

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD
İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA TROMBÜS
YÜKÜNÜN İLK AKIM SAĞLANMASI ÖNCESİ
VEYA SONRASINDA HESAPLANMASININ
KLİNİK SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuzhan BİRDAL

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç.Dr. Selim TOPÇU

ERZURUM - 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ: 12.05.2017 tarih ve E.1700139796 sayılı belge.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Oğuzhan BİRDAL'ın **"ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Trombüs Yükünün İlk Akım Sağlanması Öncesi veya Sonrasında Hesaplanmasının Klinik Sonuçlarla İlişkisi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **24.05.2017** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat GÜNDOĞDU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

24.05.2017
Jüri Başkanı

Yrd.Doç.Dr.Selim TOPCU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

24.05.2017
Jüri Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Selami DEMİRELLİ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

24.05.2017
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Akut koroner sendromlar.....	2
2.2. ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü.....	8
2.3. Trombüslü lezyonlara yaklaşım.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	60
KAYNAKLAR.....	61

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Ateroskleroz risk faktörleri

Tablo-2: Miyokard infarktüsünün evrensel sınıflaması

Tablo-3: Killip Sınıflaması (30 günlük hastalar)

Tablo-4: SoDB varlığında AMİ tanısı için elektrokardiyografi kriterleri

Tablo-5: STEMİ ayırıcı tanısında düşünülecek durumlar

Tablo-6: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012 STEMİ kılavuzu: Reperfüzyon tedavisi önerileri

Tablo-7: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu: STEMİ'de miyokard reperfüzyonu için PPKG prosedürleri

Tablo-8: Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Tablo-9: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012 STEMİ kılavuzu: Fibrinolitik tedavi için öneriler

Tablo-10: Trombüs sınıflandırma sistemleri

Tablo-11: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu STEMİ hastalarında PPKG sürecinde antitrombotik tedavi önerileri

Tablo-12: Aspirasyon kateterleri kullanımı ile trombektomi stratejisinin sonuçları

Tablo-13: Hastaların bazal karakteristik özellikleri

Tablo-14: Başlangıç ve TIMI trombüs derecesi 5'in tekrar hesaplanmasından sonraki final trombüs yüklerinin hastalara göre dağılımı

Tablo-15: No-reflow gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında klinik ve anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo-16: İşlem sonrası no-reflow'u tahmin etmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Tablo-17 1 yıllık takipte ölen ve ölmeyen gruplar arasında klinik ve anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo-18: 1 yıllık tüm nedenli ölümleri tahmin etmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Akut koroner sendromların sınıflandırılması

Şekil-2: Temel ateroskleroz süreci

Şekil-3: Mİ sonrası moleküler biyobelirteçlerin salınma süreci

Şekil-4: İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi

Şekil-5: Koroner anjiyografik olarak TIMI trombüs sınıf 0

Şekil-6: Koroner anjiyografik olarak TIMI trombüs sınıf 1

Şekil-7: Koroner anjiyografik olarak TIMI trombüs sınıf 2

Şekil-8: Koroner anjiyografik olarak TIMI trombüs sınıf 3

Şekil-9: Koroner anjiyografik olarak TIMI trombüs sınıf 4

Şekil-10: Koroner anjiyografik olarak TIMI trombüs sınıf 5

Şekil-11: Hastaların başlangıç ve final trombüs yükleri

KISALTMALAR DİZİNİ

STEMİ	: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü
NSTEMİ	: ST segment yükselmez miyokard infarktüsü
UAP	: Unstabil anjina pektoris
AKS	: Akut koroner sendrom
AMİ	: Akut miyokard infarktüsü
KAH	: Koroner arter hastalığı
PKG	: Perkütan koroner girişim
PPKG	: Primer perkütan koroner girişim
İİA	: İnfarktla ilişkili arter
İSS	: İlaç salımlı stent
ÇMS	: Çıplak metal stent
SoDB	: Sol dal bloğu
SaDB	: Sağ dal bloğu
KABG	: Koroner arter by-pass greft
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MAKE	: Major istenmeyen kardiyak olay
SV	: Sol ventrikül
AF	: Atrial fibrilasyon
cTn	: Kardiyak troponin
İTT	: İlk tıbbi temas
İATT	: İkili antitrombositik tedavi
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB : Anjiotensin reseptör blokeri

GP : Glikoprotein

GPI : Glikoprotein inhibitörü

i.v. : İntravenöz

i.k. : İntrakoroner



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Selim TOPÇU'ya ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL, Doç. Dr. Ednan BAYRAM, Doç. Dr. Ziya Şimşek, Doç. Dr. Muhammet Hakan TAŞ, Doç. Dr. İbrahim Halil TANBOĞA ve Yrd. Doç. Dr. Yavuzer KOZA' ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve diğer çalışanlara;

Bütün hayatım boyunca her türlü maddi-manevi imkanı sunan, üzerimde sonsuz emekleri olan ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem Hülya BİRDAL, babam Arif BİRDAL'a ve aldığım bütün kararlarda yanımda olan, en zor günlerimde varlığını daima hissettiğim, ayrıca çok yoğun geçen asistanlık sürecinde göstermiş olduğu anlayıştan dolayı sevgili eşim Melike BİRDAL'a;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Giriş: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) tedavisinde standart tedavi primer perkütan koroner girişimdir (PPKG). PPKG ile miyokardiyal ve epikardiyal perfüzyon genellikle sağlanmakla birlikte infarktla ilişkili arterin (İİA) trombüs yükü, işlem başarısını ve klinik sonuçları olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda STEMİ hastalarında, trombüs yükünün ilk akım sağlanması öncesi veya sonrasında hesaplanmasının klinik sonuçlarla ilişkisini araştırdık.

Metot: Çalışmamıza retrospektif olarak Mayıs 2012 - Kasım 2015 yılları arasında STEMİ tanısıyla başvuran 1376 hasta dahil edildi. Sadece balon anjioplasti yapılan ve acil koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisine gidecek olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların başlangıçtaki klinik ve demografik özellikleri hastane kayıtlarından elde edildi. Hastaların bazal ve final (tel ile lezyon geçildikten ya da küçük balon şişirildikten sonra) trombüs yükleri TIMI trombüs sınıflandırması kullanılarak hesaplandı. Çalışmamızın sonlanım noktaları PPKG sonrası no-reflow (akımsızlık) gelişimi ve 1 yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm olarak tanımlandı ve p değerinin $<0,05$ olması istatistiksel önemlilik sınırı olarak belirlendi.

Bulgular: Hastaların işlem sonrası kayıtları incelendiğinde 169 hastada (%12,3) no-reflow geliştiği tespit edildi. Hesaplanan bazal trombüs yükünün işlem sonrası no-reflow ile ilişkili olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). Ayrıca ileri yaş ($p < 0,001$), uzun ağrı kapı zamanı ($p < 0,001$) ve artmış kan glukoz düzeyi ($p: 0,032$) de no-reflow ile ilişkili bulundu. Hesaplanan final trombüs yükünün 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğu tespit edildi ($p: 0,047$). İleri yaş ($p < 0,001$) yüksek Killip sınıfları ($p: 0,003$) artmış beyaz küre ($p: 0,001$) ve düşük tahmini glomeruler filtrasyon hızının ($p < 0,001$) da 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda bazal trombüs yükünün no-reflow ile, final trombüs yükünün ise 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Yani trombüs yükünün ilk akım sağlanması öncesi veya sonrasında hesaplanmasının klinik sonuçlar üzerine farklı etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Miyokard infarktüsü, trombüs yükü, no-reflow

ABSTRACT

Introduction: Primary percutaneous coronary intervention (PPCI), is the standard treatment in patients with STEMI. Although myocardial and epicardial perfusion is usually achieved with PPCI, infarct-related arterial (IRA) thrombus burden negatively affects procedural success and clinical outcomes. In our study, we investigated the relationship between thrombus burden in patients with STEMI before and after initial flow, and clinical outcomes.

Method: We retrospectively enrolled 1376 patients with STEMI between May 2012 - November 2015. Patients who underwent only balloon angioplasty and would go to emergency coronary artery bypass graft (CABG) surgery were not included in the study. Initial clinical and demographic characteristics of the patients were obtained from hospital records. Thrombus burden were calculated using the TIMI thrombus score, baseline and final (after wire inflation or small balloon dilatation). The endpoints of our study were defined as no-reflow development after PPCI and death due to all causes at 1-year follow-up. Statistical significance was defined as <0.05 for p value.

Results: After the post-procedural records of the patients were examined, no-reflow was detected in 169 patients (12,3%). It was determined that the calculated basal thrombus burden was associated with post-procedural no-reflow ($p < 0.001$). It was also associated with no-reflow in older age ($p < 0.001$), longer pain to door time ($p < 0.001$) and increased blood glucose level ($p: 0.032$). The calculated final thrombus burden was found to be related to 1-year all-cause mortality ($p: 0.047$). It was also associated with 1-year all-cause death in older age ($p < 0.001$), high Killip scores ($p: 0,003$), increased white blood cell ($p: 0.001$) and low estimated glomerular filtration rate ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, we found that basal thrombus burden was associated with no-reflow and final thrombus burden was associated with 1-year all-cause mortality. That is, we think that the calculation of the thrombus burden before or after the initial flow of current has different effects on the clinical outcomes.

Key words: Myocardial infarction, thrombus burden, no-reflow

1.GİRİŞ VE AMAÇ

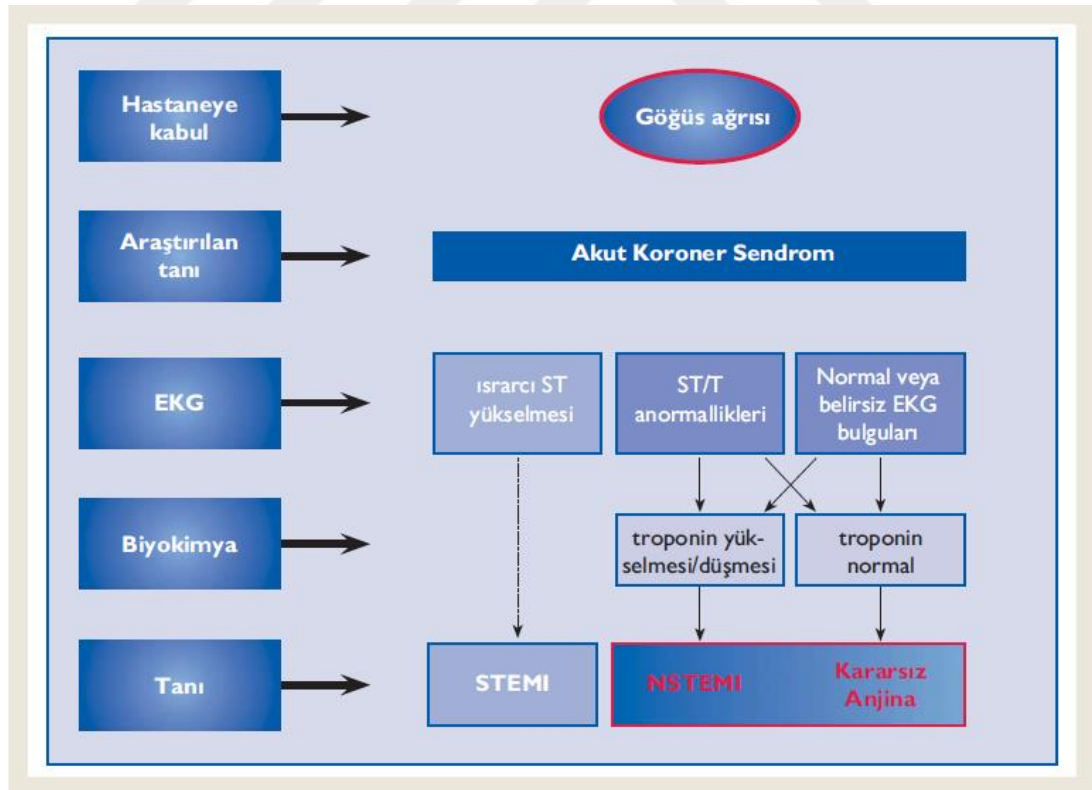
Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de, en sık ölüm nedeninin koroner arter hastalığı (KAH) olduğu bilinmektedir. Son verilere göre ülkemizde yaklaşık 3,5 milyon insanın KAH tanısı bulunmaktadır ve KAH nedeniyle yılda ortalama 215.000 kişi hayatını kaybetmektedir (1).

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) olan vakaların büyük çoğunluğuna, lümen içi tıkaçıcı trombüs oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü neden olmaktadır. STEMI hastalarında standart tedavi olan primer perkütan koroner girişim (PPKG), hızlı koroner reperfüzyonu sağlamak için kullanılır. Bununla birlikte, PPKG bazı durumlarda yeterli epikardiyal ve miyokardiyal perfüzyonu sağlayamayabilir (2, 3). Yapılan bazı çalışmalar, trombüs yükünün fazla olmasının yetersiz epikardiyal ve miyokardiyal perfüzyona sebep olabileceğini ve bu nedenden dolayı trombüs aspirasyonu yapılması önerisini savunmaktadır (4-6). Bununla birlikte, trombüs aspirasyonu ile ilgili yapılmış ilk büyük çalışma olan ve trombüs aspirasyonunun klinik sonuçlarını araştıran TASTE çalışmasının 1 yıllık sonuçları STEMI hastalarında rutin trombüs aspirasyonunun yararlı olmadığını sonucunu ortaya koymuştur (7, 8). Trombüs aspirasyonu ile ilgili bugüne kadar yapılmış en büyük çalışma olan TOTAL çalışmasında, perkütan koroner girişim esnasında rutin trombüs aspirasyonu yapılan hastalar ile yalnızca perkütan girişim yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar TASTE çalışması ile benzer bulunmuş ve trombüs aspirasyonunun klinik sonuçları iyileştirmediği tespit edilmiştir (9). Trombüs yükünün koroner anjiyografide hesaplanma aşaması, TIMI trombüs skorunun farklı sonuçlanmasına yol açmaktadır. Anjiyografinin farklı aşamalarında ölçüm yapılarak yapılan çalışmalarda aynı klinik sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum ölçüm zamanının klinik sonuçlar üzerine bir etkisinin olmadığını desteklemektedir. Bu durumu test etmek için dizayn ettiğimiz bu çalışmada bazal anjiyografiye göre hesaplanan trombüs yükü ile tel ile lezyon geçildikten ve/veya küçük balon uygulandıktan sonraki trombüs yükünün klinik sonuçlar üzerine olan etkisini araştırmayı planlıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akut koroner sendromlar

Kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve 2020 yılında da durumun değişmemesi beklenmektedir (10). Bu hastalıklar arasında KAH en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir. Akut koroner sendrom (AKS), iskemik koroner arter hastalığının akut durumları için kullanılan bir terimdir. AKS, yırtılan, erozyone olan ya da çatlayan plağın üzerinde trombüs gelişmesi veya koroner embolizasyonla miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde bozulması ile karakterize klinik bir tablodur. Kollateral perfüzyon bulunmadığında, STEMI veya ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ile sonuçlanır. Her iki klinik durumda da serumda miyokard nekrozunun duyarlı belirteçleri yükselir. Miyokard hücre nekrozunu gösteren belirteçlerde yükselme tespit edilemez ise unstabil anjina pectoris (UAP) terimi kullanılır (11, 12).



