

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ 65 YAŞ
VE ÜSTÜ VAKALARDA TROMBOLİTİK TEDAVİ VE PRİMER
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMİN HASTANE İÇİ VE 6 AYLIK
MORTALİTEYE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim KOÇAYIĞIT

2013

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ 65 YAŞ
VE ÜSTÜ VAKALARDA TROMBOLİTİK TEDAVİ VE PRİMER
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMİN HASTANE İÇİ VE 6 AYLIK
MORTALİTEYE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim KOCAYİĞİT

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ

2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bana yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Hüseyin Gündüz'e,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Ramazan Akdemir'e, Prof. Dr. Nurgül Keser'e, Doç. Dr. Harun Kılıç'a,

Saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bize yardımcı olan değerli uzmanlarım ve ağabeylerim, Uzm. Dr. Levend Ediş'e, Yard. Doç. Dr. Mehmet Akif Çakar'a, Yard. Doç. Dr. Mehmet Bülent Vatan'a ve diğer tüm uzmanlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMİ) nedeniyle primer peruktan koroner girişim (PKG) veya trombolitik tedavi uygulanan 65 yaş ve üzeri hastalarda, tedavi yönteminin hastane içi advers olaylarla ilişkisini, hastane içi ve uzun dönem mortaliteye etkisini araştırdık.

Materyel ve Metod: Çalışmaya trombolitik tedavi veya primer PKG uygulanan 65 yaş ve üzeri 111 akut STEMİ'li hasta (73 erkek, ortalama yaş 73 ± 6) dahil edildi. Hasta özellikleri ve hastane içi olaylar ile 6 aylık mortalite kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza 65 yaş ve üzeri 111 STEMİ hastası (73 erkek, 38 kadın) alındı. Trombolitik verilen grupta 66 (%59.5), primer PKG uygulanan grupta 45 (%40.5) olgu vardı. Trombolitik tedavi verilen grupta kapı-iğne zamanı 25.9 ± 7.8 dakika iken, primer PKG yapılan grupta kapı-balon zamanı 84.4 ± 20.0 dakika idi. Semptom başlangıcından hastaneye başvuru arasındaki süre trombolitik verilen grupta 213.6 ± 158.4 dakika iken, primer PKG yapılan grupta ise 166.8 ± 112.8 dakika idi. Trombolitik tedavi verilen 7 (%10.6) hastada reperfüzyon sağlanamadığı için kurtarıcı PKG yapıldı. Trombolitik tedavi verilen hastalardan 5'inde (%7.6), primer PKG yapılan hastalardan 2'inde (%4.4) tekrarlayan enfarktüs görüldü. Hemorajik olmayan inme, trombolitik verilen grupta 1 (%1.5) hastada, primer PKG yapılan grupta ise 4 (%8.9) hastada gelişti. Hiçbir hastada intrakraniyal kanama gözlenmedi. Major kanama trombolitik tedavi verilen grupta 4 (%6.1) hastada, primer PKG yapılan grupta da 4 (%8.9) hastada görüldü. Altı aylık mortalite trombolitik tedavi verilen gruptaki 15 (%22.7) hastada, primer PKG yapılan gruptaki 8 (%17.8) hastada izlendi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre; hastane içi advers olaylar, hastane içi mortalite ve altı aylık mortalite oranlarına bakıldığında 65 yaş ve üstü STEMİ hastalarında trombolitik tedavi ve primer PKG benzer etkilere sahiptir.

SUMMARY

COMPARISON OF EFFECTS OF THROMBOLYTIC THERAPY AND PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS AGED 65 YEARS AND OLDER WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION ON IN-HOSPITAL AND SIX MONTHS MORTALITY

Introduction: The aim of this study is to evaluate the effect of primary percutaneous coronary intervention (PCI) and thrombolytic treatment on in-hospital adverse events, in-hospital and long term mortality in patients aged 65 years and older with acute ST segment elevation myocardial infarction.

Materials and Method: 111 patients (73 males, mean age 73 ± 6) aged 65 years and older with acute ST segment elevation myocardial infarction and treated by thrombolytics or underwent primary PCI were enrolled the study. Patients characteristics, in-hospital outcomes and 6 months mortality were recorded.

Results: 111 patients (73 males, 38 females) aged 65 years and older with ST segment elevation myocardial infarction were enrolled the study. 66 patients (59.5%) were treated by thrombolytics, 45 patients (40.5%) underwent primary PCI. Door-to-needle time was 25.9 ± 7.8 minutes in thrombolytic group, door-to-balloon time was 84.4 ± 20.0 minutes in PCI group. Time from symptom onset to hospital admission was 213.6 ± 158.4 minutes in thrombolytic group, 166.8 ± 112.8 minutes in PCI group. Rescue PCI was performed in 7 patients (10.6%) in thrombolytic group because reperfusion was not achieved. Re-infarction was observed in 5 patients (7.6%) in thrombolytic group and 2 patients (4.4%) in PCI group. Non-hemorrhagic stroke was observed in 1 patient (1.5%) in thrombolytic group and in 4 patients (8.9%) in PCI group. Intracranial bleeding was not observed in two groups. Major bleeding was seen in 4 patients (6.1%) in thrombolytic group and in 4 patients (8.9%) in PCI group. 15 patients (22.7%) in thrombolytic group and 8 patients (17.8%) in PCI group were died in 6 months follow-up.

Conclusion: Our results showed that in-hospital adverse events, in-hospital mortality and 6 months mortality were similar in patients aged 65 years and older treated by thrombolytics or PCI.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ.....	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Patofizyolojisi.....	5
2.1.4. Semptom ve Bulgular	7
2.1.5. Ekokardiyografi.....	8
2.1.6. Kalbe Ait Serum Belirteçleri.....	9
2.1.7. Doğal Seyri.....	10
2.1.8. Ön Tanı ve Erken Dönem Risklerin Saptanması.....	11
2.1.9. Hastane Öncesinde ve Hastanedeki Erken Evrede Tedavi Yaklaşımı.....	12
2.1.10. Koroner Reperfüzyon.....	13
2.1.11. Fibrinolitik Tedavi.....	14
2.1.12. Perkütan Koroner Girişim.....	15
2.2. YAŞLILIK VE KALP.....	18
2.2.1. Yaşlılık ve Koroner Arter Hastalığı	18
2.2.2. Yaşlanma İle Kardiyovasküler Değişiklikler.....	23
2.2.3. Yaşlılarda Reperfüzyon Stratejileri.....	24
2.2.4. Yaşlılarda ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü	25
2.2.5. Yaşlılarda Trombolitik Tedavi.....	28
2.2.6. Yaşlılarda Primer Perkütan Koroner Girişim.....	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırmanın Etik Yönü.....	34
3.2. İstatiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme
ACC	: American College of Cardiology
AHA	: American Heart Association
AKS	: Akut koroner sendrom
AMİ	: Akut miyokard enfarktüsü
CABG	: Koroner arter by-pass cerrahisi
CK	: Kreatin kinaz
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
KAH	: Koroner arter hastalığı
NSTEMİ	: ST yükselmez miyokard enfarktüsü
PKG	: Perkütan koroner girişim
STEMİ	: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü
TIMI	: Thrombolysis in myocardial infarction
WHO	: World Health Organization

TABLÖLAR DİZİNİ

2.1. Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler

2.2. Hastalara Ait Hastane İçi Sonuçlar ve 6 Aylık Mortalite

ŞEKİLLER DİZİNİ

2.1. Hastane İçi ve 6 Aylık Mortalite

2.2. Hastalara Ait Hastane İçi Sonuçlar

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) dünya genelinde sık görülen ve yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden bir klinik sendromdur. ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), elektrokardiyografide (EKG) persistan ST elevasyonunun veya yeni gelişen sol dal bloğunun ve miyokardiyal nekroza bağlı artan biyomarkırların eşlik ettiği miyokard iskemisine bağlı karakteristik semptomların olduğu klinik bir sendromdur. STEMİ akut koroner sendromların (AKS) en sık görülen formlarından birisidir. Sıklıkla epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların rüptürü ile koroner arterin tam tıkanması sonucu oluşur. STEMİ; etkilenen koroner artere bağlı olarak, klinik olarak belirsiz bir tabloda, kardiyojenik şok ve ölüme neden olan büyük bir infarkta kadar geniş bir tabloda prezente olabilir. Günümüzde miyokard infarktüsü ile başvuran hastaların %25 ila %40'ının STEMİ olduğu bilinmektedir (1-4). Son yıllarda STEMİ'ye bağlı hastane içi yaklaşık %5-%6 ve bir yıllık %7-%18 mortalite oranları güncel kılavuzlara bağlı ilaç tedavisi ve girişimlere bağlı olarak anlamlı şekilde düşmektedir (2-7).

STEMİ tedavisinde esas olan erken tanı ve hızlı reperfüzyondur. Reperfüzyon süresindeki gecikme, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (8-12). STEMİ esnasında trombus ile tıkanmış olan koroner arterde yeniden açıklık ve kanlanmayı sağlamak için trombolitik ilaçla tedavi veya primer perkütan koroner girişim (PKG) yöntemi uygulanır. Reperfüzyondaki ana hedef uygun ve zamanında tedavi ile total iskemi süresini azaltmaktır (13,14). Total iskemi süresini değerlendirmek amacıyla kapı-iğne zamanı ve kapı-balon zamanı gibi bazı performans ölçümleri geliştirilmiştir. Ülkemizde ve dünyada birçok hastanede primer PKG imkanı bulunmaması sebebiyle reperfüzyon süresi uzamakta, bu da hastane içi ve uzun dönem mortaliteyi olumsuz etkilemektedir (15). STEMİ'de tedavi gecikmesini önlemek amacıyla güncel kılavuzlarda önerilen süre PKG yapılabilen hastanelerde kapı-balon zamanının 90 dakikanın altında tutulmasıdır (16). Primer PKG imkanı bulunmayan hastaneye başvuran STEMİ

vakaları, primer PKG yapılabilen merkeze sevk edilmeli ya da 30 dakika içinde fibrinolitik tedavi başlanmalıdır (16).

Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve artan yaşam koşulları sayesinde ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfus giderek artmaktadır. AMİ yaşlılarda daha sık görülmekte ve genç nüfusa göre yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. STEMI nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %40-50'si 65 yaş ve üzeri kişilerden oluşmaktadır (17). Miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin %60'ından fazlası bu yaş grubunda meydana gelmektedir (18,19). Bir çok çalışmada başarılı reperfüzyonun sağlanmasında primer PKG, trombolitik tedaviye göre üstün bulunmuştur (20,21). Primer PKG özellikle yaşlı hastalarda reperfüzyon başarısı açısından trombolitik tedaviye göre daha üstündür (22). Bu sebeple STEMI ile başvuran yaşlı hastalara primer PKG yapma yönünde eğilim bulunmaktadır, ancak ülkemizde birçok merkezde 24 saat primer PKG yapma olanağı bulunmadığı için STEMI'li birçok yaşlı vaka trombolitik ile tedavi edilmektedir.

Bizim amacımız STEMI ile başvuran, 65 yaş ve üstü, trombolitik tedavi ve primer PKG uygulanan vakalarda, hastane içi major kanama, inme ve ölüm oranları ile 6 aylık ölüm oranlarını karşılaştırmaktır. Gelişmekte olan ülkelerde bir çok hastanede 24 saat primer PKG imkanı bulunmaması sebebiyle özellikle yaşlı vakalarda trombolitik tedavinin primer PKG'e göre hastane içi ve uzun dönem sonuçları üzerindeki etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

2.1.1. Tanımı

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü, koroner yatakta kollateral dolaşım ile yeterli akımın sağlanamadığı tam bir tıkanık sonucu koroner arterin beslediği alanda miyokardın tüm katlarını tutan nekrozla seyreden ve EKG’de ST segment yükselmesine yol açan bir durumdur. Nekroz alanının büyüklüğü, tutulan damara, iskeminin süresi ve şiddetine ve kollateral dolaşımın varlığına göre değişir (23). ST segment yüksekliği olan akut miyokard infarktüsü tanımı 2012 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 3. evrensel miyokard enfarktüsü tanımlaması ile yenilenmiştir. Bu tanımlamaya göre aşağıdaki kriterlerin varlığında miyokard enfarktüsü tanısı konulabilir.

1. Kardiyak biyobelirteç değerlerinde (tercihen kardiyak Troponin) yükselme veya düşüşün saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması;
 - a- İskemik semptomlar
 - b- Yeni başlangıçlı veya tahminen yeni olduğu düşünülen anlamlı ST segment-T dalga değişiklikleri veya yeni başlangıçlı sol dal bloğu
 - c- Elektrokardiyografide patolojik Q dalgalarının gelişmesi
 - d- Canlı miyokard dokusunun yeni kaybının ve segmenter duvar hareket bozukluğunun görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi
 - e- Anjiyografi veya otopsiyle koroner içindeki trombusun gösterilmesi
2. Kardiyak biyobelirteçler çalışılmadan veya yükselmeden, miyokard iskemisi semptomları ve tahminen yeni iskemik EKG değişiklikler veya yeni sol dal bloğu ile birlikte kardiyak ölüm
3. Troponin değerlerinde ≥ 5 kat yükselmeyle birlikte PKG ilişkili miyokard enfarktüsü

4. Miyokardiyal iskemi varlığında koroner anjiyografi veya otopsiyle tespit edilmiş stent trombozu ilişkili miyokard enfarktüsü
5. Troponin değerlerinde ≥ 10 kat yükselmeye birlikte koroner arter bypass greftleme (CABG) ilişkili miyokard enfarktüsü

Klasik olarak anteroseptal infarktüste V1-V3, anterior miyokard enfarktüsünde V1-V6, yaygın anterior miyokard enfarktüsünde V1-V6'ya ilaveten D1 ve aVL, lateral duvar AMİ'da D1 ve aVL, inferior miyokard enfarktüsünde D2-D3-aVF'de ST yükselmesi saptanır. Posterior miyokard enfarktüsünde V1-V2'de ST depresyonu, V7-8-9'da ST yükselmesi izlenir. Sağ ventrikül enfarktüsünde V1-V2'de ST yükselmesi olabilir, bu durumda V1'deki ST yükselmesi V2'den fazladır ve sağ derivasyonlarda (V3R-V4R-V5R) ST yükselmesi izlenir (24). Tüm bu bulgulara ek olarak daha önceden dal bloğu olmadığı bilinen bir hastada, tipik göğüs ağrısı ile birlikte yeni gelişen sol dal bloğu olması AMİ lehine değerlendirilmelidir ve reperfüzyon stratejileri devreye sokulmalıdır.

2.1.2. Epidemiyolojisi

Sessiz enfarktüslerin yaygınlığı ve hastane dışı ani ölümler nedeniyle STEMİ'nin gerçek sıklığını tespit etmek mümkün değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında yaklaşık 683.000 hasta AKS tanısı ile taburcu edilmiştir. Son on yıl içerisinde STEMİ sıklığı artmaktayken, ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü sıklığı (NSTEMİ) düşmüştür (3). Günümüzde miyokard enfarktüsü geçiren hastaların %25-%40'ı STEMİ'dir (1-4). Kılavuzlar eşliğindeki optimal medikal tedavi ve girişimlere bağlı olarak STEMİ'ye bağlı hastane içi yaklaşık %5-6 ve bir yıllık yaklaşık %7-18 mortalite oranlarında belirgin düşüş sağlanmıştır (2,4-7).

STEMİ ile başvuran hastaların yaklaşık %30'u kadındır. CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) çalışmasında reperfüzyon tedavisindeki başarısızlık için kadın cinsiyet kuvvetli bir bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (25). NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION

Registry-GWTG (Get With The Guidelines) çalışmasında erkeklerle kıyaslandığında kadınların belirtilerin başlamasından daha geç başvurdukları, kapı-fibrinoliz ve kapı-balon zamanının daha uzun olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, kadınlar antitrombotik tedaviye bağlı kanama açısından daha riskli bulunmuştur (26).

