıcı karakteri kan akımının değiştiğini, hafif göğüs ağrısı ise yetersiz ve parsiyel akımı gösterir. Vazomotor tonus veya spazm ile infarktla ilişkili arterdeki akım paternindeki dinamik değişiklikler muhtemelen endotel fonksiyonlarının kaybı ve aktifleşen trombositlerden salınan vazoaktif aminler ile ilişkilidir (46).

Miyokard infarktüsü etkilenmiş arterin bölgesini içine alan bölgesel bir oluşumdur. Kan akımının sonlanmasından birkaç dakika sonra kasılma azalır ve olay genelde endokarddan başlayıp epikarda doğru yayılır. 20-40 dakika sonra ise geri dönüşümsüz hücre hasarı oluşur. Miyokarddaki hasar 4-6 saat sonra maksimuma ulaşır fakat hasarın çoğunluğu ilk 2-3 saatte oluşmaktadır (47).

2.3.2. STEMİ'nün Doğal Seyri

STEMİ'nin gerçek doğal seyrini belirlemek birkaç nedenle güçtür; sessiz enfarktüslerin yaygın olması, hastane dışında ani ölümlerin sık olması ve bu durumun tanısında farklı yöntemlerin ve tanımların kullanılması. Toplum çalışmalarında tutarlı bir biçimde, miyokard enfarktüsü ya da akut koroner sendrom bulunduğu varsayılan hastalarda toplam olgu ölüm hızının ilk ayda %50 dolaylarında olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 2 saat içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (48). Bulgular hastane mortalitelerinin aksine, başlangıçtaki bu yüksek mortalitenin son yıllarda pek az değiştiğini düşündürmektedir (49). Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede muazzam bir düşüş gerçekleşmiştir. 1960'larda koroner bakım birimlerinin uygulamaya sokulmasından

önce, hastanedeki ortalama mortalitenin yaklaşık %25–30 arasında değiştiği sanılmaktadır. Reperfüzyon çağı öncesinde, 1980'lerin ortalarında gerçekleştirilen mortalite çalışmalarının sistematik olarak incelendiği bir derlemede, o dönemde hastanedeki ortalama ölümlerin yaklaşık %16 olduğu belirlenmiştir. Koroner girişimlerin, fibrinolitik ilaçların, antitrombotik tedavinin ve ikincil önlemin yaygınlaşmasıyla birlikte, hiç değilse geniş kapsamlı randomize çalışmalara katılan ve fibrinolitik ve/veya koroner girişim uygulamalarına uygun olan hastalarda 1. aydaki toplam mortalite %4–6'ya düşmüştür (50, 51).

2.3.3. İlk Tıbbi Temas ve Acil Bakım Süreci

Optimal STEMI tedavisinde, teknolojik düzeyleri birbirinden farklı ve iyi işleyen bir ambulans (ya da helikopter) servisiyle birbirlerine bağlanmış hastaneleri kapsayan bir hizmet ağının işlemlerini sağlayan bir acil sağlık hizmetleri sistemi uygulaması temel alınmalıdır. Böyle bir hizmet ağından beklenen başlıca özellikler şunlardır: kapsanan coğrafi alanların iyi tanımlanması, risk sınıflandırmasını temel alan ortak protokollere uyulması ve ulaşımın uygun donatıma ve personele sahip ambulans (ya da helikopter) ile sağlanması. Akut STEMI hastası ile ilk tıbbi temas (İTT) kurulmasından itibaren ağrının kesilmesi, reperfüzyon stratejisinin belirlenmesi ve gerek reperfüzyon sonrası akut dönemde gerekse uzun dönem takipte mortalite üzerine etkili ilaçların verilmesi gerekmektedir.

Anamnez

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü ayırıcı tanısında anamnez oldukça önemlidir. STEMI oldukça geniş bir semptom ve klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. En önemli semptom iskemik göğüs ağrısıdır. Akut miyokard infarktüsünde semptomlar genellikle önceden asemptomatik olan kişilerde aniden ortaya çıkar. Ağrı genellikle istirahat esnasında baslar. Bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal bölgede, tam olarak lokalize edilemeyen, baskı, sıkışma, basınç hissi ya da yanma şeklinde tariflenen, sıklıkla sol kol ve sırta yayılan karakterdedir. İstirahatle ve nitrogliserin ile geçmez ve 20 dakikadan daha uzun sürer. Göğüsteki sıkıntı hissi boyuna, alt çeneye, bileklere, sırta, omuza, sağ kola ve epigastriyuma da yayılabilir. Yapılan çalışmalar, toplumda insanların %30 oranında

sessiz MI geçirdiğini göstermiştir (52).

Akut miyokard infarktüsü özellikle yaşlı, diyabetik ve postoperatif hasta grubunda göğüs ağrısı olmaksızın da gelişebilir (53). Akut miyokard infarktüsü ile ilişkili diğer semptomlar terleme, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma ve hazımsızlık olarak sayılabilir. Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptomlar özellikle inferior infarktüslerde sık gözlenir.

STEMİ oluşumunda sirkadiyen bir ritim gözlenmektedir. Bu durum daha çok katokolamin, kortizol, ve trombosit agregasyonundaki artışa bağlıdır. Ayrıca STEMİ karşımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu durum genel olarak genç (25-40 yaş) veya yaşlı (75 yaş üzeri), diyabetik ve bayan hastalarda görülebilir (54).

Fizik Muayene

Hastaların fizik muayenesinde asıl amaç kalp dışı ve iskemik olmayan kalp hastalıklarının tespitidir. Aynı zamanda akut miyokard infarktüsünün şiddeti, erken ve geç dönem komplikasyonlarının tespiti, hastalığın tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşır. Hasta genellikle huzursuz, terli ve ajitedir. Şok bulguları izlenebilir. Tabloya sol kalp yetersizliği kliniği hakimse dispne, takipne ve oskültasyon ile akciğer alanlarında kreptan raller duyulabilir. Kussmaul bulgusu, sağ ventrikül miyokard infarktüsüne ait bir bulgu olarak kaydedilebilir. Kardiyak oskültasyon ile dördüncü kalp sesi sıklıkla duyulur. Kalp yetersizliği var ise üçüncü kalp sesi de oskültasyon ile saptanabilir. Mekanik komplikasyon varlığında (papiller kas rüptürü ya da disfonksiyonu, ventriküler septal rüptür ve serbest duvar rüptürü gibi) üfürüm ve tril saptanabilir.

Elektrokardiyografi

Akut miyokard infarktüsü tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemlerinden birisi elektrokardiyografidir. Kullanımının kolaylığı ve hızla uygulanabilir oluşunun yanında maliyetinin düşük olması, EKG'yi akut miyokard infarktüsü tanısında köşe taşlarından biri haline getirmiştir. Göğüs ağrısı ile değerlendirilen her hastanın 12 derivasyon EKG'si çekilmeli ve 10 dakika içerisinde değerlendirilmelidir. Erken evrede bile EKG'nin normal olması çok seyrek bir bulgudur. İlk saatlerde EKG kesin sonuç vermeyebilir ve kanıtlanmış bazı enfarktüs olgularında bile klasik ST-segment elevasyonu ve yeni Q dalgaları tablosu hiç ortaya çıkmayabilir. EKG yinelenmeli ve

mümkünse son alınan EKG öncekilerle karşılaştırılmalıdır.

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı için; iki ya da daha fazla ardışık derivasyonda 1 mm veya daha fazla tipik j noktasında ST segment yükselmesinin (V2-V3 için erkek için 2 mm ve kadın için 1.5 mm veya daha fazla) tespit edilmesi gereklidir. Sıklıkla ST yükselmesinin karşı bölge derivasyonlarında resiprokal ST çökmeleri izlenir. Göğüs ağrısı ya da iskemi ile ilişkili olabilecek semptomları olan bir hastada yeni gelişen sol dal bloğu/LBBB, ST elevasyonu eş değer kabul edilir ve kontrendikasyonu yoksa hastalar fibrinolitik tedavi ya da kateter ile reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmeye alınır.

Laboratuvar

Günümüzde akut miyokard infarktüsü tanısında laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve aktive kreatin kinaz-MB (CK-MB) gibi geleneksel ölçümlerin yerine, daha duyarlı ve özgül olan troponin T (TnT), troponin I (TnI), kütle CK-MB gibi enzimler kullanılmaktadır.

Laktat dehidrogenaz: Bu enzim sitoplazmada lokalizedir ve en yüksek aktiviteye iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve kırmızı kan hücrelerinde sahiptir. Laktat dehidrogenaz enziminin 5 izoformu bulunur. LDH- 1 izoformu kalpte baskın olan formdur. LDH-1 miyokard infarktüsü başlangıcı sonrası 8.saatte yükselmeye baslar, 3.-6.günler arasında pik yapar, 1-2 hafta yüksek düzeylerde kalır. LDH-1/ LDH-2 > 1 olması miyokard infarktüsü için duyarlı ve özgüdür.

Kreatin kinaz ve Kreatin kinaz-MB: Kreatin kinaz da sitozolik bir enzimdir. 3 izoformu bulunur; CK-BB, CK-MB, CK-MM. Kalpte baskın formu CK-BB'dir; ancak spesifik olan izoformu CK-MB'dir. CK-MB miyokard infarktüsü sonrası 3.-12. saatte yükselir; 24 saatte pik yapar; 2.-3. günde normale döner. Erken reperfüzyon "wash-out" fenomenine neden olarak erken (12.saatten önce) ve yüksek konsantrasyonda pike neden olur (55, 56). Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü CK-MB'de artışa neden olacaktır. Bu artışlar kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. Yine iskelet kası hasarına neden olan herhangi bir durum ya da hastalık varsa CK-MB yüksek düzeylerde saptanabilir. Böbrek yetersizliği bulunan hastaların %20'sinde de CK-MB değerleri yüksek saptanır. Diğer bir yalancı pozitif sonuç yaratan durum CK-MB klirensinin bozuk

olduğu hipotiroidizmdir (57).

Miyoglobin: Nekroz baslangıcından sonraki ilk 1-4 saat içinde nekrotik miyokarttan salınan ve seviyeleri 24 saat serumda yüksek kalan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Ancak miyokard için spesifik olmadığı gibi kaslarla ilgili major veya minör her türlü travmada yükselir. Bu yüzden akut miyokard infarktüsünde kullanımı pratik değildir.

Troponin T ve Troponin I: Troponinler kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimde önemli rol oynamaktadırlar. Kalp kası hasarının duyarlı ve özgül belirteçleridirler. Üç farklı yapıda troponin molekülü vardır: Troponin T, Troponin I ve Troponin C. Klinik sensitivitelerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolasım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır (58, 59). Spesifitelerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan TnT ve TnI izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır. TnT ve TnI, akut miyokard infarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar; 24 saatte pik yapar ve 7-14 günde normale döner (60). Miyokardit, pulmoner emboli, sepsis ve septik sokta, konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, akut strok, siroz, hipotiroidi ve adriamisin gibi ajanlar troponin düzeylerinde yüksekliğe neden olabilmektedir.

Ekokardiyografi

Akut miyokard infarktüsünün tedavisinde, ekokardiyogramın rolü oldukça değişmiştir. Günümüzde yatakbaşı yapılacak transtorasik ekokardiyografinin rolü aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (61).

- Uzamış göğüs ağrısı ve spesifik olmayan EKG bulguları bulunan hastalarda akut Mİ teşhisi ve ayırıcı tanısı,
- Risk altındaki miyokard alanını ve reperfüzyon tedavisi sonrası son infarkt boyutunu tahmin etmek,
- Stabil olmayan hemodinamik durumları değerlendirmek,
- İnfarktüs komplikasyonlarını belirlemek,
- Miyokard canlılığını değerlendirmek,
- Risk sınıflaması yapmak.

Son zamanlarda miyokardiyal iskemi değerlendirilmesinde yeni metot arayışına gidilmiş ve doku Doppler yöntemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Strain görüntülemenin, bölgesel duvar hareket analizine göre daha hassas olduğu ileri sürülmüştür (62, 63). Akut Mİ geçiren hastalarda duvar hareketinde bozulma olurken longitudinal pik bölgesel strain ve strain rate değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir.

2.3.4. STEMI'de Risk Sınıflandırması

Günümüzde STEMI sonrası mortalite belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntem TIMI risk skorlamasıdır (64, 65). Risk skorlamasının kullanımı kompleks olmakla birlikte prognostik bilgilerin çoğu ileri yaş, düşük kan basıncı ve yüksek kalp hızı gibi birkaç parametreden sağlanmaktadır (66).

Yaş, Mİ sonuçlarının güçlü bir öngöstericisidir. GUSTO-1 çalışmasında çok değişkenli analizlerde mortalite 45 yaş altındaki hastalarda %1.1 iken, 75 yaş üzeri hastalarda %20.5'e yükselmiştir. Bu çalışmada mortalite ile ilişkili diğer faktörler; düşük sistolik kan basıncı, hızlanmış kalp hızı, yüksek Killip sınıfı ve anterior infarkt olarak bildirilmiştir. Bu beş faktör prognostik bilgilendirmeye %90 yardımcı olmaktadır (67).

TIMI risk sınıflandırmasında aşağıdaki faktörler kullanılmıştır:

1. 70 yaş üzeri olmak,
2. Kadın cinsiyet,
3. Diyabet Mellitus,
4. Önceden Mİ geçirmiş olmak,
5. Anterior infarktüs
6. Atrial fibrilasyon
7. Sistolik kan basıncı <100 mmHg
8. Kalp hızı >100/dk.

TIMI-2 çalışmasında bu sekiz risk faktörünün hiç birisinin bulunmadığı hastalarda (hastaların %26'sı) 6 haftalık mortalite %1.5 olarak bulunmuştur. 6 haftalık mortalite oranı bu risk faktörlerinin birini taşıyan hastalarda %5.3, dört risk faktörü taşıyan hastalarda ise %17.2 oranında saptanmıştır (68).

2.3.5. STEMİ’de Tedavi Yaklaşımları

Ağrının, nefes darlığının ve anksiyetenin giderilmesi

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

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

Reperfüzyon Tedavisi

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde optimal tedavi acil olarak iskemik semptomların giderilmesi ve gelişebilecek önemli komplikasyonların önlenmesidir. STEMİ tanısından şüphelenilen hastalar hastane içinde yakın takibe alınmalıdır. Tanı kesinleşince antiiskemik, antitrombosit, antitrombin, fibrinolitik ajanlar, koroner anjiyoplasti ve cerrahi yöntemler zaman kaybedilmeden uygulanmalıdır.

Miyokard infarktüsüne neden olan intrakoronar trombotik oklüzyonun bilinen en iyi tedavisi hızlı bir şekilde koroner akımın tamamen sağlanması ve bunun korunmasıdır. Bu nedenle STEMİ tedavisinde esas amaç reperfüzyonun sağlanmasıdır.

Miyokard infarktüsü sonrası kritik olan ilk birkaç saatte uygulanan reperfüzyon tedavisi, iskemik tehlike altındaki miyokardiyumun oksijen ihtiyacını temin etmekte izlenen en iyi yoldur.

Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama zamanı ile yakından ilişkilidir (69).

Perkutan girişim ile yapılan reperfüzyon tedavisinde ise başarı oranı zamana daha az bağımlıdır (70). Semptomun başlaması ile primer perkutan koroner anjiyoplastinin uygulanması arasındaki geçen zamanın uzaması mortalite artışında önemli bir risk faktörüdür (71). Semptom sonrası perkutan girişim için gecikilen her yarım saatte bir yıllık mortalitede %8 oranında rölatif olarak artmaktadır (72).

Perkütan Koroner Girişimler

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünü izleyen ilk saatlerdeki perkütan koroner girişim uygulamaları üçe ayrılabilir: birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan kurtarıcı PKG.

Birincil PKG daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Birincil PKG, deneyimli bir ekibin sürekli olarak hazır bulunduğu yerleşik kardiyoloji programı olan hastanelerde yapılmalıdır. Birincil PKG koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve fibrinolitik bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan birincil PKG'lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, birincil PKG ile damarların daha etkili bir biçimde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının daha düşük, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir (9). STEMİ hastalarına rutin olarak koroner stent uygulanması hedef damarlarda revaskülarizasyon gereksinimini azaltmaktadır, ancak birincil anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden enfarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır (73, 74). Bunun yanında, STEMİ hastalarının orta vadede izlendiği birkaç randomize klinik çalışmada ilaç

salan stentlerle yeniden girişim riskinin çıplak metal stentlerden daha düşük olduğu, ancak stent trombozu riski, yineleyen miyokard infarktüsü ve ölüm üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı gösterilmiştir (75, 76). Koroner arter hastalığıyla ilişkili diğer klinik tablolarda olduğu gibi, STEMI hastalarında ilaç salan stentlerin etkinlik ve güvenliliğine ilişkin uzun dönemli verilere olan ihtiyaç sürmektedir.