Şekil – 1: Akut koroner sendromların sınıflandırılması (12)

2.1.1. Ateroskleroz ve akut koroner sendromun fizyopatolojisi

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve media tabakalarında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalıktır (13). Ateroskleroz yaşamın erken döneminde başlar ve zaman içinde ilerler, fakat ilerleme hızı öngürülemez ve oldukça değişkenlik gösterir. Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından öne sürülen teoride aterosklerozun damar duvarında lipid birikimi ile oluştuğu düşünülmüştür. Bu teori, kolesterol düzeyleri yüksek olan insanlardaki aterosklerozu izah edebilmekle beraber yeterli değildi. Bu yüzden 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı. 1973'te hasara yanıt hipotezine dayanarak endotel disfonksiyonu veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağının geliştiği gösterildi (14). Eldeki güncel veriler, endotel disfonksiyonun ateroskleroz temelinde önemli bir rol aldığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermektedir (15).

STEMİ'ye çoğunlukla majör koroner arterlerden birinin tıkanması ve koroner kan akışındaki ciddi azalma neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akışındaki bu azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak erozyonu, yırtılması, ayrılması ya da çatlaması sonucu tam ya da kısmi tıkaçıcı trombüs oluşmasına bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve distal mikroembolizasyon da bir ölçüde katkıda bulunabilir. Plak ayrılması riskinde; plağın bileşimi, hassasiyeti (plak tipi) ve stenoz derecesi (plak büyüklüğü) belirleyicidir (16). İnfarktüsle ilişkili trombüslerin dörtte üçünün, yalnızca hafif ya da orta derecede stenoza neden olan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter ağacının anjiyografik ölçütlere göre normal sayılan bölümlerinde bile önemli boyutlarda ateroskleroz saptanmaktadır (17).

2.1.2. Ateroskleroz risk faktörleri

KAH yaşam tarzı, özellikle sigara kullanımı, sağlıksız yeme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik ve psikososyal stres ile kuvvetli bir ilişki gösterir. Dünya Sağlık

Örgütü, tüm KAH ölümlerinin dörtte üçünden fazlasının uygun yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebileceğini belirtmektedir (18).

Tablo-1: Ateroskleroz risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri		Yeni Risk Faktörleri
Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler	
Yaş	Hipertansiyon	C-Reaktif Protein
Cinsiyet	Hiperlipidemi	Homosistein
Aile Öyküsü	Sigara	Lipoprotein-a
	Obezite	Fibrinojen
	Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci	D-Dimer
	Sedanter Yaşam	
	Mental stres, depresyon	

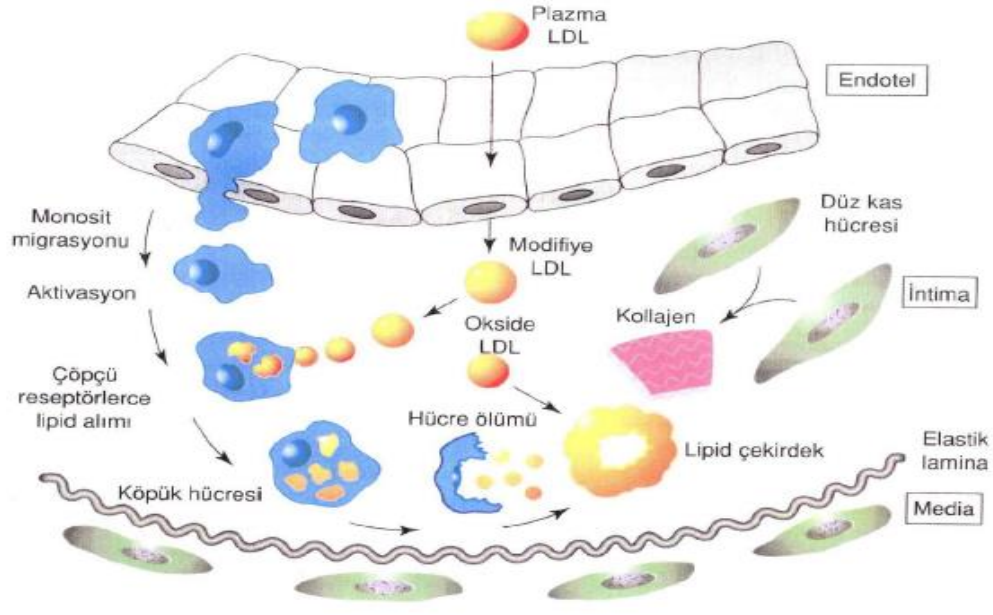
2.1.3. Ateroskleroz gelişimi

Aterosklerotik süreçte ilk değişiklik, endotelde başlamaktadır. Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşunun yanı sıra otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığının sağlanması, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamasyon ve antitrombotik görevleri olan dinamik bir organdır. Hasara yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezinde ilk olay; endotel hasarıdır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu veya aktivasyonu gelişir. Aktive olmuş endotel hücreleri monositleri ve T lenfositlerini damar duvarına çekmektedir (19). Endotelyal geçirgenliğin artması lipoproteinler, lökositler ve diğer inflamatuvar hücre ve mediatörlerin intima tabakasına göç etmesine sebep olur. Artan aterojenik lipoproteinler, T lenfositler ve diğer inflamatuvar mediatörler intima tabakasına göç etmektedir (20).

Endotele tutunduktan sonra intimaaya geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, okside düşük dansiteli lipoproteini (LDL) fagositte ederek köpük hücrelerini oluşturlar. Bu bölgede düz kas hücre göçü ve artışı, artmış lökosit göçü ve inflamatuvar mediyatörlerin birikimiyle **yağlı çizgiler** oluşmaktadır. Sürecin ilerlemesi ile ekstraselüler lipid depozitleri, inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri ve bağ dokusu elemanları birirmektedir. Lipid çekirdek etrafında tüm bu hücre kompozisyonu ve inflamatuvar mediyatörler ekstraselüler matriks olarak tanımlanabilen bir yapı oluşturmaktadır ve bu yapı proaterojenik, protrombotik ve oldukça dinamik bir oluşum göstermektedir (21).

Normalde düz kas hücreleri kontraktıl özellik taşır. Halbuki aterosklerozda düz kas hücreleri sentezleyici özelliğe sahiptir. Aterosklerozda arteriyel düz kas hücreleri kollajen, elastin ve glikoproteinleri sentezleyebilirler. Kolesterolde zengin hale gelip büyüyen erken lezyonla birlikte mediadan intimaaya düz kas hücre göçü başlar ve sonuçta hücre artışı olur, hücrelerin mikrozomal içerik ve aktiviteleri artar ve kollajen, elastin ve mukopolisakkarit salgılanması artar; bu arada trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), bağ dokusu artışının tetiğini çekmektedir. Subendotelyal lipid depolanması ile lezyon giderek büyür ve damar lümenini kısmen tıkamaya başlar (**fibroz plak gelişimi**) Bu aşamada klinik olayları başlatacak plak rüptürü henüz yoktur (22-24).

Aterosklerotik plak oluşumu yaşamın erken döneminde başlamaktadır (25). Son yıllardaki çalışmalar yağlı çizgilerin daha fetal dönemde oluşmaya başladığını göstermektedir. Yine otopsi çalışmalarında; kalp dışı nedenlerle ölen gençlerin aortalarında ve koroner arterlerinde yüksek oranlarda köpük hücresi ve aterom plağı tespit edilmiştir (26). Aterom plağının lipid içeriğı ne kadar fazla ise stabilitesi o kadar azalır. Yapılan çalışmalar lipid içeriğı %40'ın üzerinde olan plakların hassas ve yırtılmaya eğilimli olduğunu ortaya koymuştur. Plağın etrafındaki fibröz çatı ise kalınlık, hücre içeriğı, matriks ve kuvvet açısından farklı özellikler taşır. Fibröz çatı ne kadar sağlamsa plak o kadar stabildir. Fibröz çatının en ince olduğu dayanıksız bölge omuz bölgesidir. Bu bölgede bir incelme plak rüptürü ve AKS ile sonuçlanabilir (27).



Şekil - 2: Temel ateroskleroz süreci: Plazmadaki LDL intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit göçüyle sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matrisinde sentezi uyarırlar.

2.1.4. Akut koroner sendrom oluşumu

AKS aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Altta yatan neden genellikle aterom plağının rüptüre olması ya da daha az sıklıkla yüzeyinin erozyona uğraması ile gelişen akut trombozudur. Plağın hassas ve büyük olması AKS gelişimini hızlandırmaktadır. AKS koroner plağın, incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır. Emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travma tetikleyici faktörler olarak rol oynayabilir. Plağın lokalizasyonu, büyüklüğü, lipid içeriği ve plağın lümen yüzeyindeki akım da plak rüptüründe önemli etkenlendendir. AMİ'ye neden olan plakların yaklaşık %50-60 kadarının Mİ öncesi önemli darlık oluşturmadıkları (<%50 darlık) bilinmektedir (28).

Miyokardın oksijen talebi ile oksijen sunumu arasındaki dengenin bozulması sonrası miyokard iskemisi ortaya çıkmaktadır. Kalp, aerobik kapasitesi yüksek bir

organdır. Epikardiyal dolaşımın kesintiye uğramasıyla birlikte dakikalar içerisinde metabolizma anaerobik yola kayar. Anerobik yolda glukozdan laktat elde edilirken aerobik yola göre oldukça düşük fosfat sentezlenmektedir. AMİ’de iskemik alanlarda enerji metabolizmasındaki bu değişiklik, kontraktıl fonksiyonları ve hücre membran potansiyelini sağlamada yeterli olmayacaktır. Glikojen deposu sınırlı olan miyokarda laktat ve hidrojen iyonlarının birikmesine bağlı olarak asidoz ile oluşan Adenozindifosfatın (ADP) tekrar fosforilenmesinde azalma sonucu enerji açığı miyosit bütünlüğünü sürdürmede zorluklara yol açmaktadır (29). Na-Ca (sodyum-kalsiyum) pompasının çalışmaması sonucu hücre içi kalsiyum miktarı artacaktır. Hücresel düzeydeki bu iyon değişiklikleri ve enerji yoksunluğu global olarak sol ventrikül (SV) fonksiyonlarını etkilemektedir. İskeminin başlamasıyla birlikte ilk olarak diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Ventrikül esnekliğinin azalması subendokardiyal iskemiyi artırmaktadır. İlerleyen evrelerde ise sistolik fonksiyonlar da bozulmaktadır. Akinetik ve hipokinetik segment, ventrikül için bir hacim yükü oluşturmaktadır. Sağlam segmentler bu hacim yükünü karşılamak için daha güçlü ve daha sık kasılmaktadır. Kasılma bozukluğu yaygınsa veya sağlam miyokardın karşılayabileceğinden fazla ise aşikâr sol ventrikül pompa yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Kardiyojenik şok veya akut akciğer ödemi gibi tablolar gelişebilmektedir. Nekroz ise geri dönüşümsüz miyokardiyal hücre ölümü anlamına gelmektedir. 15-20 dakika ciddi iskemi sonrası nekroz ilk olarak subendokardiyal bölgede başlamaktadır. Nekroz subendokardiyal bölgeden epikarda doğru dalga şeklinde yayılmaktadır. Nekroz yayılım hızı; koroner arterlerdeki tıkanıklığın ciddiyeti, kollateral dolaşımın varlığı ve hipotansiyon gibi perfüzyonu etkileyen faktörlerce belirlenmektedir. AMİ’de ilk bir saat içerisinde miyokardda belirgin bir patoloji izlenmemektedir. 1-3 saat sonra ışık mikroskopuyla infarktüse dair bulgular izlenmektedir. Elektron mikroskopunda ise ciddi iskemiden 20-120 dakika sonra hücre içi ödem, mitokondri ve miyoflamanlarda değişiklikler gösterilebilmektedir (30). Bu nedenle AMİ’de miyokardiyal nekrozun tam olarak yerleşmemesi için ilk iki saat çok önemli görünmektedir.

2.2. ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü

AMİ Kuzey Amerika ve Avrupa'da ölümün önde gelen nedenidir. Son 30 yıl içinde koroner bakım ünitelerinin çoğalması, fibrinolitik tedavi, kataterle reperfüzyonun ve statin tedavisinin gelişmesi nedeniyle sıklığı ve mortalitesi dramatik olarak azalmıştır. İleri ekonomik seviyeye sahip popülasyonun yaşlanması, global olarak obezite ve diyabetes mellitus insidansındaki artış da gelecekte KAH'a bağlı gelişecek hasarları artıracaktır. (31)

2.2.1. Miyokard infarktüsü ve tanımlamaları

Amerikan Kardiyoloji Birliği, Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Dünya Sağlık Örgütü ortak Mİ tanımı:

AMİ terimi, akut miyokard iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokard nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi Mİ tanısını karşılar:

- Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değerin 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde (tercihen kardiyak troponin) yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
 - İskemi belirtileri.
 - Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST segmenti-T dalgası değişiklikleri veya yeni gelişen SoDB.
 - EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
 - Yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması.
 - Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombüs belirlenmesi.
- Kardiyak biyobelirteçler ölçülemeden veya biyobelirteç değerleri yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni gelişen SoDB ile birlikte kardiyak ölüm.