Amerika Birleşik Devletleri'nde STEMI geçiren hastaların yaklaşık %23'ü diyabetiktir (6). Diyabetli hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünün ölümü koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili bulunmuştur (27,28). STEMI geçiren hastalarda diyabetes mellitusun kısa ve uzun dönem mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (29,30).

Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve artan yaşam koşulları sayesinde ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfus giderek artmaktadır. AMİ yaşlılarda daha sık görülmekte ve genç nüfusa göre yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Yaşlılığa bağlı görülen bazı durumlar tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Klinik çalışmaların çoğunda yaşlı nüfus çalışma dışında tutulmuştur (17). Genç nüfusta etkili olarak kullanılan tedavi yöntemleri yaşlılarda da endikedir ancak bazı durumlarda yaşlılar tedavinin kullanımına engel olan göreceli ya da kesin kontrendike durumlara sahip olabilmektedirler. Yaşla birlikte azalan renal fonksiyonlar kullanılan ilaç dozlarıyla ilişkili daha fazla dikkat gerektirmektedir (31,32).

Onat ve arkadaşlarının yaptığı Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre ülkemiz erişkin yaş grubunda KAH prevalansı %3,8 bulunmuştur. Yine bu çalışmanın verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. KAH prevalansı daha ileri yaş (60-69 yaş) gruplarında %14'ü aşmaktadır (33,34).

2.1.3. Patofizyolojisi

AMİ, akut koroner sendromların en sık formları olan NSTEMİ ve STEMI olarak adlandırılır. STEMI genellikle major koroner arterlerden birinin tam

tıkanması sonucu gelişir. Bu tıkanma genellikle koroner arterlerdeki bir plağın yırtılması ve trombüs oluşumuna bağlıdır. Daha nedir olarak endotel yüzeyindeki erozyona bağlı olarak da trombüs oluşabilir. Aterosklerotik plak genellikle aşırı fiziksel aktivite, emosyonel travma, seksüel aktivite, kokain/amfetamin kullanımı, aşırı soğuk ve akut enfeksiyonlar gibi potansiyel tetikleyiciler nedeniyle rüptüre olur. Arterdeki bu total oklüzyon sonucu miyokard dokusunda nekroz gelişir. Damar dokusundaki plağın yırtılması plağın bileşimi, hassasiyeti ve büyüklüğüne bağlıdır. STEMI'ne neden olan trombüslerin çoğunun hafif ya da orta şiddette darlığa neden olan plaklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (35).

STEMI'nin sabahın erken saatlerinde daha sık görülmesi ve sirkadyen değişkenlik göstermesi β -adrenerjik uyarıya bağlı vasküler tonus ve kan basıncındaki artışa, kandaki artmış hiperkoagülabilitateye ve artmış trombosit aktivitesinin ortak etkisine bağlanabilir. Fiziksel ve emosyonel stres gibi sempatik uyarı ve vazokonstriksiyonu arttıran durumlar plak yırtılması ve bu plak üzerindeki trombüs oluşumunu tetikleyebilir. Koroner arterlerdeki bu tam tıkanma sonucu gelişen iskemi 15-30 dakika sonra genişlemeye başlar ve endokarddan subendokarda doğru ilerler. İskemi altındaki miyokard dokusuna bu aşamada reperfüzyon sağlanabilirse miyokard dokusunun nekroza gitmesi engellenebilir. Bu reperfüzyon kolaterallerin varlığı veya erken tedavi ile sağlanır (36).

Akut miyokard infarktüsüne bağlı doku nekrozunun ciddiyeti üç faktöre bağlıdır. Koroner oklüzyonun derecesi, oklüzyonun süresi ve kollateral dolaşımın varlığı. Genellikle koroner arterlerin daha proksimalden tıkanması daha yaygın miyokard hasarına neden olur. Oklüzyon süresinin uzaması geri dönüşümsüz miyokard hasarına yol açabilmektedir. Tıkanmaya bağlı gelişen miyokard hasarı endokarddan subendokarda doğru ilerler. Kalp dokusundaki nekroz genellikle 6-8 saatte tamamlanır. Doku kaybı %15'i aştığında ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve sol ventrikül end-diastolik basıncında artma meydana gelir. Enfarktüs oranı %25'i geçen vakalarda kalp yetersizliği bulguları izlenebilir. Miyokarddaki doku kaybı %40'dan fazla ise kardiyojenik şok ve ölüm izlenebilir (37).

Plak yırtılmasına bağılı gelişen yanıtta eş zamanlı olarak tromboz ve tromboliz izlenir. Bu süreçte kan akımında aralıklı tıkanmalar ve distal embolizasyonlar izlenebilir. STEMI nedeniyle primer PKG uygulanan vakaların yaklaşık %25-30'unda ilk anjiyografide infarkt ilişkili arterin açık olduğu saptanır. Eş zamanlı başlayan trombolizisin bu duruma neden olduğu düşünülmektedir. Plak rüptürüne bağılı oluşan koroner trombüsün oluşmasında hem trombositler hem de fibrin rol oynamaktadır. Trombositlerin adezyonu ve kümeleşmesi ile oluşan trombüs yapısı fibrin oluşumu ile daha sağlam bir hal almaktadır (38,39).

Koroner anjiyografide normal olarak görüntülenen koroner arterlerin çoğunda ateroskleroz saptanabilmektedir. Koroner anjiyografide esas olarak lümen görüntülemesi yapıldığı için özellikle dışı doğru genişleyen plaklar normal olarak görüntülenebilir. Koroner anjiyografide normal olarak görüntülenen bu plaklar rüptüre olarak miyokard enfarktüsüne yol açabilir. Genellikle plak rüptürü sonrası klinik sonuçların gözlenmesine kadar yaklaşık 2 haftayı bulabilen bir zaman aralığı vardır (40). Enflamasyon durumu plak dengesizliğine yol açarak akut koroner sendromların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. C- reaktif protein ve interlökin-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyi ile akut koroner sendromların klinik seyri ve sonlanımı arasında ilişki gösterilmiştir (41-43).

2.1.4. Semptom ve Bulgular

STEMI oldukça geniş bir semptom ve klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Akut miyokard infarktüsünde semptomlar genellikle önceden yakınması olmayan kişilerde ani başlangıçlıdır. Göğüs ağrısı, AMI'nin en sık semptomudur. AMI geçirmekte olan hastalar endişeli ve stres altındadır. Ağrı genellikle istirahat esnasında başlar ancak bazen emosyonel stress, travma, cerrahi girişim, hipoksi ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Göğüs ağrısı sıklıkla retrosternal bölgede, yeri hasta tarafından 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 ağrı ve baskı hissi boyuna, alt çeneye,

bileklere, sırtta, omuza, sağ kola, epigastriyuma da yayılabilir. Bazı hastalarda ise belirgin semptom olmaz ve hasta akut myokard enfarktüsü geçirdiğinin farkına varmaz. Özellikle postoperatif dönemdeki hastalarda, yaşlılarda ve diabetes mellitus hastalarında göğüs ağrısı olmadan da görülebilir. Yapılan çalışmalarda toplumda insanların %30 oranında bu şekilde sessiz miyokard enfarktüsü geçirdiğini göstermiştir (44). AMİ seyrinde terleme, çarpıntı, nefes darlığı, halsizlik, bulantı, kusma baş dönmesi ve bilinç bulanıklığı gibi semptomlar da görülebilir. AMİ semptom ve bulguları kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir.

Özellikle yaşlı ve diyabetli hastalarda ilk bulgu ağrı yerine akut kalp yetersizliği semptomları, hipotansiyon, senkop ve yorgunluk olabilir. AMİ'nin ilk saatinde ölümlerin en sık nedeni ventriküler aritmilerdir. Kadınlar bazen atipik semptomlar tarifleyebilirler. Kadınlarda en sık semptomlar nefes darlığı, senkop, güçsüzlük ve yorgunluktur. AMİ günün her saatinde görülebilmekle birlikte daha sık olarak sabahın erken saatlerinde ve fiziksel aktiviteyle ilişkili olarak oluşur. Enfarktüsü tetikleyen faktörler arasında ani emosyonel gerilimler, ani ağır fiziksel iş yüküyle karşılaşmalar, seksüel aktivite, akut infeksiyonlar, kokain veya amfetamin kullanımı, soğuğa maruziyet, ani kan basıncı değişiklikleri gibi faktörler yer almaktadır (45,46).

2.1.5. Ekokardiyografi

EKG, AMİ tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Görüntüleme tekniklerindeki tüm gelişmelere rağmen AMİ tanı, tedavi, erken risk derecelendirmesi ve prognoz tayininde EKG'nin önemi büyüktür. Kullanımının kolaylığı, düşük maliyet ve hızla uygulanabilir oluşu EKG'yi AMİ tanısında en önemli unsurlarda birisi yapmıştır. Göğüs ağrısı ile başvuran her hastanın 12 derivasyonlu EKG'si çekilmeli ve mümkün olan en kısa süre içerisinde değerlendirilmelidir. ST segment yükselmeli 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. Akut STEMİ'de, 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, ST elevasyonu eş değeri kabul edilir ve hastalar reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmeye alınır. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda kimi zaman iskemiye bağlı olmayan ST segment değişiklikleri (kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, erken repolarizasyon vb.) saptanabilir. Geçici ST segment yüksekliği akut perikardit, vazospastik angina ve spontan trombolizise uğrayan miyokard enfarktüsü olgularında gözlenebilmektedir (45). Göğüs ağrısı sırasında çekilen EKG'nin normal olması AKS tanısını dışlamak için yeterli değildir.

Akut miyokard infarktüsünün seyrinde en erken bulgu iskemik ST yükselmesi ve hiperakut T dalgası değişiklikleridir. Ardından tipik olarak saatler ile günler içinde aynı derivasyonlarda T dalga tersleşmesi ve bazen Q dalgaları gelişmektedir. T dalga tersleşmesi günler veya haftalar sonra iyileşebilmekte veya ömür boyu devam edebilmektedir. AMİ sonrası EKG'nin tam olarak normalleşmesi küçük infarktlarda ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, bölgesel duvar hareketi iyileştiğinde gerçekleşebilmektedir. Bu durum genellikle spontan rekanalizasyon veya iyi bir kollateral dolaşım ile ilişkili olup iyi bir prognostik faktördür. Bunun aksine enfarktten sonra birkaç hafta devam eden Q dalgaları ve ST yükselmesi ventrikül anevrizması veya şiddetli kalp duvarı hareket bozukluğu (akinetik veya diskinetik) ile ilişkili olabilmektedir.

2.1.6. Kalbe Ait Serum Belirteçleri

AMİ tanısında EKG'den sonra en yaygın kullanılan tanı yöntemi kardiyak serum belirteçleridir. Miyokard hasarını gösterecek ideal bir belirteçte bulunması gereken bazı özellikler vardır. Bunlar; yüksek özgüllük için belirtecin miyokarda yüksek oranda bulunması bununla birlikte miyokard dışında ve serumda hiç bulunmaması, yüksek duyarlılık için miyokard hasarını takiben serumda hızla saptanabilmesi ve miktarı ile hasarın derecesi arasında korelasyon olması, kolay ve ucuz olması, serumda yeterli bir süre kalarak tanısall

penceresinin geniş olmasıdır (47,48).

Günümüzde AMİ tanısında geleneksel olarak kullanılan laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) gibi ölçümlerin yerine, troponin T (Tn-T) ve troponin I (Tn-I) gibi miyokard dokusuna özgül ve klinik duyarlılığı yüksek enzimler kullanılmaktadır. Troponinler kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimde rol oynarlar. Tn-T, Tn-I ve troponin C olmak üzere üç farklı yapıda troponin bulunmaktadır. Klinik duyarlılığının yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük seviyede olmasına bağlıdır (49,50). Troponinlerin özgüllüklerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan Tn-T ve Tn-I izoformlarından kaynaklanmaktadır. Kalp kası haricindeki kas yıkımında da yüksek CK ve CK-MB değerleri görülebilirken kardiyak troponinler için bu durum sorun teşkil etmemektedir. Tn-T ve Tn-I, akut miyokard infarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar; 24 saatte pik yapar ve 7-14 günde normale döner (51). Akut miyokard enfarktüsünde bu enzimlerin tipik yükseliş ve/veya düşüşlerinin gösterilmesi tanıda gereklidir (52).

İskemik olmayan bazı durumlarda da miyokard hasarı ve nekroz gelişebilir. Miyokardit, kalp yetersizliği, renal yetersizlik, aritmiler, pulmoner emboli gibi durumlarda küçük miktarda miyokard hasarı gelişebilmekte ve bu sebeple troponin yüksekliğine neden olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı AMİ tanısında gerekli olan troponin seviyesindeki tipik düşüş ve artışın, kronik troponin yüksekliğinden ayrılması gereklidir.

2.1.7. Doğal Seyri

Miyokard enfarktüsünü tanımlarken farklı tanı yöntemlerinin kullanılması ve sessiz enfarktüslerin yaygın olması nedeniyle bu hastalığın doğal seyrini tam olarak belirlemek mümkün değildir. Akut miyokard enfarktüsünde ideal tedavi hastane bakımının mümkün olan en erken dönemde hastaya ulaştırılması ile olmaktadır. Son yıllarda reperfüzyon tedavisindeki gelişmeler ve primer invazif

girişim yapılabilen merkezlerin sayılarının artmasına bağlı olarak akut miyokard enfarktüsünün hastane içi mortalitesinde düşüşler sağlansa da, hastalığın en kararsız ve tehlikeli dönemi olan hastane öncesi dönemde mortalitede belirgin bir iyileşme gözlenmemiştir (53). AKS geçiren hastalarda toplam ölümlerin yaklaşık yarısının ilk iki saat içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (54).

Koroner yoğun bakım ünitelerinin kurulması ve reperfüzyon yöntemlerinin gelişmesi ile hastane içi mortalite oranlarında yıllar içerisinde belirgin düşüşler sağlanmıştır. Bu düşüşteki en büyük etken trombotiklerin yaygın olarak kullanılması ve invazif koroner girişim yapılabilen merkezlerin sayısının artmasıdır. Koroner reperfüzyonun sağlanmasının erken ve geç dönemde sağladığı faydaların anlaşılmasından sonra hedef semptomların başlamasıyla birlikte tedavinin uygulamasına kadar geçen sürenin kısaltılması olmuştur. AMİ tedavisinde ideal olan bu sürenin minimuma indirilmesidir. Günümüzde miyokard enfarktüsü ile başvuran hastaların yaklaşık %25-40'ı STEMI'dir (1-4). İnvazif koroner girişimler, trombolitik ilaçlar ve kılavuzlara bağlı medikal tedavilerdeki gelişmelere bağlı olarak STEMI'deki hastane içi mortalite oranlarında ciddi düşüşler sağlanmıştır. (2,4-7).

2.1.8. Ön Tanı ve Erken Dönem Risklerin Saptanması

Göğüs ağrısı ile başvuran hastaların hızlı teşhisi ve erken risklerin saptanması hangi hastalara hangi tür tedavinin başlanacağından belirlenmesi açısından önemlidir. STEMI tanısı dışlanmış ise semptomların kardiyak (perikardit, aort diseksiyonu gibi) yada kardiyak olmayan nedenlerinin saptanması konusunda yoğunlaşılmalıdır. STEMI'ne bağlı erken ölümün risk faktörleri arasında yaş, Killip sınıfı, reperfüzyona kadar geçen süre, kardiyak arrest öyküsü, taşikardi, hipotansiyon, infarkt alanının anterior lokalizasyonlu olması, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü, diabetes mellitus, sigara içiciliği sayılabilir (55,56). STEMI hastalarında hastane içi ve uzun dönem mortalite için risk sınıflaması yapabilmek için TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ve GRACE gibi bazı skorlamalar geliştirilmiştir. Risk değerlendirmesi süregelen bir durumdur ve hastaneye başvurudan taburculuğa kadar her aşamada tekrarlanmalıdır (16,55).