Birincil PKG'e kadar geçen sürenin uzamasının olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu bilinmektedir (71, 77). Gecikme süresi birkaç şekilde tanımlanabilir: semptomların başlangıcından ilk tıbbi temasın başlamasına kadar geçen süre, İTT'den kateter laboratuvarına varışa kadar geçen süre, İTT'den kateter yerleştirilmesine kadar geçen süre, İTT'den balon anjiyoplastiye kadar geçen süre. PKG ile ilişkili gecikme süresi İTT ile balon anjiyoplasti arasında geçen süreden İTT ile fibrinolitik tedavi arasında geçen sürenin çıkarılmasıyla hesaplanan teorik değerdir (= 'kapı-balon' süresi eksi 'kapı-iğne' süresi). PKG ile ilişkili gecikme süresinin, PKG'nin fibrinolyze üstünlüğünü ne ölçüde ortadan kaldırdığı sorusu birçok analize ve tartışmaya konu olmuştur. Özgül olarak bu konuyu ele almak üzere tasarlanmış herhangi bir çalışma yoktur. Randomize çalışma sonuçları temelinde PKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak (78), 60 dakika (79) ile 110 dakika (80) arasında değiştiği hesaplanmıştır. Bu çalışmaların bir başka analizinde, PKG ile ilişkili gecikme süresinin 120 dakika olmasına kadar birincil PKG'nin fibrinolitik tedaviye üstünlük gösterdiği hesaplanmıştır (81). 645 hastaneden elde edilen kayıtlardaki 192 509 hastada, 114 dakikalık PKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır (82). Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve infarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur: bu süre semptom başlangıcının üzerinden 2 saat geçmeden başvuran anterior enfarktüslü 65 yaşın altındaki bir hastada 1 saatten daha kısayken, semptom başlangıcının üzerinden 2 saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir enfarktüs hastasında neredeyse 3 saattir.

Yukarıda sözü edilen çalışmalar ve kayıtlar göz önüne alındığında, bütün hastalarda birincil PKG'nin İTT'yi izleyen 2 saat içinde yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Erken başvuran ve büyük bir miyokard bölgesinin risk altında olduğu

hastalarda gecikme süresi daha kısa olmalıdır. Özgül çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, bu hastalarda İTT'den sonra yalnızca 90 dakikalık bir maksimum gecikme süresi akla uygun olacaktır.

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda morbidite ve mortalite, fibrinolitik tedaviye uygun hastalardan daha yüksektir. Bu hastalarda birincil PKG başarıyla gerçekleştirilebilir (83). Şoktaki hastalarda da tercih edilen tedavi birincil PKG'dir (84).

Kardiyojenik şoktaki hastalar dışında, akut müdahale koşullarında yalnızca tablodan sorumlu lezyon dilate edilmelidir. Tablodan sorumlu olmayan lezyonların tam revaskülarizasyonu, geriye kalan iskemi alanına göre daha sonraki bir girişimde gerçekleştirilebilir. Tablo 2.1'de ACC/AHA kılavuzlarına göre PKG yapılması önerilen spesifik hasta kategorileri (85), Tablo 2.2 ve 2.3'de ise ESC kılavuzuna göre birincil PKG ve eşzamanlı antitrombosit, antitrombin tedavi önerileri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Güncellenmiş 2004 ACC/AHA kılavuzlarında PKG önerilen spesifik hasta grupları.

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

Tablo 2.2. ESC 2008 kılavuzuna göre STEMİ’de birincil PKG.

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

Tablo 2.3. ESC 2008 kılavuzuna göre birincil PKG ile eşzamanlı antitrombosit, antitrombin tedaviler.

Eşzamanlı antitrombosit tedavi	Sınıf	Düzy
Aspirin	I	B
NSAİ ve selektif COX-2 inhibitörleri	III	B
Klopidogrel yükleme dozu	I	C
GP2b/3a antagonisti		
Absiksimab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
Eptifibatid	IIb	C
Antitrombin tedavi		
Heparin	I	C
Bivalirudin	IIa	B
Fondaparinux	III	B

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

Kolaylaştırılmış PKG, planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein GP IIb/IIIa inhibitörüyle birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına GP IIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir (51, 86-88). Litik ilaçların temel alındığı tedavilerde PKG öncesinde sağlanan açıklık oranları daha yüksek olmakla birlikte, mortalite açısından yarar gösterilememiş ve kanama komplikasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. ASSENT-4 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) akut MI'lü hastalarda tek bolus tenekteplaz ile birlikte planlanmış erken PKG'e karşı tek başına PKG uygulamasını inceleyen randomize bir Faz IIIb/IV klinik çalışmadır. Planlanmış ara veri değerlendirmesinde, heparin ve sadece PKG kolunda tedavi edilen hastalara göre tenekteplaza ek olarak heparin ve ardından PKG ile tedavi edilen hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışma erken sonlandırılmıştır (51). Kanama riski yarım doz trombolitik verilerek azaltılabilir, ancak bu riskin analiz edilebilmesi için daha fazla güvenlik verileri gerekmektedir. Kolaylaştırıcı tedavinin semptomlar başladıktan 2-3 saat sonra başvuran hastalarda yararlı olup olmayacağı ise belirsizdir. PKG öncesinde, absiksimab ile ya da tek başına bolus olarak yüksek doz tirofiban ile ulaşılan açıklık oranlarının plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda test edildiği şekliyle ESC 2008 kılavuzunda kolaylaştırılmış PKG tavsiye edilmemektedir. Tablo 2.4'de Güncellenmiş (2007) ACC/AHA 2004 kılavuzundaki kolaylaştırılmış PKG için sınıf IIb ve III öneriler gösterilmiştir.

Tablo 2.4. 2007 ACC/AHA kılavuzuna göre kolaylaştırılmış PKG.

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

Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemle saptanması halen zordur, ancak giderek artan bir şekilde gösterge olarak fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60–90 dakika sonra ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST-segmentteki gerilemenin %50'nin altında olması temel alınmaktadır. Kurtarıcı PKG'nin verimli sonuç verdiği ve görece güvenli olduğu gösterilmiştir. Dört yüz yirmi yedi hastanın alındığı REACT (Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction) çalışmasında başarısız fibrinoliz ardından kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağkalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (89).

REACT çalışmasını da kapsayan yeni bir meta-analizde, koruyucu stratejiyle karşılaştırıldığında kurtarıcı PKG'nin kalp yetersizliği ve yeniden enfarktüs oluşum oranlarında anlamlı bir azalmayla ve bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma yönünde bir eğilimle bağlantılı olduğu, ancak bu yararlar için ödenen bedel olarak inme riskinde ve kanama komplikasyonlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (90). Klinik bulgular ve STsegment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz olması temelinde fibrinolizin başarısız olduğu hastalarda, büyük infarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa ve bu işlem kabul edilebilir bir gecikmeyle (semptomların başlamasını izleyen 12 saat içinde) yapılabilirse, kurtarıcı PKG üzerinde durulmalıdır. Bu durum ESC kılavuzuna göre sınıf IIa tavsiyedir (kanıt düzeyi A).

Fibrinolitik Tedavi

İdeal fibrinolitik, reoklüzyon oranı düşük olan, hızlı ve tam reperfüzyon sağlayan bir ajandır. Uygulanması basit, şiddetli kanama ve antijenite riski düşük olmalıdır. Hemen arkasından PKG veya KABG (koroner arter bypass greftleme) cerrahisi yapılabilmesi ve ajanın maliyeti de düşük olmalıdır. Fibrinolitiklerin yüksek derecede reperfüzyon sağlamadaki etkinlikleri klinik olarak göğüs ağrısının ve ST yükselmesindeki değişimi izlemek amacıyla çekilen EKG'lerin seri olarak değerlendirilmesiyle tahmin edilebilir.

Fibrinolitikler fibrin spesifik olmayanlar (streptokinaz, anistreplaz, ürokinaz) ya da fibrin spesifik olanlar (alteplaz, reteplaz, tenekteplaz) şeklinde sınıflandırılır. Altı binin üzerinde hastanın hastane öncesi ya da hastanede fibrinoliz uygulanan gruplara randomize edildiği çalışmaların analizinde hastane öncesi tedaviyle erken mortalitede anlamlı (%17) bir azalma olduğu gösterilmiştir (91).

PRAGUE-2 çalışmasına STEMİ'li 850 hasta dâhil edilmiş ve hastalar trombolitik verilenler ve PKG için transfer edilenler olmak üzere gruplandırılmıştır (maksimum transfer uzaklığı 120 km, kapı-balon süresi 97±27 dk, kapı-iğne süresi 12±10 dk). 30 günlük mortaliteye bakıldığında semptom başlangıcından 3 saat sonra presente olan hastaların birincil PKG yapılabilecek merkeze sevk edilmelerinin güvenli olduğu, 3 saatten önce presente olan hastalarda ise trombolitik verilmesiyle veya PKG için transfer edilmesi arasında belirgin bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (92). Bu hastaların ortalama 5 yıllık uzun dönem takiplerinin yayınlandığı yazıda PKG'in trombolitik verilmesine göre üstün olduğu bildirilmiştir. Bu üstünlük trombolitik verilen grupta reoklüzyonun daha sık görülmesine ve ek revaskülarizasyona ihtiyaç duyulmasına bağlanmıştır (93).

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

sahip 4 inmeye de yol açması sebebiyle önemini yitirmektedir. Sonuçta streptokinazın semptomlar başladıktan sonraki 12 saat içinde uygulanabilecek hastalarla sınırlı kalması önerilmiştir (94). Farklı firmalar tarafından üretilen streptokinaz preparatlarının aktivite, saflık ve bileşim bakımından büyük farklılıklar gösterebileceği de unutulmamalıdır (95).

Alteplaz ek farmakolojik özellik olarak fibrin afinitesi gösteren ikinci jenerasyon fibrinolitiklerden ilkidir. Alteplaz GUSTO I (The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries) çalışmasında streptokinaz ile karşılaştırılmıştır (96). Alteplaz ile tedavi edilen hastalarda mortalite, streptokinaz ile tedavi edilenlere göre daha düşük olmuştur. Alteplazın streptokinaza karşı sağladığı bu küçük yararın erken açıklığı (90 dk.) alteplaz ile daha fazla sağlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. TIMI (miyokard enfarktüsünde tromboliz) 3 akım derecesi streptokinaz ile tedavi edilen hastaların sadece %32'sinde alteplaz alanların ise %54'ünde sağlanmıştır (97).

Reteplaz daha uzun bir yarı ömre sahip olmasıyla iki kat bolus uygulanmasına izin verir, alteplazda ise sürekli infüzyon gerekir. Pıhtı adezyonu ve penetrasyonu alteplaza göre daha fazladır ve potansiyel olarak daha fazla koroner açıklık sağlar. Reteplaz reperfüzyon ve mortalite açısından alteplaz ile karşılaştırılmıştır. RAPID I' de (Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction) TIMI 3 akım derecesi oranı reteplaz ile %62,7 iken alteplaz ile %49,3 olmuştur (98). GUSTO III çalışmasında reteplaz veya alteplaz kullanmak üzere randomize edilen STEMI hastalarının klinik sonucu değerlendirilmiş ve iki tedavi arasında 30 günlük mortalite eşit bulunmuştur (99).

Tenekteplaz en son geliştirilen fibrinolitik ajandır ve yarı ömrünün daha uzun olması ve böylece tek bir bolus şeklinde uygulanabilmesi nedeniyle avantajlıdır. Daha az kanama ve daha yüksek pıhtı erime potansiyeli ile daha az sistemik fibrinolyze yol açan yüksek fibrin özgüllüğü sayesinde güvenlik ve etkinlik profili daha iyidir (100). Dozaj, kanama riskini en aza indirmek için vücut ağırlığı temel alınarak ayarlanmalıdır. TIMI 10b çalışmasında tenekteplaz ile hızlandırılmış alteplaz karşılaştırılmış ve 90 dakikalık TIMI 3 akım derecesinin her iki ilaçta eşit olduğu belirlenmiştir (101). Kanama oranı ise alteplaza göre tenekteplazda daha

düşük olmuştur. ASSENT–2 çalışması (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimens) tenekteplaza karşı alteplazın mortalitesini karşılaştırmıştır. Sağkalım iki fibrinolitik ilaçta da benzer bulunmuştur (102).

Uygun olanaklar ve yerinde yapılan EKG'yi analiz etme ya da kaydın anında hastanede değerlendirilmesini sağlama olanaklarına sahip eğitilmiş tıbbi ya da paramedikal personel mevcutsa, fibrinolitik tedavinin en uygun reperfüzyon stratejisi olması koşuluyla hastane öncesi fibrinolitik tavsiye edilen bir yaklaşımdır. Hedef, ambulansın gelişini izleyen 30 dakika içinde fibrinolitik tedaviyi başlatmaktır. Hastaneye gelen hastalarda, ilk 30 dakika içinde (kapı-iğne zamanı) fibrinolitik uygulanması gerçekçi bir hedef olacaktır. Tablo 2.5'de 2008 ESC kılavuzuna göre fibrinolitik tedavi ve eşzamanlı antitrombosit tedavi önerileri gösterilmiştir. Tablo 2.6'da fibrinolitik dozları Tablo 2.7'de ise trombolitik kontrendikasyonları verilmiştir.

Tablo 2.5. Fibrinolitik tedavi ve eşzamanlı antitrombosit tedavi.

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

Tablo 2.6. Fibrinolitik ilaç dozları.

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

Tablo 2.7. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları.

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

Yardımcı Antitrombosit ve Antikoagülan Tedaviler

Aspirin: STEMİ olasılığı kabul edildikten sonra bütün hastalara elden geldiğince çabuk aspirin verilmelidir. Aspirin için pek az kontrendikasyon vardır, ancak aşırı duyarlılık öyküsü, aktif gastrointestinal kanama, pıhtılaşma bozuklukları öyküsü ya da şiddetli karaciğer hastalığı bulunan kişilere aspirin verilmemelidir. Astımlı hastalarda aspirin seyrek olarak bronkospazmı tetikleyebilir. Aspirine çiğnenebilir tablet olarak 150–325 mg dozunda başlanmalıdır. Oral yoldan alınması mümkün değilse, bir seçenek de 250–500 mg dozunda aspirinin İV yoldan uygulanmasıdır,

ancak bu stratejinin daha üstün olduğuna ilişkin veri bulunmamaktadır. ISIS-2 çalışmasında aspirinin etkili olduğunu gösteren ikna edici kanıtlar elde edilmiş, aspirin ve streptokinazın aditif yarar sağladığı gösterilmiştir (103). Uzun dönem tedavide ömür boyunca oral yoldan daha düşük günlük doz (75–160 mg) aspirin uygulanmaktadır.

Klopidogrel: Birincil PKG tedavisi uygulanan STEMİ hastalarında klopidogrel daha az araştırılmış olmakla birlikte, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak bu ilacın aspirinden daha yararlı olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt bulunmaktadır (104, 105).

Bu veriler temelinde, PKG uygulanmakta olan bütün STEMİ hastalarına elden geldiğince çabuk klopidogrel uygulanmalıdır. İlaça yükleme dozu olarak en az 300 mg ile başlanır, ancak 600 mg'lık yükleme dozuyla trombosit kümeleşmesi daha hızlı ve daha güçlü inhibe edilmektedir (106, 107). Bunun ardından günlük doz olarak 75 mg ile devam edilmelidir.

CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) çalışmasında, standart fibrinolitik tedavi rejimi uygulanan 75 yaş ve altındaki hastalar aspirin tedavisi yanında, anjiyografi günü de dahil olmak üzere maksimum 8 gün boyunca (ortalama 3 gün) 300 mg yükleme dozu, ardından günde 75 mg klopidogrel ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Klopidogrel tedavisi kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, yineleyen miyokard enfarktüsü ya da yineleyen iskemi, bileşik son noktasına ulaşma olasılığını otuzuncu güne kadar düşürerek, acil revaskülarizasyon gereksiniminin %20 azalmasını sağlamıştır. Her iki grupta da majör kanama ve intrakraniyal kanama oranları birbirine benzemektedir (105).

COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) çalışmasında, miyokard enfarktüsü kuşkusu olan (%93'ü STEMİ) her yaştan (ancak 75 yaş üzeri hasta sayısı 1000'in altında) 45 852 Çinli hasta aspirin yanında yükleme dozu yapılmadan klopidogrel 75 mg ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiştir. Klopidogrel grubunda ölüm, miyokard enfarktüsü ya da inme bileşik son noktasına ulaşma olasılığı anlamlı ölçüde düşmüş ve yaklaşık 2 hafta tedavi edilen her 1000 hastada 9 olay eksilmiştir (108). Bu da, akut evrede rutin klopidogrel kullanılmasını destekleyen güçlü bir olgudur.