- PKG ilişkili Mİ, bazal kardiyak troponin seviyesi normal (≤ 99 . persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak troponin değerinin (keyfi olarak tanımlanan) $> 5 \times 99$. persantil ÜRS'ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda kardiyak troponin değerinde $> \%20$ artış olarak tanımlanır. Ek olarak, miyokard iskemisi düşündüren belirtiler veya yeni iskemik EKG değişiklikleri veya işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular veya yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gerekmektedir.
- Stent trombozu ile ilişkili Mİ, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değerin > 99 . persantil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokard iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti olarak tanımlanır.
- KABG ile ilişkili Mİ, bazal kardiyak troponin değerleri normal (≤ 99 . persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin (keyfi olarak belirlenmiş) $> 10 \times 99$. persantil ÜRS'ye kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak, yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya anjiyografik olarak belirlenen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı veya yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

Aşağıdakilerden kriterlerden herhangi biri geçirilmiş Mİ tanısını karşılar:

- iskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, belirtiler olsun olmasın, patolojik Q dalgaları.
- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda incelmış ve kasılma kusuru olan bölgesel canlı miyokard kaybının görüntüleme ile kanıtları.
- Geçirilmiş Mİ'nin patolojik bulguları (32)

Tablo-2: Miyokard infarktüsünün evrensel sınıflaması (32)

Tip 1: Spontan Mİ: Bir veya daha fazla koroner arterde miyokard kan akımının azalması ya da distal trombosit embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümen içi trombüs oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan Mİ. Hastanın altta yatan ciddi KAH'ı olabilir, ancak bazı olgularda KAH tıkaçıcı değildir veya yoktur.
Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı Mİ: KAH dışında bir durumun miyokardiyal oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokard hasarı, örneğin koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşı-/bradikaritmisi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte olsun olmasın hipertansiyon gibi durumlar.
Tip 3: Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan Mİ: Biyobelirteçler için kan örnekleri alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden veya nadir olgularda hiç toplanmadan önce miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri veya yeni gelişen SoDB ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm.
Tip 4a: Perkütan koroner girişim (PKG) ilişkili Mİ: PKG ile ilişkili Mİ, keyfi olarak bazal kardiyak troponin seviyesi normal ($\leq$ 99. persantil ÜRS) olan hastalarda, kardiyak troponinin $>5 \times$ 99. persantil ÜRS' ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit ya da düşmekte ise kardiyak troponin değerinde $>\%20$ artış şeklinde tanımlanır. Ek olarak miyokard iskemisi düşündüren belirtiler, ya da yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni gelişen SoDB, ya da majör koroner arterlerden birinde veya bir yan dalda anjiyografik damar açıklığı kaybı veya ısrarcı yavaş akım ya da akım olmaması ya da embolizasyon, veya yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.
Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili Mİ: Stent trombozu ile ilişkili Mİ, miyokard iskemisi ve kardiyak troponin değerlerinde en az bir ölçümün $> 99.$ persantil ÜRS olup, yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir.
Tip 5: Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili Mİ: KABG ile ilişkili Mİ, keyfi olarak, bazal kardiyak troponin değerleri normal ($\leq$ 99. persantil ÜRS) olan

hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin >10 x 99. persantil ÜRS kadar yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak, yeni patolojik Q dalgaları veya yeni gelişen SoDB, ya da yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiyografik olarak belgelenmesi, ya da yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğun görüntüleme kanıtı.

2.2.2. STEMI'nin klinik özellikleri

2.2.2.1. Predispozan faktörler: STEMI'li hastaların yaklaşık yarısında bir takım predispozan faktörler söz konusudur. Kimi zaman ağır ve yorucu bir egzersiz buna neden olurken, bazen de ağır bir mental stres, tablonun gelişmesinde rol alabilmektedir. Miyokardın oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengenin, ihtiyaç lehine bozulmasına veya plak yırtılması ve ardından trombüs gelişmesine neden olan durumlar, tablonun gelişmesinde etkili olabilir. Kanama, hipotansiyon, enfeksiyon, taşikardi, pulmoner emboli, sıvı ve elektrolit kaybı tetikleyici nedenler arasında yer alır (33-35).

2.2.2.2. Anamnez: STEMI'nin laboratuvar testlerindeki gelişmelere karşın tanı koymada hastanın hikâyesi büyük değer taşımaya devam etmektedir. En önemli semptom iskemik göğüs (anjina pectoris) ağrısıdır. Retrosternal yerleşim gösteren, tüm göğse, kollara, boyuna, çeneye, sırtta yayılabilen, sıkıştırıcı, ezici, geniş, künt karakterde, yanma tarzında bir ağrıdır. Ağrı klasik anjinal ağrıya göre daha uzun sürer ve daha şiddetlidir. Dinlenme veya nitrogliserin uygulamasına yanıt vermez. Daha önce anjinal karakterde ağrısı olan hastalar ağrının eskisine benzediğini fakat daha şiddetli ve daha uzun sürdüğünü ifade ederler. Halsizlik ve aşırı derecede yorgunluk diğer prodromal semptomlar arasında yer alır. Ağrının süresi kadar yeri ve tipi de çok önemlidir. Özellikle ve sık olarak kalbin alt duvarını ilgilendiren AMİ'de epigastrik bölgede yerleşim söz konusudur ve AMİ akla getirilmezse ise gastrointestinal sisteme ait semptomları taklit ettiği için kolaylıkla atlanabilir. Ağrı ile birlikte terleme, bulantı ve kusma sıkça görülen diğer semptomlardır. Bu semptomların vagal sinir uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular da kalbin alt duvarını ilgilendiren infarktüslerde daha sık karşımıza çıkar (33, 35, 36).

2.2.2.3. Fizik Muayene

Genel değerlendirme: STEMI hastaları sıklıkla endişeli görünürler. Sempatik aktivite artışına bağlı olarak soğuk terleme ve soluk cilt mevcuttur. Kimi hastalar husursuzluk içindedirler ve rahatlamak için sürekli pozisyon değiştirirler. SV yetersizliği varlığında nefes darlığı, sırt üstü, düz yatamama, öksürük ve bazen de pembe köpüklü balgam çıkaran hastayla karşılaşılabilir. Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar soğuk ve soluk görünümündedir. Siyanoz görülebilir. Şuur durumu normal olabileceği gibi konfüzyon tablosu ve oryantasyon bozukluğu görülebilir (33, 35). Kalp hızı altta yatan ritme ve SV fonksiyonuna göre, bradikardi (özellikle inferior MI'de parasempatik aktivite artışına bağlı olarak) veya taşikardi (ön duvar infarktüsünde sempatik aktivite artışına bağlı olarak), düzenli veya düzensiz (ekstrasistol veya AF), normal dolgunlukta veya zayıf olabilir. Sol kalp yetersizliğine bağlı olarak pulsus alternans alınabilir. Kardiyojenik şok gelişmiş hastalarda filiform nabız bulunabilir. Herhangi bir komplikasyonun gelişmediği STEMI'li hastalar başlangıçta normotansif olabilirler. Daha sonra ajitasyon ve anksiyetenin tetiklediği adrenarjik deşarja bağlı olarak kan basınçları yüksek bulunabilir. SV'nin, infarktüse uğrayan kısmına, kaybedilen miyokard kitlesi yüzdesine bağlı olarak pompa gücündeki azalmayla beraber daha önce hipertansif olan hastalar normotansif, normotansif olan hastalar da hipotansif seyredebilir. STEMI'li hastaların çoğunda doku cevabına özgün olmayan bir yanıt olarak, infarktüsün ilk 24 ila 48 saati içinde ateş cevabı gelişir. Ateş genellikle infarktüstten sonraki dördüncü veya beşinci günde normale döner. Solunum hızı STEMI gelişiminden sonra hafifçe yükselebilir, kalp yetersizliği olmayan hastalarda endişe ve ağrıdan kaynaklanır, fiziksel ve psikolojik rahatsızlığın tedavisi ile normale döner. Ancak kalp yetersizliği söz konusu olduğunda yetersizliğin derecesine bağlı olarak solunum sayısı artar. Solunum sistemi muayenesi tamamen normal olabileceği gibi ağır kalp yetersizliğine bağlı akciğer ödemi bulguları da saptanabilir. SV fonksiyonundaki bozulma ve buna paralel olarak gelişebilecek akciğer muayene bulgularını değerlendirmek üzere Killip tarafından yapılmış bir sınıflama vardır. Hastalar dört kategoride değerlendirilmekte ve kategori arttıkça klinik durum ve prognoz da kötüleşmektedir (33, 36).

Tablo-3: Killip Sınıflaması (30 günlük hastalar) (37)

Killip Sınıflaması	Özellik	Hastalar (%)	Mortalite hızı (%)
I	Konjestif kalp yetersizliği bulgusu yok	85	5.1
II	Ral (+), boyun venöz dolgunluğu artmış veya üçüncü kalp sesi (+)	13	13.6
III	Pulmoner ödem	1	32.2
IV	Kardiyojenik şok	1	57.8

Kardiyak muayene: Prekordiyumun palpasyon muayenesi normal bulgular verebilir, ancak transmural STEMI’li hastalarda sıklıkla azalmış ventrikül kompliyansına karşı şiddetli kasılan sol atriya ait duyulan dördüncü kalp sesi ile eş zamanlı bir presistolik pulsasyon alınır. Kalp seslerinin derinden geldiği, özellikle birinci kalp sesindeki hafiflemenin nedeni genellikle SV kasılmasının azalmasıdır (34, 35). En sık duyulabilecek ek ses dördüncü kalp sesidir. Dördüncü kalp sesinin duyulmasının nedeni, infarktüs sonrası ventrikül kompliyansının azalması ve atriyal kasılmanın, presistolik dönemde (S1’den önce) ses oluşmasına neden olmasıdır. AMİ seyrinde kardiyak oskültasyonda mitral ve triküspit kapak yetersizliklerinden kaynaklanan üfürümler duyulabilir. Mitral yetersizliği iki nedenden dolayı gelişebilir:

- Geniş bir infarktüs sonrası SV’nin dilate olması ve bunun sonucunda mitral kapağın kapanmasının bozulması,
- Mitral kapak ile ilgili papiller adele veya kordaların infarkt alanında kalması sonucu mitral yetersizlik gelişmesi şeklinde olabilir.

Ventriküler septum rüptüründen (VSR) kaynaklanan sistolik üfürüm sol sternal kenarda en iyi duyulur (33, 35).

Perikardiyal sürtünme (Perikardiyal frotman) sesi STEMI’li hastalarda, özellikle de geniş transmural infarktüs olanlarda duyulabilir. En sık infarktüsü

izleyen ikinci ve üçüncü günlerinde ortaya çıkmakla beraber ilk günden üçüncü haftaya kadar değişen herhangi bir dönemde duyulabilir.

2.2.3. Elektrokardiyografi

STEMİ'nin EKG tanı kriterleri: EKG, Mİ şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır ve klinik başvuru sonrası derhal (10 dk içinde) çekilip yorumlanmalıdır. Akut miyokard iskemisi atakları sırasında EKG dalgalarındaki dinamik değişiklikler, özellikle ilk başvuruda EKG'nin tanısal olmadığı hallerde sıklıkla çok sayıda EKG çekilmesini gerektirir. İlk EKG'si tanısal olmayan semptomatik hastalarda 15-30 dk aralarla seri kayıtlar alınmalı veya mümkünse sürekli bilgisayar destekli 12 derivasyonlu EKG kaydı yapılmalıdır. Miyokard iskemisinin en erken göstergeleri tipik olarak T dalga ve ST segment değişiklikleridir. Birbiri ile ilişkili en az iki derivasyonda yüksek simetrik T dalgaları ile artmış hiperakut T dalga genişliği, ST segment yükselmesi öncesinde görülebilen erken bir bulgudur. Geçici Q dalgaları, bir akut iskemi atağı ya da (nadiren) başarılı bir reperfüzyon yapılmış AMİ sırasında gözlemlenebilir. ST-segment sapmasının büyüklüğünü tespit etmek için J noktası kullanılır. Yeni veya yeni olduğu düşünülen $\geq 0,1$ mV J noktası yükselmesi V2 ve V3 dışındaki tüm derivasyonlarda gereklidir. Kırk yaş altı sağlıklı erkeklerde V2 ve V3 derivasyonlarında 0,25 mV' a kadar J noktası yüksekliği bulunabilir, ancak artan yaşla birlikte azalır. Cinsiyet farklılıkları kadınlar için farklı eşik değerleri gerektirir, çünkü sağlıklı kadınlarda V2 ve V3 derivasyonlarında J noktası yüksekliği erkeklerden daha azdır. 'İlişkili derivasyonlar', anterior derivasyonlar (V1-V6), inferiyor derivasyonlar (II, III, aVF) veya lateral/apikal derivasyonlar (I, aVL) gibi derivasyon gruplarını ifade eder. V3R ve V4R gibi ek derivasyonlar sağ ventrikül serbest duvarını ve V7-V9 gibi ek derivasyonlar infero bazal duvarı yansıtır. Sol sirkumfleks arterin dağılım alanındaki miyokard iskemisinin elektrokardiyografik kanıtı sıklıkla gözden kaçır ve en iyi beşinci interkostal aralıktaki (sol posteriyor aksiler çizgide V7, orta skapular çizgide V8 ve sol paraspinal sınırda V9) posteriyor derivasyonların kullanılması ile yakalanır. Akut sirkumfleks arter tıkanıklığı için klinik şüphesi yüksek olan hastalarda (örneğin tanısal olmayan ilk EKG veya V1-3 derivasyonlarında ST segment çökmesi) bu derivasyonların kaydı kuvvetle önerilmektedir (32).