STEMİ tanısında 20 dakika ya da daha uzun süren, dilaltı nitratlara cevap vermeyen göğüs ağrısı ya da göğüste rahatsızlık hissi temel alınır. Ağrı epigastrik bölge, çene ve skapulalar arası bölge gibi başka lokalizasyonlarda olabilir. Özellikle yaşlılarda ağrı belirgin olmayabilir ve halsizlik, nefes darlığı, bayılma hissi, konfüzyon veya senkop görülebilir. STEMI'ya özgü bir fizik muayene bulgusu yoktur. Bazen terleme, solukluk ve hipotansiyon gibi otonom bulgular eşlik edebilir. Nabız düzensizlikleri, üçüncü kalp sesi, akciğer bazallerinde raller saptanabilir. Hastalara erken dönemde EKG çekilmeli ve EKG monitorizasyonu başlanmalıdır. İlk EKG'de bulgular normal olabileceği için seri EKG çekimi yapılmalı ve posterior ve sağ ventrikül enfarktını gösteren derivasyonları içeren (V7-8-9, V3R, V4R) EKG çekimi yapılmalıdır. Miyokard nekroz belirteçlerini araştırmak için kan örnekleri alınmalıdır. Yatakbaşı ekokardiyografi ile segmenter duvar hareket kusurları görülebilir, ya da pulmoner emboli, perikariyal efüzyon ve aort diseksiyonu gibi göğüs ağrısına neden olabilecek diğer nedenler saptanabilir. Tüm bu işlemler reperfüzyon tedavisini geciktirmemelidir (55).

2.1.9. Hastane Öncesinde ve Hastanedeki Erken Evrede Tedavi Yaklaşımı

STEMİ geçiren hastalar genellikle semptom başladıktan 1.5-2 saat sonra sağlık birimlerine başvurmaktadırlar. Geçen on sene içerisinde bu sürede çok az bir değişim gerçekleşmiştir (57,58). Kadınlarda ve yaşlılarda bu süre daha uzun olabilmektedir (59,60). Olası iskemik semptomları olan hastalar kendi imkanlarında çok sağlık birimlerine hastaneye getirilmelidir çünkü 300 hastadan birinde transport esnasında kardiyak arrest gelişmektedir (61). Bununla birlikte, hastaneye varıştan önce çekilen EKG ile hastaların reperfüzyon tedavisi için daha uygun bir merkeze yönlendirilmesi ve tedavinin daha hızlı olması sağlanmaktadır (62-65). İskemiye bağlı gelişen ağrının giderilmesiyle ağrının yol açacağı vazokonstriksiyon ve kalbin iş yükünü artıran sempatik aktivasyon engellenmiş olur. Bu bağlamda en yaygın kullanılan analjezikler intravenöz opioidlerdir. Opioidlerin neden olabileceği bulantı, kusma, kan basıncı düşüklüğü ve solunum baskılanması açısından dikkatli olunmalıdır. Opioidlere bağlı gelişen bulantıda antiemetikler (metoklopramid) kullanılabilir. Miyokard duvarı rüptürü, kalp

yetmezliği, hipertansiyon, tekrarlayan enfarktüs oranlarını ve mortaliteyi arttırdıkları için steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır. Nefes darlığı ve kalp yetersizliği bulguları olan hastalara oksijen uygulanmalıdır. İntravenöz nitrogliserin inatçı hipertansiyonu ve/veya sol ventrikül yetersizliği bulunan hastalarda kullanılabilir (55).

2.1.10. Koroner Reperfüzyon

STEMİ'nde hızlı tanı ve acil reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır. Reperfüzyondaki gecikmeler yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (8-12). Kapı-balon zamanı, kapı-iğne zamanı, DİDO (door-in-door-out) zamanı gibi bazı performans ölçümleri geliştirilse de total iskemi süresini azaltacak daha geniş girişimler gereklidir. Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMİ tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST segment elevasyonu veya yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede reperfüzyon uygulanmalıdır. 2013 ACCF/AHA kılavuzuna göre 12 saati geçen STEMİ vakalarında iskemi bulguları devam ediyorsa (EKG veya klinik bulgularla) 24 saate kadar reperfüzyon tedavisinin verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu hasta grubunda revaskülarizasyon açısından primer PKG tercih edilmelidir (66-68). Ülkemizde çoğu hastanelerde primer PKG girişim yapma imkanı bulunmamaktadır. Bu nedenle reperfüzyon zamanı gecikmekte ve hastane içi mortalite artmaktadır. Reperfüzyon süresi tanıdaki ve değerlendirmedeki gecikmeler, coğrafik durum, ve diğer hayatı tehlike eden durumlar (kardiyak arrest, akut kalp yetersizliği, kardiyojenik şok gibi) nedeniyle gecikebilmektedir. Reperfüzyondaki bu sebepli gecikmelerin engellenebilmesi için ilk kez 2006 yılında ACC kılavuzlarında kapı-balon zamanı kavramı geliştirilmiştir. Hedef kapı-balon zamanı sevkle gelmeyen STEMİ'li hasta grubunda süreyi 90 dakikanın altında tutmaktı (69).

Reperfüzyon stratejisini doğru seçebilmek için bazı faktörler gözönünde bulundurulmalıdır. Primer PKG yapabilen hastanelerde 90 dakika içinde girişim yapılmalıdır. Primer PKG yapılamayan hastanelerde ise semptomların başlangıcı, STEMİ'a bağlı komplikasyon riski, fibrinolizise bağlı kanama riski, şok ve kalp

yetersizliği gelişme riski, primer PKG yapabilen hastaneye transfer süresi değerlendirilerek tedavi yöntemi belirlenmelidir. Bazı kaynaklarda semptom başlangıcının ilk saatlerinde olan hastalara transfer yerine erken fibrinolitik tedavi uygulamanın daha faydalı olabileceği bildirilmiştir (13,70-72). NRMI (National Registry of Myocardial Infarction)- 2, NRMI-3, NRMI-4 ve NRMI-5 çalışmalarından elde edilen yaklaşık 19.000 STEMİ'li hastanın incelendiği bir analizde primer PKG yapılan merkeze transfer için gereken zamanın 120 dakikayı geçtiği durumlarda primer PKG'in fibrinolitige olan üstünlüğünün azaldığı belirtilmiştir. Bu analizde hastaların yaklaşık yarısında bu 120 dakikalık sürenin geçildiği görülmüştür. Bu nedenle hastaneler arası transferin bu belirlenen zaman hedefine uyulacak hastalarda yapılması gerektiği belirtilmiştir. 120 dakikalık hedefin tutturulamayacağı hastalarda 30 dakika içinde fibrinolitik verilmelidir (12).

2.1.11. Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavi; kontraendikasyonlarının fazla oluşu, reperfüzyonu sağlamadaki kısıtlılığı ve daha fazla kanama riskine rağmen, her hastanenin 24 saat primer PKG imkanı bulunmadığı için halen mekanik revaskülarizasyonun önemli bir alternatifi olarak kullanılmaktadır. STEMİ'de semptomların başlangıcının ilk 12. saatinde olan hastalarda, zamana bağlı olarak fibrinolitikler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadırlar (66,73-76). Semptom başlangıcının ilk 1-2. saatinde olan hastalara transfer yerine erken fibrinolitik tedavi uygulamanın göreceli avantajları olabilmektedir (13,70-72). 12. saatten sonra başvuran vakalarda fibrinolitik tedavinin faydaları gösterilememiştir (66,77-80) ancak semptom başlangıcının 12 saati geçtiği vakalarda devam eden iskemi bulguları varsa ve primer PKG imkanı yoksa fibrinolitik ajan verilmesi önerilir (55,81). İdeal bir fibrinolitik ajanın tekrar oklüzyon oranı düşük olmalı, ve bu ajan hızlı ve tam reperfüzyon sağlamalıdır. Bununla birlikte uygulanması basit, kanama ve antijenite riski düşük olmalıdır. Günümüzde fibrin spesifik olan tenektepez, reteplaz, alteplaz ile fibrin spesifik olmayan streptokinaz gibi ajanlar fibrinolitik amacıyla kullanılmaktadırlar. Güncel kılavuzlarda imkan dahilinde fibrin spesifik ajanların kullanılması önerilmektedir (16). Fibrinolitik ajandan bağımsız olarak antiplatelet

ve/veya antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Fibrinolitiklerin reperfüzyon sağlamadaki etkinlikleri klinik olarak göğüs ağrısının geçmesi, EKG'deki ST yükselmesinin rezolüsyonu ve reperfüzyon aritmilerinin (akselere idiyoventriküler ritm) varlığı ile değerlendirilir. Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyon sağlanamayan hastalara kurtarıcı (rescue) PKG uygulanmalıdır.

2.1.12. Perkütan Koroner Girişim

Primer PKG, STEMI'li hastalara daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması işlemidir. Trombolitikle karşılaştırılacak olursa primer PKG'in infarkt ile ilgili arteri açma oranı ve TIMI-3 akım sağlama oranı daha yüksektir; aynı zamanda tekrarlayan iskemi, yeni enfarktüs, intrakraniyel kanama ve ölüm oranları daha düşüktür (22). Erken ve başarılı PKG, STEMI ile ilişkili komplikasyon riskini de azaltarak hastanede yatış oranlarını kısaltmaktadır. Primer PKG sağkalım üzerindeki en yüksek yararını yüksek riskli hastalarda göstermektedir. Ulaşılma zamanı kısa ise ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Primer PKG için ideal olan, deneyimli bir ekibin sürekli olarak hazır bulunduğu, yerleşik bir kardiyoloji ünitesi olan merkezlerde yapılmasıdır. Hasta sayısının yüksek olduğu, deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan primer PKG'lerin karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, primer 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 (22).

Çalışmalarda primer PKG esnasında TIMI-3 akımı olan, infarktüsle ilişkisi olmayan arterlere girişimin klinik sonuçlara olumsuz etkilerinin olduğunu göstermiştir (82-85). Enfarktüs ile ilişkili olmayan artere girişim ancak enfakt alanının EKG'den anlaşılamadığı ve çoklu kompleks lezyonların varlığında önerilmektedir (86,87). Kardiyojenik şoktaki hastalarda, enfarktüsle ilişkili olmayan ancak geniş bir alanı besleyen arterlerdeki kritik darlıklara girişim

yapılabilir. Bu istisnalar dışında sorumlu olmayan lezyonların tam revaskularizasyonu, gerideki iskemik alana göre daha sonraki seansa ertelenebilir.

“No-reflow” fenomeni enfarktüsle ilişkili arterin tam olarak açılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun tam olarak sağlanamaması durumudur. Enflasyon, endotel hasarı, ödem, ateroembolizasyon, vazospazm ve miyosit reperfüzyon hasarının bu durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir (88). No-reflow gelişimi sağkalım oranlarını azaltmaktadır. GP IIB/IIIa antagonistlerinden absiksimab; vazodilatör ajanlardan nitroprussid, verapamil ve adenozin; çeşitli metabolik yol inhibitörlerinden nikorandil ve pekselizumab etkileri tam olarak gösterilmese de no-reflow gelişimini engellemek için ve tedavisinde kullanılmaktadırlar. Primer PKG esnasında yapılan trombüs aspirasyonu doku perfüzyonunun artmasında ve ST yükselmesinin rezolüsyonunda etkilidir. İki randomize kontrollü çalışma (89,90) ve bir metaanaliz (91) primer PKG esnasında yapılan trombüs aspirasyonunun mikrovasküler reperfüzyonu arttırdığını ve ölüm ve advers kardiyak olayları azalttığını göstermiştir. Geniş anterior STEMI’li hastaların dahil edildiği INFUSE-AMI (Intracoronary Absiximab Infusion and Aspiration Thrombectomy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) çalışmasında trombüs aspirasyonunun infarktüs alanını azalmadığı gösterilmiştir (92). Primer PKG’de rutin trombüs aspirasyonu klinik fayda sağlamamaktadır (91,93,94).

Koroner stentler primer PKG esnasında rutin olarak kullanılmaktadırlar. Balon anjioplasti ile karşılaştırıldığında primer PKG esnasında çıplak metal stent kullanımının tekrarlayan enfarktüs riskini azalttığı gösterilmiştir (95). Çıplak metal stentler ile karşılaştırıldığında ilaç kaplı stentler restenoz oranlarını azaltmaktadırlar, ilaç kaplı stentler erken ve geç stent trombozu oranını arttırmamaktadırlar (96-101). Ancak çıplak metal stentlere göre, ilk nesil ilaç kaplı stentlerde çok geç stent trombozu riski daha yüksektir (102). Stent trombozu riski everolimus kaplı krom-kobalt stentlerde en düşük oranlarda bulunmuştur (103). Primer PKG girişim yapılacak hastalarda çıplak ve ilaç kaplı stent seçiminde

hastanın uzamış ikili antiplatelet kullanabilirliği göz önünde bulundurulmalı, kanama riski olanlarda ve cerrahi planlanan hastalarda çıplak metal stent tercih edilmelidir.

Primer PKG'ye kadar geçen sürenin uzaması klinik sonlanımı olumsuz yönde etkilemektedir (104,105). Bu süre ilk tıbbi temastan itibaren balon anjiyoplastiye kadar geçen süre olarak tanımlanabilir. PKG ile ilişkili gecikme süresi ilk tıbbi temas ile balon anjiyoplasti arasında geçen süreden ilk tıbbi temas ile fibrinolitik tedavi arasında geçen sürenin çıkarılmasıyla hesaplanan değerdir. PKG ile ilişkili gecikme süresinin, PKG'nin fibrinolyze üstünlüğünü ne ölçüde ortadan kaldırdığı sorusu birçok analize ve tartışmaya konu olmuştur. NRDM 2-4 çalışmalarının sonuçlarında, primer PKG yapılan merkeze transfer için gereken zamanın 120 dakikayı geçtiği durumlarda primer PKG'in fibrinolytiğe olan üstünlüğünün azaldığı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada, 114 dakikalık PKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa, semptom süresine ve enfarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur; bu süre semptom başlangıcının üzerinden iki saat geçmeden başvuran anterior enfarktüsli 65 yaşın altındaki bir hastada bir saatten daha kısayken, semptom başlangıcının üzerinden iki saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir enfarktüs hastasında neredeyse üç saattir (12).

Reperfüzyon stratejisini doğru seçebilmek için bazı faktörler gözönünde bulundurulmalıdır. Günümüzde yapılan çalışmalar ve tutulan kayıtlar göz önüne alındığında, bütün hastalarda primer PKG'nin ilk tıbbi teması izleyen iki saat içinde yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. NRMI (National Registry of Myocardial Infarction)- 2, NRMI-3, NRMI-4 ve NRMI-5 çalışmalarından elde edilen yaklaşık 19.000 STEMİ'li hastanın incelendiği bir analizde primer PKG yapılan merkeze transfer için gereken zamanın 120 dakikayı geçtiği durumlarda primer PKG'in fibrinolytiğe olan üstünlüğünün azaldığı belirtilmiştir (12). Bu nedenle hastaneler arası transferin bu belirlenen zaman

hedefine uyulacak hastalarda yapılması gerektiği belirtilmiştir. 120 dakikalık hedefin tutturulamayacağı hastalarda 30 dakika içinde fibrinolitik verilmelidir.