GP IIb/IIIa antagonistleri: GP IIb/IIIa inhibitörleri trombosit kümeleşmesi sürecinin

son adımını bloke etmektedir. STEMI hastalarında GP IIb/IIIa antagonistlerinin rolünün incelendiği çalışmaların çoğunda absiksimab üzerinde durulmuş, bu ailenin diğer iki üyesi olan tirofiban ve eptifibatid daha az araştırılmıştır. Birkaç randomize çalışmada bu hastalarda girişimle bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulamasına ek İV absiksimab uygulamasının yararı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların incelendiği sistematik bir derlemede absiksimab ile 30 günlük mortalitenin %32 azaldığı, buna kaşlılık kanamalı inme ve majör kanama riskinin yükselmediği gösterilmiştir (109). Absiksimab infarkt ile ilişkili damarların açıklığı üzerinde anlamlı bir etki yapmamıştır ve planlanan bir PKG girişiminin öncesinde uygulanmasının kateter laboratuvarında uygulanmasına üstün olmadığı belirlenmiştir (87). Bununla birlikte, PKG öncesinde optimal klopidogrel tedavisi uygulanan STEMI hastalarında absiksimab ile ek yarar sağlanıp sağlanmadığı henüz bilinmemektedir. On-TIME 2 (Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation) çalışmasında hastane öncesinde aspirin, klopidogrel (600 mg) ve heparin ile birlikte bolus yoluyla yüksek doz tirofiban başlatılmasıyla ST-segment yükselmesinde plaseboya göre daha fazla gerileme olmuştur, ancak buna infarkt damarının daha fazla açık olması ya da anlamlı düzeyde net klinik yarar eşlik etmemiştir (88). Geniş kapsamlı iki randomize çalışmada yarım doz fibrinolitik tedavi ve tam doz absiksimab kombinasyonu ile mortalitede azalma sağlanamamış, ancak tam doz litik tedavi ile karşılaştırıldığında bu yaklaşımın, özellikle yaşlı hastalarda kanama komplikasyonu riskinde artışla bağlantılı olduğu görülmüştür (110, 111).

Heparin: PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. STEMI hastalarında PKG sırasında heparin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamasının nedeni, bu işlem sırasında antikoagülasyon tedavisinin zorunlu olduğuna inanılmasıdır. Heparin alışılmış başlangıç dozu olan 100 U/kg ile İ.V. bolus olarak uygulanmalıdır. GP IIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 60 U/kg dozu verilmelidir. Bu girişimin aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) kılavuzluğunda uygulanması tavsiye edilmektedir. Uygulanan heparin dozu ACT değerinin 250–350 saniye (GP IIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 200–250 saniye) düzeyinde tutulmasını sağlamalıdır. İşlemin sonunda ise heparin infüzyonu durdurulmalıdır. Heparin fibrinoliz öncesinde ve sonrasında, özellikle alteplaz ile birlikte yaygın

biçimde kullanılmıştır. Alteplaz verilen hastalara heparin uygulanmasıyla daha iyi koroner açıklığın sağlandığını düşündüren bulgular vardır (112). Subkutan ya da İV heparin ve streptokinaz tedavisi uygulanan hastalarda damar açıklığı açısından belirgin bir yarar sağlanamamıştır (97). Öte yandan, İV heparin tedavisinin yakından izlenmesi zorunludur; aPTT değerlerinin 70'in üzerine çıkması mortalite, kanama ve yeniden enfarktüs oluşumu olasılığının artmasıyla bağlantılıdır (113). Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda heparin maksimum 4000 U olmak koşuluyla İV bolus olarak 60 U/kg, ardından saatte maksimum 1000 U olmak koşuluyla 24–48 saat boyunca İV infüzyon olarak 12 U/kg verilmelidir. Hedef aPTT değeri 50–70 saniye arasında tutulmalıdır. 3. 6. 12. ve 24. saatlerde kontrol edilmelidir. Bu protokol aynı zamanda reperfüzyon tedavisi uygulanamamış hastalara da önerilen protokoldür.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) birincil PKG uygulanan az sayıda STEMI hastasında incelenmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda heparin yerine DMAH kullanmayı destekleyen kanıt azdır. Fibrinolitik sonrası DMAH'i değerlendiren klinik çalışmalar mevcuttur. ASSENT–3 çalışmasında, tenekteplaz ile birlikte maksimum 7 gün boyunca standart enoksaparin dozu uygulanan hastalarda hastanede yeniden enfarktüs oluşumu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha düşük olmuştur (111). Bununla birlikte, ASSENT–3 PLUS çalışmasında hastane öncesinde aynı dozda enoksaparin uygulanması yaşlı hastalarda intrakraniyal kanama oranının anlamlı ölçüde artmasına yol açmıştır (114). 20.506 hastanın alındığı geniş kapsamlı ExTRACT çalışmasında, 75 yaşın üzerindeki ve böbrek işlev bozukluğu olan (tahmini kreatinin klirens <30 mL/dakika) hastalara daha düşük doz enoksaparin uygulanmıştır. Vücut ağırlığına uyarlanmış heparin ile karşılaştırıldığında, enoksaparin tedavisi 30. güne kadar ölüm ve yeniden enfarktüs oluşumu riskinde anlamlı bir azalmayla bağlantılıdır, ancak bunun bedeli olarak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı bir artış görülmektedir. Net klinik yarar (ölüm, ölümcül olmayan enfarktüs ya da intrakraniyal kanama olmaması) açısından değerlendirildiğinde, enoksaparinin üstün olduğu görülmektedir. Bu yarar, kullanılan fibrinolitik ilaç tipinden ve hastanın yaşından bağımsızdır (115, 116). Tablo 2.8'de fibrinolitik tedaviden sonra veya reperfüzyon tedavisi uygulanamayan hastalarda enoksaparin tedavi dozu gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Enoksaparin tedavi dozu.

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

Bir faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuxs, fibrinolitik ilaç tedavisi ya da PKG uygulanan ya da reperfüzyon tedavisi uygulanmayan 12.092 STEMİ hastasında heparin ya da plasebo ile karşılaştırılmıştır (117). PKG alt grubunda 30. günde fondaparinuxsun ölüm ya da enfarktüs yinelenmesi insidansında %1'lik anlamlı olmayan bir artışla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Kateter trombozu olaylarıyla birlikte ele alındığında bu bulgular birincil PKG uygulanmakta olan hastalarda tek antikoagülan olarak fondaparinuxs kullanılmasını desteklememektedir. Geniş kapsamlı OASIS-6 çalışmasında fibrinolitik tedavi uygulanmış 5.436 hastada, düşük doz fondaparinuxsun ölüm ve yeniden enfarktüs oluşumunu önleme açısından plasebo ya da heparine üstün olduğu belirlenmiştir (117). Ancak eşzamanlı heparin uygulaması endikasyonu olduğu kanısına varılan 1021 hastayı kapsayan bir alt grupta, ölüm, yeniden enfarktüs oluşumu ya da majör kanama komplikasyonlarını önlemede fondaparinuxs heparine üstün değildir (118). Fibrinolitik tedavi sonrası fondaparinuxs dozu; 2,5 mg İV bolus, ardından kreatinin ≤ 3 mg/mL ya da 265 $\mu\text{mol/L}$ ise 8 gün boyunca ya da hastaneden taburcu edilene kadar günde bir kez subkütan yoldan 2,5 mg'dır.

Doğrudan trombini inhibe eden bivalirudin, PKG uygulanan hastalarda yardımcı antitrombotik tedavi olarak incelenmiştir. HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction,) çalışmasında, PKG uygulanan 3602 hasta körleştirme uygulanmaksızın rastgele yöntemle geçici GP IIb/IIIa inhibitörü ile birlikte bivalirudin ya da heparin (ya da

enoksaparin) artı bir GP IIb/IIIa inhibitörü uygulanan gruplara ayrılmıştır (119). Birincil son nokta olan 30 günlük bileşik majör istenmeyen kardiyak olay ya da majör kanama insidansı bivalirudin ile anlamlı ölçüde azalmış, bu azalma majör kanama riskinde %40 azalma sayesinde gerçekleşmiştir. 30 günlük bütün nedenlere bağlı mortalite %1 düşük bulunmuştur, ancak akut stent trombozu daha sık gerçekleşmiştir.

Bivalirudin İV bolus olarak 0.75 mg/kg dozunda başlatılmakta, ardından saatte 1.75 mg/kg infüzyonla devam ettirilmektedir; ACT'ye göre doz ayarı yapılmamakta ve girişim tamamlandığında genellikle tedavi sona erdirilmektedir. Streptokinaz ile yürütülen geniş kapsamlı bir çalışmada heparin ile karşılaştırıldığında 48 saat boyunca bivalirudin uygulamasının 30. günde mortalite azalması sağlamadığı, ancak yeniden enfarktüs oluşumu olasılığını anlamlı ölçüde düşürdüğü görülmüştür, ancak bunun bedeli olarak serebral olmayan kanama komplikasyonlarında anlamlı düzeye ulaşmayan bir artış görülmüştür (120).

Bivalirudin fibrine özgü ilaçlarla birlikte araştırılmamıştır. Direkt trombin inhibitörlerinin fibrinolyze yardımcı tedavi olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir. Tablo 2.9'da 2008 ESC kılavuzuna göre fibrinolyz ile eşzamanlı antitrombin tedavi önerileri verilmiştir.

Tablo 2.9. Fibrinolitik ile eşzamanlı antitrombin tedavi önerileri.

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

Mikrovasküler Tıkanmanın ve Reperfüzyon Hasarının Önlenmesi

STEMİ hastalarında ‘no-reflow’ (akışsızlık) fenomeni, epikardiyal infarkt ile ilişkili arterin başarıyla açılmasından sonra yeterli miyokardiyal reperfüzyon sağlanamamasıyla ayırt edilir. Kullanılan tekniğe bağlı olarak, STEMİ nedeniyle reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların %10–40’ında ‘no-reflow’ kanıtları saptanabilir (121, 122). ‘No-reflow’ trombotik ya da lipidden zengin debri ile aşağı doğru mikrovasküler embolizasyon, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler hasar, endotel işlev bozukluğu, enflamasyon ve miyokardiyal ödem sonucunda oluşabilir (123, 124). ‘No-reflow’ uzun süreli miyokard iskemisine neden olarak, ciddi aritmilere ve kritik düzeyde hemodinamik bozulmaya yol açabilir ve klinik komplikasyon riskinde anlamlı artışla bağlantılıdır (125, 126). ‘No-reflow’ fenomeninin giderilmesiyle

bölgesel kontraktıl işlevde anlamlı düzelme sağlanamasa bile, bunun sol ventrikül deki yeniden biçimlenme üzerindeki etkisi olumludur (127). No-reflow tanısı genellikle girişim sonrasında TIMI akışının 3'ün altında olması durumunda ya da TIMI akışının 3 olmasına karşın miyokardiyal boyanma gradı (MBG) değerinin 0 ya da 1 olması durumunda ya da girişimi izleyen 4 saat içinde ST yükselmesindeki gerilemenin %70'den az olması durumunda konulur (126).

Birincil PKG sırasında ya da sonrasında intrakoroner olarak adenozin, verapamil, nikorandil, papaverin ve nitroprusid gibi vazodilatörlerin uygulanması durumunda infarkt ile ilişkili koroner arterdeki kan akışının ve miyokard perfüzyonunun düzeldiği ve/veya infarktın küçüldüğü gösterilmiştir, ancak somut klinik sonuçların analiz edildiği geniş kapsamlı ileriye dönük randomize çalışmalar bulunmamaktadır (129). Yüksek dozda İV adenozin infüzyonu da infarktın küçülmesiyle bağlantılıdır, fakat klinik sonuçlarda anlamlı düzelme sağlanamamıştır (130). GP IIb/IIIa reseptör antagonisti absiksimab ile doku perfüzyonunda düzelme olduğu belirlenmiştir ve birincil PKG ile eşzamanlı antitrombotik tedavi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (131, 132). Tablo 2.10'da 2008 ESC kılavuzuna göre no-reflow fenomeninin önlenmesine ve tedavisine ilişkin tavsiyeler verilmiştir.

Tablo 2.10. No-reflow önlenmesine ve tedavisine yönelik tavsiyeler.

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

Beta-Blokerler

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

Sınıf I tavsiyeler:

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

Sınıf IIa tavsiye:

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

Sınıf III tavsiye:

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

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE) ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

Ejeksiyon fraksiyonu bozukluğu ($EF \leq 40$) olan ya da kalp yetersizliği gelişen hastalara erken evrede ACE inhibitörleri uygulanması gerektiği artık iyi bilinen kabul edilmiş bir yaklaşımdır. GISSI-3 (133) ve ISIS-4 (134) çalışmalarında ve bir Çin çalışmasında (135) ilk gün başlatılan ACE-inhibitörleriyle izleyen 4-6 haftada küçük olmakla birlikte anlamlı bir mortalite azalması sağlandığı

gösterilmiştir. ACE inhibitörleri, herhangi bir kontrendikasyon yoksa ilk 24 saat içinde başlatılmalıdır (136). ACE inhibitörlerinin bütün hastalara mı, yoksa yalnızca yüksek risk altındaki hastalara mı uygulanması gerektiği konusunda görüş ayrılıkları halen sürmektedir. ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara ARB (valsartan) uygulanmalıdır.

Lipid Profiline Yönelik Tedavi

Birkaç çalışmada koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde yeni iskemik olayların ve mortalitenin önlenmesinde uzun süreli statin tedavisinin yararları tartışmasız bir biçimde gösterilmiştir. ESC'nin Dördüncü Ortak Görev Grubu ve diğer dernekler tarafından belirlenen enfarktüs sonrasına ilişkin hedefler şöyledir: total kolesterol için 175 mg/dL (4.5 mmol/L); eğer mümkünse 155 mg/dL (4.0 mmol/L); LDL kolesterol için ise 100 mg/ dL (2.5 mmol/L), eğer mümkünse 80 mg/dL (2.0 mmol/L) (137). Kalp hastalığına eşlik eden dislipidemide ilaç tedavisiyle çok iyi sonuç alınsa da, koroner kalp hastalığı bulunan her hastada diyet temel bir önlem olmaya devam etmektedir. Bir meta-analizde koroner arter hastalığı bulunan toplam 29.395 hastayı kapsayan yedi çalışma ele alınmıştır (138). Görece daha az yoğun statin rejimleriyle karşılaştırıldığında, daha yoğun rejimlerle LDL kolesterol düzeyleri daha fazla düşmekte ve miyokard enfarktüsü ve inme riski azalmaktadır. Mortalite açısından kronik koroner arter hastalığı bulunan hastalar arasında herhangi bir etki saptanamamasına karşın akut koroner sendrom tedavisinde daha yoğun statin rejimleri uygulanan hastalarda bütün nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı bildirilmiştir. Bu analiz koroner arter hastalığı kesinleşmiş kişilerde daha yoğun statin rejimlerinin kullanılmasını desteklemektedir.

Koroner Bypass Cerrahisi

Akut evrede koroner arter baypas greftleme (KABG) cerrahisi gerekli olan hasta sayısı sınırlıdır, ancak başarısız PKG, PKG ile giderilemeyecek nitelikte koroner tıkanma, PKG'den sonra tedaviye dirençli semptomlar ya da kardiyojenik şok bulunan hastalarda ya da ventrikül rüptürü, akut mitral yetersizliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyonlar gelişmesi durumunda KABG uygulanması gerekli olabilir (139, 140).

2.4. STEMİ Ardından Uzun Dönemli Tedavi

Akut olaydan çıkış süreci temelinde yaşları, enfarktüs öncesi etkinlik düzeyleri ve fiziksel kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak bütün hastalara fiziksel etkinlik konusunda tavsiyede bulunulmalıdır. Haftada en az beş kere egzersiz testi kılavuzluğunda orta yoğunlukta aerobik egzersiz, yüksek risk altındaki hastalarda tıbbi gözetim altında rehabilitasyon programları uygulanmalıdır. Sistemik bir derlemede ikincil önlemede besinlerin ve beslenmenin rolünün araştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların kanıtları yayımlanmıştır (141). Güncel önleme kılavuzlarında (i) çok çeşitli besinlerin yenilmesi; (ii) aşırı kiloluluktan kaçınmak için alınan kalorilerin ayarlanması; (iii) meyve ve sebze tüketiminin artırılması ve tam tahıllı ekmek ve unlu gıdalar, balık (özellikle yağlı balık), yağsız et ve az yağlı süt ürünlerinin tüketilmesi; (iv) doymuş ve trans yağlar yerine bitkisel ve deniz ürünü kaynaklı doymamış ve çoklu doymamış yağların geçirilmesi ve tüketilen toplam yağ miktarının toplam kalori miktarının %30'undan az olması, bunun içinde de doymuş yağ payının üçte birden az olması ve (v) kan basıncı yüksekse tuz tüketiminin azaltılması tavsiye edilmektedir (137).

2008 ESC kılavuzuna göre uzun dönem medikal tedavi önerileri ise Tablo 2.11'de özetlenmiştir.

Tablo 2.11. STEMI ardından uzun dönemli tedavi.