ST yükselmesine neden olan net mekanizma açık değildir. Temel elektrofizyolojik çalışmalar ST segment yüksekliğinin epikardiyal ekstraselüler potasyum artışına bağlı aksiyon potansiyeli faz 2 ve faz 3'te kısalma nedeniyle geliştiğini göstermektedir (38, 39). Transmural hasarın zıt tarafındaki sol ventrikül duvarında ortaya çıkan elektriksel ayna görüntüsü ise resiprokal değişikliklerdir ve AMİ tanısı için oldukça duyarlı bir belirleyicidir. ST çökmesi olan alanda iskemi olduğu anlamına gelmez. Resiprok ST çökmesi daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (40, 41).

Sağ ve sol dal bloğunda AMİ: Sağ dal bloğunda (SaDB) ST segmenti normal iletimde olduğu gibi değerlendirilebilir (42). V1 ile V3 derivasyonlarındaki ST elevasyonunun yorumlanmasını zorlaştırabilir. Ancak SaDB, ST elevasyonunu gizlemez (43).

SoDB varlığında AMİ tanısı oldukça zordur. Sağ ventrikül sol ventrikülden daha önce aktive olacağından infarktüsülü sol ventrikülün aktivasyonu QRS kompleksinin içinde gizlenir. Bu nedenle Q dalgaları tanı için kullanılamaz. SoDB'da AMİ tanınabilmesi için tanısal kriterler Sgarbossa ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Sgarbossa ve arkadaşları bu kriterlere göre en az üç puan alan EKG'leri AMİ için pozitif olarak kabul etmiş ve bu skorun Mİ tanısında %78 duyarlı ve %90 özgül olduğunu göstermiştir (44).

Tablo-4: SoDB varlığında AMİ tanısı için elektrokardiyografi kriterleri

Kriterler	Skor
QRS ile aynı yönlü ≥ 1 mm ST segment elevasyonu	5
V1, V2, V3 derivasyonlarında ≥ 1 mm ST segment depresyonu	3
QRS ile farklı yönlü ≥ 5 mm ST segment elevasyonu	2

2.2.4. Laboratuvar

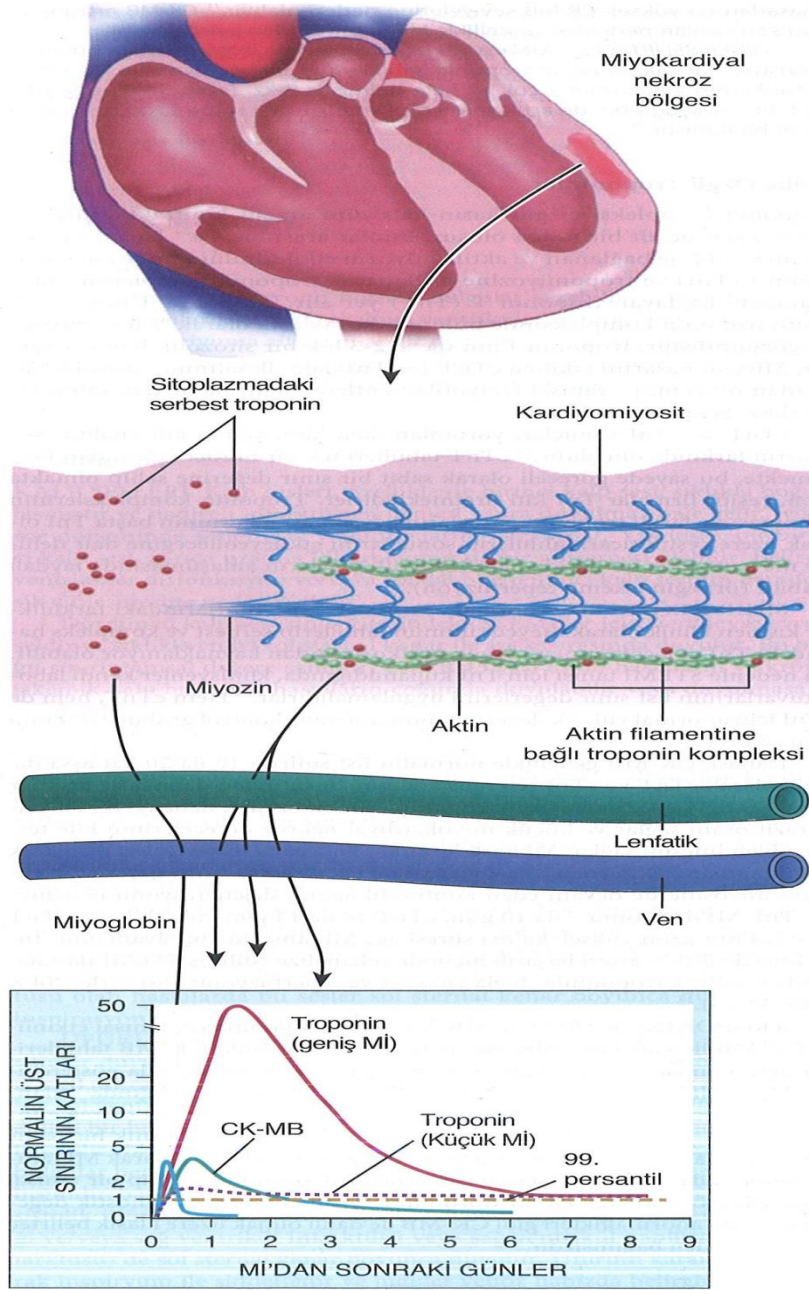
Kreatinin Kinaz (CK) ve izoformları: Kreatinin kinaz myokardiyal-band (CK-MB) 2-4. saatte salınmaya başlar ve ilk 24 saatte tepe değerine ulaşır. Ancak trombolitik tedavi ya da mekanik revaskülarizasyon sayesinde reperfüze olan hastalarda tepe değerler daha önce (12-18 saatte) ortaya çıkar (45).

Kardiyak spesifik Troponinler: Kardiyak troponin I (cTn-I) ve kardiyak troponin T (cTn-T) nin salınım kinetikleri benzer olup her ikisi de miyokard nekrozu başladıktan sonra 3-4 saat içinde yükselmeye başlar ve iskeminin süregenliğine bağlı olarak semptom başlangıcından itibaren 12-48 saat içinde tepe değerine ulaşır. cTn-I 7-10 gün, cTn-T 10-14 gün yüksek kalır (45). Veriler, AMİ'den 72 saat sonra ölçülen tek bir cTn-T konsantrasyonunun, reperfüzyondan bağımsız olarak Mİ genişliğini tahmin edeceğini göstermiştir (46).

Miyoglobin: Miyoglobin kardiyomiyosit nekrozunda itibaren 1-3 saat içinde salınmaya başlar, 6-9 saat içinde tepe yapar ve 24 saatten kısa sürede normale döner (47, 48). Fakat miyoglobinin kardiyak özgüllüğü yoktur. Çalışmalar, reperfüzyon tedavisi sonrasında risk sınıflamasında rol alabileceğini göstermiştir (49).

2.2.5. Ekokardiyografi

Akut göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde hastabaşı bir teknik haline gelmiştir. Bölgesel duvar hareket bozuklukları tıkanma olduktan birkaç saniye sonra daha nekroz gelişmeden oluşur. Fakat duvar hareket bozuklukları AMİ'ye özgün değildir ve iskemiye veya eski bir infarkta bağlı da gelişebilir. İki boyutlu ekokardiyogram, akut aort diseksiyonu, perikard effüzyonu veya masif pulmoner emboli gibi göğüs ağrısının diğer sebeplerini teşhis etmek için belirgin bir değere sahiptir. Tanısal olmayan bir EKG' si olan akut göğüs ağrısı ile başvuran hastada bölgesel hareket kusurunun izlenmesi myokard iskemisi tanısını destekler.



Şekil-3: Mİ sonrası moleküler biyobelirteçlerin salınma süreci (34)

2.2.6. Ayırıcı Tanı:

STEMİ kaynaklı ağrıdan ayırt edilmesi gereken ağrılardan biri perikardit ağrısıdır. Ağrı aniden ortaya çıkar. Sıklıkla plörezi eşlik ettiği için iki ağrı bir aradadır. Ağrı; solunumla, pozisyonla, öksürükle artma ve azalma gösterebilir. Daha çok batma tarzında olan ağrı boyuna, omuza ve trapezius alanına yayılım gösterir. Plevral ağrı daha çok yan ağrısı şeklinde olup hasta ağrıyı arttıracığı için derin nefes

almaktan kaçınır. Pulmoner emboli de göğüs ağrısıyla karşımıza gelebilir. Ağrı daha çok plöretik tarzda olup yan ağrısı şeklindedir ve beraberinde ani başlayan dispne ve takipne vardır.

Yaşamı tehdit eden diğer bir göğüs ağrısı nedeni aort diseksiyonudur. Ani başlangıçlı, başladıktan kısa süre sonra maksimum şiddetine ulaşan ve çok şiddetli bir ağrıdır. Hasta adeta yırtılır tarzda tanımladığı ağrının sırta doğru yayılım gösterdiğini belirtir. Ağrı uzun süre azalmadan devam eder. Disseksiyonun başlangıç ve yayılım yerine göre ekstremiteler arasında nabız ve arteryel basınç farkı saptanabilir. Anamnezden hastaların çoğunun hipertansif olduğu anlaşılabılır (33, 35). Kostokondral ve kondrosternal eklemlerde kaynaklanan ağrılar bölgesel kızarıklık ve şişlikle ilişkilidir, genellikle keskin, batıcı ağrı yapar ve bölgesel hassasiyetle ilişkilidir.

Tablo-5: STEMI ayırıcı tanısında düşünülecek durumlar (50)

Komorbid iskemi	ST yükselmesi var fakat iskemi yok	Göğüs ağrısı var fakat iskemi yok
Aortik disseksiyon	Erken repolarizasyon	Aort disseksiyonu
Sistemik arteryel emboli	Sol ventrikül hipertrofisi	Miyoperikardit
Hipertansif kriz	Sol dal bloğu	Plörit
Aort darlığı	Hiperkalemi	Pulmoner emboli
Kokain kullanımı	Brugada sendromu	Kostokondrit
Arterit		Gastrointestinal hastalıklar

2.2.7. STEMI'nin tedavisi

2.2.8.1. Ağrı, nefes darlığı ve anksiyetenin giderilmesi

Ağrının giderilmesi, yalnızca insani nedenlerle değil, aynı zamanda ağrının vazokonstriksiyona neden olması ve kalbin iş yükünü arttıran sempatik aktivasyon ile ilişkili olması nedeniyle büyük önem taşır. Opiyatlar (örneğin morfin) bu koşullarda en yaygın kullanılan analjeziklerdir. Tekrarlayan dozlar gerekebilir. Yan etkiler bulantı ve kusma, bradikardi ile hipotansiyon ve solunum depresyonudur.

Oksijen (maske veya nazal uçlarla) nefes darlığı, hipoksik veya kalp yetersizliği olanlara uygulanmalıdır. Kan oksijen saturasyonunun invaziv olmayan takibi, oksijen uygulaması veya solunum desteği ihtiyacına karar vermede büyük oranda yardımcı olur. Anksiyete, ağrıya ve kalp krizinin yarattığı koşullara doğal bir yanıttır. Hastalara ve onlarla yakından ilgilenenlere güven verilmesi büyük önem taşır. Eğer hasta aşırı huzursuzsa, bir sakinleştirici uygulamak uygun olabilir, ancak sıklıkla tüm bunlar için gereken opiyatlardır (51).

2.2.8.2. Reperfüzyon tedavisi

STEMİ, aterosklerotik plak rüptürü sonrası oluşan intrakoroner trombüse bağlı gelişen bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (52, 53). Trombüsün oluşturduğu total oklüzyon sonrası 20. dakikadan itibaren başlayan ve endokarddan epikardiyal bölgeye doğru yayılan bir miyokardiyal nekroz süreci başlamaktadır (54). Büyük oranda iskemik bölgedeki nekroz 6-12 saat içinde tamamlanmakta birlikte bu süreç hastadan hastaya değişebilmektedir. STEMI hastalarında ortadan kalkmış kan akımının yeniden sağlanması büyük önem taşımaktadır. Belirtilerin başlamasından sonra 12 saat içerisinde STEMI kliniği ve ısrarcı ST yükselmesi ya da yeni veya yeni olduğu düşünülen SoDB ile başvuran hastalarda, mümkün olan en kısa sürede erken mekanik veya farmakolojik reperfüzyon gerçekleştirilmelidir (51).