2.2. YAŞLILIK VE KALP

2.2.1. Yaşlılık ve Koroner Arter Hastalığı

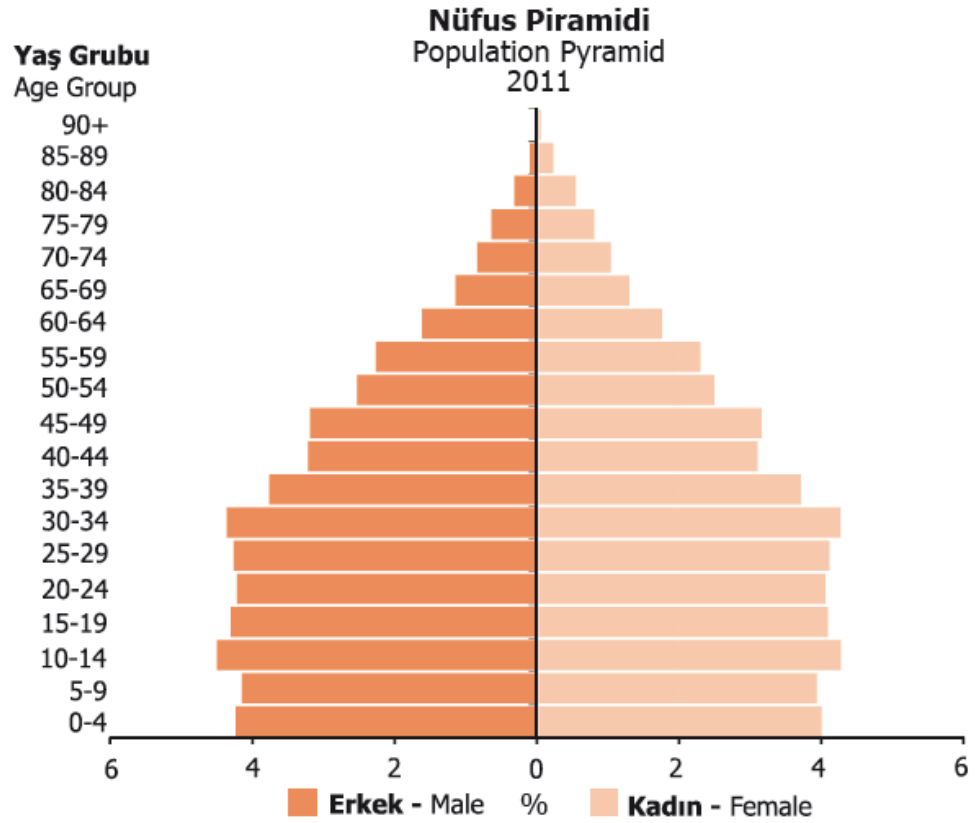
Yaşam koşullarındaki iyileşmeler ve gelişen tedavi yöntemleri ile yaşlı nüfusun genel popülasyona oranı giderek artmaktadır. Yaşlılarda miyokard infarktüsü daha sık görülmekte ve daha ölümcül seyretmektedir. WHO verilerine göre önümüzdeki 20 yıl içerisinde koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin kadınlarda %120, erkeklerde %137 artması öngörülmektedir (106). Bu oranlardaki yükselmenin esas nedeni yaşlı nüfustaki artışlardır. Yaşlı nüfustaki olağan dışı artış, bu hastalardaki yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansı ile birleştirildiğinde, yaşlılardaki kardiyovasküler hastalıkların daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini göstermektedir. 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş ve üzeri nüfusta KAH prevalansı erkeklerde binde 83 iken kadınlarda binde 90 olarak saptanmıştır (107). 75 yaş ve üzerinde ise bu oran erkeklerde binde 217 iken kadınlarda binde 129 olarak saptanmıştır (107). NCHS (National Center for Health Statistics) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama yaşam beklentisi 2002 yılında 77.3 yıla ulaşmıştır ve bu sayı her geçen yıl artmaktadır (108). Yaşam süresinde bu artış ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 ile 2030 yılları arasında 65 yaş üstü nüfusun genel nüfusa oranı %12.4'ten %19.6'ya ulaşması beklenmektedir. Yine bu zaman içerisinde 85 yaş ve üstü kişi sayısının 9.3 milyondan 19.5 milyona ulaşması beklenmektedir (109).

TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde KAH prevalansı 2005-2006 yılında 40-49 yaş grubunda %3 civarında iken, 60-69 yaş grubunda %14, 70 yaş ve üzeri erkeklerde %28, kadınlarda ise %21 düzeyine ulaşmaktadır (33).

Yaş, akut koroner sendroma bağlı istenmeyen olay gelişiminde güçlü bir öngördürücüdür (110-112). Diğer faktörler ekarte edildikten sonra, 10 yıllık bir yaş

artışıyla hastane içi ölüm oranları %70 artmaktadır (odds ratio [OR] 1.70, %95 güven aralığında 1.52-1.82). Bireyler ilk kez AMİ geçirdiğinde ortalama yaş erkeklerde 65.8 yıl iken kadınlarda 70.4 yıldır (113).

Türkiye gibi nüfus artışının hızlı olduğu ve genç nüfusun yaşlı nüfusa göre fazla olduğu ülkelerde nüfusun yaşa göre dağılımı hala piramit şeklinde iken, gelişmiş ülkelerdeki gerek genç nüfus oranının az olması gerekse gelişen tedavi yöntemlerinin sonucu olarak yaşlı nüfus oranındaki artışlar ile bu piramit daha çok dikdörtgen şeklini almaktadır. (şekil-1)



Şekil-1: Türkiye nüfusunun 2011 yılında yaş gruplarına göre dağılımı

Yaşla birlikte koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme ve konjestif kalp yetersizliği insidansı artmaktadır. Ateroskleroz sıklıkla yaşlılarda mevcuttur ve yaş arttıkça aterosklerozun şiddeti artmaktadır. Cinsiyet ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki 65 yaşından sonra tersine döner. Bu yaşa kadar

kardiyovasküler hastalıkların prevalansı erkeklerde daha fazla görülmekteyken, bu yaştan sonra prevalans kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (114).

Akut STEMİ nedeniyle hastaneye başvuran hastaların %40-50'si 65 yaş ve üzeri kişilerden oluşmaktadır (17). Miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin de %60'tan fazlası bu yaş grubunda meydana gelmektedir (18,19). Yaşlı hastalarda göğüs ağrısı tipik olmayabilir, eşlik eden nefes darlığı, baş dönmesi ve yorgunluk gibi bulgular iskemik semptomları gizleyebilir. Yaşlılıkla birlikte artan inaktivite ve komorbid hastalıklar da iskemik semptomların saptanmasını geçiktirebilir veya karakterini değiştirebilir. Yaşlı hastaların bazal EKG'lerinde, akut durumlardaki değerlendirmeleri daha çok zorlaştıran spesifik olmayan değişiklikler veya intraventriküler ileti defektleri görülebilir. Akut STEMİ tanısı konulduğunda trombolitik veya primer PKG ile miyokardiyal reperfüzyonun sağlanması prognozu iyileştiren en önemli tedavi yaklaşımıdır.

Yaşla birlikte KAH sıklığı da artmaktadır. Otopsi serilerinde obstrüktif KAH sıklığı yaşlı kadınlarda %50, yaşlı erkeklerde ise %70-80'lere ulaşmaktadır. Seksen yaş ve üzeri nüfus tüm Amerika nüfusunun %5'ini karşılarsa da, miyokard enfarktüsüne bağlı hastane yatışlarının %20'ini, miyokard enfarktüsü ile ilişkili hastane içi ölümlerin ise %30'unu seksen yaş ve üzeri nüfus oluşturmaktadır. Koroner anjiyografi serilerinde ise yaşlı hastaların daha yoğun koroner arter hastalığının bulunduğu, çok damar hastalığının daha sık saptandığı, koroner arter kalsifikasyonunun daha fazla olduğu görülmüştür (115).

Yaşlılığa bağlı olarak, iskemiye bağlı gelişen göğüs ağrısı atipik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. NSTEMİ ve kararsız angina da bu varolan kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ve dispnenin artması şeklinde prezente olabilmektedir. Angina eşdeğeri semptomlar, yaşa bağlı olarak azalmış sol ventrikül kompliyansı ve hipertrofiye olmuş sol ventrikülde diyastol sonu basıncındaki artmaya bağlı olarak görülebilmektedir (116). Bazı çalışmalarda yaşlı koroner arter hastalarının tipik anginal semptomlardan ziyade akut akciğer ödemi tablosunda başvurduğunu göstermiştir (117,118). Koroner iskeminin nefes darlığı şikayeti ile ortaya

çıkmasında bir çok faktör sebep olabilmektedir. Bunlardan en önemlisi mitral kapak yetersizliğine bağlı gelişen sol kalp yetersizliği bulgularıdır (118). Yaşlılarda ve özellikle yaşlı kadın hastalarda akut miyokard enfarktüsünün atipik bulgularla ortaya çıkması bu yaş grubunda tanının geç konulmasına veya hastalığın tanısının atlanmasına sebep olabilmektedir (119). Bununla birlikte yaşa bağlı olarak hastaların fiziksel aktivitesi ve aerobik egzersiz kapasitesi belirgin olarak azalmaktadır. Yaşa bağlı ortaya çıkan kronik akciğer hastalığı, periferik arter hastalığı, artrit ve nöromusküler hastalıklar, hastaların aktivitesini belirgin olarak azaltmaktadırlar. Fiziksel aktivitedeki bu belirgin azalma nedeniyle yaşlı hastalarda koroner arter hastalığına bağlı anginal semptomlar görülmeyebilir (31).

Yaşlılarda miyokard enfarktüsüne bağlı mortalite bazı faktörlere bağlı olarak artmıştır. Bu faktörler; komorbid durumların fazla oluşu, koroner arter hastalığının daha yoğun olması, miyokard enfarktüsünün tedavisinde kullanılan sağkalımı arttıran bazı ilaçların (asetilsalisilik asit, β -blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi) daha az kullanılmasıdır (120-125). Trombolitik tedavinin 75 yaşına kadar ki hastalarda faydası gösterilmiştir, bununla birlikte çok yaşlı hastalarda primer PKG trombolitiklere göre avantaj sağlasa da her iki strateji de konservatif tedaviden üstündür (126). AHA/ACC kılavuzlarına göre akut miyokard enfarktüsü geçiren yüksek riskli hastalara stabilizasyon sağlandıktan en kısa süre içerisinde ACE inhibitörü verilmelidir (127). Kontraendikasyon bulunmadığı sürece koroner veya diğer vasküler hastalığı olan herkese uzun süreli ACE inhibitörü tedavisi önerilmektedir. Yine aynı şekilde akut miyokard enfarktüsü geçiren ve kararsız anginası olan her hastaya kontraendikasyonlar bulunmadığı sürece süresiz olarak β -bloker tedavisi önerilmektedir (55).

Yaşlı hastaların antianginal tedaviyi iyi tolere edememesi, medikal olarak tedavi edilen çok yaşlı hastalarda olaysız bir yıllık sağkalım oranının %55 olması, tedaviye rağmen çoğu hastada semptomların devam etmesi ve tekrarlayan hastane yatışları nedeniyle yaşlı hastalarda girişimsel tedavi üzerinde odaklanılmıştır (128). Yaşlılarda anjiografinin başarısı gençlerle kıyaslanabilse de, bu hastalarda çok damar hastalığı ve bu damarlardaki stenoz oranı daha sık görülmekte, hastane ölümlerinde

artış saptanmakta ve işlem sonrası miyokard enfarktüsü oranı artmaktadır (129-132). NACI (Newer Approaches To Coronary Interventions) çalışması, 70 yaş üstü hastalarda intrakoroner stentleme gibi yeni transkatater tekniklerinin genç hastalarla kıyaslandığında benzer başarı sağladığını gösterse de; NSTEMİ ve vasküler komplikasyonlar yaşlı grupta daha fazla görülmüştür (133).

Son yıllarda 80 yaş grubunda CABG operasyonuna giren hasta sayısında belirgin bir artış gözlenmekte, bu operasyonların çoğu da re-do operasyondur (134). Kararsız anginası olan ve ciddi angina tarifleyen yaşlı hastalarda hipertansiyon, kalp yetersizliği, vasküler hastalık ve kadın cinsiyet sıklığı daha fazladır. Randomize olmayan karşılaştırmalarda 3 yıllık sağkalım oranı elektif CABG’de %77, medikal tedavide ise %54 olarak bulunmuştur (135). 5 yıllık sağkalım oranları ise CABG ile tedavi edilen grupta %66, PKG ile tedavi edilen grupta ise %55 olarak bulunmuştur (136). Amerikan Göğüs Cerrahları Cemiyetinin 1995-1996 yılları arasındaki 80 yaş grubunda CABG operasyonu mortalite oranı %4.7 olarak gerçekleşmiştir. Yine bu hastalarda anginal semptomlarda iyileşme ve foksiyonel kapasite önemli oranda artma görülmüş, bununla birlikte postoperatif aritmilerde (özellikle atrial fibrilasyon), inmede, hastane yatışlarında uzama görülmüştür (137).

Yaşla birlikte atrial ve ventriküler aritmi sıklığı artmaktadır. Bu aritmiler bazen yaşlı hastalarda akut miyokardiyal iskeminin bulgusu olabilmektedir (138). Bu yaş grubunda koroner kalp hastalığına bağlı ani ölüm riski daha sık görülmektedir. Seksen yaş üstü bireylerin yaklaşık %10’unda atrial fibrilasyon izlenmektedir (139,140). Altta yatan sebep koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, valvüler kalp hastalığı olsa da en sık kalp yetersizliğine bağlı izlenmektedir. Akut miyokard enfarktüsü seyrinde gelişen atrial fibrilasyon kalp yetersizliği bulguları ile prezente olabilir, sinüs ritminin sağlanması ile klinik bulgular hızla düzelir (138).

2.2.2. Yaşlanma İle Kardiyovasküler Değişiklikler

Kardiyovasküler sistemdeki yaşa bağlı değişiklikler vücudun diğer organlarındaki yaşlanmaya paralel seyrederek. Yaşla birlikte kalpteki bağ dokusu matriksi artar ve miyositler hipertrofiye olur (141). Bununla birlikte total miyosit sayısı azalır ve diğer miyositlerde kompensatuvar olarak hipertrofi meydana gelir (142). Bu hipertrofi ve bağ doku birikimi nedeniyle 30-90 yaşları arasında kalbin ağırlığı 1,5 gr/yıl artar (143,144). Yaşlanmayla birlikte, ventriküler septum kalınlaşır, hipertrofiye bağlı olarak ventrikül kavitesinin volümü azalır. Ventriküler septumdaki hipertrofiye bağlı oluşan sigmoid septum, ventriküler kavitenin küçülmesi ve asendan aortanın sağa doğru kayması yaşla birlikte kalpte oluşan değişikliklerdir (145). Bu yapısal değişikliklere rağmen, kalbin istirahat sırasındaki sistolik fonksiyonları tamamen normaldir. Dinlenme sırasında korunmuş olan sistolik fonksiyona zıt olarak diyastolik fonksiyon kısıtlanmıştır. Bunun sebebi bağ doku matriksinin yerini alan daha az esneyebilen kollajenlerdir. Bu durum, yaşlı kalbin sertliğinin artmasına yol açarak Frank-Starling mekanizmasına adaptasyon sağlanması için dolum basınçlarının artmasına yol açar (146). İlerleyici hücresel düzensizlik, miyositlerdeki asenkroni ve anormal kalsiyum bağlanımı diyastol sırasında kompliyans ve dolum parametrelerinin daha da etkilenmesine neden olur. Ekokardiyografik ve doppler incelemeler yaşlanma ile birlikte relaksasyon süresinin uzamadığını ve erken diastolik dolumun yavaşladığını göstermiştir. Yaşla birlikte bozulan diastolik fonksiyonlar, mitral ve aort kapaktaki dejenerasyon, hipertansiyon, atrial aritmiler veya senil amiloidozis ile daha da bozulabilir (147).

Arteriyel sistemdeki yapısal ve hemodinamik değişiklikler genç yaşlarda başlar. Kollajen birikimindeki artma ile arterlerin elastisitesi azalır. Bu değişiklikler, özellikle intimada olduğunda, ateroskleroz sırasında oluşan değişikliklere benzemektedir (148,149). Vasküler media tabakasında düz kas hücrelerinin ilerleyici artışı ile birlikte elastik lamella içerisinde lipid ve kalsiyum birikimi olur. Santral arterlerin sertleşmesi sistolik arteriyel basıncın kuvvetlenmesine yol açarken, azalmış elastisite ile ileriye doğru arteriyel perfüzyon azalır. Vasküler elastinin azalması ile birlikte vasküler yeniden yapılanma (remodelling) meydana gelir ve bu da aorta ve

ana arterlerin dilatasyonuna ve elongasyonuna neden olur. Yaşlanmayla görülen endotel fonksiyon bozukluğunu; eşlik eden hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve ateroskleroza bağlı gelişen endotel disfonksiyonundan ayırmak zordur (148-149).