Tavsiyeler	Sınıf	Düzye
Antitrombosit/antikoagölan ilaçlar		
Alerjisi olmayan bütün hastalarda daima kullanılmak üzere aspirin (günde 75–100 mg)	I	A
Akut tedaviden bağımsız olarak bütün hastalarda 12 ay boyunca klopidogrel (günde 75 mg)	IIa	C
Aspirinin kontrendike olduğu bütün hastalarda klopidogrel (günde 75 mg)	I	B
Aspirin ve klopidogreli tolere edemeyen hastalarda INR 2–3 dozunda oral antikoagölan	IIa	B
Klinik endikasyon varsa (ör. AF, LV’de trombüs, mekanik kapak) tavsiye edilen INR dozunda oral antikoagölan	I	A
Tromboembolik olay riski yüksek olan hastalarda düşük doz (75–100 mg) aspirine ek olarak antikoagölan (INR 2–3 dozunda)	IIa	B
Aspirin ve klopidogrele ek olarak oral antikoagölan (yakın zamanda stent yerleştirilmesi artı oral antikoagölasyon endikasyonu)	IIb	C
• Aspirin ve klopidogrele ek olarak oral antikoagölan (yakın zamanda stent yerleştirilmesi artı oral antikoagölasyon endikasyonu ve yüksek kanama riski)	IIb	C
Beta-blokerler		
Kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak, bu ilaçları tolere eden ve kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda oral b-bloker	I	A
ACE inhibitörü ve ARB		
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak ACE inhibitörü üzerinde durulmalıdır	IIa	C

Tablo 2.11. STEMİ ardından uzun dönemli tedavi.(Devamı)

Kontrendikasyon bulunmayan ve ACE inhibitörlerini tolere edemeyen bütün hastalarda, kan basıncından ya da LV işlevinden bağımsız olarak ARB	IIa	C
Statinler		
Kontrendikasyon bulunmayan bütün hastalarda, kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak elden geldiğince çabuk statin başlatılmalı ve LDL kolesterolün 100 mg/dL (2.5 mmol/L) düzeyinin altına inmesi hedeflenmelidir	I	A
Grip aşısı: Bütün hastalarda	I	B

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, gözlemsel çalışma 19.12.2011 tarih ve 291 sayılı etik kurul onayı ve 22.11.2011 tarih ve 47 sayılı Fakülte Yönetim Kurulu onayı alınarak, 01.10.2011- 31.09.2012 tarihleri arasındaki 1 yıllık zaman diliminde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisi'ne başvuran, ardışık olarak gelen, 18 yaş ve üstü, akut ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü tanısı alan hastalarda yapılmıştır.

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya 18 yaş ve üstü, Acil Servis'e göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı gibi anjina eşdeğeri şikayetlerle başvuran, ayırıcı tanı için başvuru anında çekilen EKG'de en az iki ardışık derivasyonda ≥ 0.1 mV ST segment yüksekliği olan veya yeni gelişen sol dal bloğu olması ile akut ST yükselmeli miyokart infarktüsü tanısı alan, tanı ve tedavi için acil primer anjiyoplasti uygulanan, "Hasta Bilgilendirme Formu" ve "Hasta Onam Formu" okutulmuş imzalı onamları ile çalışmada yer almayı kabul eden hastalar alındı. Tablo 3.1'de belirtilen kriterleri taşıyan hastalar çalışmadan dışlandı.

Uygulama safhasında yer alacak AS ekibine periyodik olarak bilgilendirme toplantısı yapıldı.

Tablo 3.1. Çalışma dışı bırakılma kriterleri.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> a) 18 yaşından küçük olma b) EKG'sinde AMİ dışında ST elevasyonu nedeni düşünülen hastalar c) Primer anjiyoplasti işlemi kabul etmeyen hastalar d) Tedavi seçeneği olarak trombolitik tercih edilen hastalar e) Primer anjiyoplasti esnasında kardiyopulmoner arrest gelişmesi nedeniyle işlem tamamlanamayan hastalar f) Başvuru esnasında EKG'de ST segment elevasyonu olmayıp takibinde EKG değişikliği izlenen hastalar |
|--|

Göğüs ağrısı veya anjina eşdeğeri şikayetle başvuran hastalar AS'e kabul anında triajda görevli hemşire veya intörn doktor tarafından kategori 1 olarak kodlandı ve başvuru saati muayene formuna kaydedildi. Günün konsültan Acil Tıp Uzmanı eşliğinde, Acil Tıp Asistanı, intern doktor ve AS hemşiresinin yakın monitorizasyonu altında takip edileceği uygun bakı birimine alındı, monitorize edildi, maske ile oksijen başlandı (4-6 lt/dk.), tercihen antekubital bölgeden venöz damar yolu açıldı. Acil Tıp Anabilim Dalı'mızın göğüs ağrısı veya anjina eşdeğeri semptomlarla başvuran hastalara yaklaşım protokolleri uyarınca mutlaka ilk 10 dakika içerisinde değerlendirilmek üzere Nihon Kohden Cardiofax GEM 9022 K cihazıyla 25 mm/sn ve 10 mm/mV kalibrasyonda 12 derivasyonlu EKG çekildi. Eş zamanlı olarak sistemik fizik bakı yapıldı. Gün içindeki ilk tıbbi temas anı 08:00 – 17:00 arası mesai ve 17:00 – 08:00 arası mesai dışı olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Başvuru anında çekilen EKG'de akut ST segment yükselmeli miyokart infarktüsü tanısı konan hastalar için kardiyoloji konsültasyonu istendi. Hastalara 300 mg enterik kaplı olmayan Asetilsalisilik Asit çiğnetildi ve yutturuldu, Klopidoğrel 600 mg yükleme dozu verildi. Göğüs ağrısı olan hastalara 4-8 mg. Morfin ağrı kesilene kadar 5-15 dakika arayla 2 mg. dozunda tekrarlandı. Hastalara ayrıca dilaltı nitrogliserin 0.4 mg verildi. 20 dakika içinde maksimum 3 doz olmak üzere tekrarlandı. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olduğu, kalp hızının 50 atım/dk. altında veya 100 atım/dk. üzerinde olduğu veya sağ ventrikül infarktüsünden şüphelenildiği durumlarda nitrogliserin kontraendike olduğu için verilmedi. Göğüs ağrısı devam edenlerde 3 doz dilaltı nitrogliserin sonrası intravenöz nitrogliserin 10 mcg/dk. dozunda başlandı ve sık hemodinamik durum kontrolü altında titre edilerek 100 mcg/dk. dozuna dek çıkıldı. Oral β -bloker verildi.

Araştırma formuna aşağıdaki veriler kaydedildi:

- Hasta adı –soyadı
- Protokol numarası
- Başvuru tarihi
- Cinsiyet
- Yaş
- Vital bulgular
- Koroner arter hastalığı, perkütan koroner girişim, KABG öyküsü

- AS'e başvuru şekli
- Başvuru semptomu
- Semptom başlangıcı – AS'e başvuru süresi
- Başvuru saati
- İlk EKG değerlendirme saati
- Kardiyoloji konsültasyonu istem saati
- Anjiyo ekibinin aktivasyon saati
- Anjiyo laboratuvarına varış saati
- Katater uygulama saati
- Balon saati
- TIMI risk skoru
- Trombolitik uygulama

Hastaların detaylı öyküsü alınırken semptom başlangıcından itibaren AS'e başvuru arasında geçen süre “**semptom - başvuru süresi**” olarak tanımlandı. İlk çekilen EKG'yi değerlendirme saati, AMİ tanısı konduktan sonra mesai saatleri içerisinde poliklinikte veya katater laboratuvarında görevli konsültan kardiyoloji asistanına haber verilen saati ifade eden “**konsültasyon istem saati**”, kardiyoloji asistanının hastayı değerlendirmek üzere AS'e geliş saati olarak tanımlanan “**konsültan geliş saati**”, konsültanın hastayı değerlendirdikten sonra hastanın anjiyoplasti ekibinin aktivasyonu olarak tanımlanan “**anjiyo aktivasyon saati**”, katater laboratuvarı ve ekibinin hazırlığı sonrası hastanın laboratuvara ulaşma zamanı olarak tanımlanan “**laboratuvar varış saati**”, katater laboratuvarında hastanın uygun anatomik lokalizasyondan girişimin yapıldığı “**katater uygulama saati**” ve sonrasında darlık saptanan lezyona müdahale edilerek TIMI 3 veya elde edilebilecek en iyi akımın sağlandığı an olarak tanımlanan “**balon saati**” hastaya eşlik eden Acil Tıp Asistanı tarafından araştırma formuna not edildi.

Başvuru saati ile EKG değerlendirme saati arasında geçen süre “**EKG değerlendirme zamanı**”, EKG değerlendirme saati ile konsültasyon istem saati arasında geçen süre “**konsültasyon istem zamanı**”, konsültasyon istem saati ile konsültan geliş zamanı arasında geçen süre “**konsültasyon zamanı**”, konsültan geliş saati ile anjiyo aktivasyon saati arasında geçen süre “**aktivasyon zamanı**”, anjiyo

aktivasyon saati ile laboratuvar varış saati arasındaki süre “**laboratuvar varış zamanı**”, laboratuvar varış saati ile katater uygulama saati arasında geçen süre “**katater zamanı**”, katater uygulama saati ile darlık yaratan lezyona müdahale anı arasında geçen süre “**balon zamanı**” olarak tanımlandı ve bu veriler ışığında istatistiksel analizler yapıldı.

Katater laboratuvarında anjiyografi işlemi “Philips Angodiagnost 5” marka anjiyografi cihazı kullanılarak ve standart teknikle yapıldı. Primer PKG sonrası hastalarda TIMI 3 akım oranı sağlanması reperfüzyon kriteri olarak alındı.

Hastalar primer PKG sonrası takipleri ve tedavilerinin devamı amacıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastaların kardiyoloji kliniğinden taburculuğu sonrası 1 aylık mortalite durumları kardiyoloji kliniği epikrizlerinden, 1 ay sonrasındaki epikrizlerine ulaşılamayan hastalar ise telefonla aranarak kontrol edildi 1 aylık mortalite oranları hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

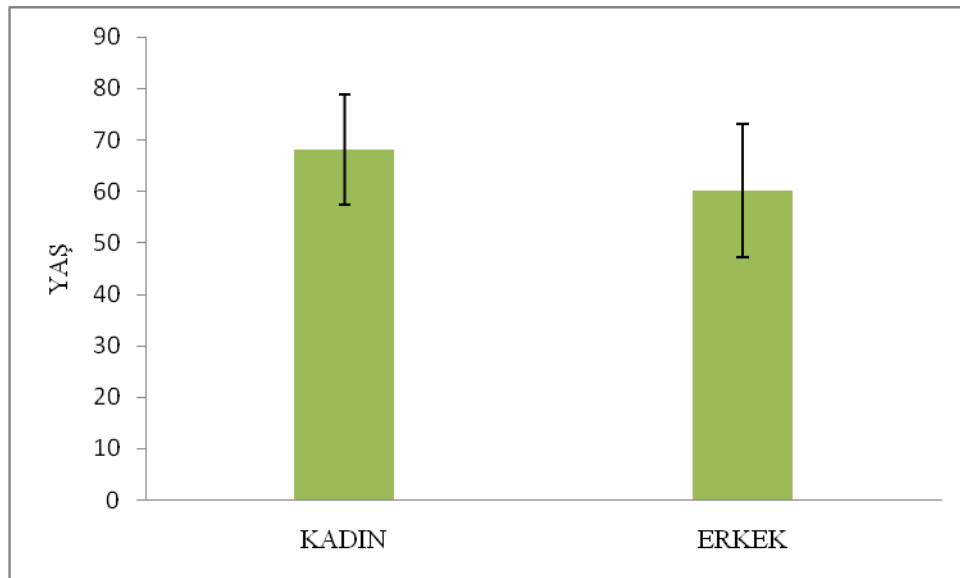
Tüm veri analizleri SPSS 18.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n, ortanca değer, 25’inci ve 75’inci yüzdelerlik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere t testi ve One Way Anova (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Student Newman Keuls Method yararlanılmıştır) ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise Kruskal-Wallis (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method yararlanılmıştır) ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testleri uygulanmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2011 – Kasım 2012 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servis'ine başvuran Akut ST segment yükselmeli Miyokart infarktüsü tanısı koyduğumuz 170 hasta alındı. 2 hasta anjiyografi laboratuvarında PKG uygulanamadan kardiyopulmoner arrest gelişmesi ve exitus olması ve 1 hasta da PKG uygulamasını kabul etmemesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen 167 hastadan 39'u Kadın (% 23.4) , 128'i Erkek (% 76.6) olarak dağılmaktaydı. Kadın cinsiyette ortalama yaş 68 ± 10.7 , Erkek cinsiyette ortalama yaş 60.1 ± 12.8 olarak saptandı. Tablo 4.1 ve Şekil 4.1 cinsiyete göre yaş dağılımını göstermektedir.

Tablo 4.1. Cinsiyete göre yaş dağılımı.

	Cinsiyet	n=167	Ortalama	Std. Sapma	p
Yaş	Kadın	39	68,02	10,74	p<0.001
	Erkek	128	60,12	12,87	

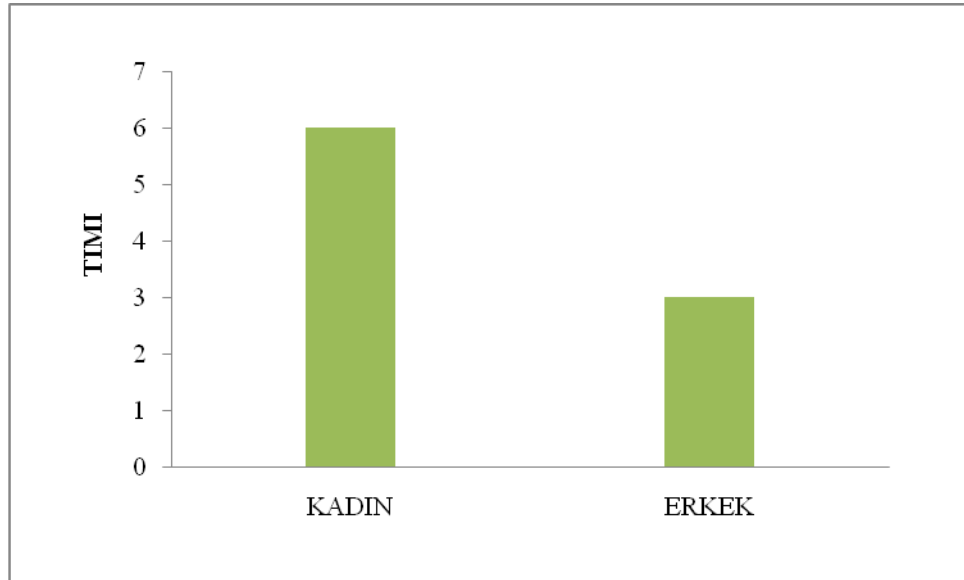


Şekil 4.1. Cinsiyete göre yaş dağılımı.

TIMI skorunun kadın cinsiyette (ortanca değer=6), erkek cinsiyete göre (ortanca değer=3) önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$) (Mann-Whitney). Tablo 4.2 ve Şekil 4.2 cinsiyete göre TIMI skoru değerlerini göstermektedir.

Tablo 4.2. Cinsiyete göre TIMI skoru değerleri.

	Cinsiyet	Ortanca	(25-75 %)	P
TIMI	Kadın	6	4-7	$p<0.001$
	Erkek	3	2-5	



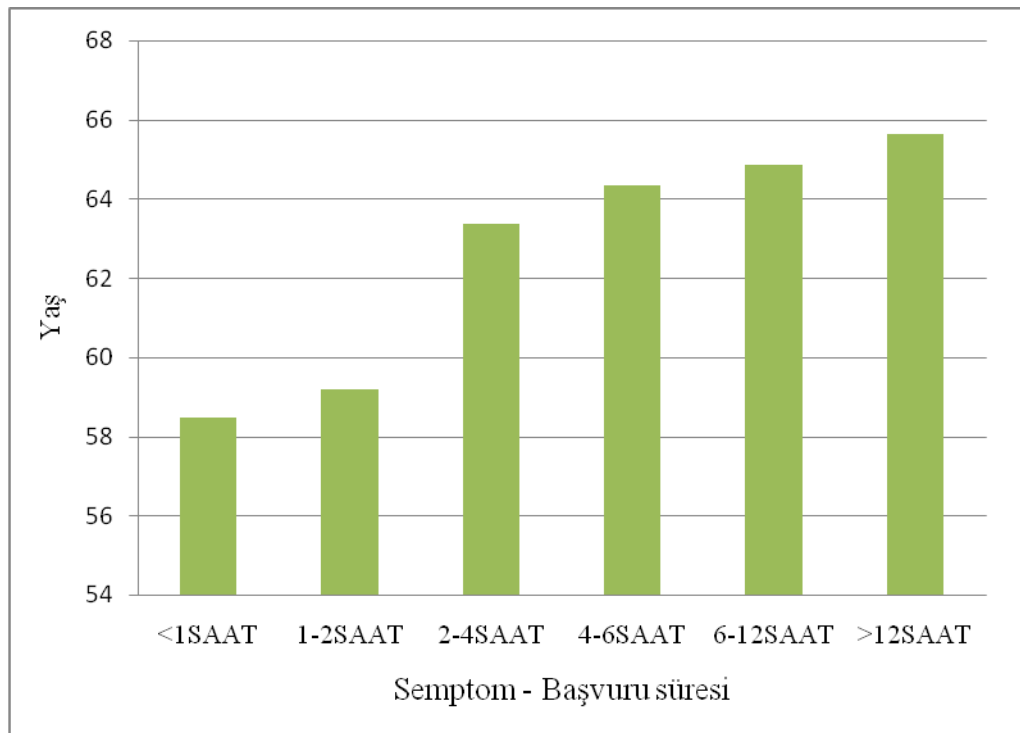
Şekil 4.2. Cinsiyete göre TIMI skoru değerleri.