Koroner kan akımını sağlayacak tedavi yöntemleri:

1. Fibrinolitik tedavi (farmakolojik reperfüzyon tedavisi)
2. Primer perkütan koroner girişimler (PPKG) (mekanik reperfüzyon tedavisi)
3. Cerrahi yöntemler (acil koroner by-pass)

Devam eden iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı mevcutsa, hastanın ifadesine göre belirtiler >12 saatten önce başlamış olsa da, belirtilerin kesin başlangıcı çoğu kez belirsiz olduğundan ya da ağrı ve EKG değişiklikleri ataklar halinde oluşabileceğinden, reperfüzyon tedavisinin düşünülmesi gerektiğine dair genel görüş birliği mevcuttur (55). Ancak, belirtileri >12 saatten önce başlayan ve devam eden iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı olmayan hastalarda PPKG'nin yararlı olup olmadığına dair görüş birliği yoktur. Bu gibi geç başvuran, asemptomatik hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, belirtilerin başlamasından

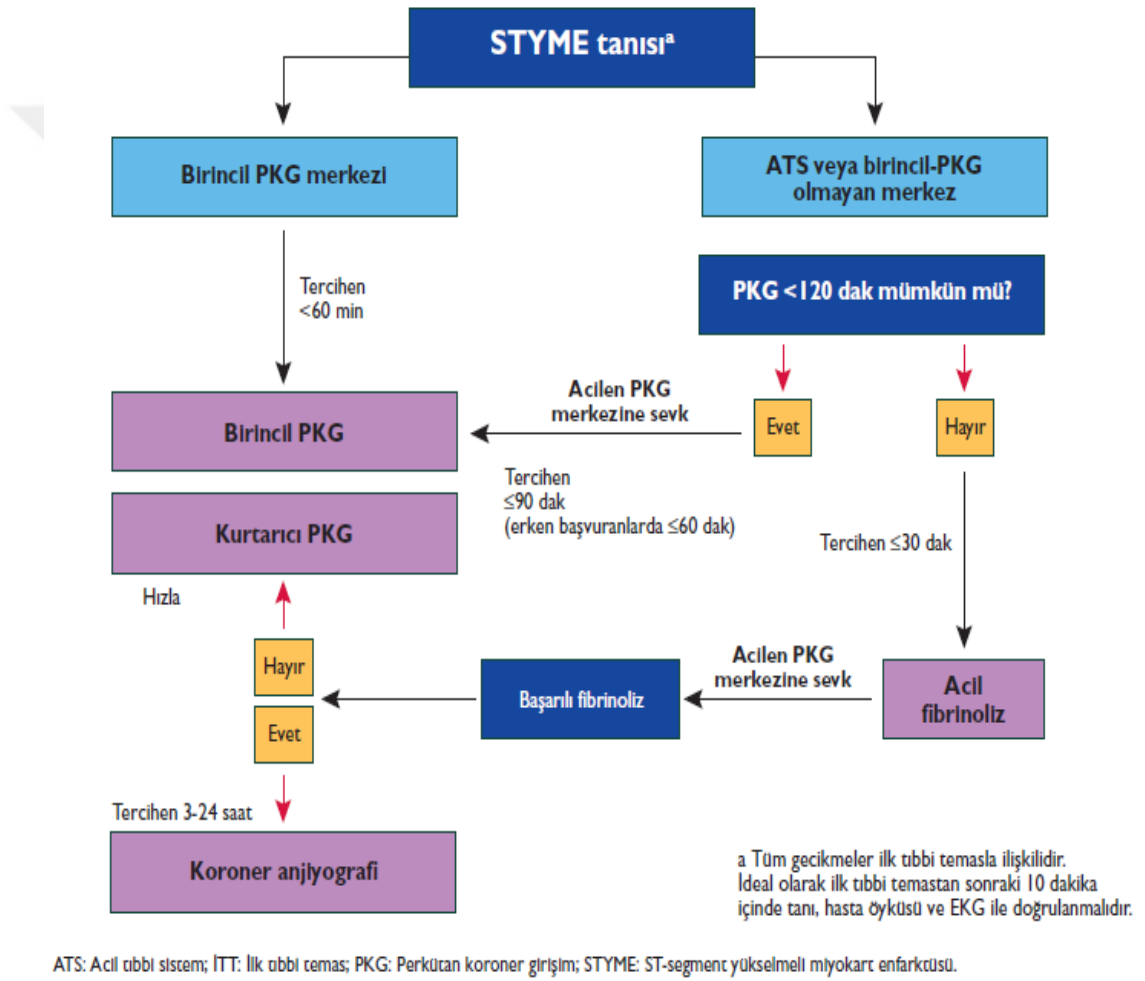
12-48 saat sonra başvuran ve ısrarcı belirtileri olmayan küçük bir grupta (n=347) tek başına konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında PPKG, miyokardı kurtarmış ve 4 yıllık sağ kalımda iyileşme sağlamıştır (56, 57). Ancak, İİA'da tıkanıklığın devam ettiği stabil hastalarda yapılan büyük (n=2166) bir çalışmada (Occluded Artery Trial), AMİ sonrası 3 ile 28. günler arasında tıkanıklık tespit edildiğinde, infarktüs ortaya çıktıktan sonra 24 ve 72 saat arasında randomize edilen 331 hastalık alt grup da dahil olmak üzere, tek başına tıbbi tedavi karşısında tıbbi tedavi ile birlikte rutin PPKG'nin klinik yarar sağlamadığı gösterilmiştir (58-60).

2.2.8.3. Reperfüzyon için strateji seçimi

PPKG, STEMI'de, öncesinde fibrinolitik tedavi yapılmadan, acil PPKG olarak tanımlanır. STEMI hastalarında, hasta PPKG yapabilen bir hastaneye başvursun veya başvurmasın, deneyimli bir ekip tarafından ve zaman kaybetmeden uygulanması koşuluyla, tercih edilen reperfüzyon stratejisidir. Yüksek hacimli, deneyimli merkezlerde zamanında PPKG ile hastane içi fibrinolizi karşılaştıran randomize çalışmalar tekrarlayıcı şekilde PPKG'nin hastane içi fibrinolyze üstün olduğunu göstermiştir (61-64). Deneyimli bir ekip tarafından, ilk tıbbi temas (İTT) sonrası 120 dakika içinde PPKG uygulanamayacaksa, fibrinolitik tedavi, özellikle de hastane öncesi (örneğin ambulans) ve belirtilerin başlamasından sonra ilk 120 dakika içinde verilebiliyorsa, düşünülmelidir (65-69). Bunu, kurtarıcı PPKG ya da rutin anjiyografi için değerlendirme takip etmelidir.

Randomize çalışmalar ve kayıtlar, PPKG için gecikme süresinin uzamasının kötü klinik sonlanımla ilişkili olduğunu göstermiştir. PPKG ile ilişkili gecikme süresi İTT ile balon anjiyoplasti arasından geçen süreden İTT ile fibrinolitik tedavi arasından geçen sürenin çıkarılması ile hesaplanan teorik değerdir (kapı balon süresi-kapı iğne süresi). Randomize çalışmalar ve kayıtlar, PPKG için gecikme süresinin uzamasının kötü klinik sonlanımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Randomize çalışma sonuçları temelinde PPKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak 60 ile 110 dakika arasında değişebileceği hesaplanmıştır (70-72). Bu çalışmaların başka bir analizinde, PPKG ile ilişkili gecikme 120 dakikaya kadar ise, PPKG'nin fibrinolitik tedaviye göre yararının daha fazla olduğu hesaplanmıştır (73). Doğrudan PPKG

yapabilen bir hastaneye başvuran hastalarda, hedef PPKG'yi İTT sonrası 60 dakika içinde gerçekleştirmek olmalıdır. Özgün çalışmalar yapılmamış olsa da, İTT sonrası en fazla 90 dakika gecikme bu hastalarda mantıklı bir hedeftir (51). PARAGUE-2 çalışmasında, ağrı başlangıcından itibaren 3 saatten daha geç gelen hastalarda PPKG'nin fibrinolitik tedaviden belirgin olarak üstün olduğu saptanırken, buna karşılık ilk 3 saat içinde gelen hastalarda her iki tedavi yaklaşımı arasında mortalite oranları benzer bulunmuştur (fibrinolitik %7,4, PPKG %7,3). İlk 3 saatte uygulanan fibrinolitik tedavi ve PPKG eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (63).



ATS: Acil tıbbi sistem; İTT: İlk tıbbi temas; PPKG: Perkütan koroner girişim; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

Şekil-8: İTT'e göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi (51)

Tablo-6: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012 STEMI kılavuzu: Reperfüzyon tedavisi önerileri (51)

Öneriler	Sınıf	Düzye
Reperfüzyon tedavisi, 12 saatten kısa süreli belirtileri ve ısrarcı ST segment yükselmesi veya yeni olduğu düşünölen SoDB olan tüm hastalarda endikedir.	I	A
Reperfüzyon tedavisi (tercihen PPKG), belirtiler 12 saatten eski dahi olsa, devam eden iskemi kanıtları varsa veya ağrı ve EKG değışiklikleri geçip tekrar başlıyorsa endikedir.	I	C
PKG ile reperfüzyon tedavisi, belirtiler başladıktan 12 ile 24 saat sonra başvuran stabil hastalarda düşünölebilir.	IIb	B
Belirtilerin ortaya çıkmasından sonra >24 saat süre geçmişse iskemi belirtileri olmayan stabil hastalarda (fibrinolitik tedavi alsın veya almasın) tamamen tıkalı arterin rutin PKG ile tedavisi önerilmemektedir.	III	A

2.2.8.4. Primer perkütan koroner girişim

STEMI hastalarının yaklaşık %50'sinde anlamlı çok damar hastalığı vardır. İlk girişim sırasında yalnızca infarktla ilişkili damara tedavi uygulanmalıdır. İnfarktla ilişkili olmayan lezyonlara acil girişimi destekleyen güncel kanıt yoktur (74, 75). Akut STEMI sırasında çok damar PKG'nin gerekli olduğu tek istisnalar, kardiyojenik şoktaki hastalarda birden fazla, gerçekten ciddi ($\geq$ % 90) darlıkların bulunması veya yüksek düzeyde kararsız lezyonların (olası trombüs veya lezyon düzensizliğinin anjiyografi bulguları) varlığı ve sorumlu lezyona PKG sonrası devam eden ısrarcı iskemi olmasıdır. Ancak çok damar hastalığı olan kardiyojenik şoktaki hastalarda, kritik olmayan darlıktaki sorumlu olmayan lezyonlara rutin olarak stent takılmamalıdır (76).

Güçlü antitrombotik ve antitrombositer ajanların gerekliliğinden dolayı yapılan PKG'de kanama, elektif işlemlerde gerçekleşen kanama ile karşılaştırıldığında daha sıktır. Daha güçlü antitrombotik etkisi olan ilaçların kullanımına bağı kanama riskinde artış olur ve çoğunlukla da arteriyel giriş yeri ile ilişkili kanamalarda artış meydana gelir. Radyal yaklaşımın, özellikle AKS'de, akut

kanama olaylarının insidansını azalttığı gösterilmiştir. Koroner girişim için radyal ve femoral girişimin karşılaştırıldığı RIVAL çalışmasında, femoral yerine radyal girişimin kullanılması STEMI hastalarının alt grubunda mortaliteyi azaltmıştır (77). Benzer bulgular RIFLE STEACS çalışmasında da gözlenmiştir (78).

PPKG’de, çıplak metal stentlerle (ÇMS) karşılaştırıldığında ilaç salınlı stentler tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu riskini azaltmaktadırlar (79). PPKG ortamında balon anjiyoplasti üzerine ani tıkanma, tekrar infarktüs ve tekrar revaskülarizasyon riskini azalttığı için stent uygulaması tercih edilmelidir (80, 81). Genel olarak STEMI’deki PPKG sırasında yeni nesil ilaç salınlı stentlerin ÇMS’den daha etkili ve potansiyel olarak daha güvenli olduğunu düşünülmektedir (82).

STEMI’de PPKG yapan operatörlerin uygun stent boyutu seçiminin önemi konusunda dikkatli olması gerekir. STEMI olan çoğu hastada bir miktar koroner spazm vardır ve bu nedenle, stent boyutunu seçmek için kullanılacak koroner anjiyografi sekansları öncesinde i.k. nitrat uygulaması önerilmektedir. Trombüs varlığı da gereğinden küçük stent seçimine (ya da suboptimal yerleşime) neden olabilir ki, bu durum da gerçek yaşam uygulamasında restenoz veya stent trombozunun sık bir nedenidir (51). CRISP AMI çalışmasında, anteriyor MI olan hastalarda, şok olmadan, rutin intraaortik balon pompası (İABP) kullanımının faydası olmadığını göstermiştir (83).

Tablo-7: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu: STEMI’de miyokard reperfüzyonu için PPKG prosedürleri (82)

Öneriler	Sınıf	Düzy
Strateji		
PPKG kardiyojenik şok ve kalıcı iskemi dışında, suçlu lezyon ile sınırlı olmalıdır.	IIa	B
Çoklu damar hastalığı olan STEMI hastalarında PPKG’den sonra hastanın semptomlarına veya iskemi durumuna göre günler ila haftalar sonra sorumlu olmayan lezyonların aşamalı revaskülarizasyonu düşünülmelidir.	IIa	B

Suçlu damarın PPKG'yi ile aynı seansta suçlu olmayan önemli lezyonların revaskülarizasyonu seçilen hastalarda düşünülebilir.	IIb	B
Sürekli iskemisi olan ve İİA'ya PKG uygulanamayan hastalarda KABG düşünülebilir.	IIa	B
Teknik		
PPKG için stentleme (yalnızca balon anjiyoplastisi yerine) önerilir.	I	A
PPKG'de ÇMS yerine yeni nesil İSS önerilir.	I	A
Deneyimli bir radyal arter girişimcisi tarafından uygulandığı takdirde, femoral giriş yerine radyal giriş tercih edilmelidir.	IIa	A
Seçilen hastalarda trombüs aspirasyonu düşünülebilir.	IIb	A

2.2.8.5 PKG sırasında medikal tedavi

PPKG yapılacak hastalar, anjiyografiden önce mümkün olan en erken zamanda aspirin ve adenozin difosfat (ADP) blokeri kombinasyonundan oluşan ikili antitrombositik tedavi (İATT) ve bir parenteral pıhtıönlendirici almalıdır. Günümüze kadar, STEMI sırasında İATT'yi hastanede başlamak yerine hastaneye başvuru öncesi başlanmasını ya da, anjiyografi sırasında başlamak yerine öncesinde başlamayı değerlendiren çalışma yoktur, ancak bu Avrupa'da yaygın bir uygulamadır ve oral antitrombotik ajanların erken etkinlik düzeyine ulaşmaları için, olabildikçe erken verilmelerinin daha uygun olduğunu düşündüren farmakokinetik özellikleri ile tutarlılık içindedir. Aspirin, tromboksan A2 (TXA2) bağımlı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonunu sağlamak için, tercihen oral ve çiğneme yoluyla (150-300 mg) verilmelidir (51). Tercih edilen ADP reseptör blokerleri prasugrel (60 mg ağız yoluyla yükleme dozu, 10 mg idame dozu) veya tikagrelor (180 mg ağız yoluyla yükleme dozu, 90 mg idame dozu günde iki kez). Bu ilaçların etkileri daha hızlı başlar ve daha güçlüdürler ve büyük ölçekli çalışmalarda klopidoğrelle üstünlükleri kanıtlanmıştır (84, 85). TRITON - TIMI 38 çalışmasında, klopidoğrel almamış STEMI için PKG yapılacak hastalarda veya koroner anjiyografi yapılmış orta-yüksek riskli ST segment yükselmesi olmayan AKS'li hastalarda, prasugrel'in birincil sonlanım noktalarını (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme) azalttığı gösterilmiştir (86). Prasugrel geçirilmiş inme/geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Genel olarak, ≥ 75 yaş veya düşük vücut

ağırlıklı (<60 kg) hastalarda, net klinik yararı olmadığından, kullanımı önerilmemektedir. PLATO çalışmasında, tikagrelor birleşik birincil sonlanım noktalarını (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan Mİ veya inme) azaltmıştır (85). Tikagrelor, tedavi başlangıcında, yapısal veya işlevsel akciğer bozuklukları ile ilişkili olmayan ve nadiren tedavinin kesilmesine yol açan geçici nefes darlığına neden olabilir (87). Tikagrelor, aynı zamanda, tedavinin ilk haftasında asemptomatik bradikardiye yol açabilir. Bu ajanlar bulunamıyorsa veya kontrendike ise, klopidoğrel 600 mg ağız yoluyla verilmelidir (88).