Yaşla birlikte kalbin ileti sisteminde de bazı değişiklikler izlenir. Sinoatrial düğüm etrefında yağ doku birkimi ile düğümün atrial kas tabakasından ayrılmasına sebep olabilir. Yaşla birlikte sinoatrial düğümünden çıkan uyarı sayısında da azalma meydana gelir. Sinoatrial düğümdeki hücre sayısı da yaşla birlikte azalmaktadır. Atrioventriküler düğüm ve sağ ve sol fasiküllerdek kalsifikasyon ile EKG’de PR ve QT mesafesinde artış, QRS süresinde uzama dal ve fasikül blokları izlenebilir. Yaşla birlikte otonomik sistemin kalbe etkisi azalır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte kardiyak rezerv azalır ve konksiyonel kapasite azalır (150,151).

2.2.3. Yaşlılarda Reperfüzyon Stratejileri

Yaşla birlikte koroner arter hastalığının şiddetinin ve yaygınlığının artması nedeniyle semptomlar medikal tedaviye rağmen devam edebilmektedir. Yaşlılarda miyokard enfarktüsüne bağlı mortalite bazı faktörlere bağlı olarak artmıştır. Bu faktörler; komorbid durumların fazla oluşu, koroner arter hastalığının daha yoğun olması, miyokard enfarktüsünün tedavisinde kullanılan sağkalımı arttıran bazı ilaçların (asetilsalisilik asit, β -blokerler, ACE inhibitörleri gibi) daha az kullanılmasıdır (120-125). Yaşlı hastaların antianginal tedaviyi iyi tolere edememesi, medikal olarak tedavi edilen çok yaşlı hastalarda olaysız bir yıllık sağkalım oranının %55 olması, tedaviye rağmen çoğu hastada semptomların devam etmesi ve tekrarlayan hastane yatışları nedeniyle yaşlı hastalarda girişimsel tedavi üzerinde odaklanılmıştır (128). Yaşlılarda anjiografinin başarısı gençlerle kıyaslanabilse de, bu hastalarda çok damar hastalığı ve bu damarlardaki stenoz oranı daha sık görülmekte, hastane ölümlerinde artış saptanmakta ve işlem sonrası miyokard enfarktüsü oranı artmaktadır (129-132). NACI (Newer Approaches To Coronary Interventions) çalışması, 70 yaş üstü hastalarda intrakoroner stentleme gibi yeni transkatater tekniklerinin genç hastalarla kıyaslandığında benzer başarı sağladığını gösterse de; NSTEMİ ve vasküler komplikasyonlar yaşlı grupta daha

fazla görülmüştür (133). Revaskularizasyon stratejilerini karşılaştıran randomize klinik çalışmalarda az sayıda yaşlı hasta olması nedeniyle çalışmalar retrospektif çalışmaların analizlerini içermektedir. Randomize olmayan karşılaştırmalarda 3 yıllık sağkalım oranı elektif CABG’de %77, medikal tedavide ise %54 olarak bulunmuştur (135). 5 yıllık sağkalım oranları ise CABG ile tedavi edilen grupta %66, PKG ile tedavi edilen grupta ise %55 olarak bulunmuştur (144). Amerikan Göğüs Cerrahları Cemiyetinin 1995-1996 yılları arasındaki 80 yaş grubunda CABG operasyonu mortalite oranı %4.7 olarak gerçekleşmiştir (145). Yine bu hastalarda anginal semptomlarda iyileşme ve foksiyonel kapasite önemli oranda artma görülmüş, bununla birlikte postoperatif aritmilerde (özellikle atrial fibrilasyon), inmede, hastane yatışlarında uzama görülmüştür. Yaşlılarda yapılan işlemlerdeki morbidite ve mortalite önemli derecede hasta seçimine dayanır. Yaklaşık 110.000 hastanın olduğu bir analizinde, CABG uygulanan 7.472 seksenli yaşlardaki hastanın hastane içi mortalitesi %3,8 iken daha genç hastalarda bu oran %1,1 bulunmuştur (146). 1990-1999 yılları arasında, 75 yaş ve üzeri hastalardan PKG (n:48.439) ve CABG (n:180.709) geçirenler hastaların çalışmaya alındığı bir analizde, PKG sonrası hastane içi bileşik mortalite %3 iken, CABG sonrası bu oran %5.9 bulunmuştur. Yapılan işlem riskinin major belirleyicileri yaş, işlemin aciliyeti, sol ventrikül disfonksiyonu ve daha önceden geçilmiş CABG olarak bulunmuştur (147). Bu sonuçlar neticesinde reperfüzyon stratejisini belirlemede hastalar bireysel olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, kısa ve uzun dönemdeki sonuçlarının ana belirleyicisi koroner arter hastalığından ziyade hastanın daha önceki fonksiyonel durumu olmaktadır. Trombolitik tedavinin 75 yaşına kadar ki hastalarda faydası gösterilmiştir, bununla birlikte çok yaşlı hastalarda primer PKG trombolitiklere göre avantaj sağlasa da her iki strateji de konservatif tedaviden üstündür (126).

2.2.4. Yaşlılarda ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

STEMİ ‘li yaşlılarda en önemli karar hastada mümkün olan en kısa süre içinde revaskularizasyonun sağlanmasıdır. Yaşlılar sıklıkla atipik semptomlarla başvururlar. NRMI çalışmasında; 65 yaş altı STEMİ hastalarının %89.9’u göğüs ağrısı ile başvururken, 85 yaş üstünde bu oran %56.8’e düşmektedir. Başvuru

anındaki akut kalp yetersizliği oranı (Killip 2 ve üzeri) 65 yaş altında %11.7 iken, 85 yaş ve üzerinde %44.6'ya ulaşmaktadır (64). Atipik semptomlar ve kalp yetersizliği bulgularının sık olması yaşlı hastalarda AMİ tanısını koymayı güçleştirmekte ve geciktirmektedir. Özellikle ilk kardiyak olaylarda gecikme süreleri daha uzun olmaktadır (155-157). Yaşlı hastalarda hastaneye geç başvuru ve reperfüzyon tedavisi için mevcut kontrendikasyonlar nedeni ile reperfüzyon tedavisi için uygunluklarını iyice sorgulamak gereklidir. Fibrinolitiklerle ilgilialışmalarda, 75 yaş ve üzeri grupta semptom başlangıcından başvuru anına kadar geçen süre belirgin olarak uzun bulunmuştur (4.7 ile 2.1 saat).çok yaşlı hastalarla yapılan biralışmada (>89yaş) hastaların %60 'ı semptomların başlangıcından 9 saat içinde hastaneye başvurmuş, %22'sinin trombolizisi kabul etmediği veya klinik bir kontrendikasyonun olduğu görölmüştür (154).

Yaşlıların atipik göğüs ağrısıyla başvuru oranının yüksek olmasının yanında EKG'lerinde eski ileti defektlerinin olma ihtimali de yüksektir. Sağ veya sol dal bloğu AMİ olgularının toplamının %5-10'unda bulunur ve yaşlılarda daha sıktır. STEMI'li hastaların dahil olduğu NRMI kayıtlarında, 65 yaş altında sol dal bloğu sıklığı %5 iken, 85 yaş ve üzerinde bu oran %33.8 bulunmuştur (122).

NRMI kayıtlarında, 65 yaş altı STEMI hastalarının %72'sinin reperfüzyon tedavisi aldığı belirtilmiştir, yine aynı kayıtlarda bu oranın yaşla birlikte azaldığı belirtilmektedir. Kılavuzlarda 12 saat içinde başvuran STEMI hastalarında kontraendikasyon yoksa reperfüzyon tedavisi verilmesi gerektiği belirtilmektedir. GRACEalışmasında ilk 12 saat içinde başvuran STEMI hastalarının %30'una trombolitik veya PKG yapılmamıştır (158). Reperfüzyon tedavisi verilmemesinin ve başvuru süresinin uzun olmasının altındaki faktörler birbirleri ile ilişkilidir. Bunlar ileri yaş, kadın cinsiyet, göğüs ağrısı olmaması ve kalp yetersizliği bulgularının olmasıdır (158).

Çoğu yaşlı STEMI hastası PKG ve trombolitik tedavisi kriterlerini karşılamamaktadırlar. Bunun sebebi başvuru süresinin gecikmesi ve bazal EKG'deki yaşla birlikte artan değişikliklerdir (159). Buna ek olarak yaşlı hastaların birçoğunda

başvuru anında göğüs ağrısı yoktur ve yaklaşık %9'u trombolitik tedavi için mutlak kontrendike duruma sahiptir (160). Mutlak kontraendikasyonların dışında kontrolsüz hipertansiyon, geçirilmiş inme, demans, kronik antikoagulasyon kullanımı gibi göreceli kontrendike durumlar da yaşlı hastalarda sıklıkla karşılanmaktadır (161). Kanada'da yapılan bir araştırmada, trombolitik tedavi verilmemesindeki nedenler arasında EKG kriterlerinin olmaması (%50), geç başvuru süresi (%19.4), diğer nedenler (kognitif ve fonksiyonel uygunsuzluk) (%19.1), yaş (%5.6), ve kontraendikasyonlar (%6.9) gösterilmiştir (162).

STEMİ'ye bağlı morbidite ve mortalite oranları yaşla birlikte artmaktadır (163-165). GUSTO-I çalışmasında 30 günlük mortalite oranları 85 yaş ve üstünde 65 yaş altına göre yaklaşık 10 kat artmıştır (sırasıyla %30.3 ile %3.0) (163). Trombolitik tedavi verilen hastalarda inme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır, ancak inme ölümden daha az sıklıkla görülmektedir. GUSTO-I çalışmasında trombolitik yapılan 85 yaş ve üzeri hastalarda inme oranı %3'ün altında bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise trombolitik tedavi verilen 75 yaş ve üzeri hastalarda ölüm oranı %25-32 iken, inme sıklığı %2-5 saptanmıştır. Yaşlı STEMİ hastalardaki inmelerin çoğu ölümcül seyretilse de, diğer nedenlere bağlı ölüm oranı en sık görülen sonlanımdır (163).

Yaşlılardaki ölümlerin çoğu elektriksel ve mekanik komplikasyonlara bağlı olmaktadır. Yaşa bağlı mekanik komplikasyonlar kardiyak fizyolojideki yaşa bağlı değişiklikler, azalmış vasküler kompliyans, ventriküler hipertrofi ve yeniden şekillenme, β -adrenarjik uyarılara azalmış cevaba bağlı gelişebilmektedir (141,146,165). Kalp yetersizliği ve akciğer ödemi, 75 yaş ve üstü hastaların yaklaşık yarısında, 85 yaş ve üzeri hastaların ise %65'inde gelişebilmektedir (166). Kardiyojenik şok, genellikle ventriküler veya papiller kas rüptürüne veya ilerlemiş ventrikül disfonksiyonuna bağlı gelişmektedir ve 75 yaş ve üzeri hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (167-169). Serbest duvar rüptürü sonrası sağ kalım çok nadirdir, kardiyojenik şokta da optimum tedaviye rağmen mortalite en az %50'dir. 75 yaş ve üzeri 706 STEMİ'lü hastanın değerlendirildiği bir çalışmada serbest duvar rüptürü fibrinolitik verilen grupta %17.1, PKG yapılan grupta %4.9, tedavi almayan grupta ise %7.9 oranında saptanmıştır (170).

Yaşlı STEMI hastalarındaki genel kanı ölüm riskinin reperfüzyon tedavisi (fibrinolitik ya da PKG) verilen grupta, tedavi almayan gruba göre daha düşük olduğudur. Kılavuzların önerdiği reperfüzyon stratejisini belirlemek için geliştirilen başvuru zamanı, PKG için gerekli zaman, tedaviye kontrendike durumlar yaşa göre değişebilmektedir (161). Trombolitik rejimlerin birbirleri ile karşılaştırıldığı veya trombolitik rejimlerin PKG ile karşılaştırıldığı birçok klinik çalışma bulunmaktadır (171-174). Ancak bu çalışmaların çoğunda 75 yaş ve üstü vakalar dışlanmıştır. Komorbid durumlar, gecikmiş başvuru süreleri ve klinik çalışmaların yetersizliği nedeniyle yaşlılarda akut miyokard enfarktüsünün reperfüzyon yöntemiyle ilgili bir konsensus bulunmamaktadır.

2.2.5. Yaşlılarda trombolitik tedavi

Birçok çalışmanın subgrup analizlerinde trombolitik tedaviyle plasebo karşılaştırıldığında mortalite oranları yaşlı hastalarda belirgin olarak azalmaktadır. Yaşlılarda fibrinolitik tedavi uygulamasındaki en büyük endişe, geçirilmiş inme ve yaşa bağlı gelişen amiloid anjiopatiye bağlı artmış intrakraniyel kanama riskidir. Randomize kontrollü çalışmalarda ve vaka kontrol çalışmalarında, yaşlılarda doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile streptokinazdan daha fazla serebral hemoraji riski olduğu gösterilmiştir (175). Tüm risklerine rağmen trombolitikler STEMI'li yaşlı hastalarda sağkalımı arttırmaktadır (176). FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) çalışma grubu trombolitikle tedavi edilen 75 yaş ve üstü yaşlı hastaların, genç hastalara göre mutlak ölüm oranlarında daha çok azalma olduğunu göstermiştir (66). Analizler; 75 yaş ve üstü, fibrinolitik tedaviye uygun (semptomların ilk 12. saatinde ve ST yükselmesi veya sol dal bloğu olan) grupta mortalitede %15'e ulaşan belirgin bir göreceli risk azalması olduğunu göstermiştir (177). Seksen beş yaş üzerindeki hastalarda, 30 günlük mortaliteyle (%30) kıyaslandığı zaman, hemorajik inme riski (%1,7) riski oldukça düşüktür (178). Hemorajik olayların sıklığı, fibrinolitik tedaviyle muhtemel olan mortalite azalmasıyla kıyaslandığında tedavinin gerekliliği anlaşılmaktadır. Tüm bu bilgilerle birlikte yaşlılarda trombolitik tedavinin TIMI-3 akımı sağlama da gençlerdeki kadar etkili olduğu gösterilmiştir (179). Birçok

çalışmada tedavi verilmeyen ve trombolitik verilen yaşlı hastalar karşılaştırılmıştır (180-182). 65 yaş ve üzeri hastaların incelendiği bir çalışmada 30 günlük mortalite oranları trombolitikle tedavi edilen grupta %13.5, PKG ile tedavi edilen grupta %13, tedavi verimeyen grupta ise %20.6 olarak bulunmuştur (183).

İntrakraniyal hemoraji ve hemorajik olmayan inme trombolitik tedavinin yaşla birlikte artan en çok korkulan komplikasyonlarıdır. Çalışmalarda bu oran aslında oldukça düşüktür (tüm yaş gruplarında %1.5, 85 yaş üzeri %2.9) (163). Yaş ve komorbid durumlar intrakraniyal hemoraji ve inme için risk faktörleridir. İntrakraniyal hemoraji düşük vücut ağırlığı (<70kg), artmış diyastolik kan basıncı yüksekliği (≥ 95) ve yakın zamandaki kafa travması olan vakalarda daha sık görülmektedir. Hemorajik olmayan inme sıklığı ise atrial fibrilasyon, diyabet ve daha önceki serebrovasküler hastalık durumlarında artmaktadır (184). Toplum bazlı çalışmalarda; yaş, vücut ağırlığı, kan basıncı, geçirilmiş inme öyküsü, kadın cinsiyet, antikoagülan kullanımı trombolitik tedavi verilen hastalarda intrakraniyal kanama için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (184). İntrakraniyal kanamaların, fibrin-spesifik ajan kullanımıyla (tPA gibi) arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (184-186). GUSTO-I çalışmasında, net klinik fayda 84 yaşına kadar olan grupta, streptokinaz ile karşılaştırıldığında tPA'da daha yüksek bulunmuştur, ancak 85 yaşından sonra streptokinazın faydası tPA'dan daha yüksek bulunmuştur (163). ASSENT-2 (Assesment of the Safety of a New Thrombolytic) çalışmasında tPA ile karşılaştırıldığında tenekteplazın, 75 yaş ve üstü hastalarda, daha az intrakraniyal kanamaya yol açtığı gösterilmiştir (%1.1 ile %3.0) (187). Yaşlılarda anfraksiyone heparin dozunun azaltılmasıyla intrakraniyal kanama oranının azaltılabileceği gösterilmiştir (188,189).