Yaş ve “semptom – başvuru süresi” değerlendirmesinde bulgular normal dağılmadığı için Kruskal – Wallis testi kullanıldı. Hastalar semptom – başvuru süresine göre gruplandırıldığında gruplar arasında yaş dağılımı göz önüne alındığında önemli düzeyde fark saptanmamakla birlikte başvuru süresi uzadıkça yaş ortanca değerinin arttığı görüldü. Örneğin; semptom başlangıcından itibaren 1 saat içinde başvuran hastaların yaş ortanca değeri 56 , 1-2 saat arası başvuran hastalarda yaş ortanca değeri 57 ölçülürken, semptom başlangıcından itibaren 6-12 saat arasında başvuran hastalarda yaş ortanca değeri 65, 12 saatten daha geç başvurularda yaş

ortanca değeri 69 olarak hesaplandı. Semptom – başvuru süresi ve yaş ilişkisi Tablo 4.3 ve Şekil 4.3’de görülmektedir.

Tablo 4.3. Semptom – Başvuru süresi ve yaş ilişkisi.

	Semptom – Başvuru süresi	Ortanca	(25-75 %)	p
Yaş	<1 Saat	56	50 – 67.7	p=0.034
	1-2 Saat	57	49 - 67	
	2-4 Saat	64	56.5 - 69.5	
	4-6 Saat	65	55 - 75	
	6-12 Saat	65	54 -79	
	>12 Saat	69	59.5– 77.5	



Şekil 4.3. Semptom – Başvuru süresi ve yaş ilişkisi.

“Konsültan geliş” zamanında mesai durumuna göre önemli düzeyde fark bulunmadı (Mesai saati ortanca değer= 5 dakika, mesai dışı ortanca değer= 6 dakika, p= 0.108) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

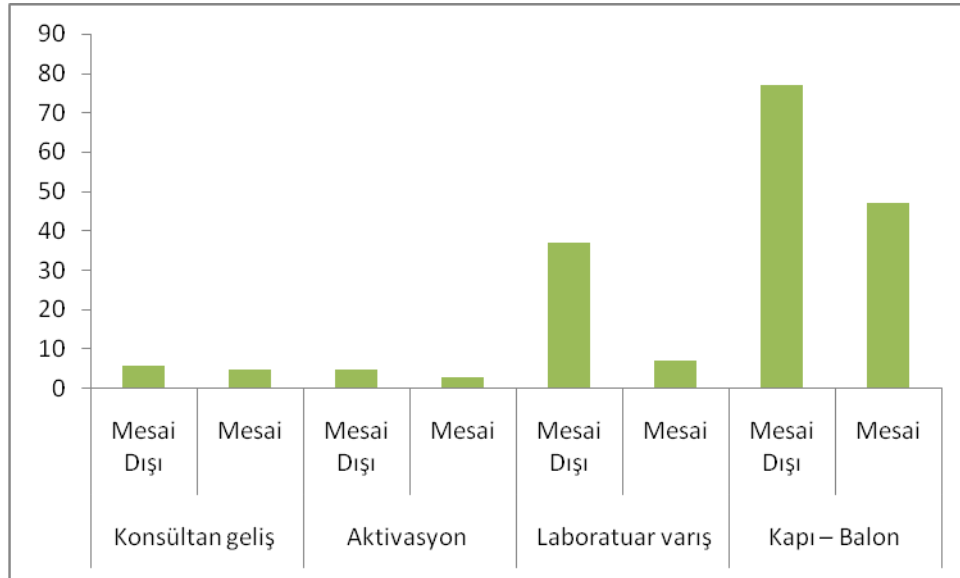
“Aktivasyon” zamanında mesai durumuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde fark bulundu. Bu sürenin mesai saatinde ortalama değeri 3 dakika, mesai dışı saatlerde 5 dakika olarak hesaplandı ($p= 0.007$) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

“Laboratuvar varış” zamanı ortalama değeri mesai saatinde 7 dakika, mesai dışı saatlerde 37 dakika olarak hesaplanmış olup aralarında istatistiksel olarak ileri derecede önemli düzeyde fark bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Yine “Kapı – Balon” zamanının ortalama değerinin daha çok “Laboratuvar varış” zamanındaki uzamaya bağlı olarak mesai dışı saatlerde mesai saatine göre ileri derecede anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü (Mesai saati ortalama değer = 47 dakika, mesai dışı ortalama değer = 77 dakika, $p < 0.001$) (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Tablo 4.4. “Konsültan geliş”, “Aktivasyon”, “Laboratuvar varış”, “Kapı – Balon” zamanının mesai durumuna göre değerlendirilmesi.

	Mesai Durumu	Ortanca	(25-75 %)	p
Konsültan geliş zamanı	Mesai	5	3-8	$p = 0.107$
	Mesai Dışı	6	4-10	
Aktivasyon zamanı	Mesai	3	2-5	$p = 0.007$
	Mesai Dışı	5	3-8	
Laboratuvar varış zamanı	Mesai	7	5-13.75	$p < 0.001$
	Mesai Dışı	37	27-50	
Kapı – Balon zamanı	Mesai	47	40-60	$p < 0.001$
	Mesai Dışı	77	65-97	



Şekil 4.4. “Konsültan geliş”, “Aktivasyon”, “Laboratuar varış”, “Kapı – Balon” zamanının mesai durumuna göre değerlendirilmesi.

112 ambulansı tarafından getirilen hastalarda “EKG değerlendirme” zamanının ayaktan başvuran hastalara göre daha kısa olduğu görüldü (112 ambulansı ile başvuranlarda ortalama değer=2 dakika, ayaktan başvuran hastalarda ortalama değer=5 dakika, $p<0.001$).

112 ambulansı tarafından getirilen hastalarda “Konsültasyon istem” zamanı, ayaktan başvuran hastalara göre daha kısa bulundu. (112 ambulansı ile başvuranlarda ortalama değer=2 dakika, ayaktan başvuran hastalarda ortalama değer=5 dakika, $p=0.0032$).

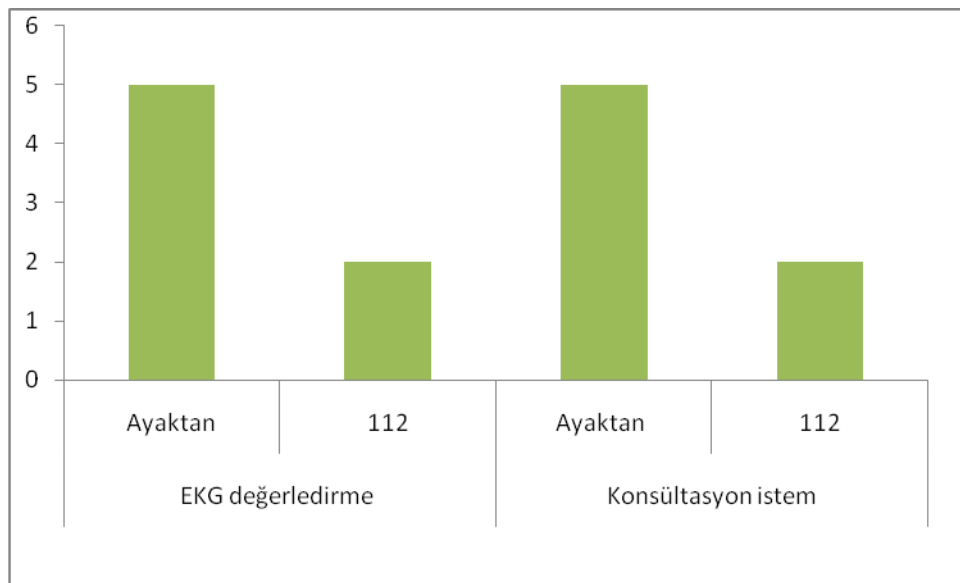
112 ambulansı tarafından getirilen hastaların TIMI skoru ortalama değeri 4, ayaktan başvuran hastaların TIMI skoru ortalama değeri 2.5 olarak saptandı ($p<0.05$).

Ayaktan başvuran hastalarda sistolik ve diyastolik tansiyon ortalama değeri 112 ambulansı ile getirilen hastalardan daha yüksek saptandı ($p=0.002$).

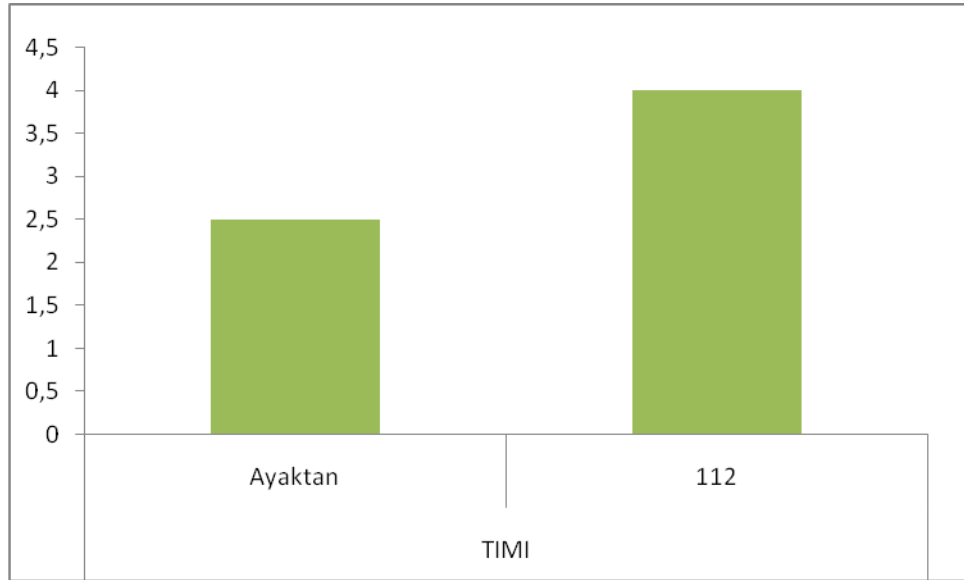
Tablo 4.5, Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7 başvuru şekline göre “EKG değerlendirme” zamanı, “Konsültasyon istem” zamanı ve TIMI skorlarının analizini, “EKG değerlendirme” zamanı, “Konsültasyon istem” zamanının analizini, TIMI skorlarının analizini ve sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin analizini göstermektedir.

Tablo 4.5. Başvuru şekline göre “EKG değerlendirme” zamanı , “Konsültasyon istem” zamanı ve TIMI skorlarının analizi.

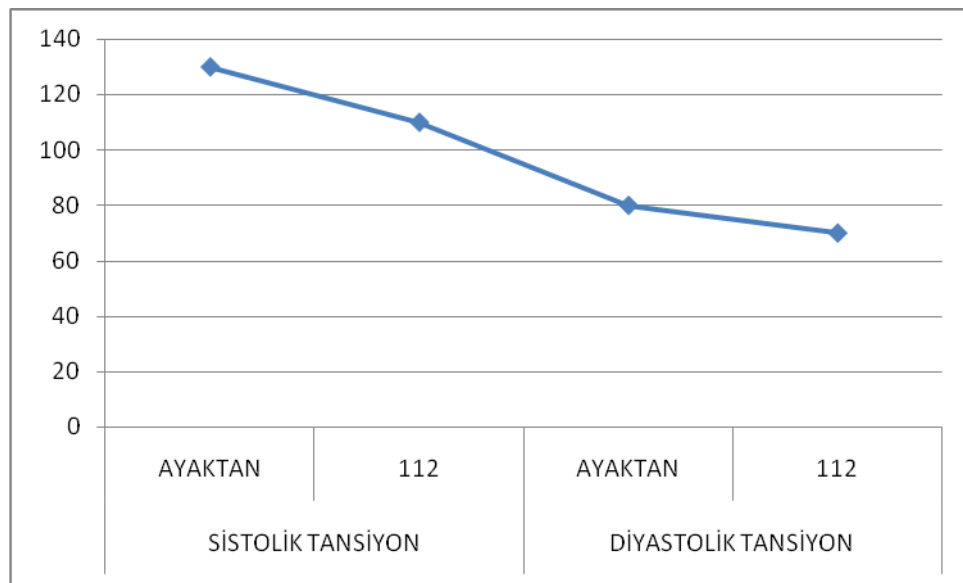
	Başvuru şekli	Ortanca	(25-75 %)	p
EKG değerlendirme zamanı	Ayaktan	5	2-5	p<0.001
	112	2	1-5	
Konsültasyon istem zamanı	Ayaktan	3	1-5	p=0.032
	112	2	1-4	
TIMI skoru	Ayaktan	2.5	1-4.75	p=0,031
	112	4	2-6	



Şekil 4.5. Başvuru şekline göre “EKG değerlendirme” zamanı ve “Konsültasyon istem” zamanının analizi.



Şekil 4.6. Başvuru şekline göre TIMI skorlarının analizi.

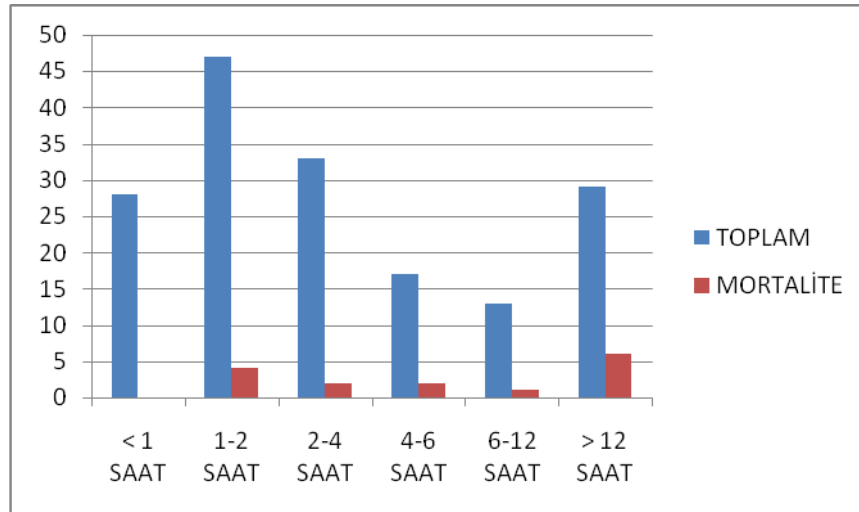


Şekil 4.7. Başvuru şekline göre sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin analizi.

Hastalarda Semptom – başvuru süresi uzadıkça 1 aylık mortalitenin arttığı görüldü (Tablo 4.6, Şekil 4.8).

Tablo 4.6. Semptom – başvuru süresine göre mortalite düzeyleri.

Semptom – Başvuru süresi	n=167	Mortalite
<1 Saat	28	0
1-2 Saat	47	4 (% 8.5)
2-4 Saat	33	2 (% 6.1)
4-6 Saat	17	2 (% 11.8)
6-12 Saat	13	1 (% 7.7)
>12 Saat	29	6 (% 20.7)



Şekil 4.8. Semptom – başvuru süresine göre mortalite düzeyleri.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda “EKG değerlendirme” zamanı ortalaması 3.25 ± 2.63 dakika, “konsültasyon istem” zamanı ortalaması 3.06 ± 3.21 dakika, “konsültan geliş” zamanı ortalaması 7.38 ± 5.96 dakika, “Aktivasyon” zamanı ortalaması 6.04 ± 7.45 dakika, “laboratuvar varış” zamanı ortalaması 27.14 ± 21.86 dakika, “katater” zamanı ortalaması 10.6 ± 4.43 dakika, “balon” zamanı ortalaması 12.12 ± 5.80 dakika, “kapı – balon” zamanı ortalaması 68.8 ± 28.8 dakika olarak saptandı. Tablo 4.7’de çalışma grubunda değerlendirilen zaman aralıklarının ortalamaları görülmektedir.

Tablo 4.7. Çalışma grubunda değerlendirilen zaman aralıklarının ortalamaları.

	Ortalama (dk.)	Std. Sapma
EKG değerlendirme zamanı	3.25	2.63
Konsültasyon istem zamanı	3.06	3.21
Konsültan geliş zamanı	7.38	5.96
Aktivasyon zamanı	6.04	7.45
Laboratuvar varış zamanı	27.14	21.86
Katater zamanı	10.60	4.43
Balon zamanı	12.12	5.80
Kapı – balon zamanı	68.86	28.83

Çalışmaya dahil edilen 167 hastanın 133'ünde (%79.6) ,” kapı – balon” zamanı, hedef süre olarak belirlenen 90 dakikanın altında bulundu. Bu hastaların 123'ünde “kapı – balon” zamanı 30 ile 89 dakika arasında bulundu. Hastalarda “kapı – balon” zamanı uzadıkça mortalitenin arttığı görüldü. 1 aylık mortalite düzeylerinin, hastaların TIMI skoru ortalamaları üzerinden hesaplanan, beklenen 1 aylık mortalite düzeylerinden daha yüksek olduğu saptandı. Kapı – balon zamanına göre TIMI skoru ortalamaları ve mortalite dağılımı Tablo 4.8'de görülmektedir.