PPKG için pıhtıöner seçenekleri fraksiyonlanmamış heparin (UFH), enoksaparin ve bivalirudindir. PPKG'de fondaparinuxs kullanımı, OASIS 6 çalışmasında, olası bir zarar ile ilişkili bulunmuştur ve bu nedenle önerilmemektedir (89). PPKG'de çeşitli randomize olmayan çalışmalarda enoksaparin, UFH'e üstün bulunmuştur (90-92). Bir büyük açık etiketli çalışmada, bivaluridinin, UFH + glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörü kombinasyonuna üstünlüğü gösterilmiştir (93). Güçlü İATT çağında özellikle prasugrel ya da tikagrelor kullanıldığında, PPKG'de rutin GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımını destekleyen kesin bir cevap yoktur. GP IIb/IIIa inhibitörlerini büyük trombüs, yavaş akım veya akımsızlık (no-reflow) ve diğer trombotik komplikasyonların anjiyografik kanıtı varlığında kurtarma tedavisi olarak kullanmak, herhangi bir randomize çalışmada test edilmiş olmamasına rağmen, mantıklıdır. İşlem sonrası rutin pıhtıöner tedavi, tam doz için ayrı bir endikasyon (örn. atriyal fibrilasyon, mekanik kapak, SV trombüsü gibi) ya da profilaktik doz endikasyonları (uzamış yatak istirahati gerektiren hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi) dışında, PPKG sonrası endike değildir (51).

2.2.8.6 Fibrinolitik tedavi

Fibrinolitik tedavi, özellikle önerilen zaman çizelgelerinde PPKG yapılamayan STEMİ hastaları için önemli bir reperfüzyon stratejisidir. Kullanılan fibrinolitik ajanlar; alteplaz, reteplaz, tenekteplaz ve streptokinazdır. STEMİ hastalarında fibrinolitik tedavinin faydaları iyi bilinmektedir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, belirtiler başladıktan sonra 6 saat içinde tedavi edilen her 1000 hastada yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir (94). Semptom başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMİ ya da dal bloğu ile başvuran 75 yaş ve üzerindeki 3300 hastayı

kapsayan bir alt grupta trombolitik tedavi ile mortalitede anlamlı düşüş sağlanmıştır (95). Trombolitik tedavinin yararları kardiyojenik şok dışındaki tüm alt grup analizlerinde ortaya konmuştur. En büyük yarar dal bloklü, diyabetes mellitus tanılı ve anterior Mİ hastalarında ortaya çıkarken, 75 yaş üzeri ve inferior Mİ hastalarda yararın daha az olduğu görülmüştür. GUSTO-1 çalışmasının anjiyografik alt gruplarında trombolitik tedavi alanlarda daha iyi ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve daha az duvar hareket bozukluğunun geliştiği gösterilmiştir (96). Hastane öncesi ve hastanede trombolizi karşılaştıran 6000'den fazla hastanın randomize edildiği çalışmaların analizinde, hastane öncesi tedavi ile erken mortalitede belirgin (%17) azalma gösterilmiştir (66). Yirmi iki çalışmalık bir meta-analizde, ilk 2 saat içinde tedavi edilen hastalarda daha geç tedavi edilenlere göre çok daha fazla oranda mortalite azalması tespit edilmiştir (97). Bu veriler, reperfüzyon stratejisi olarak endike olması durumunda, fibrinolitik tedavinin hastane öncesinde başlatılmasını desteklemektedir.

Tablo-8: Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları (51)

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme	Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme	Oral pıhtıöner tedavi
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları	Gebelik veya doğum sonrası ilk haftada
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde)	Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Bilinen kanama bozukluğu	Enfektif endokardit

(menstrüasyon kanamaları dışında)	
Aort diseksiyonu	Aktif peptik ülser
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)	Uzamış veya travmatik resüsitasyon

2.2.8.7 Fibrinolitik tedavi sonrası koroner anjiyografi

Litik tedavinin başlatılmasını takiben, hastalar bir PKG merkezine nakil edilmelidir. Başarısız fibrinoliz olgularında veya ST-segmentinde tekrar yükselme ile birlikte tekrar infarktüs ya da tekrar tıkanıklık kanıtı olması durumunda, hasta acil anjiyografi ve kurtarıcı PKG'ye alınmalıdır (98). Fibrinolizin yeniden uygulanması faydalı bulunmamıştır. Fibrinolizin başarılı olduğu düşünülse de (60-90 dk.'da ST-segment yüksekliğinde >%50 azalma, tipik reperfüzyon aritmisi, göğüs ağrısının kaybolması) kontrendikasyon yoksa rutin erken anjiyografi stratejisi önerilmektedir (51). Önemli bir konu, lizis ve PKG arasındaki en uygun sürenin belirlenmesidir. En güncel ve tamamında lizisin başlaması ile anjiyografi arasında ortalama 2-3 saat süre olan üç çalışmaya dayanarak, başarılı lizis sonrası 3-24 saatlik bir zamandan sonra PKG önerilmektedir (99-101).

Tablo-9: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012 STEMİ kılavuzu: Fibrinolitik tedavi için öneriler (51)

Öneriler	Sınıf	Düzy
Fibrinolitik tedavi, İTT'den sonraki 120 dakika içinde deneyimli bir ekip tarafından PPKG uygulanamıyorsa, kontrendikasyonu olmayan hastalarda belirtiler ortaya çıktıktan sonraki 12 saat içinde önerilir. Kalp yetersizliği/şok hastalarında revaskülarizasyon amacıyla acil anjiyografi gereklidir.	I	A
Erken dönemde (belirtiler başladıktan sonraki 2 saat içinde) başvuran, geniş infarkt alanı ve düşük kanama riski olan hastalarda İTT'den balonun şişirilmesine kadar geçecek süre >90	IIa	B

dk. ise fibrinoliz düşünülmelidir.		
Mümkünse, fibrinoliz hastane öncesinde başlatılmalıdır.	IIa	A
Fibrine özgül ajanlar (tenekteplaz, alteplaz, reteplaz), tercih edilir (fibrine özgül olmayanlar yerine).	I	B
Oral veya i.v. aspirin verilmelidir.	I	B
Klopidogrel, aspirine ek olarak verilmelidir.	I	A
Fibrinoliz sonrası PKG uygulanabilen bir merkeze sevk		
Fibrinoliz sonrasında tüm hastalarda endikedir.	I	A
Fibrinoliz sonrası girişimler		
Fibrinoliz başarısız (60. dk.'da ST segmentinde <%50 düzelme) olduğunda hemen kurtarıcı PKG gereklidir. Başlangıçta başarılı fibrinoliz sonrası yinelenen iskemi veya yeniden tıkanma kanıtları varsa acil PKG gereklidir.	I	A
Başlangıçta başarılı fibrinoliz sonrası yinelenen iskemi veya yeniden tıkanma kanıtları varsa acil PKG gereklidir.	I	B
Kalp yetersizliği/şok hastalarında revaskülarizasyon amacıyla acil anjiyografi gereklidir.	I	A
Başarılı fibrinoliz sonrası İİA'ya revaskülarizasyon amacıyla anjiyografi gereklidir.	I	A
Başarılı fibrinoliz sonrası stabil hastalarda en uygun anjiyografi zamanı: 3-24 sa.	IIa	A

2.2.8.8 STEMI'de uzun dönem tedaviler

Aspirin: İkincil korunmada gösterilmiş faydaları göz önüne alındığında, aspirin STEMI olan tüm hastalarda süresiz olarak kullanılmalıdır (102). Aspirini gerçekten tolere edemeyen hastalara uzun dönemli ikincil korunma için aspirin yerine klopidogrel (75 mg/gün) verilebilir (103).

Klopidogrel: Klinikte sık kullanılan bir tienopiridin türevidir. 45852 AMİ hastanın alındığı COMMIT çalışmasında aspirine ek olarak klopidogrel verilmesi durumunda ölüm, tekrar infarktüs geçirme ve inme oranlarında plaseboya göre anlamlı düşüş görülmüştür (104).

Prasugrel: ADP reseptör antagonisti olup PPKG uygulanacak STEMİ'li hastalarda 60 mg yükleme dozu sonrası 10 mg günlük idame doz kullanımı önerilmektedir (51).

Tikagrelor: Tikagrelor geri dönüşümlü olarak P2Y₁₂ inhibitörüne bağlanan ADP reseptör antagonistdir. 180 mg yükleme dozu sonrası 90 mg idame dozu günde iki kez kullanımı önerilmektedir (51).

STEMİ sonrası ikili antitrombositler tedavi (İATT): Aspirin ve bir ADP reseptör blokerinin (klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor) kombine edildiği İATT, STEMİ hastalarında PPKG yapılanlara, fibrinoliz yapılanlara ve reperfüzyon tedavisi almamış hastalara önerilmektedir (51). AKS, özellikle STEMİ hastalarında stentleme sonrası uzamış İATT, stent trombozu, infarktüs tekrarı ve kardiyovasküler mortalite riskini azaltır (105). ÇMS kullanılmış hastalarda en az bir ay ve İSS kullanılmışlarda en az altı ay olmak üzere 9-12 ay süreyle İATT önerilmektedir. Hastaları ve hekimleri İATT'nin erken sonlandırılmasından kaçınmanın gerekliliği hakkında bilgilendirmek önemlidir (51).

Beta-Blokerler: Reperfüzyon döneminden önceki veriler, beta-blokerlerin tekrarlayan iskemi, aritmiler ve mortalite üzerine yararını göstermiştir. Bunun sonucunda önceki önerilerde AMİ'nin ilk 24 saatinde gelen tüm hastalara eğer tabloya hipotansiyon, bradikardi veya kardiyojenik şok eşlik etmiyorsa beta-blokerlerin kullanılması önerilmekteydi. COMMIT çalışmasında beta-blokerlerin oral uygulaması yararlı görünmektedir, ancak yüksek ve erken i.v. doz erken zarar ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (106). Bu nedenle, hipotansiyon veya konjestif kalp yetersizliğinin klinik bulguları olan hastalarda beta-blokerlerin erken i.v. kullanımı kontrendikedir.

Lipid düşürücü tedavi: İkincil korunmada statinlerin faydaları net bir biçimde tanımlanmıştır (107). AMİ olan tüm hastalara kolesterol konsantrasyonundan bağımsız olarak statinler verilmelidir. Bu tedaviye, taburculuk sonrası hasta uyumunu arttıracığından, başvuru sonrası erken dönemde başlanmalıdır, erken ve sürdürülebilir klinik fayda ile ilişkili olduğundan yüksek dozlarda verilmelidir. Tedavi hedefi ≤ 70 mg/dL LDL konsantrasyonu veya LDL

değerinde %50 azalma sağlanması olmalıdır. Düşük yoğunlukta statin tedavisi kullanımı, statinlerin yan etki riski yüksek olan hastalarda (örn. yaşlılar, hepatik veya renal işlev bozukluğu olanlar, öncesinde statinlerin yan etkisi olanlar) düşünülmelidir (108).

Nitratlar: STEMİ’de nitratların rutin kullanımının herhangi bir değeri olduğu gösterilememiştir ve bu nedenle önerilmemektedir. i.v. nitratlar, akut dönemde hipertansiyonu veya kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir. Hipotansiyon, sağ ventrikül infarktüsü veya son 48 saat içinde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü kullanımı mevcutsa kontrendikedir. Akut ve stabil evrede, anginal belirtileri kontrol etmede nitratlar kıymetli ajanlar olarak kullanılmaya devam etmektedir (51).

Kalsiyum antagonistleri: Özellikle tıkalı havayolu hastalığı gibi, beta-blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda, kalp yetersizliği yoksa veya bozulmuş SV işlevleri olan hastalarda dikkatli olmak kaydıyla, kalsiyum antagonistleri kullanılabilir. STEMİ sonrası dihidropiridinlerin rutin kullanımı yarar sağlamamıştır ve yalnızca hipertansiyon ya da angina gibi belli endikasyonlarda kullanılmalıdır (109).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB): ADE inhibitörlerinin azalmış ejeksiyon fraksiyonu (≤ 40) olan veya erken dönemde kalp yetersizliği gelişen hastalarda kullanılması gerektiği kesin olarak kanıtlanmıştır. Ateroskleroza olan tüm hastalarda ADE inhibitörlerinin kullanımı düşünülmelidir, fakat nispeten hafif düzeyde yarar sağladıkları göz önüne alındığında normotansif, kalp yetersizliği olmayan veya SV sistolik işlev bozukluğu ya da diyabeti olmayan hastalarda STEMİ sonrası uzun dönem kullanılmaları elzem olarak düşünülmemelidir (51). ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara ARB’ler verilmelidir. VALIANT çalışmasında, valsartan kaptopril ile karşılaştırılmış ve sonuçlar olumlu bulunmuştur. Buna dayanarak ADE inhibitörlerini tolere edemeyen ve klinik kalp yetersizliği bulguları saptanan ve/veya $EF \leq 40$ olan hastalarda valsartan tedavisi ADE inhibitörü tedavisine bir alternatif oluşturmaktadır (110).