Önceki kılavuzlarda ilk 12 saatteki ST yükselmeli veya sol dal bloğu için trombolitik uygulanması hasta yaşına göre farklı sınıflandırılmakta ise de günümüzde artık böyle bir yaş sınırı kılavuzlarda bulunmamaktadır.

2.2.6. Yaşlılarda Primer Perkütan Koroner Girişim

PKG ve trombolitiklerin karşılaştırıldığı çalışmaların subgrup analizleri incelendiğinde yaşlı hastalarda öncelikle primer PKG'in tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Primer perkutan girişimin, ST segment yükselmesi veya göğüs ağrısı olmadığına da uygulanabilmesi ve hipotansiyon veya şok durumlarında ilk tercih edilmesi gereken strateji olması nedeniyle, yaşlı hastalarda tercih edilebilir. PAMI-I (The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) çalışmasında, hastalar acil PKG ve fibrinolitik tedavi (tPA) gruplarına randomize edilmiştir. Hastaların %38'i 65 yaş ve üstü, %20.5'i 70 yaş ve üstü idi (190). Gruplar karşılaştırıldığında PKG yapılan grupta, trombolitik yapılan gruba göre hastane içi ölümler (%2.6 ile %6.5; p=0.06) ve tekrarlayan miyokard enfarktüsü oranı (%5.1 ile %12.0; p=0.02) azalmıştır (190). 65 yaş ve üzeri subgrup analizlerinde, PKG yapılan grupta trombolitik yapılan gruba göre ölüm ve tekrarlayan miyokard enfarktüsü oranları düşük olarak bulunmuştur (%8.6 ile %20.0; p=0.048) (191). Yaşlı hastalarda inme (%3.3 ile %0.8; p=0.07) ve intrakraniyal kanama (%2.7 ile %0.0) genç hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur, PKG grubunda bu komplikasyonlar görülmemiştir. GUSTO-IIIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes-IIIb) çalışmasında, trombolitik ile karşılaştırıldığında, 70 yaş ve üzerindeki hastalarda primer PCI ile 30 günlük mortalitenin azalma eğiliminde olduğu gösterildi (172).

DANAMI-2 (The Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) çalışmasında iki saat içinde PKG yapılan veya tPA yapılan 1572 STEMI hasta çalışmaya alındı. Yaşlı hastalarda (63 yaş ve üzeri) tPA ile karşılaştırıldığında PKG'in, 30 günlük ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme oranlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (192). Çalışmada yaşlı hastaların çoğu yüksek TIMI risk skoruna sahipti, şok sıklığı daha fazlaydı, başvuru süresi daha uzundu ve Killip sınıfı daha yüksekti. Bu nedenle yaşlı hastalarda PKG daha fazla fayda sağlamıştır (193).

STEMİ'li yaşlı hastalarda spesifik olarak trombolitik ve PKG tedavinin karşılaştırıldığı küçük çaplı çalışmalar mevcuttur. 75 yaş ve üzeri 87 hastanın dahil olduğu bir çalışmada PKG ve streptokinaz tedavisi karşılaştırılmış, 30 günlük olaylara bakıldığında, PKG ile tedavi edilen grupta streptokinaza göre daha az ölüm, miyokard enfarktüsü, inme oranı saptanmıştır (%9 ile %29; p=0.01) (194). 70 yaş ve üzeri 130 hastanın dahil olduğu bir diğer çalışmada ise PKG ile tPA karşılaştırılmıştır. 6 aylık mortalite oranlarında iki grup arasında fark saptanmamış ancak PKG grubunda ileriki zamanda revaskülarizasyon gereksinimi belirgin olarak azalmıştır (%9 ile %61; p=0.001) (174). Senior PAMI çalışmasına 70 yaş ve üzeri 481 hasta dahil edilmiş, hastalarda PKG ve trombolitik tedavi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda; ölüm, inme, tekrarlayan infarktüs oranlarında belirgin azalma izlenmiştir (%11.6 ile %18; p=0.05). 80 yaş ve üzeri 131 hastayı içeren subgrup analizinde ise reperfüzyon stratejileri arasında fark izlenmemiştir (195). PCAT (Primary Coronary Angioplasty Trialists) araştırmacıları, fibrinolitik tedaviyle primer PKG'nin karşılaştırıldığı 11 randomize çalışmadaki 2.635 hastayı araştırmışlar, yetmiş yaş ve üzerindeki hastalarda, 30 günlük mortalitenin azalmasında primer angioplastinin, fibrinolitikten daha etkili olduğunu bulmuşlardır (%13.3 ile %23.6; p<0.05) (196).

Bu çalışmaların sonucunda PKG'nin ileriki zamandaki revaskülarizasyon ve tekrarlayan enfarktüsü engellemede etkili bir strateji olduğu söylenebilir. Yaşlılarda PKG trombolitikle göre daha cezbedicidir, çünkü ST elevasyonunun ve göğüs ağrısının olmadığı durumlarda ve hemodinaminin bozuk olduğu durumlarda da uygulanabilmektedir (161). Perkütan koroner girişimin de kontrast maddeyle ilgili komplikasyonlar, kolesterol embolizasyonu, arteriyel yaralanmaya bağlı kanama gibi riskleri bulunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2010-2012 yılları arasında akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısıyla Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen, 65 yaş ve üzeri, trombolitik tedavi veya primer perkutan koroner girişim uygulanan hastaların, retrospektif olarak dosya kayıtlarının taraması yapılarak gerçekleştirildi. Çalışma protokolü için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1. Akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsü tanısı ile koroner bakım ünitesine yatırılmış olan hastalar,
2. Trombolitik tedavi uygulanmış olan hastalar,
3. Primer perkütan koroner girişim uygulanmış olan hastalar,
4. 65 yaş ve üzeri hastalar.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

1. ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom tanısı ile takip edilmiş olan hastalar (kararsız angina pectoris ve ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü),
2. Subakut dönemde (semptom başlangıcı-başvuru arası süre >12 saat) başvuran hastalar,
3. AMİ sonucu ani kardiyak arrest geçirmiş ve mekanik ventilatör altında takip edilmiş olan hastalar,
4. Kardiyojenik şok tablosunda başvuran hastalar.
5. 65 yaş altındaki hastalar.

Hastalara ait dosya kayıtlarına, hastane kayıtlarından ulaşılarak tanı anında hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı öyküsü, kapı-balon ve kapı-iğne süreleri, lipid profili, üre, kreatinin,

hemogram, hemotokrit, kan glukozu değerleri verilerine ulaşıldı. STEMI tipi başvuru anında çekilen EKG kayıtlarına göre belirlendi. İncelenen EKG’lerde lokalizasyon ST yükselmesi bulunan derivasyonlara göre anterior ve anterior olmayan olarak sınıflandırıldı.

Hastanemizde 24 saat aktif çalışan invazif katater laboratuvarı olmadığı için çalışma saatleri dışında başvuran STEMI’li uygun hastalara trombolitik tedavi verildi. Trombolitik tedavi yapılacak hastalara acil serviste 300 mg asetilsalisilik asit ve 300 mg klopidogrel verildikten sonra koroner yoğun bakım unitesine trombolitik tedavi verilmek üzere alındı. Kontrendike durumlar sorgulandıktan sonra uygun olan hastalara streptokinaz veya alteplaz intravenöz yoldan verildi. Trombolitik sonrası hastalar reperfüzyon açısından değerlendirildi. Reperfze olmayan hastalar kurtarıcı PKG amacıyla katater laboratuvarına alındı. Kılavuzlara uygun olarak antiagregan, antikoagülan, ACEI/ARB, -bloker, statin tedavisi düzenlendi.

Primer perkütan giirişim yapılacak bütün hastalara acil serviste 300 mg asetilsalisilik asit, 600 mg klopidogrel yükleme dozu oral yoldan verildi. Femoral arter ponksiyonunu takiben 100/kg (maksimum doz 10.000) anfraksiyone heparin uygulandı. Koroner anjiyografiyi takiben sadece enfarktsten sorumlu koroner artere primer PKG (balon anjiyoplasti ve/veya stent implantasyonu) yapıldı. PKG sonrası tüm hastalar koroner yoğun bakım unitesine alındı. Yine kılavuzlara uygun olarak antiagregan, antikoagülan, ACEI/ARB, -bloker, statin tedavisi düzenlendi. Uygulanan tedavi sonrası tıkalı olan koroner arterde açıklık sağlanıp sağlanmadığı (reperfüzyon), hastaların koroner anjiografilerindeki TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) akım dereceleri belirlenerek değerlendirildi (196). Stent implantasyonu sonrası \leq %20 rezidüel stenoz olması ve TIMI-III akım elde edilmesi başarılı işlem olarak kabul edildi.

TIMI akım derecelerinin değerlendirilmesi řu şekildedir; TIMI-0, tıkanma noktasından itibaren ileriye doğru kan akışı hiç yok; TIMI-I, kontrast madde

tıkanma alanının ötesine geçiyor, ancak burada asılı kalarak görüntü çekimi boyunca tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tam olarak dolduramıyor; TIMI-II, kontrast madde tıkanma noktasından geçiyor ve tıkanmanın distalindeki koroner yatağı tamamen dolduruyor, ancak tıkanmanın distalindeki damar yatağında kontrast maddenin doluşu, tıkanmanın proksimalindeki koroner arter yatağındaki ya da tıkanmanın karşısındaki koroner arterden beslenen bölgedeki kontrast madde giriş ya da çıkışından fark edilecek kadar yavaş; TIMI-III, tıkanmanın distalindeki damar yatağına doğru kan akışı, tıkanmanın proksimalindeki kan akışı kadar hızlı ve kontrast maddenin tıkanmayla ilgili damar yataklarından çekilme hızı aynı damarla beslenen ancak tıkanmadan etkilenmeyen ya da karşı damarla beslenen alanlardaki kadar hızlı.

Kapı-balon süresi hastaneye başvuru süresi ile balon veya ilk uygulanan cihaz sonrası koroner reperfüzyonun sağlanması arasındaki geçen süre olarak tanımlandı. Kapı-iğne zamanı ise hastaneye başvuru süresi ile trombolitik tedavinin verilmesi arasındaki süre olarak tanımlandı. Re-enfarktüs 20 dakikayı geçen iskemik göğüs ağrısı ile birlikte EKG’de ardışık iki derivasyonda yeni ≥ 0.1 mV ST yükselmesinin olması veya yeni patognomonik Q dalgası gelişimi ve troponin değerlerinde %20 ve üzeri artış olarak tanımlandı. Başvuru anında oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi öyküsünün bulunması diyabetes mellitus tanısı olarak kabul edildi. Hiperlipidemi antihiperlipidemik ilaç kullanım öyküsü bulunması veya total kolesterol seviyesinin ≥ 200 mg/dl olması olarak tanımlandı. Hipertansiyon antihipertansif ilaç kullanımını gerektiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlandı. Koroner arter hastalığı için pozitif aile hikayesi, 60 yaş altında ebeveynlerinde veya kardeşlerinde belirlenmiş koroner arter hastalığı mevcudiyeti olarak tanımlandı. Kardiyovasküler nedenlerden ölüm, akut miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, aritmi veya açıklanamayan ani ölüm olarak tanımlandı.

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

23/01/2013 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 71522473-050.01.04/4

3.2. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışmadan elde edilen sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 65 yaş ve üzeri 111 STEMİ hastası (73 erkek, 38 kadın) alındı. Trombolitik verilen grupta 66 (%59.5), primer PKG uygulanan grupta 45 (%40.5) olgu vardı. Olguların yaşları 65 ile 87 arasında değişmekteydi. Trombolitik tedavi alan olguların yaş ortalaması 74.17 ± 5.08 , primer PKG yapılan olguların yaş ortalaması 72.18 ± 6.77 olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Olguların 73'ü (%65.8) erkek, 38'i (%34.2) kadındı. Primer PKG ve trombolitik tedavi grupları arasında cinsiyetlere göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Her iki grup arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı öyküsü ve aile hikayesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p > 0,05$). Trombolitik tedavi verilen grupta kapı-iğne zamanı 25.9 ± 7.8 dakika iken, primer PKG yapılan grupta kapı-balon zamanı 84.4 ± 20.0 dakika idi. Akut miyokard infarktüsünün en önemli semptomu olan iskemik göğüs ağrısının başlangıcından hastaneye başvuru arasındaki süre trombolitik verilen grupta 213.6 ± 158.4 dakika iken, primer PKG yapılan grupta ise 166.8 ± 112.8 dakika idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Trombolitik tedavi verilen 7 (%10.6) hastada reperfüzyon sağlanamadığı için kurtarıcı PKG yapıldı. Trombolitik tedavi verilen grupta 35 hasta (%53) anterior Mİ geçirirken, primer PKG yapılan grupta ise 21 hasta (%46.7) anterior Mİ geçirmiştir (Tablo 2.1). Tablo 2.1'de her iki grubun demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler

	Tüm Hastalar (n=111)	Trombolitik (n=66)	Primer PKG (n=45)	P
Yaş	73.4±5.9	74.2±5.1	72.2±6.8	0,080
Kadın cinsiyet (n,%)	38 (34.2)	22 (33.3)	16 (35.5)	0.809
Diabetes Mellitus (n,%)	28 (25.2)	16 (24.2)	12 (26.7)	0.773
Hipertansiyon (n,%)	62 (55.8)	33 (50.0)	29 (64.4)	0,132
Hiperlipidemi (n,%)	43 (38.7)	27 (40.9)	16 (14.4)	0.570
Sigara içiciliği (n,%)	19 (17.1)	11 (16.7)	8 (17.8)	0.879
Aile hikayesi (n, %)	28 (25.2)	15 (22.7)	13 (28.9)	0.463
Semptom başlangıcı- Başvuru arası süre (dakika)	194.4±142.8	213.6±158.4	166.8±112.8	0.089
Kapı-balon zamanı (dakika)	-	-	84.4±20.0	-
Kapı-iğne zamanı (dakika)	-	25.9±7.8	-	-
Anterior Mİ (n,%)	56 (50.4)	35 (53.0)	21 (46.7)	0.975

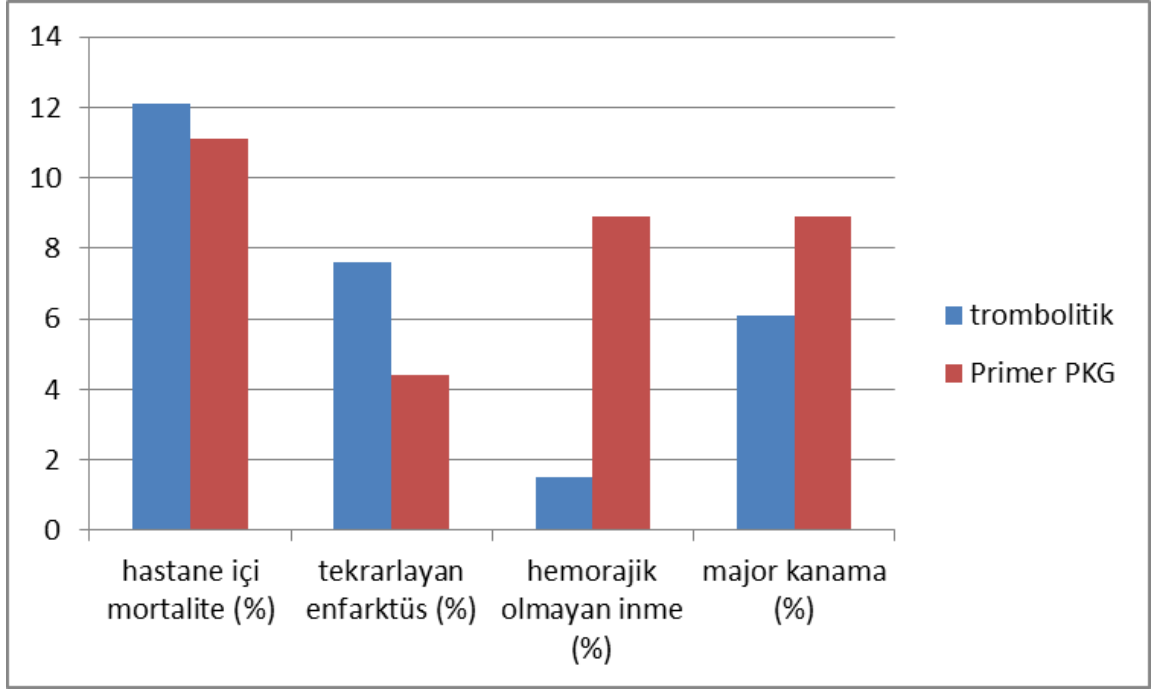
Trombolitik tedavi verilen hastalardan 5'inde (%7.6), primer PKG yapılan hastalardan 2'inde (%4.4) tekrarlayan enfarktüs görüldü. Hemorajik olmayan inme, trombolitik verilen grupta 1 (%1.5) hastada, primer PKG yapılan grupta ise 4 (%8.9) hastada gelişti. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada intrakraniyal kanama görülmedi. Major kanama trombolitik tedavi verilen grupta 4 (%6.1) hastada, primer PKG yapılan grupta da 4 (%8.9) hastada görüldü. Hastalara uygulanan her iki reperfüzyon tedavisi sonrasındaki hastane içi takiplerinde tekrarlayan enfarktüs, hemorajik olmayan inme, major kanama ve mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (şekil 2.1). Hastaların altı aylık mortalite oranlarına bakıldığında trombolitik tedavi verilen gruptaki 15 (%22.7) hastada, primer PKG yapılan gruptaki 8 (%17.8) hastada ölüm izlendi, iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 2.2, şekil 2.2).