Tablo 4.8. Kapı–balon zamanına göre TIMI skoru ortalamaları ve mortalite dağılımı.

Kapı – balon zamanı	n=167	TIMI skoru ortalaması	Beklenen 1 aylık mortalite	Mortalite
0-29 dk.	7 (% 4.2)	2.2	% 0.4 (0.3-0.5)	0
30-59 dk.	60 (% 35.9)	3.9	% 1.2 (1.0-1.5)	3 (%5)
60-89 dk..	63 (% 37.8)	4.6	% 2.2 (1.9-2.6)	6 (%9.5)
90-119 dk.	30 (%17.9)	4.2	% 1.2 (1.0-1.5)	5 (%16)
120-149dk..	4 (% 2.4)	4.5	% 2.2 (1.9-2.6)	0
150-179 dk.	3 (% 1.8)	7.6	% 5.8 (4.2-7.8)	1 (%33)

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı tüm ülkelerde sıklığı giderek artan ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle, son yıllarda erken tanı ve tedavinin önemi daha ayrıntılı biçimde tartışılmaya başlanmıştır. Akut miyokard infarktüsünde en önemli strateji, erken dönemde reperfüzyonu en yüksek düzeyde sağlamak ve bunu sürdürebilmektir. Böylece tehdit altındaki miyokard dokusu kurtarılabilir ve kalp fonksiyonlarının idamesi sağlanmış olur. AMİ'de reperfüzyon veya rekanalizasyonun sağlanması için trombolitik ilaçların klinik kullanıma girmesi ile yeni bir dönem başlamıştır. Ancak bu trombolitik ilaçların yeterli reperfüzyon sağlamaması ve başta kanama olmak üzere komplikasyonlarının sık görülmesi nedeniyle yeni arayışlar devam etmiştir. Bu süreç, girişimsel kardiyoloji tekniklerinin gelişmesi ve kateter esasına dayalı reperfüzyon olan primer balon ve stent uygulaması ile yeni ufuklara açılmıştır. Perkütan girişimlerin artması ve gelişmesiyle de anjiyografik no-reflow gelişmesi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Perkütan koroner girişim ile akut STEMİ olgularında TIMI 3 akımın sağlanması en önemli tedavi yöntemidir. Anjiyografik no-reflow gelişmesiyle AMİ'de kısa ve uzun dönem morbidite, mortalite arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir (142-144). Ayrıca, primer perkütan girişimin tekrar tıkanma ve strok oranlarının azaltılmasında trombolizden daha üstün olduğu da gösterilmiştir (9, 145). Perkütan girişimin bu faydası, tromboliz ile karşılaştırıldığında, çok daha yüksek erken mekanik reperfüzyon oranı, tabanda yatan stenozun simultane olarak tedavi edilebilmesi ve daha düşük ciddi kanama oranı ile ilişkili gibi görünmektedir (146).

ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren hastalar için hızlı perkütan koroner girişim mortalite ve morbiditeyi anlamlı şekilde azaltabilse de, bu yöntemin etkinliği işlemin gecikmesi ile kısıtlanabilir (147-149).

Kapı-balon süresi STEMİ'li hastanın Acil Servise gelmesi ile kardiyak kateterizasyon laboratuvarındaki oklüde koroner arterin balon anjiyoplastisi arasında geçen süreyi ifade etmektedir. ACC/AHA ve ESC tarafından yayınlanan kılavuzlar kapı-balon süresi için ≤ 90 dakikalık bir amacı önermektedir (150-152) ve bu süre hastane performansının ölçülmesi için bir kalite göstergesidir (153, 154). Bu nedenle, bu çalışmada biz Acil Servise başvuran akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında birincil perkütan koroner girişim uygulama süresini

belirlemeyi, bu sürenin güncel tanı ve tedavi rehberlerine uygunluğunu değerlendirmeyi ve aynı zamanda bu süreyi etkileyen faktörler ve bu sürenin morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini analiz etmeyi amaçladık.

Ülkemizde, akut koroner sendromda kadın erkek oranı konusunda kesin bir bilgi olmamakla birlikte, koroner arter hastalığı nedeniyle yıllık ölüm oranları erkeklerde binde 6.5, kadınlarda binde 2.5 olarak saptanmıştır (155). Çalışmamızda kadın/erkek oranı, yaklaşık 1/4 olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 167 olgunun 39'ü (%23.4) kadın, 128'i (%76.6) erkekti. ABD verilerine göre menopoz öncesi KAH görülme oranı erkeklerde kadınlara göre 7 kat daha yüksektir (156). Bu fark yaş ilerledikçe kapanır, 75 yaş ve üstünde kadın erkek oranları eşitlenir. Kadınlarda AKS erkeklere göre daha geç yaşta gelişmektedir ve semptomlar daha geç ortaya çıkmaktadır (157, 158). Erkeklerde ilk kalp krizi geçirme yaş ortalama 65.8 yıl iken kadınlarda 70.4'tür. 75 yaşından önce KAH'ye bağlı kardiyovasküler olaylar yüksek oranda erkeklerde görülür (159). Çalışmamızda, hasta grubumuzdaki kadın hastaların yaş ortalaması 68 ± 10.7 , erkek hastaların yaş ortalaması 60.1 ± 12.8 olarak belirlendi. Onat ve ark. (160) Türkiye genelinde 1998 yılında yaptıkları çalışma sonucunda, koroner kalp hastalığı prevalansının yaş gruplarına göre 40-49 yaş grubunda %14.4, 50-59 yaş grubunda %13.3, 60-69 yaş grubunda %21.6 olduğu saptamışlardır. Benzer şekilde primer perkütan koroner girişim uygulanan 91 STEMI olgusunun incelendiği Ergelen ve ark'nın (161) çalışmasında olguların 66'sının erkek, 25'inin kadın olduğu ve genel yaş ortalamasının 61 ± 11 olduğu bildirilmiştir. Olgularımızın çoğunluğunun 50-60 yaş ve erkek cinsiyette olması nedeniyle, araştırma örnekleminin ülkemizdeki koroner kalp hastalığının karakteristik özelliği ile uyumlu olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi, STEMI'li olgularda kadın hasta oranları anlamlı derecede düşüktür (%18-25) (162, 163).

Yayın olarak, STEMI hastalarındaki mortalitenin belirlenmesinde TIMI risk skorlaması kullanılmaktadır. Bu risk skorlamasında göz önünde bulundurulacak faktörler; 70 yaş üzeri olmak, kadın cinsiyet, DM ve atriyal fibrilasyon (AF) varlığı, önceden miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş olmak, anterior infarktüs varlığı, sistolik kan basıncının <100 mmHg, kalp hızının >100 /dk olmasıdır. (64-66). Çalışmamızdaki ortalama TIMI risk skoru kadın olgularda 6, erkek olgularda 3

olarak belirlendi. TIMI risk skoru kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Bu bulgumuz da kadınlarda TIMI risk skorunun daha yüksek olduğunu öneren literatür bilgileri ile uyumludur (64).

Hastaların akut koroner sendromu tanımayamasından kaynaklanan gecikme ve buna bağlı olarak acil tıp sisteminin aktivasyonunun gecikmesi de tedavinin gecikmesini en çok etkileyen faktördür (164). Semptom-başvuru zamanını etkileyen birçok bağımsız faktör tanımlanmıştır; ileri yaş (165), etnik yapı (166, 167), kadın cinsiyet (168), düşük sosyoekonomik durum (169, 170), yalnız yaşamak (166, 171). Levis ve ark. (12) semptom başlangıcı sonrasında ilk saat içerisinde acil servise başvuran hasta oranlarının %35.2 olduğunu bildirmişlerdir, Code STEMI çalışmasında ise bu oran %36 olarak rapor edilmiştir (172). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) semptom başlangıcı-başvuru zamanı 1.5 saat ile 6. saat arasında bildirilmiştir (173). Çalışmamıza dahil edilen tüm olgulara bakıldığında, semptom-başvuru süresi 28 hastada 1 saatin altında, 47 hastada 1-2 saat arası, 33 hastada 2-4 saat arası, 17 hastada 4-6 saat arası, 13 hastada 6-12 saat arasında ve 29 hastada 12 saatin üzerindeydi. Hastaları semptom-başvuru süresine göre gruplandırdığımızda ve gruplar arasında yaş dağılımını göz önüne alındığımızda önemli düzeyde fark saptanmamakla birlikte başvuru süresi uzadıkça yaş ortalamasının arttığı görüldü. Örneğin; semptom başlangıcından itibaren 1 saat içinde başvuran hastaların yaş ortalaması 56 iken 12 saatten daha geç başvuran hastalarda yaş ortalaması 69 idi. Ayrıca hastalarımızda semptom-başvuru süresi arttıkça 1 aylık mortalite oranının arttığı görüldü. Bir aylık mortalite oranı 1 saatten kısa süre içinde başvuran hastalarda %0 iken, 12 saatten daha uzun sürede başvuran hastalarda %20.7 idi. 12 saatten geç başvuranların %40 'ının mortal seyrettiği görüldü. Bu bulgular semptom başlangıcı sonrasında hızlı reperfüzyonun sağlanması için semptom-başvuru süresinin hayati önemini vurgulamaktadır. Çalışma grubunda hastaların %17.3 gibi azımsanmayacak oranda 12 saat üzerinde başvurusu olduğu görüldü. Yapılan çalışmalar halihazırda toplumda insanların % 30 unun sessiz MI geçirdiğini düşünürsek, bireylerin göğüs ağrısına duyarlı olması ve özellikle anjina eşdeğeri belirtileri tanıyabilmelerini sağlayan toplum temelli periyodik eğitimlerle hem toplumun hem de sağlık çalışanlarının akut koroner olaylar konusunda yeterince bilinçlendirilmesi bu süreyi kısaltabilir. Ayrıca kronik hastalıkları olan hastaların

göğüs ağrısı ve eşdeğeri belirtiler konusunda bilinçlendirilmesinde takip oldukları kliniklere de görev düştüğü kanaatindeyiz.

Acil Servise başvuran akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında birincil perkütan koroner girişimin uygulama süresinin hasta sonuçları açısından önemi iyi bilinmektedir (71, 77). Geçen her dakika hayati önem taşımaktadır. Bu sürenin değerlendirilmesi için genellikle kapı-balon süresi hesaplanmaktadır. Kapı-balon zamanı ile Acil Servise başvurudan itibaren koroner anjiyografi laboratuvarında perkütan koroner girişim ile reperfüzyonun sağlanacağı zamana kadar geçen süre ifade edilir. ESC ve ACC/AHA kılavuzları PKG uygulanacak hastalarda kapı-balon süresini 90 dakika ile sınırlı tutmaktadır. İki kılavuz da kapı balon süresi olarak 90 dakikayı önermekle birlikte son güncellenen ESC kılavuzu bütün hastalarda kapı-balon süresinde 120 dakikayı aşmamayı, erken başvuran ve büyük bir miyokard bölgesinin risk altında olduğu hastalarda ise (örn; yaygın anterior MI, sağ ventrikül katılımlı inferiyör MI) 90 dakikayı aşmamayı önermektedir.

Perkütan koroner girişime gecikilmesi ilk tıbbi temas ile girişime başlanması arasında geçen süreçten etkilenir. STEMI'li hastalarda kapı balon zamanını 90 dakikanın altında tutmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Hastalar Acil Servise göğüs ağrısı veya anjina benzeri semptomlarla başvurduklarında, biran önce EKG çekilmeli, detaylı tıbbi tarama yapılmalıdır. EKG çekildikten sonra STEMI'nin gecikmeden teşhis edilmesi için EKG sonucu Acil Servis hekimine vakit kaybetmeden gösterilmelidir. STEMI tanısı konulduktan sonra, Acil Servis hekimi vakit kaybetmeden süreci başlatmalıdır. Bu bahsedilen sürecin hızlandırılması kapı-kardiyak kateterizasyon laboratuvarı arasında geçen süreyi azaltır (12). Farklı araştırmacılar tarafından da çeşitli stratejiler önerilmiştir; 1- acil servis doktorunun kardiyolog onayı olmaksızın kateterizasyon laboratuvarını harekete geçirmesi, 2- tek bir grubun tüm kateterizasyon takımını aktive etmesi, 3- kapı-EKG zamanının 10 dakikanın altında tutulması. Kapı-kateterizasyon laboratuvarı aktivasyon zamanının 15 dakikanın altında tutulması. Hastanın acil servise gelişi ve acil servisten çıkışının 45 dakikayı aşmaması, 4- mesai dışında kateterizasyon personelinin hastaneye ulaşımının kolaylaştırılması, 5- iletişim ve hasta transferinin kolaylaşması için acil servis hemşiresi ile kateterizasyon laboratuvarı hemşiresi arasında direkt bir telefon

hattının bulunması, 6- hastanın acil servisten kateterizasyon laboratuvarına götürülmesi sırasında asansör veya kapıların açılması için özel bir anahtar kullanılması ve 7- kateterizasyon laboratuvarı takımının mesai dışında 20-30 dk içinde prosedüre başlaması (174).

STEMİ'nün erken teşhisini kolaylaştırmak için triaj hastane öncesinde evde veya ambulansla başlayabilir. Ambulans hastanın acil servise ile hızlı bir şekilde getirilmesi ve primer anjiyoplasti öncesi farmakolojik ajanların uygulanması da birincil perkütan koroner girişim zamanı kısaltabilecek ve majör advers kardiyak olay oluşumunu engelleyebilecek diğer stratejilerdir. Ayrıca, oklüde arterlerin açılmasını kolaylaştırmak için farmakolojik ajanların uygulanması yöntemine kolaylaştırılmış perkütan koroner girişim adı verilmektedir. Günümüzde klinik çalışmalarda halen değerlendirilmekte olan farmakolojik ajanlar; glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörleri, fibrinolitik ajanlar veya prosedür öncesi GP IIb/IIIa inhibitörleri ve düşük doz fibrinolitik ajan kombinasyonudur (74, 96, 97, 175-178). Biz çalışmamızda Acil Servis başvurusundan önce uygulanan tedavileri değerlendirmedik ancak hastaların başvuru veya geliş şekillerine baktığımızda Acil Servisimize 112 ambulansı ile getirilen hastalarda EKG değerlendirme zamanının ayaktan başvuran hastalara göre daha kısa olduğu (2 dakikaya karşı 5 dakika) gözlemledik. Ayrıca 112 ambulansı ile gelen hastalarda konsültasyon istem zamanı da diğer hastalara göre daha kısa (2 dakikaya karşı 5 dakika) bulundu. Bu durumun daha çok 112 ambulanslarında çekilen 6 derivasyonlu EKG'de akut değişiklik saptanabilmesi, hastanın transportu esnasında hastayı getiren hekim ya da paramediklerin hastayı sorgulama esnasında AMİ öntanısını koyabilmesi nedeniyle hastanın Acil Serviste değerlendirilme sürecini hızlanmasına bağlamaktayız. Yine bu konuda vurgulanması gereken diğer önemli husus ilimizde 112 ambulanslarında 12 derivasyonlu EKG'nin çekilebilmesini sağlayıcı tedbirlerin alınmasının gerekliliğidir. Ambulansla çekilen 12 derivasyonlu EKG'nin primer anjiyoplasti uygulanabilen merkeze danışılacağı görüntülü teknik altyapısının sağlanmasının gerekliliğidir. Böylelikle STEMI hastalarında, zamanında reperfüzyon sağlanması açısından kapı-balon zamanındaki gecikmenin önemli bir gösterge olduğu kanıtlanmıştır (164). Tipik olarak STEMI hastalarının tedavisinde Acil Servis hekimleri ve kardiyologlar işbirliği içerisinde çalışırlar. Bu süreç içindeki ilk gecikme EKG'nin çekilmesi ve

değerlendirilmesinde yaşanır. Çalışmamızda “EKG değerlendirme” zamanı ortalaması 3.25 ± 2.63 dakikadır. Benzer olarak, Levis ve ark'nın (12) perkütan koroner girişim uygulanan 72 STEMI'lı hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama EKG değerlendirme süresi 3.3 ± 10.8 dakika (medyan; 2.0 dk, aralık;) olarak ölçülmüştür.