Aldosteron antagonistleri: STEMI sonrası ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %40 olan ve kalp yetersizliği ya da diyabeti bulunan hastalarda aldosteron antagonistleri kullanılabilir. Kreatinin konsantrasyonunun erkeklerde $<2,5$ mg/dL ve kadınlarda $<2,0$ mg/dL ve potasyum düzeyinin $<5,0$ mEq/L olması gerekmektedir (51).

2.3 Trombüslü lezyonlara yaklaşım

2.3.1 Trombüs yükünün önemi

STEMI'de PPKG'nin, fibrinolitik tedaviye göre daha etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (62, 73, 111). Stentleme, hem randomize çalışmalarda hem de gerçek dünya verilerinde balonla tek başına yapılan anjiyoplastiye kıyasla, STEMI ile başvuran hastaların kısa ve uzun vadeli sonuçlarını iyileştirirken (81, 112), PPKG'de İSS'lerin kullanılması da umutlandırıcı sonuçlar vermiştir (79, 113). Yine PPKG sırasında GP IIb/IIIa inhibitörlerinin uygulanması da iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir (114). Bununla birlikte, PPKG ile tedavi edilen STEMI hastalarının yaklaşık %40'ı mikro ve makro distal embolizasyona neden olabilecek intrakoronar trombüs varlığı nedeniyle kötü prosedür sonuçları göstermektedir ve dolayısıyla PPKG'nin yararları azalmaktadır (115). Son yıllarda PPKG tedavisi stratejilerindeki iyileşmelere rağmen, AKS tanılı ve anjiyografik olarak trombüs varlığı olan hastalarda, hastane içi major istenemeyen kardiyak olayların (MAKE) görülme sıklığı artmaktadır (3, 116). İntrakoronar trombüs, kalıcı veya geçici akımsızlık (no-reflow) (117, 118), distal embolizasyon ve ani tıkanma gibi olumsuz prosedür sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (119, 120). Manuel aspirasyon, trombektomi ve distal veya proksimal koruma cihazları ile trombotik lezyonların mekanik olarak tedavisi, trombüs nedeniyle oluşan komplikasyonları önlemek ve PPKG sonrasındaki sonuçları iyileştirmek için önerilmiştir, ancak mevcut çalışmaların sonuçları kullanılabilir oldukları konusunda kesin değildir (121-124).

2.3.2 Anjiyografik trombüs sınıflamaları

Trombüs sınıflandırma ölçekleri, trombüs yükünün niteliğinin ve miktarının belirlenmesinde kullanılan temel araçlardır. Koroner girişimlerden önce ve müdahale sırasında klinik değerlendirme sağlarlar ve yapılacak girişime karar vermek için olanak sağlarlar. Yaygın olarak kullanılan TIMI trombüs sınıflaması, TIMI çalışma

grubu araştırmacıları tarafından oluşturulmuştur (125). TIMI sınıflaması sınıf 0 (trombüs yok) ile sınıf 5 (damarı tamamen tıkayan çok büyük trombüs içeriği) arasında değişen basit bir skor kullanılarak, trombüsün anjiyografik varlığı ve büyüklüğüne göre değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu sınıflandırma evrensel olarak kabul edilmekle birlikte, TIMI trombüs sınıf 5'i yorumlamak zordur. TIMI trombüs sınıfı 5 olan iskemik damar, TIMI 0 akımın karakteristik özelliği ile tamamen tıkalıdır. Sonuç olarak, altta yatan plak yükü ile trombüs içeriği arasındaki histolojik ilişki bilinmemekle birlikte, sınıf 5 en yüksek trombüs yükünü temsil etmektedir. Özellikle, bu tür varsayımlar hatalı olabilir ve PKG için hatalı kararlara yol açabilir. Bundan dolayı, yukarıda belirtilen TIMI sınıf 5'in sınırlandırılmasının üstesinden gelmek için, Thoraxcenter (Rotterdam, Hollanda) araştırmacıları tarafından önemli bir değişiklik yapılmıştır (4). Sınıf 5 trombüse rastlanıldığında, tıkalı damar boyunca bir kılavuz tel ilerletilir veya küçük bir balon (1.5 mm) uygulanır. Öne akım yeniden sağlandığında görünüşteki trombotik içerik, küçük (sınıf 1-3) veya büyük bir trombüs yüküne (sınıf 4) yeniden sınıflandırılır ve tedavi buna göre belirlenir. Niccoli ve arkadaşları tarafından ise başka bir pratik sınıflandırma yapılmıştır. Sadece 2 trombüs derecelendirmesinin kullanıldığı basit bir iki seviyeli kategorilendirme önermişlerdir. Yukarıda belirtilen TIMI 1-3 sınıfları düşük trombüs yüküne TIMI 4-5 sınıfları ise yüksek trombüs yüküne kategorize edilmiştir (126).

Tablo-10 TIMI trombüs sınıflandırma sistemleri

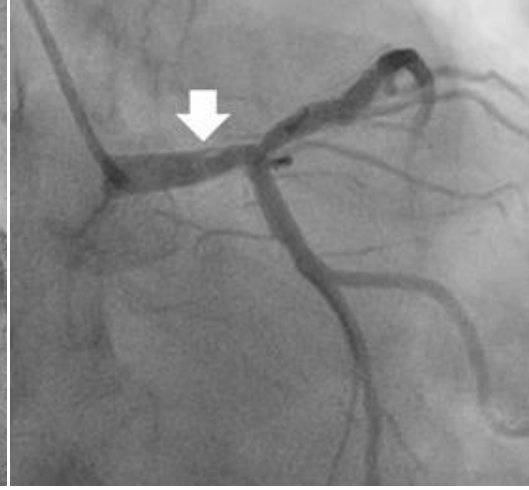
Tanım (125)	
Sınıf 0	Anjiyografik olarak trombüs kanıtı yok
Sınıf 1	Trombüsü düşündüren anjiyografik özellikler • Kontrast yoğunluğunun azalması • Kontrast bulanıklığı • Düzensiz lezyon kontürü gibi
Sınıf 2	Birden fazla anjiyografik pozda trombüs kesin olarak görülür ve trombüsün en büyük çarpı damar çapının yarısından küçüktür
Sınıf 3	Trombüsün en büyük çarpı damar çapının yarısından büyük, 2 katından küçüktür
Sınıf 4	Trombüsün en büyük çarpı damar çapının 2 katından daha büyüktür
Sınıf 5	Damarın tamamen tıkalı olması

Sınıf 5'in yeniden sınıflandırılması (4)	Tıkalı damar boyunca bir kılavuz tel ilerletilir veya küçük bir balon (1.5 mm) uygulanır.
Sınıf 0	Trombüs yok
Sınıf 1-3	Küçük trombüs
Sınıf 4	Büyük trombüs

İki kategorili bir ölçekle trombüs sınıflandırılması (126)	
TIMI Sınıf 1-3	Düşük trombüs yükü
TIMI Sınıf 4-5	Yüksek trombüs yükü



Şekil-9: TIMI trombüs sınıf 0



Şekil-10: TIMI trombüs sınıf 1



Şekil-11: TIMI trombüs sınıf 2



Şekil-12: TIMI trombüs sınıf 3



Şekil-13: TIMI trombüs sınıf 4



Şekil-14: TIMI trombüs sınıf 5

Ayrıca Yip ve arkadaşları tarafından başka bir trombüs sınıflandırılması yapılmıştır (117). Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının bulunması çok yüksek trombüs yükü ile ilişkilendirilmiştir:

1. İnfarktla ilişkili arterin büyük olması (görsel olarak tahmini referans damar çapı ≥ 4 mm).
2. En büyük doğrusal çapa sahip anjiyografik trombüsün, referans damar çapının > 3 katı olması.
3. “Kesilme paterni” (tikanıklık öncesinde koniklik olmadan lezyonda ani kesilme).
4. Tikanıklık proksimalinde biriken trombüs (> 5 mm doğrusal çap).
5. Tikanıklık proksimalinde yüzen trombüs.
6. Tikanıklık distalinde kalıcı boya stazı.

2.3.3 No-reflow (akımsızlık) fenomeni

Epikardiyal koroner tikanıklığın giderilmesine rağmen bazı hastalarda kan akımı yavaşlayabilir veya hiç olmayabilir. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir (127). Buna göre:

- **TIMI 0:** Distal akım, perfüzyon yoktur.
- **TIMI 1:** Kontrast madde tikanıklığı geçiyor, ancak distal koroner yatağı tam olarak dolduramıyor.
- **TIMI 2:** Kontrast madde distal koroner yatağı tam olarak dolduruyor, ancak opak maddenin doluşu ve yıkanması normal koroner artere göre daha yavaştır.
- **TIMI 3:** Kontrast maddenin distal koroner akımı doldurma ve yıkanma hızı normal koroner arter ile aynıdır.

Diğer bir anjiyografik yöntem “miyokardiyal blush grade” (MBG) ile anjiyografide tek tek görüntülenemeyen küçük damarların opak madde ile kontrast yoğunluğuna göre görüntülenmesi değerlendirilir. Buna göre:

- **MBG 0:** Miyokardiyal boyanma yok veya minimal.

- **MBG 1:** Boyanma var,yıkanması uzun sürer, diğer enjeksiyona kadar sebat eder.
- **MBG 2:** Boyanma var, yıkanma biraz uzun sürmekle beraber MBG 1'e göre hızlı yıkanır, diğer enjeksiyonda izlenmez.
- **MBG 3:** Normal blush (buzlu cam görüntüsü), kontrast hafif bekler ve hızlı yıkanır.

İnfarktüs bölgesinin birkaç saat içinde reperfüzyonu ve koroner akımın yeniden sağlanması, her zaman tehdit altındaki miyokard bölgesinde doku düzeyinde iyi bir reperfüzyon sağlandığı anlamına gelmemektedir. Geç sağlanan TIMI 3 akım miyokardın nekroze olmasını önleyemeyebilir. Bu olgularda, anjiyografide tipik olarak TIMI 3 akım görülmesine karşın, nükleer görüntüleme yöntemlerinde canlı doku saptanmamaktadır. Bazı olgularda ise koroner akım zamanında sağlanmış olmasına rağmen, miyosit düzeyinde reperfüzyon olmaması, bu iskemik bölgelerde yeterli reperfüzyon olmaması ve neticede miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanmaktadır. Anjiyografik olarak disseksiyon, trombüs, spazm gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI 0-1) no-reflow olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır. Reperfüzyon sonrası doku perfüzyonunun gerçekleşmesine engel olan yapısal ve fonksiyonel mikrovasküler değişikliklerle karakterize olan no-reflow'un mekanizması ve tedavisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır. No-reflow'u önlemenin etkili yolu miyokard iskemisini en kısa sürede gidermek ve etkin anti-iskemik tedaviyi sağlamaktır (128).

2.3.4 Trombüslü lezyonlar için farmakoterapi

AKS varlığında veya PKG esnasında trombüslü lezyonla karşılaşıldığında, intravenöz (i.v.) veya intrakoroner (i.k.) yolla verilen farmakolojik tedavi, PKG ile ilişkili tromboembolik olayların önlenmesine yardımcı olur. Bu hedefleri gerçekleştirmek için antiplatelet, antikoagülan ve vazodilatör ajanları içeren çeşitli farmakolojik tedavi seçenekleri kullanılabilir (129).

GP IIb/IIIa inhibitörleri fibrinojenin aktive trombositlere bağlanmasını ve beyaz trombüs oluşturmalarını önleyerek agregasyon sürecinin nihai ortak yolunu

inhibe eder. Bu grupta absiksimab, tirofiban ve eptifibatide bulunmaktadır. GPI'lerin, epikardiyal koroner arterde pıhtı yükünü azaltarak, mikrovasküler akımı iyileştirdiği, no-reflow ve infarkt boyutunu azalttığı, böylece kısa ve uzun vadeli klinik sonuçları iyileştirdiği bulunmuştur (130, 131). PKG uygulanan AKS hastalarında GPI'ler sıklıkla kullanılmasına rağmen, PPKG yapılan STEMİ hastalarında İATT tedavi kullanımı nedeniyle GPI'lerin rolü özellikle kanama sorunları nedeniyle çelişkilidir (132-135). En kapsamlı kanıtlar PPKG'de heparin ile kombine edilen absiksimab için bulunmuştur (114, 136). TIMI 14 çalışmasının bir alt bölümünde, absiksimab ile kombine tedavi alan hastalarda trombolitik monoterapiye kıyasla, tedaviden 90 dakika sonra anjiyografik trombüs prevelansının azaldığı gösterilmiştir (125). CAPTURE çalışmasında 1.197 hastanın anjiyografileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Absiksimab alan hastalarda plaseboya kıyasla daha fazla trombüs rezolüsyonu mevcuttu (137). FINESSE çalışmasında rutin 'upstream' absiksimab kullanımı, kateterizasyon laboratuvarındaki rutin kullanımla karşılaştırıldığında, klinik fayda sağlamamış, ve kanama riskini artırmıştır. Bu bulgu, PPKG yapılacak hastalarda hastane öncesi GP IIb/IIIa inhibitörü başlanmasının kayda değer bir klinik yararı olmadığını ve yalnızca zararlı olduğunu düşündürmektedir (134). FINESSE çalışmasının bir alt grup analizi, belirtilerin başlamasından sonra 4 sa içinde PKG yapamayan bir hastaneye başvuran ve nakil gerektiren hastalara odaklanmıştır. Bu grupta absiksimab kullanımının bir sağkalım avantajı sağlayabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir (138). PRISM-PLUS çalışmasında, tirofiban, heparin ve aspirinin kombinasyonun, heparin ve aspirin kombinasyonuna oranla suçlu lezyonun trombüs yükünü daha fazla azalttığı gösterilmiştir (139). ON-TIME 2 çalışmasında hastane öncesi dönemde PPKG'ye 'upstream' olarak başlanan ve işlem sonrası 18 saate kadar devam edilen tirofiban kullanımı ile (sistemik değil, yalnızca kateter laboratuvarında geçici kullanımla karşılaştırıldığında) reperfüzyon göstergelerinde iyileşme tespit edilmiştir. (140). Fakat ON-TIME 2 çalışmasında, 'upstream' tedavi yararlarının sadece erken tanı alanlar (<76 dakika) ile sınırlı olduğu gösterilmiştir (141). Son olarak, büyük HORIZONS-AMI çalışmasında, GP IIb/IIIa inhibitörü +UFH kombinasyonu kullanımının, bivalirudin (hastaların önemli bir kısmı randomizasyon öncesi UFH almıştı) kullanımı ile karşılaştırıldığında net yararı olmadığı gösterilmiştir (132). BRAVE-3 çalışmasında 600 mg klopidoğrel ile tedavi

edilen PPKG hastalarında absiksimab tedavisi ile infarkt boyutunda azalma kanıtı bulunamamıştır (142). Sonuç olarak, mevcut veriler, pıhtıönler olarak bivalirudin seçilmişse GP IIb/IIIa inhibitörlerinin rutin eklenmesinin yararı olmadığını düşündürmektedir ve tek başına bivalirudin tedavisi (ve koşullara göre GP IIb/IIIa blokeri ile kurtarma tedavisi ile) daha az kanama oranları ve azalmış mortaliteye yol açmaktadır. Eğer pıhtıönler olarak UFH ya da enoksaparin seçilmişse, kurtarma tedavisi yerine rutin GPI kullanılması hala tartışmalıdır (51).