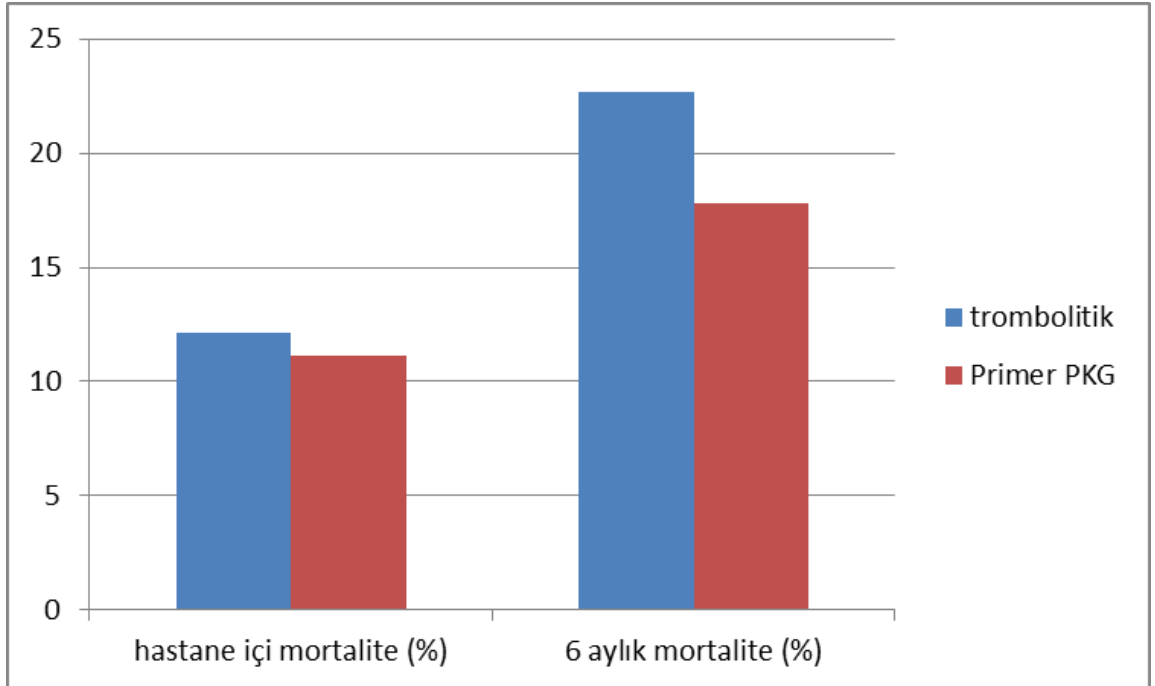
Tablo 2.2. Hastalara Ait Hastane İçi Sonuçlar ve 6 Aylık Mortalite

	Tüm Hastalar (n=111)	Trombolitik (n=66)	Primer PKG (n=45)	P
Hastane içi mortalite (n,%)	13 (11.7)	8 (12.1)	5 (11.1)	0,871
Tekrarlayan enfarktüs (n,%)	7 (6.3)	5 (7.6)	2 (4.4)	0,505
Hemorajik olmayan inme (n,%)	5 (4.5)	1 (1.5)	4 (8.9)	0,066
Major Kanama (n,%)	8 (7.2)	4 (6.1)	4 (8.9)	0,572
6 Aylık Mortalite (n,%)	23 (20.7)	15 (22.7)	8 (17.8)	0,528

Şekil 2.1. Hastalara Ait Hastane İçi Sonuçlar



Şekil 2.2. Hastane İçi ve 6 Aylık Mortalite



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada akut STEMİ nedeniyle primer PKG veya trombolitik tedavi uygulanan 65 yaş ve üzeri hastalarda, tedavi yönteminin etkinliği, hastane içi advers olaylarla ilişkisi, hastane içi ve uzun dönem mortaliteye etkisini araştırdık. Çalışmamızın sonuçlarına göre; hastane içi advers olaylar, hastane içi mortalite ve altı aylık mortalite oranlarına bakıldığında 65 yaş ve üstü STEMİ hastalarında trombolitik tedavi ve primer PKG benzer etkilere sahiptir.

Yaşlı nüfus ülkemizde ve dünya genelinde giderek artmaktadır. Ülkemiz nüfusunun yaklaşık %7'i 65 yaş ve üzeri kişilerden oluşmaktadır (197). STEMİ ile acile başvuran hastalar arasında yaşlı hastalar oldukça büyük bir yer tutmaktadır. Çoğu klinik çalışmada yaşlı nüfusun dışlanması oldukça sık karşılaştığımız bu yaş grubuna trombolitik ve primer PKG uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırma gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu yaş grubunda yapılmış olan çalışmaların yetersiz ve çelişkili olması, yaşla birlikte artan komorbid durumlar ve mortalitenin yaşlılarda yüksek olması nedeniyle bu grupta seçilecek tedavi yöntemi önem kazanmaktadır (64, 172, 190).

Birçok çalışmanın subgrup analizlerinde, konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında trombolitik tedavinin yaşlı hastalarda mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir (66, 177). Yaşla birlikte artan inme insidansı ve yaşa bağlı gelişen amiloid anjiopatiye bağlı artmış intrakraniyel kanama trombolitik tedavinin en çok korkulan advers etkisidir. Bizim çalışmamızda trombolitik tedavi verilen 65 yaş ve üzeri 66 hastanın hiçbirinde intrakraniyel kanama saptanmadı. Randomize kontrollü çalışmalarda ve vaka kontrol çalışmalarında, yaşlılarda t-PA ile streptokinazdan daha fazla serebral hemoraji riski olduğu gösterilmiştir (175). Tüm risklerine rağmen trombolitikler STEMİ'li yaşlı hastalarda sağkalımı arttırmaktadır (176). FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) çalışma grubu trombolitikle tedavi edilen 75 yaş ve üstü yaşlı hastaların, genç hastalara göre mutlak ölüm oranlarında daha çok azalma olduğunu göstermiştir (66). Yine analizlerde; 75 yaş ve üstü, fibrinolitik tedaviye uygun grupta mortalitede %15'e ulaşan belirgin bir göreceli

risk azalması olduğunu göstermiştir (177). Seksen beş yaş üzerindeki hastalarda, 30 günlük mortaliteyle (%30) kıyaslandığı zaman, hemorajik inme riski (%1,7) riski oldukça düşüktür (178). Hemorajik olayların sıklığı, fibrinolitik tedaviyle muhtemel olan mortalite azalmasıyla kıyaslandığında tedavinin gerekliliği anlaşılmaktadır. 65 yaş ve üzeri hastaların incelendiği bir çalışmada 30 günlük mortalite oranları trombolitikle tedavi edilen grupta %13.5, PKG ile tedavi edilen grupta %13, tedavi verilmeyen grupta ise %20.6 olarak bulunmuştur (183). Bizim çalışmamızda da hastane içi mortalite oranı trombolitik tedavi verilen grupta %12.1, primer PKG yapılan grupta %11.1, altı aylık mortalite oranı ise trombolitik tedavi verilen grupta %22.7, primer PKG yapılan grupta %17.8 olarak bulundu. Hastane içi ve altı aylık mortalite oranlarına bakıldığında çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yaşlılarda primer PKG birkaç nedenden dolayı öncelikle tercih edilmesi gereken reperfüzyon stratejisi olarak önerilmektedir. Öncelikle primer PKG trombolitik tedaviden hem daha etkili hem de daha güvenli bir reperfüzyon tedavisidir. Çalışmalarda başarılı reperfüzyon oranı primer PKG yapılan hastalarda trombolitik ile tedavi edilenlerden daha yüksek bulunmuştur (22,176). Bununla birlikte trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlar ve komplikasyonlarında yaşlılarda daha fazladır. Trombolitik tedavinin en çok korkulan komplikasyonu intrakraniyal kanama özellikle yaşlı hastalarda daha sık görülürken primer PKG sonrası çok nadir görülür (198). Bizim çalışmamızda iki grupta da intrakraniyal hemoraji saptanmadı. Bunlarla birlikte primer PKG kompleks ve ciddi personel ve katater laboratuvarı hazırlığı gerektirmektedir bu da ciddi bir zaman kaybına neden olmaktadır. Trombolitik tedavi ise kısa sürede uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir ve ağrı ile tedavi arasındaki geçen süre hızlı uygulanan tedavi ile azalmaktadır. Çalışmamızda kapı-iğne zamanı yaklaşık olarak 26 dakika, kapı-balon zamanı ise yaklaşık 84 dakika olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 111 STEMİ'li hastanın demografik özelliklerine bakıldığında primer PKG ve trombolitik tedavi grupları arasında arasında yaş ve cinsiyetlere göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunmamaktadır. Klinik özellikler incelendiğinde hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı öyküsü ve hiperlipidemi her iki grup arasında benzer düzeydedir. Trombolitik tedavinin yaşla birlikte etkisi azalmakla birlikte, konservatif tedaviye daha üstündür. Komorbid durumlardan dolayı riskin arttığı yaşlı hasta grubunda trombolitik tedavi ile mortalite ve morbiditede belirgin iyileşme sağlanmaktadır ancak kanama riski nedeniyle bu hasaların yaklaşık yarısına trombolitik tedavi uygulanmamaktadır (158, 199).

Primer PKG ve trombolitik tedavinin karşılaştırıldığı birçok çalışma olmasına rağmen yaşlı hasta grubunda bu tedavilerin karşılaştırıldığı büyük ölçekli çalışmalar mevcut değildir. Mevcut bilgiler büyük ölçekli çalışmaların subgroup analizlerine dayanmaktadır. NRMI-2 çalışmasında primer PKG'in 75 yaş ve üzeri hastalarda, hastane içi mortalite ve ölümcül olmayan inme açısından daha az riskli olduğu gösterilmiştir (64). NRMI-2 çalışmasına benzer bulgular, 65 yaş ve üzeri hastaların incelendiği PAMI çalışması ile de gözlenmiştir. PAMI çalışmasında STEMİ ile başvuran hastalarda tPA infüzyon tedavisi ile anjioplasti karşılaştırılmıştır. 65 yaş altındaki hastalarda ölüm ve miyokard enfarktüsü olan sonlanım noktalarına bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (iki grupta da %0.8 mortalite gözlenmiştir). Ancak 65 yaş ve üzeri hastalarda aynı sonlanım noktalarına bakıldığında anjioplasti grubunda anlamlı bir azalma saptanmıştır (anjioplasti grubunda %8.6, trombolitik grubunda %20.0, p=0.048) (190). Yine SENIOR-PAMI çalışmasında 75 yaş ve üzeri hastalarda uygulanan primer PKG'in ölüm ve inme oranında ve birleşik sonlanım noktasında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (194). GRACE ve MITRA çalışmalarının sonucunda yaşlı hastaların önemli bir bölümünün trombolitik tedavi kontrendikasyonları ile reperfüzyon tedavisi almadığı ve bu nedenle primer PKG uygulanan hastalarda da konservatif tedaviye oranla birleşik sonlanım noktasında belirgin fayda sağlandığı gösterilmiştir (158,199). 75 yaş ve üzerindeki hastaların çalışmaya dahil edildiği TRIANA çalışmasında primer PKG ile yeni nesil trombolitiklerden tenekteplaz karşılaştırılmış, sonuçlar primer PKG lehine bulunmuştur (200). Tüm bu çalışmalar ek olarak, sonuçları yakın zaman önce bildirilen STREAM çalışmasında semptom

başlangıcının ilk üç saatinde olan ve ilk bir saat içinde primer PKG yapılamayacak hastalarda, yeni kuşak trombolitiklerden tenekteplaz ile primer PKG karşılaştırılmış, trombolitik tedavinin primer PKG kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada intrakraniyal kanama 75 yaş üstü hastalarda fazla saptanması üzerine tenekteplaz dozu yaşlı hastalarda yarı dozda yapılmış ve bu şekilde primer PKG ile trombolitik grubundaki intrakraniyal kanam oranları benzer bulunmuştur (201). 1138 hastanın dahil edildiği GUSTO-IIIB çalışmasında, hastalar anjioplasti ve trombolitik tedavi (tPA) gruplarına randomize edilmiş, 30 günlük sonlanım noktalarında (ölüm, miyokard enfarktüsü, inme) primer PKG üstün bulunsa da, altı aylık takiplerde aynı sonlanım noktalarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (172).

Çalışmamızın sonuçlarına göre 65 yaş ve üzeri STEMİ'li hastaların tedavisinde primer PKG ve trombolitik tedavi hastane içi ve 6 aylık mortalite oranlarında benzer etkilere sahip bulunmuştur. Bununla birlikte hemorajik olmayan inme, major kanama ve tekrarlayan enfarktüs oranları da birbirine benzer bulunmuştur. Yaşlı hastalarda artan morbidite ve kanama komplikasyonları nedeniyle hekimler trombolitik tedaviden kaçınmaktadırlar. Çalışmamızın sonuçlarına göre, kompleks ve ciddi bir personel ve katater laboratuvarı hazırlığı gerektiren primer PKG'in, trombolitik gibi kısa sürede verilebilen bir tedavi seçeneği ile benzer reperfüzyon süresi olması nedeniyle 24 saat primer PKG imkanı bulunmayan merkezlerde yaşlı hastalara da trombolitik tedavi uygulanabileceği görülmüştür.

ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI: Çalışmamız tek merkezli olarak yapıldığından elde edilen sonuçlar ülkemiz için genellenemez, bu konuda yapılacak prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hasta sayısının kısıtlı olması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Bu sebeple retrospektif çalışmanın tüm dezavantajlarını içermektedir. Ayrıca merkezimizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle göreceli olarak başvuran hastaların ve sevk edilen hastaların risk sınıfı daha yüksek hastalardan oluşuyor olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Mehta RH, Parsons L, Rao SV, et al. Association of bleeding and in-hospital mortality in black and white patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving reperfusion. *Circulation*. 2012;125:1727–34.
2. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*. 2007;297:1892–900.
3. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362:2155–65.
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285–93.
5. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124:40–7.
6. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:254–63.
7. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305:1677–84.
8. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ*. 2009;338:b1807.

9. Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted H-H, et al. Health care system delay and heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: follow-up of population-based medical registry data. *Ann Intern Med.* 2011;155:361–7.
10. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation.* 2004;109:1223–5.
11. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2010;304:763–71.
12. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation.* 2011;124:2512–21.
13. Armstrong PW, Boden WE. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2011;155:389–91.
14. Bates ER, Nallamothu BK. Commentary: the role of percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118:567–73.
15. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation.* 2007;116:217–30. Erratum in: *Circulation.* 2007;116:e77.
16. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):e78-140.

17. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II: ST-segment–elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.

18. Haase KK, Schiele R, Wagner S, et al. In-hospital mortality of elderly patients with acute myocardial infarction: data from MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) registry. *Clin Cardiol* 2000;23:831–6.

19. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004 Sep 21;110:1598-604.

20. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.

21. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:23-30.

22. 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.

23. 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
24. Jaffe AS and Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. Crawford MH, Di Marco JP. *Cardiology*. Mosby International Limited 2001. 12.1-12.19.
25. Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY, et al. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE initiative. *Am Heart J*. 2010;159:757– 63.
26. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873– 82.
27. Grundy SM, Garber A, Goldberg R, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group IV: lifestyle and medical management of risk factors. *Circulation*. 2002;105:e153– 8.
28. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, et al. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113: 2943–6.
29. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer M-J, et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:415–21.

30. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis*. 2009;207:181–5.
31. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–69.
32. Michaels AD, Spinler SA, Leeper B, et al. Medication errors in acute cardiovascular and stroke patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:1664–82.
33. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF, Ohan matbaacılık, İstanbul, TR, 2000; 16–23
34. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu, Yenilik Basımevi, 2000; 11:15.
35. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and highrisk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937–954.
36. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1716–1718.
37. Braunwald E: Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:4414.
38. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.

39. 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.
40. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:1160–1165.
41. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
42. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481–3488.
43. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526–532.
44. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. *Lancet* 1977; 1: 1044-1046. 53
45. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:369- 80.
46. Atar S, Birnbaum Y. Ischemia-induced ST-segment elevation: classification, prognosis, and therapy. *J Electrocardiol* 2005;38:1-5.
47. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

(Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719.

48. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.

49. 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.

50. 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.

51. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:423-49.

52. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1763–1764.

53. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006;151:501–7.

54. 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;353:1547–57.

55. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of

the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29:2909–45.

56. Mehta RH, Califf RM, Garg J, et al. The impact of anthropomorphic indices on clinical outcomes in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:415–24.

57. Goldberg RJ, Spencer FA, Fox KAA, et al. Prehospital delay in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol.* 2009;103:598 – 603.

58. Spencer FA, Montalescot G, Fox KAA, et al. Delay to reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting to acute care hospitals: an international perspective. *Eur Heart J.* 2010;31:1328 –36.

59. Goff DC Jr, Feldman HA, McGovern PG, et al; Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Study Group. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. *Am Heart J.* 1999;138:1046 –57.

60. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol.* 2002;89:791– 6.

61. Becker L, Larsen MP, Eisenberg MS. Incidence of cardiac arrest during self-transport for chest pain. *Ann Emerg Med.* 1996;28:612– 6.

62. Mathews R, Peterson ED, Li S, et al. Use of emergency medical service transport among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Circulation.* 2011;124:154–63.

63. Brown AL, Mann NC, Daya M, et al. Demographic, belief, and situational

factors influencing the decision to utilize emergency medical services among chest pain patients: Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) study. *Circulation*. 2000;102:173– 8.

64. Canto JG, Zalenski RJ, Ornato JP, et al. Use of emergency medical services in acute myocardial infarction and subsequent quality of care: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation*. 2002;106:3018 –23.

65. Hutchings CB, Mann NC, Daya M, et al. Patients with chest pain calling 9-1-1 or self-transporting to reach definitive care: which mode is quicker? *Am Heart J*. 2004;147:35– 41.

66. 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;343:311–22. Erratum in: *Lancet*. 1994;343:742.

67. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2865–72.

68. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol*. 2011;107:501– 8.

69. Krumholz HM, Bradley EH, Nallamothu BK, et al. A campaign to improve the timeliness of primary percutaneous coronary intervention: Door-to-Balloon: An Alliance for Quality. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:97–104.

70. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771–5.

71. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J.* 2009;30:1598–606.
72. Bradley EH, Curry LA, Ramanadhan S, et al. Research in action: using positive deviance to improve quality of health care. *Implement Sci.* 2009;4:25.
73. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebocontrolled clinical trial. *Lancet.* 1988;1:545–9.
74. The I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial infarction (I.S.A.M.): mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med.* 1986;314:1465–71.
75. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al; RAPID II Investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and frontloaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94:891–8.
76. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet.* 1988;2:525–30.
77. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repu´ blicas de Ame´rica del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993;342:767–72.
78. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993;342:759–66.

79. Langer A, Goodman SG, Topol EJ, et al; LATE Study Investigators. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study: prognosis in patients with non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1327–32.
80. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Are we underestimating the full potential of early thrombolytic treatment in patients with acute myocardial infarction? *Heart.* 2003;89:483–4.
81. 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 (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:e82–292.
82. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:22–31.
83. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J.* 2010;31:1701–7.
84. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:692–703.
85. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al. Prognostic impact of staged versus “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With

Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:704–11.

86. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;343:915–22.

87. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 1985;71:699–708.

88. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:281–92.

89. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371:1915–20.

90. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (Thrombectomy With Export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:309–15.

91. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008;29: 2989–3001.

92. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;307: 1817–26.

93. Ali A, Cox D, Dib N, et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:244 –52.
94. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, et al. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction: the JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1298 –306.
95. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116:253– 62.
96. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation.* 2007;115:813– 8.
97. Park D-W, Park S-W, Park K-H, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2006;98:352– 6.
98. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation.* 2004;109:1930 –2.
99. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584 –91.

100. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, 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;28:2706–13.
101. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358: 2218–30.
102. Raber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 2011;123:2819–28.
103. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393–402.
104. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van ‘t Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, de Boer MJ. 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.
105. Nallamothu B, Fox KA, Kannelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, Granger CB, Dabbous OH, Kline-Rogers E, Eagle KA. 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.
106. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G, eds. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004:74–75. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_25_future.pdf. Accessed June 10, 2005.

107. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1269–1276.
108. National Center for Health Statistics. *Health, United States, 2004, With Chartbook on Trends in the Health of Americans*. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2004.
109. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in aging: United States and worldwide. *MMWR*. 2003;52:101–104, 106.
110. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–2353.
111. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291:2727–2733.
112. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*. 2000;101:2557–2567
113. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2005.

114. 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.
115. Wenger NK, ed. *Cardiovascular Disease in the Octogenarian and Beyond*. London: Martin Dunitz, Ltd; 1999.
116. Lernfelt B, Wikstrand J, Svanborg A, et al. Aging and left ventricular function in elderly healthy people. *Am J Cardiol*. 1991;68:547–549.
117. Graham SP, Vetrovec GW. Comparison of angiographic findings and demographic variables in patients with coronary artery disease presenting with acute pulmonary edema versus those presenting with chest pain. *Am J Cardiol*. 1991;68:1614–1618.
118. Stone GW, Griffin B, Shah PK, et al. Prevalence of unsuspected mitral regurgitation and left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease and acute pulmonary edema associated with normal or depressed left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 1991;67:37–41.
119. Tresch DD, Brady WJ, Aufderheide TP, et al. Comparison of elderly and younger patients with out-of-hospital chest pain: clinical characteristics, acute myocardial infarction, therapy, and outcomes. *Arch Intern Med*. 1996;156:1089–1093.
120. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:657–662.
121. Smith SC Jr, Gilpin E, Ahnve S, et al. Outlook after myocardial infarction in the very old compared with that in patients aged 65 to 75 years. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:784–792.

122. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990–1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1994;90:2103–2114.
123. Krumholtz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. Early β -blocker therapy for acute myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 1999;131:648–654.
124. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Chen Z, et al. β -blocker therapy in acute myocardial infarction: evidence for underutilization in the elderly. *Am J Med*. 1992;93:605–610.
125. Krumholtz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of β -blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA*. 1998;280:623–629.
126. Berger AK, Schulman KA, Gersh GS, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA*. 1999;282:341–348.
127. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation*. 2001;104:1577–1579.
128. Gottlieb S, Radford U, Boyko, et al. Improved outcome of elderly patients (>75 years of age) with acute myocardial infarction from 1981–1983 to 1992–1994 in Israel. *Circulation*. 1997;95:342–350.
129. Kelsey SF, Miller DP, Holubkov R, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients \geq 65 years of age (from the 1985 to 1986 National Heart, Lung, and Blood Institute’s Coronary Angioplasty Registry). *Am J Cardiol*. 1990;66:1033–1038.

130. Bedotto JB, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Results of multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty in persons aged 65 years and older. *Am J Cardiol.* 1991;67:1051–1055.
131. Jackman JD, Navetta FI, Smith JE, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in octogenarians as an effective therapy for angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1991;68:116–119.
132. Thompson RC, Holmes DR Jr, Gersch BJ, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1245–1250.
133. Popma JJ, Satler DR Jr, Gersh GS, et al. Coronary angioplasty and new device therapy. *Cardiol Elderly.* 1993;1:62–70.
134. Peterson ED, Cowper PA, Jollis JG, et al. Outcome of coronary artery bypass graft surgery in 24,461 patients aged 80 years or older. *Circulation.* 1995;92 (suppl II):85–91.
135. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years (reports from the Coronary Artery Surgery Study, CASS, Registry). *Am J Cardiol.* 1994;74:334–339.
136. O’Keefe JH Jr, Sutton MB, McCallister BD, et al. Coronary angioplasty versus bypass surgery in patients >70 years old matched for ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:425–430.
137. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, et al. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:125–131.

138. Tresch DD, Aronow WS. Recognition and diagnosis of coronary artery disease in the elderly. In: Tresch DD, Aronow WS, eds. *Cardiovascular Disease in the Elderly Patient*. New York, NY: Marcel Dekker; 1999:197–212.
139. Kannel W, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018–1022.
140. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999;84:131R–138R.
141. Burns TR, Klima M, Teasdale TA, Kasper K. Morphometry of the aging heart. *Mod Pathol* 1990;3:336342.
142. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991;68:15601568.
143. Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, et al. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:137146.
144. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:552564.
145. Goor D, Lillehei CW, Edwards JE. The sigmoid septum_. Variation in the contour of the left ventricular outt. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969;107:366376.
146. Nixon JV, Hallmark H, Page K, et al. Ventricular performance in human hearts aged 61 to 73 years. *Am J Cardiol* 1985;56:932937.

147. Spirito P, Maron BJ. Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart J* 1988;59:672679.
148. Lakatta EG. Cardiovascular aging research: the next horizons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:613625.
149. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995;91:19811987.
150. Furberg CD, Manolio TA, Psaty BM, et al. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years and older (the Cardiovascular Health Study). Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Am J Cardiol* 1992;69:13291335.
151. Tsuji H, Venditti FJJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878883.
152. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:723730.
153. Peterson ED, Alexander K, Malenka DJ, et al. Multicenter experience in revascularization of very elderly patients. *Am Heart J* 2004;148:486492.
154. Martinez-Selles M, Datino T, Bueno H. Influence of reperfusion therapy on prognosis in patients aged >89 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:12321234.

155. Yarzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends and factors associated with extent of delay to hospital arrival in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J.* 1994;128:255–263.
156. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Decade-long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:3217–3223.
157. Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willison DJ, Guadagnoli E, Hauptman PJ, Gao X, Soumerai SB. Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1997;126:593–599.
158. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J; GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment–elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet.* 2002;359:373–377.
159. Krumholz HM, Friesinger GC, Cook EF, Lee TH, Rouan GW, Goldman L. Relationship of age with eligibility for thrombolytic therapy and mortality among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:127–131.
160. Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, Barron HV, Radford MJ, Parsons LS, Every NR. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 Study. *Am Heart J.* 2003;146:839–847.
161. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the

ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671–719.

162. Boucher JM, Racine J, Thanh TH, Rahme E, Brophy J, LeLorier J, Theroux P; Quebec Acute Coronary Care Working Group. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ*. 2001;164:1285–1290.

163. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, Kleiman NS, Aylward PE, Gore JM, Vahanian A, Lee KL, Ross AM, Topol EJ. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation*. 1996;94: 1826–1833.

164. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F; GUSTO-1 Investigators. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1646–1655.

165. Goldberg RJ, Gore JM, Gurwitz JH, Alpert JS, Brady P, Strohsnitter W, Chen ZY, Dalen JE. The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J*. 1989;117:543–549.

166. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:736–741.

167. Ornato JP, Peberdy MA, Tadler SC, Strobos NC. Factors associated with the occurrence of cardiac arrest during hospitalization for acute myocardial infarction in

the Second National Registry of Myocardial Infarction in the US. *Resuscitation*. 2001;48:117–123.

168. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, Antonelli TA, Webb JG, Jaber WA, Abel JG, Hochman JS. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: SHould we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36 (suppl A):1104 –1109.

169. Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, Slater JN, Forman R, Monrad ES, Talley JD, Hochman JS. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36 (suppl A):1110 –1116.

170. Bueno H, Martinez-Selles M, Perez-David E, Lopez-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26: 1705–1711.

171. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673– 682.

172. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:1621–1628.

173. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328: 680–684.

174. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, Elian D, Agranat O, Har Zahav Y, Guetta V, Hod H. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003; 145:862– 867.
175. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries.* *Circulation* 1995;92: 2811-2818.
176. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolytics for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999;282:341-348.
177. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet.* 2000;356: 2028–2030.
178. Brieger D, Eagle K, Goodman S, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group. *Chest* 2004;126:461-469.
179. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation.* 2000; 101:2239 –2246.
180. Soumerai SB, McLaughlan TJ, Ross-Degnan D, Christiansen CL, Gurwitz JH. Effectiveness of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in the elderly: cause for concern in the old-old. *Arch Intern Med.* 2002;162:561–568.
181. Stenestrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segmentelevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort. *Arch Intern Med.* 2003;163:965–971.

182. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:366–374.
183. Kandzari DE, Granger CB, Simoons ML, White HD, Simes J, Mahaffey KW, Gore J, Weaver WD, Longstreth WT Jr, Stebbins A, Lee KL, Califf RM, Topol EJ; Global Utilization of Streptokinase and tPA for Occluded Arteries-I Investigators. Risk factors for intracranial hemorrhage and nonhemorrhagic stroke after fibrinolytic therapy (from the GUSTO-I Trial). *Am J Cardiol.* 2004;93:458–461.
184. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 1990;336:65–71.
185. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1992;339:753–770.
186. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berioli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL; ASSENT-2 Investigators: Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J.* 2001;22:2253–2261.
187. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators; Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkila J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocchetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendra M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F,

Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with frontloaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet*. 1999;354:716–722.

188. Curtis JP, Alexander JH, Huang Y, Wallentin L, Verheugt FW, Armstrong PW, Krumholz HM, Van de Werf F, Danays T, Cheeks M, Granger CB; ASSENT-2 and ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of two unfractionated heparin dosing strategies with tenecteplase in acute myocardial infarction (results from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimens 2 and 3). *Am J Cardiol*. 2004;94:279–283.

189. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O’Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, et al; the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:673–679.

190. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O’Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:370–377.

191. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733–742.

192. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, Mortensen LS, Andersen HR, Nielsen TT, Kober L, Kelbaek H; Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. Simple risk stratification at admission to identify

patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation*. 2005;112:2017–2021.

193. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723–1728.

194. Grines C. Senior PAMI: a prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; Washington, D; October 16–21, 2005.

195. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ; PCAT Collaborators; percutaneous transluminal coronary angioplasty. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003;145: 47–57.

196. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.

197. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2010 Nüfus Sayımı Sonuçları. [Internet]. www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?tb_id=39&ust_id=11.

198. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. *Stroke* 2000;31:1802-11.

199. Zahn R, Schuster S, Schiele R, Seidl K, Voigtländer T, Meyer J, et al. Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute

myocardial infarction and contraindication for thrombolytic therapy. Maximal Individual Therapy In Acute Myocardial Infarction (MITRA) study group. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46; 127-33.

200. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al; TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32:51-60

201. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013