İkinci önemli gecikme kateterizasyon laboratuvarının aktivasyonu ile prosedürün başlaması arasında geçen süre ile ilişkilidir. İki güncel çalışmada, kateterizasyon laboratuvarının aktivasyon süresinin kısa olmasının reperfüzyon gecikmesini azalttığı bulunmuştur (179-181). Bu süre özellikle mesai dışı saatlerde anlam kazanır. Ortalama sürenin hafta sonunda gelen hastalar için 45 dakika, hafta içi gelen hastalar için 20 dakika olması ve akşam 6 ile sabah 6 arasında gelen hastalar için 50 dakika, sabah 6 ile akşam 6 arasında gelen hastalar için 16 dakika olması gerektiği önerilmiştir (182-186). Kateterizasyon laboratuvarının aktivasyon süresinin kapı-balon süresini etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda aktivasyon zamanı ortalaması önerilen (187-189) ≤ 5 dakikalık amacın biraz üzerindedir (6.04 ± 7.45 dakika). Levis ve ark'nın (12) çalışmasında da aktivasyon zamanı ortalaması 7.5 ± 8.8 dakika olarak rapor edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda aktivasyon zamanında mesai durumuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde fark bulundu. Bu süre mesai saatinde ortalama 3 dakika, mesai dışı saatlerde 5 dakika olarak hesaplandı. Bu sürelerin de önerilen hedef sürelerle yakın olduğu gözlenmiştir. Çalışmamız bulguları göz önüne alındığında konsültasyon ve aktivasyon süreleri kapı balon zamanında 10 dakika uzamaya yol açmaktadır. Güncel STEMI tanı ve tedavi rehberleri primer PKG'de gecikme öngörülüyorsa Kardiyoloji konsültanı beklenmeksizin Acil Tıp Uzmanının trombolitik tedaviye derhal başlamasını öngörmektedir. Çalışmamız ve literatür verileri ışığında Acil Servis'te Akut STEMI tanısı konmuş hastalarda kardiyoloji konsültanı beklenmeksizin doğrudan Acil Tıp uzmanı tarafından kateter laboratuvarının aktivasyonunu önermekte ve bu uygulamanın hastanemizde geliştirilecek yeni bir protokole dahil edilmesiyle kapı-balon zamanının 10 dakika civarı kısaltacağını öngörmekteyiz.

Kateterizasyon laboratuvarının aktivasyonu ve kateterizasyon laboratuvarının kapısına ulaşma süresinin 45 dakikanın altında olması önerilmektedir (172). Levis ve ark.'nın (12) çalışmasında bu süre 27.2 ± 11.4 dakika (ortalama 23.5 dk) olarak rapor edilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmada da laboratuvar varış zamanı ortalaması

27.14±21.86 dakikadır.

Çalışmamızda hem aktivasyon süresi, hem laboratuvar zamanı mesai dışı zamanlarda belirgin olarak uzamakta ve bu durum mesai dışı zamanlarda kapı balon zamanının 30 dakika uzamasına yol açmaktadır. Bu duruma katater laboratuvarının mesai dışı zamanlarda icap usulüyle çalışması nedeniyle ekibe ulaşmada ve ekibin toplanmasında gecikme sebep olmaktadır. Çalışmamızda ve güncel rehberlerde kapı balon zamanındaki gecikmenin mortaliteyi ciddi oranda arttırdığı gösterildiği için önerimiz hastanemizde geliştirilecek yeni protokoller uyarınca anjiyo ekibinin sürekli olarak laboratuvarında hazır olacak şekilde düzenlenmiş bir mesai düzeni içerisinde çalışmasıdır. En azından kısa vadede katater ekibinin yakın ikametgahının teminin de kapı balon süresi üzerinde olumlu etkileri olacağı görüşündeyiz.

Çalışmamızda kapı-balon zamanı ortalaması 68.8±28.8 dakika olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 167 hastanın 133'ünde (%79.6) kapı – balon zamanı, hedef süre olarak belirlenen 90 dakikanın altında bulundu. Bu hastaların 123'ünde kapı-balon zamanı 30 ile 89 dakika arasındaydı.

Çalışmamıza metodolojik olarak benzeyen diğer çalışmalara bakıldığında, Güncel olarak, ülkemizde, 2012 yılında, Karaarslan ve ark.'nın (190) STEMİ hastalarının reperfüzyon tedavilerinin güncel kılavuzlara uygunluğunu araştırdıkları 176 (ortalama yaş 59; %21 kadın, %79 erkek) olguyu kapsayan çalışmada, kapı-balon zamanı başka bir merkezden sevk edilen hastalarda ortalama 228 dakika, doğrudan Acil Servise başvuran hastalarda 98 dakika olarak ölçülmüştür. Yazarlar doğrudan acil servise başvuran hastalarda AHA kılavuzuna göre %58, ESC kılavuzuna göre %73 oranında hedef reperfüzyon sürelerini sağladıklarını rapor etmişlerdir. Yine Minutello ve ark.'nın (191) çalışmasına STEMİ tanısı konmuş ve birincil PKG uygulanan 179 hasta dahil edilmiş ve ortalama kapı-balon zamanı 87 dakika (aralık; 65-113 dk.) olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada uzun kapı-balon zamanının fazla miktarda miyokardiyal hücre hasarını öngösterdiği rapor edilmiştir. Grosgrin ve ark.'nın (192) çalışmasında (2010) hasta Acil Servise gelmeden önce Acil Servis personeli bilgilendirildiği ve hazır hale getirildiği 'STEMİ alarm' adı verilen bir sistem geliştirilerek kapı-balon zamanının azaltılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmaya toplam 196 hasta hasta dahil edilmiş, bunların 77'si STEMİ alarm sistemi uygulanmadan 119'u STEMİ alarm sistemi uygulanarak birincil perkütan

koroner girişim ile tedavi edilmiştir. Alarm sisteminin uygulanmasıyla kapı-balon zamanı 109 dakikadan 76 dakikaya düşürülmüş ve 90 dakika içinde tedavi edilen hasta oranı %36'dan %66'ya çıkarılabilmektedir. Rathore ve ark. 1.932 STEMI'li hastayı birincil PKG ile tedavi etmiş ve ortalama kapı-balon zamanını 128 dakika olarak rapor etmişlerdir. Hastaların %0.8'i 30 dakikanın altında bir sürede, %5'i 31-60 dakika arasında, %18.5'i 61-90 dakika arasında, %20.7'si 91-120 dakika arasında, %19.2'si 121-150 dakika arasında, %11.8'i 151-180 dakika arasında, %7.6'sı 181-210 dakika arasında, %4'ü 211-240 dakika arasında ve %12'si 241 dakikadan uzun süre içinde tedavi edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kapı-balon zamanındaki artışın 1 yıllık mortalite oranlarının artması ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (193).

Bazı çalışmalar STEMI hastalarında tedavi gecikmesinin mortalite artışı ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini bulurken (77, 194-198) tersine, diğer çalışmalar birkaç saatlik gecikmenin mortalite riskinin belirgin şekilde değiştirmedığını bulmuşlardır (193, 199). Cannon ve ark. (148) uzun kapı-balon zamanı ile ilişkili mortalitenin sadece 2 saatten fazla gecikme sonrası ortaya çıktığını rapor etmiş olmalarına rağmen, 61 ila 90 dakika ve 91 ila 120 dakikalık kapı-balon zamanları olan hastalarda mortalitenin açık bir artma eğilimi gösterdiğini kanıtlamışlardır. Çalışmamızda da kapı-balon zamanı uzadıkça mortalitenin arttığı görülmüştür. Bir aylık mortalite düzeylerinin, hastaların TIMI risk skoru ortalamaları üzerinden hesaplanan, beklenen 1 aylık mortalite düzeylerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Birincil perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda tedaviye geç başlanması ile mortalite riskinin artması arasındaki ilişki patofizyolojik açıdan da incelenmiştir. Deneysel modellerde sürekli, progresif 'wave front nekroz' yani nekrozun dalga cephesinin sürekli ve progresif olması çoğunlukla iskemi süresine bağlıdır (175, 200-202). Bu nedenle, kapı-balon zamanı uzun olan hastalarda, kısa sürede tedavi edilen hastalara göre, daha uzun süreli damar oklüzyonuna bağlı olarak daha fazla iskemi ve daha fazla nekroz oluşacaktır (203). Hastaların gecikmeli olarak yapılan reperfüzyon tedavisinden de fayda görme ihtimalleri olmasına rağmen, tedavi sonucu enfarkt büyüklüğü ve reperfüzyon ile kurtarılabilen miyokardiyal alanın boyutuna bağlıdır (204).

Ayrıca STEMI hastalarında kapı-balon zamanının azaltılmasının ilk hastaneye yatış ve taburculuktan sonraki 1 yıl içindeki bakım masraflarını kapsayan toplam hastane masraflarını belirgin derecede düşürdüğü belirlenmiş ve kapı-balon zamanının azaltılmasının anlamlı bir finansal fayda sağladığı bildirilmiştir (205, 206).

Sonuç olarak, bu çalışmada birincil perkütan koroner girişim uygulanan STEMI hastalarında ortalama kapı-balon zamanının önerilen sürenin altında olduğu ve literatür ile uyumlu olarak kapı-balon zamanındaki uzamanın mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Acil Servise başvuran akut ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü hastalarında primer perkütan koroner girişim uygulanma süresinin tayini ve bu sürenin güncel tanı ve tedavi rehberlerine uygunluğunu değerlendirmek, aynı zamanda bu süreyi etkileyen faktörler ve bu sürenin morbidite ve mortalite üzerine etkilerini analiz etmek amacıyla Ekim 2011- Kasım 2012 tarihleri arasında PTCA uygulanan 167 hasta (39 kadın, 128 erkek) çalışmaya dahil edildi.

- Yaş ortalaması kadın hastalar için 68 ± 10.7 , erkek hastalar için 60.1 ± 12.8 idi. Çalışma grubunda cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptandı. Yaş ortalaması kadın hastalarda daha yüksekti.
- TIMI skoru kadın hastalarda erkek hastalardakinden anlamlı derecede daha yüksekti.
- Semptom-başvuru süresi arttıkça yaş ortalamasının yükseldiği görüldü. Çalışma grubunda hastaların %17.3 gibi azımsanmayacak oranda 12 saat üzerinde başvurusu olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda toplumda insanların % 30 unun sessiz MI geçirdiğini düşünürsek, bireylerin göğüs ağrısına duyarlı olması ve özellikle anjina eşdeğeri belirtileri tanıyabilmelerini sağlayan toplum temelli periyodik eğitimlerle hem toplumun hem de sağlık çalışanlarının akut koroner olaylar konusunda yeterince bilinçlendirilmesi bu süreyi kısaltacaktır. Ayrıca kronik hastalıkları olan hastaların göğüs ağrısı ve eşdeğeri belirtiler konusunda bilinçlendirilmesinde takip oldukları kliniklere de görev düşmektedir.
- EKG değerlendirme zamanı ortalaması 3.25 ± 2.63 dakika, konsültasyon istem zamanı ortalaması 3.06 ± 3.21 dakika, konsültan geliş zamanı ortalaması 7.38 ± 5.96 dakika, “Aktivasyon” zamanı ortalaması 6.04 ± 7.45 dakika, laboratuvar varış zamanı ortalaması 27.14 ± 21.86 dakika, katater zamanı ortalaması 10.6 ± 4.43 dakika, balon zamanı ortalaması 12.12 ± 5.80 dakika, kapı-balon zamanı ortalaması 68.8 ± 28.8 dakika olarak saptandı.
- Konsültan geliş zamanı mesai durumuna göre anlamlı farklılık göstermedi.
- Aktivasyon zamanının mesai durumundan etkilendiği görüldü, aktivasyon

zamanının mesai dışı saatlerde, mesai içi saatlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

- Laboratuvar varış zamanı ile mesai durumu arasında ilişki bulunmadı.
- Laboratuvar varış zamanındaki uzamaya bağlı olarak mesai dışı saatlerde, mesai içi saatlere göre, ortalama kapı-balon zamanının anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Çalışmamız bulguları göz önüne alındığında konsültasyon ve aktivasyon süreleri kapı balon zamanında 10 dakika uzamaya yol açmaktadır. Güncel STEMİ tanı ve tedavi rehberleri primer PKG'de gecikme öngörülüyorsa Kardiyoloji konsültanı beklenmeksizin Acil Tıp Uzmanının trombolitik tedaviye derhal başlamasını öngörmektedir. Çalışmamız ve literatür verileri ışığında Acil Servis'te Akut STEMİ tanısı konmuş hastalarda kardiyoloji konsültanı beklenmeksizin doğrudan Acil Tıp uzmanı tarafından katater laboratuvarının aktivasyonunu önermekte ve bu uygulamanın hastanemizde geliştirilecek yeni bir protokole dahil edilmesiyle kapı-balon zamanı 10 dakika civarı kısılacaktır.
- Ayaktan başvuran hastalar ile karşılaştırıldığında, 112 ambulansı tarafından getirilen hastalarda EKG değerlendirme zamanı ve konsültan istem zamanı daha kısaydı. Bu durumun daha çok 112 ambulanslarında çekilen 6 derivasyonlu EKG'de akut değişiklik saptanabilmesi, hastanın transportu esnasında hastayı getiren hekim ya da paramediklerin hastayı sorgulama esnasında AMİ öntanısını koyabilmesi nedeniyle hastanın Acil Serviste değerlendirilme sürecini hızlanmasına bağlamaktayız. Yine bu konuda vurgulanması gereken diğer önemli husus ilimizde 112 ambulanslarında 12 derivasyonlu EKG'nin çekilebilmesini sağlayıcı tedbirlerin alınmasının gerekliliğidir. Ambulansta çekilen 12 derivasyonlu EKG'nin primer anjiyoplasti uygulanabilen merkeze danışılacağı görüntülü teknik altyapının sağlanmasının gerekliliğidir.
- Semptom-başvuru süresi uzadıkça 1 aylık mortalitenin arttığı görüldü.
- Çalışmaya dahil edilen 167 hastanın 133'ünde (%79.6) kapı-balon zamanı, hedef süre olarak belirlenen 90 dakikanın altında bulundu. Bu hastaların 123'ünde kapı-balon zamanı 30 ile 89 dakika arasındaydı.

- Hastalarda kapı–balon zamanı uzadıkça mortalitenin arttığı görüldü.
- 1 aylık mortalite düzeylerinin, hastaların TIMI skoru ortalamaları üzerinden hesaplanan, beklenen 1 aylık mortalite düzeylerinden daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak, merkezimizde kapı balon zamanı literatürdeki kapı-balon zamanı verilerine göre oldukça altındadır. Ancak hastanemizde ilgili anabilim dallarının birlikte geliştireceği yeni protokollerle birlikte hastanemizde uygulanan prosedürlerin daha da iyileştirilmesiyle kısa vadede bile kapı balon zamanı sürelerinin ve mortalitenin çok daha düşük seviyelere inecektir. Hasta, hasta yakınları ve tüm sağlık çalışanlarının reperfüzyon tedavileri konusunda tam olarak bilgilendirilmesini sağlanmalıdır. İl genelinde Sağlık hizmetlerini yönlendiren tüm birimlerin sorumluluk paylaştığı yaygın eğitim programları sayesinde STEMI ile başvuran tüm hastalarda kapı-balon zamanının hedef süre olarak belirlenen 90 dakikanın altında tutulacak ve mortalite azaltılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On Yıllık TEKHARF Çalışması verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:8-19.
2. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, American Heart Association, 1999.
3. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-58.
4. Onat A. TEKHARF Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı In: Onat A, editör, Türk halkının kusurlu kalp sağlığı: Sırrına ışık, tıbbı önemli katkı. İstanbul: korteks iletişim 2009,s,19-27.
5. Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndromes. *Am Fam Physician* 2005;72:119–26.
6. Rentrop KP. Acute coronary syndromes. Revisited and revised. *Circulation* 2000;101:1619-1626.
7. Fox KA. Coronary disease. Acute coronary syndromes: Presentation-clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93-100.
8. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al: 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210.
9. 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.

10. Krumholz HM. A campaign to improve the timeliness of primary percutaneous coronary intervention door-to-balloon: an alliance for quality. *J Am Coll Cardiol: Cardiovasc Inter* 2008;1:97–104.
11. Shailja V. Parikh, MD; D. Brent Treichler, MD Systems-Based Improvement in Door-to-Balloon Times at a Large Urban Teaching Hospital *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:116-122.
12. Levis J.T, Mercer M.P, Thanassi M, Lin J. Factors Contributing to Door-to-Balloon Times of ≤ 90 Minutes in 97% of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: Our One-Year Experience with a Heart Alert Protocol. *The Permanente Journal/ Fall 2010/ Volume 14 No.3 s.31-8.*
13. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976 295;369–425.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE.. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
15. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, Lewis MJ. Hyperhomocystinemia after an oral methionin load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998;98:1848-1852.
16. Tousolis D, Davies G, Stefanidis C, Toutouzas P, Ambrosia JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:993-997
17. Stary HC. Evaluation and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9(suppl) I:19-32.
18. Camejo G, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:385-391.
19. Munro JM, Costran RS. The pathogenesis of atherosclerosis : Atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1998;58:249-261.

20. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier - selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:269-273.
21. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:421-430.
22. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43.
23. Hanson GK. Cell mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:301-311.
24. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995;114:45-54.
25. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis *BHJ* 1993;69:30-37.
26. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
27. Weisberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999;147(suppl I):s3-10.
28. Kaski JC. Atheromatous plaques location and arterial remodeling. *Eur Heart J* 2003;24:291-293.
29. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381.
30. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-2503.
31. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.

32. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:5E-9E.
33. American Heart Association: 2006 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association, 2006.
34. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al: Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342:1163-1170.
35. Lee TH, Goldman L: Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-1195.
36. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, et al: Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: A multicenter study. *J Thromb Thrombolysis* 1998;6:63-74.
37. Fox KA, Goodman SG, Klein W et al: Management of outcome; findings from the Global Registry of Acute coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-1189.
38. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update. *Circulation* 2007;115:69.
39. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633-644.
40. Serrys PW, Arnold AE, Brower RW et al. Effects of continued rt-PA administration on the residual stenosis after initially successful recanalization in acute myocardial infarction—a quantitative coronary angiography study of a randomized trial. *Eur Heart J* 1987;8:1172-81.
41. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockage. ISAM Study Group. *Circulation* 1989;80:853-858.

42. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü: Kanıtlar ve Tedavisi, Akut Miyokard İnfarktüsü Trombokardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi,2004:629-785.
43. Andreotti F, Porto I, Crea F, et al. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Hearth* 2002;87:107-112.
44. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994 Aug; 90(2):775-778.
45. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-3097.
46. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiyovascular Medicine*. 6 th ed, Philedelphia: W.B. Saunders Company 2001:995-1009.
47. Braunwald E.-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company 2008;1207-1300.
48. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet* 1999;353:1547–1557.
49. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends incommunity mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006;151:501–507.
50. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43–51.

51. ASSENT-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
52. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. *Lancet* 1977;1:1044-1046.
53. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol.* 2001 Nov-Dec;10(6):345-7.
54. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985;145:65-69.
55. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD.: Cardiac troponin, CKMB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta.* 1995 Jun 15;237(1-2):59-66.
56. Apple FS.: Biochemical markers of thrombolytic success. IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1999;230:60-66.
57. Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. In: Gersh & pesifitelerininRahimtoola, eds. *Acute myocardial infarction*, 2nd ed. New York:Chapman & Hall;1996:136-162.
58. Sheehan P, Vasikaran SD.: The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23:52-65.
59. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27(6):959-61.
60. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC.: Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38:423-49.

61. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Koroner Arter hastalığı ve akut miyokardial infarktüs. *The Echo Manuel Çeviri: Kozan Ö. Güven Bilimsel*,2009:154-174.
62. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects *Ultrasound in Medicine&Biology* 2001;27:1087-1097.
63. Pislura C, Belohlavek M, Bae Ry, et al. Regional asynchrony during acute myocardial ischemia quantified by ultrasound strain rate imaging. *Journal of American Collage of Cardiology* 2001;37:1141-1148.
64. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assesment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.
65. Tu JV, Austin PC, Walld R, et al. Development and validation of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:992-997.
66. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
67. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41.021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-1668.
68. Rogers WJ, Bourge RC, Parapietro SE, et al. Variables predictive of good functional outcome following thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction phase II (TIMI II) pilot study. *Am J Cardiol* 1989;63:503-512.
69. Katriotis D, Karvouni E et al.: Reperfusion in acute myocardial infarction: Current concepts. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:481.
70. Schomig A, Nderepepa G et al.: Therapy-dependent influence of time-totreatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial

- infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003;108:1084.
71. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991–997.
 72. De Luca G et al. Time-delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute counts. *Circulation* 2004;109:1223.
 73. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.
 74. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–966.
 75. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1093–1104.
 76. 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;28:2706–2713.
 77. Nallamothu B, Fox KA, Kannelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007;93:1552–1555.
 78. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does

- the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004;94:772–774.
79. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824–826.
 80. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95:100–101.
 81. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–788.
 82. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019–2025.
 83. Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J et al. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:734–741.
 84. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.
 85. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:E1-E211.

86. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated Percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
87. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–2217.
88. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–546.
89. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–2768.
90. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–430.
91. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686–2692.
92. Widimsky P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, et al. 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE–2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
93. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, et al. PRAGUE Study Group Investigators. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization

laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J* 2007 Mar;28(6):679–84.

94. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.
95. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. *Eur Heart J* 2005;26:933–940.
96. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-682.
97. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615–1622.
98. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomised comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996;94:891–898.
99. GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997;337:1118–1123.
100. Van der FJ. The ideal fibrinolytic: can drug design improve clinical results? *Eur Heart J* 1999;20:1452–1458.
101. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue Plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Trombolysis in myocardial infarction 10B investigators. Circulation* 1998;98:2805–2814.

102. ASSENT Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised Trial. *Lancet* 1999;354:716–722.
103. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;ii:349–360.
104. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical Revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
105. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of Clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–1189.
106. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300, 600, and 900 mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946–2950.
107. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.
108. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with

- acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 2005;366:1607–1621.
109. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759–1765.
 110. Topol EJ for The GUSTO V investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905–1914.
 111. ASSENT-3 (The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–613.
 112. De Bono D, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122–128.
 113. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870–878.
 114. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and Safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135–142.

115. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566–1573.
116. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28:1066–1071.
117. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
118. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, et al. for the OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324–331.
119. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
120. HERO-2 (The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion-2 Trial) Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855–1863.
121. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699–1705.
122. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis.

- Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072–2078.
123. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004;109:310–315.
 124. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–1135.
 125. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223–228.
 126. Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary Percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667–674.
 127. Galiuto L, Barchetta S, Paladini S, Lanza G, Rebuffi AG, Marzilli M, Crea F. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:1376–1380.
 128. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovas Med* 2006;3:499–506., Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–739.
 129. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovas Med* 2006;3:499–506., Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729–739.
 130. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine

as an adjunct to Reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–1780.

131. De Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in STElevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239–243.
132. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67–76.
133. GISSI-3 Investigators. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
134. ISIS-4 Investigators. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669–685.
135. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686–687.
136. Pfeffer MA, Hennekens CH. When a question has an answer: rationale for our early termination of the HEART trial. *Am J Cardiol* 1995;75:1173–1175.
137. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
138. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576–84.
139. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, Tsagakis K, Marggraf G, Kamler M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients

- undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:1448–1453.
140. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:115–119.
 141. Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease-evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006;19:401–419.
 142. Resnic FS, Wainstein M, Lee MKY, et al. No reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *AmHeart J* 2003;145:42-6.
 143. Brosh D, Assali RA, Mager A, et al. Effect of No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction on Six-Month Mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442-5.
 144. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse longterm outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J AmColl Cardiol* 2000;36:1202-29.
 145. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003 Aug 21;349(8):733–42.
 146. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010 Apr;31(8):943–57.
 147. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients

- with acute myocardial infarction: results from the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) Trial. *Circulation* 1999 Jul 6;100(1):14–20.
148. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000 Jun 14;283(22):2941–7.
149. Giugliano RP, Braunwald E; TIMI Study Group. Selecting the best reperfusion strategy in ST-elevation myocardial infarction: it's all a matter of time. *Circulation* 2003 Dec 9;108(23):2828–30.
150. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008 Jan 15;117(2):296–329.
151. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003 Jan;24(1):28–66.
152. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1631–8.
153. Current specification manual for national hospital quality measures, version 3.1a [monograph on the Internet]. Chicago, IL: The Joint Commission; (applicable 2010 Apr 1 to 2010 Sep 30), updated 2010 Jul 2 [cited 2010 Jul 25]. Available from: www.jointcommission.org/PerformanceMeasurement/PerformanceMeasurement/Current+NHQM+Manual.htm. Click on: 'Specifications Manual for National Hospital Inpatient Quality Measures', version 3.1a.

154. Cyr J, Paige P, Paige P, Fisher D. Sustaining and spreading reduced door-to-balloon times for ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009 Jun;35(6):297–306.
155. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. On iki yıllık izleme deneyimine göre, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: Argos İletişim;2003.s.118.
156. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480-6.
157. Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. *Circulation* 2004;109:558-60.
158. Charney P. Coronary artery disease in young women: the menstrual cycle and other risk factors. *Ann Intern Med* 2001;135:1002-4.
159. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
160. Onat A. TEKHARF. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı. İstanbul: Ohan Matb. Ltd. Sti.; 2000.
161. Ergelen M, Uyarel H, Akkaya E, Yıldırım E, Ersan D, Demirci D ve ark. Kardiyojenik şokla başvuran ST yükselmeli miyokart enfarktüsülü hastalarda primer perkütan koroner girişim: Prognoz ve hastane içi mortalitenin belirleyicileri. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2010;38(4):250-257.
162. Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG, Sigmon KN, Lee KL, Leimberger JD, et al. Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1780-7.

163. Becker RC, Terrin M, Ross R, Knatterud GL, Desvigne-Nickens P, Gore JM, et al. Comparison of clinical outcomes for women after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1994;88:2097-3103.
164. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NORMI)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-767.
165. Sacczynski JS, Yarzebski J, Lessard D, Spencer FA, Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ. Trends in prehospital delay in patients with acute myocardial infarction (from the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 2008;102:1589-1594.
166. Lefler LL, Bondy KN. Women's delay in seeking treatment with myocardial infarction: a meta-synthesis. *J Cardiovasc Nurs* 2004;19:251-268.
167. McGinn AP, Rosamond WD, Goff DC Jr, Taylor HA, Miles JS, Chambless L. Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from 1987-2000. *Am Heart J* 2005;150:392-400.
168. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Marea AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:2803-2810.
169. Foraker RE, Rose KM, McGinn AP, Suchindran CM, Goff DC Jr, Whitsel EA, Wood JL, Rosamond WD. Neighborhood income, health insurance, and prehospital delay for myocardial infarction: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2008;168:1874-1879.
170. Sari I, Acar Z, Ozer O, Erer B, Tekbas E, Ucer E, Genc A, Davutoglu V, Aksoy M. Factors associated with prolonged prehospital delay in patients with acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008;36:156-162.
171. Gibler WB, Armstrong PW, Ohman EM, Weaver WD, Stebbins AL, Gore JM, Newby LK, Califf RM, Topol EJ. Persistence of delays in presentation

- and treatment for patients with acute myocardial infarction: The GUSTO-I and GUSTO-III experience. *Ann Emerg Med* 2002;39:123–130.
172. Parikh R, Faillace R, Hamdan A, et al. An emergency physician activated protocol, ‘Code STEMI’ reduces door-to-balloon time and length of stay of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Clin Pract* 2009 Mar;63(3):398–406.
 173. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation* 2006 Jul 11;114(2):168–82.
 174. Nestler D.M, Noheria A, Haro L.H, Stead L.G, Decker W. W, Scanlan-Hanson L.N. et al. Sustaining Improvement in Door-to-Balloon Time Over 4 Years The Mayo Clinic ST-Elevation Myocardial Infarction Protocol *Cardiovasc* 2009;2;508-513
 175. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I: Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786-94.
 176. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h), and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23:550-7. Comment in: *Eur Heart J* 2002; 23:1146-8.
 177. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1739-46.
 178. Antman EM, Van de Werf F. Pharmacoinvasive therapy: the future of treatment for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:2480-6., Dauerman HL, Sobel BE. Synergistic treatment of ST-segment

- elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalization. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:646-51.
179. Singer AJ, Shembekar A, Visram F, Schiller J, Russo V, Lawson W, et al. Emergency department activation of an interventional cardiology team reduces door-to-balloon times in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2007;50(5):538–44.
 180. Umesh N. Khot MLJ, Curtis Ramsey, Monica B. Khot, Randall Todd, Berg SRSaWJ. Emergency Department Physician Activation of the Catheterization Laboratory and Immediate Transfer to an Immediately Available Catheterization Laboratory Reduce Door to-Balloon Time in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2007;116:67–76.
 181. Christopher M, Kurz M, Christine Babcock M, Shashank Sinha A, Janis P. Tupesis M, John Allegretti M. The Impact of Emergency Physician–Initiated Primary Percutaneous Coronary Intervention on Mean Door-to-Balloon Time in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Ann Emerg Med* 2007;50:527–34.
 182. Parikh SV, Jacobi JA, Chu E, Addo TA, Warner JJ, Delaney KA, McGuire DK, de Lemos JA, Cigaroa JE, Murphy SA, Keeley EC. Treatment delay in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a key process analysis of patient and program factors. *Am Heart J* 2008; 155:290–297.
 183. Magid DJ, Wang Y, Herrin J, McNamara RL, Bradley EH, Curtis JP, Pollack CV Jr, French WJ, Blaney ME, Krumholz HM. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute st-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005;294:803–812.
 184. Wu EB, Arora N, Eisenhauer A, Resnic FS. An analysis of door-to-balloon time in a single center to determine causes of delay and possibilities for improvement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:152–157.

185. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, Lim C, Bresnahan JF, Jaffe AS, Holmes DR, Bell MR. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI protocol. *Circulation* 2007;116:729–736.
186. Bradley EH, Roumanis SA, Radford MJ, Webster TR, McNamara RL, Mattera JA, Barton BA, Berg DN, Portnay EL, Moscovitz H, Parkosewich J, Holmboe ES, Blaney M, Krumholz HM. Achieving door to balloon times that meet quality guidelines: how do successful hospitals do it? *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1236–1241.
187. Kraft PL, Newman S, Hanson D, Anderson W, Bastani A. Emergency physician discretion to activate the cardiac catheterization team decreases door-to-balloon time for acute ST-elevation myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2007 Nov;50(5):520–6.
188. Kurz MC, Babcock C, Sinha S, Tupesis JP, Allegretti J. The impact of emergency physician–initiated primary percutaneous coronary intervention on mean door-to-balloon time in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2007 Nov;50(5):527–34.
189. Magid D, Bradley EH. Emergency physician activation of the cath lab: saving time, saving lives. *Ann Emerg Med* 2007 Nov;50(5):535–7.
190. Karaarslan Ş, Alihanoğlu Yİ, Yıldız BS, Sönmez O, Soylu A, Bacaksız A. et al. Appropriateness of the current guidelines on reperfusion treatment for patients applying to our hospital with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40(6):493-498.
191. Minutello R. M, Kim L, Aggarwal S, Cuomo L. J, Feldman D. N, Wong S. C. Door-to-balloon time in primary percutaneous coronary intervention predicts degree of myocardial necrosis. *Tex Heart Inst J* 2010;37(2):161-5.
192. Groscurin O, Plojoux J, Keller PF, Niquille M, N'koulou R, Mach F, Sarasin FP, Rutschmann OT. Prehospital emergency physician activation of interventional cardiology team reduces door-to-balloon time in ST-elevation myocardial infarction. *Swiss Med Wkly* 2010 Apr 17;140(15-16):228-32.

193. Rathore S.S, Curtis J. P, Nallamothu B.K, Wang Y, Foody J.M, Kosiborod M. et al. Association of Door-to-Balloon Time and Mortality in Patients ≥ 65 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2009;104:1198–1203.
194. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J AmColl Cardiol* 1998;32:1312-9.
195. Hudson MP, Granger CB, O'Neill WW, Stebbins AL, Widimsky P, Aylward P, et al. Faster times to primary percutaneous coronary intervention are associated with better survival: insights from the APEX-AMI trial [abstract]. *J AmColl Cardiol* 2007;49:42-3B.
196. Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, Richter CS, Versteeg DS, Gupta N, et al. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J AmColl Cardiol* 2006;47:289-95.
197. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, Stuckey TD, Turco M, Tcheng JE, et al. Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2006;151:1231-8.
198. Stone GW, O'Keefe J, Brodie BR, O'Neill WW, Grines CL. Lack of relationship between the time to reperfusion and short-term mortality after primary infarct angioplasty. *J AmColl Cardiol* 1998;31:271A.
199. Juliard JM, Feldman LJ, Golmard JL, Himbert D, Benamer H, Haghghat T, et al. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) time. *Am J Cardiol* 2003;91:1401-5.
200. Song YB, Hahn J-Y, Choi SM, Kim JH, Park YH, Choi S-H, et al. Time to reperfusion correlates to transmural extent rather than infarct size in primary

percutaneous coronary angioplasty: contrast-enhanced magnetic resonance imaging analysis [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:A164.

201. Flameng W, Lesaffre E, Vanhaecke J. Determinants of infarct size in non-human primates. *Basic Res Cardiol* 1990;85:392-403.
202. Garcia-Dorado D, Théroux P, Elizaga J, Galiñanes M, Solares J, Riesgo M, et al. Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 1987;21:537-44.
203. Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Cox DA, Webb JG, Brodie BR, et al. Predictors of infarct size after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction from pooled analysis from four contemporary trials. *Am J Cardiol* 2007;100:1370-5.
204. Liem AL, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, de Boer M-J, Suryapranata H, Zijlstra F. Influence of treatment delay on infarct size and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:629-33.
205. Khot UN, Johnson ML, Ramsey C, Khot MB, Todd R, Shaikh SR, Berg WJ. Emergency department physician activation of the catheterization laboratory and immediate transfer to an immediately available catheterization laboratory reduce door-to-balloon time in ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007, 116:67-76.
206. Khot U.N, Johnson-Wood M. L, Geddes J.B, Ramsey C, Khot MM.B, Taillon H. et al. Financial impact of reducing door-to-balloon time in ST-elevation myocardial infarction: a single hospital experience *BMC Cardiovascular Disorders* 2009,9:32.