İntravenöz yerine i.k. GPI uygulaması bazı küçük çalışmalarda test edilmiştir ve bazı faydalarla ilişkili bulunmuştur (143, 144). INFUSE-AMI çalışmasında i.k. absiksimab, manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen 30 günlük infarkt büyüklüğünü azaltmış, ancak duvar hareket bozukluğu skorunu, ST segment rezolüsyonunu, PKG sonrası koroner akım ya da miyokard perfüzyonunu iyileştirmemiştir (145). 2065 hastanın dahil edildiği AIDA-4 randomize çalışmasında, i.k. uygulamada ölüm, tekrar infarktüs ve kalp yetersizliği birleşik sonlanım noktalarında klinik yarar (aynı zamanda zarar) bulunamamıştır, ancak kalp yetersizliği ikincil sonlanım noktasında sınırdan bir azalma saptanmıştır (146). Bu çalışmalar doğrultusunda i.k. uygulama düşünülebilir fakat i.v. yolun GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımının standart yolu olduğu unutulmamalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği STEMI ve miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzlarında GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanımının, anjiyografide masif trombüs, yavaş akım veya no-reflow ya da bir trombotik komplikasyon kanıtı mevcutsa kurtarıcı tedavi olarak düşünülmesini sınıf IIa olarak önermektedir. PPKG uygulanması için sevk edilen yüksek riskli hastalarda ‘upstream’ GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılmasını (laboratuvarında kullanımına kıyasla) ise sınıf IIb olarak önermektedir (51). Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Derneği kılavuzları da benzer şekilde PPKG uygulanan hastalarda GP IIb/IIIa inhibitörlerinin rutin ‘upstream’ kullanımını Sınıf IIb olarak tavsiye etmektedir (147).

Tablo-11: Avrupa Kardiyoloji Derneği 2014 miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu STEMI hastalarında PPKG sürecinde antitrombotik tedavi önerileri

Öneriler	Sınıf	Düzye
Antitrombositer tedavi		
ASA kontrendikasyon yoksa tedavi stratejisine bakılmaksızın tüm hastalara 150-300 mg oral (veya 80-150 mg i.v.) yükleme dozunun ardından, uzun dönem günlük 75-100 mg'lık idame dozu ile önerilmektedir.	I	A
ASA'ya ek olarak aşırı kanama riski gibi kontrendikasyonlar yoksa bir P2Y12 inhibitörü 12 ay süreyle önerilir. Seçenekler şunlardır:	I	A
• Kontrendikasyon yoksa prasugrel (60 mg yükleme dozunun ardından 10 mg günlük doz)	I	B
• Kontrendikasyon yoksa tikagrelor (180 mg yükleme dozunun ardından günde iki kez 90 mg'lık doz)	I	B
• Prasugrel veya tikagrelor bulunamıyor veya kontrendikeyse klopidoğrel (600 mg yükleme dozunun ardından 75 mg günlük doz)	I	B
P2Y12 inhibitörlerini İTT anında vermeniz önerilir.	I	B
GP IIb / IIIa inhibitörleri kurtarıcı tedavi olarak veya no-reflow ya da trombotik komplikasyon bulguları mevcutsa düşünölmelidir.	IIa	C
PPKG uygulanması için sevk edilen yüksek riskli hastalarda ‘upstream’ GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılması (laboratuvarda kullanımına kıyasla) önerilebilir.	IIb	B
Pıhtıönler tedaviler		
PKG sırasında antiplatelet tedavisine ek olarak tüm hastalar için antikoagölasyon önerilmektedir.	I	A
Antikoagölasyon hem iskemik hem de kanama risklerine ve seçilen ajanın etkinlik-güvenlilik profiline göre seçilir.	I	C
UFH: GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılmayacaksa 70-100 U/kg i.v. bolus dozunda; GP IIb/IIIa inhibitörü ile birlikte kullanılacaksa 50-70 U/kg i.v. bolus dozunda kullanılır.	I	C

Bivalirudin 0.75 mg/kg i.v. bolus dozun ardından işlemten sonra 4 saate kadar 1.75 mg/kg/ saat i.v. infüzyon dozunda kullanılır.	IIA	A
Enoksaparin GP IIb/IIIa inhibitörü kullanılsın veya kullanılsın i.v. 0.5 mg/kg dozunda kullanılır.	IIA	B

2.3.5 Mekanik trombüs çıkartılmasına yaklaşım

Yakın tarihte yayınlanan bazı çalışmalar, özellikle STEMI'nin yönetimi için, mekanik trombüs çıkartılmasına ilgiyi yeniden canlandırdı. Çağdaş mekanik trombüs temizleme cihazları, (1) manuel aspirasyon kateterleri, (2) güç kaynaklı trombektomi, (3) ultrasonla indüklenen parçalama ve (4) embolik koruma cihazları olmak üzere dört ana kategoriye ayrılabilir (148). 3.909 hastada standart PKG'ye karşı trombüs temizlenmesi üzerine 17 randomize çalışmanın meta-analiz sonuçlarında trombüs temizlenmesinin, TIMI 3 akımla, 3. derece miyokardiyal boyanmayla ve ST segment çökmesiyle anlamlı derecede daha yüksek bir olasılık ile ilişkili olduğu bulunmuştur (149). Araştırmacılar, PPKG uygulanan hastalarda trombüs temizleme cihazlarının miyokard perfüzyon belirteçlerini iyileştirdikleri (30 günlük mortalitede herhangi bir fark olmamakla birlikte inme ihtimalinin arttığı) sonucuna varmışlardır.

Trombektominin klinik yararlarının kullanılan cihaz tipine bağlı olduğu görülmüştür. Manuel aspirasyon kateteri kullanımı yararlı sonuçlar ile ilişkiliyken, mekanik cihaz kullanımı daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur. AKS'li hastalarda, trombüs içeriği ve büyüklüğünün değişkenliği karşısında iyi eğitim almış operatörler, hedeflenen trombüs yükünün anjiyografik morfolojik özelliklerine göre cihazı seçebilir ve bu cihazlar ile mükemmel sonuçlar elde edebilir (148).

2.3.6 Manuel trombüs aspirasyonu

İIA'ya kateterlerle manuel trombüs aspirasyonu, trombüs yükünün hızla azaltılması, tromboembolizasyonun önlenmesi, mikrovasküler bütünlüğün korunması ve infarkt boyutunun azaltılması için yararlı bir teknoloji olarak son on yıllık süreç boyunca yoğun ilgi görmüştür (150). Bu teknoloji trombotik lezyonları olan hastalarda en çok kullanılan yöntemdir.

Tablo-12: Aspirasyon kateterleri kullanımı ile trombektomi stratejisinin sonuçları

Trombektomi geliştirildi (151).
Kesin anjiyografik trombus olmadan çoğu hastada görsel trombus aspiratı elde edilebilir; altta yatan trombusun boyutu PKG sonuçlarını etkilemez (152).
İnfarkt büyüklüğü azalır ve miyokard canlılığı korunur (153).
Miyokardiyal ödem, kanama, mikrovasküler obstrüksiyon ve sol ventriküler yeniden yapılanma azalır (154).
Trombus yükündeki azalmanın, miyokard reperfüzyonu ve geç klinik sonuçlar üzerinde pozitif bir etkisi vardır (5).
Bir yıllık mortalite azaltılır ve sağkalım yararı sağlanır (124).
Tekrarlayan Mİ ve inme azalır (155).
Stent restenozu oranı azalır (156).
PKG ile ilgili MAKE'lerin oranı daha düşüktür, diyabetiklerde geç lümen kaybı azalır ve stent restenozu oranı azalır (157).
STEMİ başlangıcından 6 saat ila 12 saat sonrasında ortaya çıkan hastalarda müdahale zamanı gecikmesinin olumsuz etkileri sınırlandı (158).
Bazı STEMI hastalarında balon anjiyoplasti ve stentleme ihtiyacı ortadan kalkar (159).
STEMİ hastalarındaki tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite azaltılmamıştır (8).
Trombuslu lezyonları olan NSTEMİ hastalarında PKG'de erken döneminde yapılan aspirasyon trombektomisi, no-reflow fenomeni oranını standart PKG'ye kıyasla azaltmaz (160).

STEMİ ile başvuran hastaların tedavisine ilişkin Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzu rutin trombus aspirasyonunu sınıf IIa endikasyon ile önerilirken (51) son çalışmaların olumsuz sonuçları nedeniyle 2014 yılında güncellenen miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda seçilmiş hastalarda trombus aspirasyonunun düşünülebileceği, sınıf IIb endikasyon ile önerilmiştir (82). Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Derneği kılavuzlarında da, PPKG uygulanan hastalarda aspirasyon trombektomisi kullanımı sınıf IIa endikasyon ile önerilirken (147) yine

son yapılan çalışmaların olumsuz sonuçları nedeniyle, kılavuzun 2015 yılındaki güncellemesinde sınıf endikasyonu IIb'ye çekilmiştir (161).

2.3.7 Güç kaynaklı trombektomi cihazları

Güç temelli mekanik trombektominin aspirasyon kateterlerine göre avantajlı olup olmadığı sorusu pratik yönetime bağlıdır. Bununla birlikte, bu iki yöntemi doğrudan karşılaştıran sınırlı sayıda prospektif çalışma yapılmıştır. Parodi ve arkadaşları tarafından 80 Mİ hastasını içeren, reolitik trombektomi ile manuel trombüs aspirasyon kateterini karşılaştıran prospektif bir çalışma yapılmıştır (151). Bu cihazlar çıkarıldıktan sonra rezidüel trombosü değerlendirmek için optik koherens tomografi kullanıldı ve reolitik trombektomi veya aspirasyon kateteri kullanımı sonrasında bir hasta hariç bütün hastalarda rezidüel trombüs mevcuttu. Büyük rezidüel trombüs manuel aspirasyon kolunda daha fazlaydı ve tüm reperfüzyon belirteçleri reolitik trombektomi kolunda daha iyi idi. Araştırmacılar, trombüs çıkarılması ve miyokard reperfüzyonunda reolitik trombektominin daha etkili olduğunu düşünse de, her iki teknolojinin de Mİ'lı hastalarda trombüsün eksik çıkarılmasına neden olduğu sonucuna varmışlardır. Genel olarak, hedef trombüs hacmi ne kadar büyükse, güç temelli mekanik trombektomi cihazının ekstraksiyon verimi o kadar yüksektir (162-164). Bu görüş 4927 STEMİ hastasını kapsayan 24 randomize çalışmanın meta analizi ile desteklenmektedir (155).

AngioJet reolitik trombektomi sistemi koroner ve periferik müdahalelerde trombüs içeren lezyonlar için kullanılan bir cihazdır. AngioJet'in büyük trombüs yükü olan STEMİ hastalarında, standart balonlama ve stentlemeye göre daha etkili miyokard perfüzyonu sağladığı belgelenmiştir (165, 166). Thoraxcenter grubu, STEMİ hastalarında büyük trombüs yükünün ortadan kaldırılması için AngioJet trombektomisi uygulanmasının özellikle stent trombozu ve MAKE riskinde azalmanın önemli bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir (4). FAST çalışmasında, geniş trombüs yüklü 116 Mİ hastasında AngioJet kullanıldı. Standart PKG yapılan ve benzer trombüs yükü olan kontrol grubuna kıyasla perfüzyonda belirgin düzelme sağlandı (167). Ayrıca AngioJet kolunda hastane içi MAKE oranı % 8 oranında daha düşüktü. Bununla birlikte, geçtiğimiz yıllarda AIMI çalışmasının negatif sonuçlarından dolayı bu cihaz büyük bir gerileme yaşamıştır (122). AIMI

çalışması tarafından ortaya atılan soruları yanıtlamak için STEMİ hastalarında AngioJet'in miyokardiyal reperfüzyon, infarktüs boyutu ve klinik sonuçları üzerine etkilerini direkt stentleme ile karşılaştırmak için prospektif, çok merkezli JETSTENT çalışması başlatılmıştır (168). Bu çalışmaya görünür trombüsü olan (1 - 4. sınıflar arasında) veya İİA tamamen tıkalı (sonradan sınıflamayla sınıf 5) 501 STEMİ hastası dahil edildi. Çalışma sonucunda, AngioJet ile daha iyi miyokardiyal reperfüzyon ve daha yüksek oranda erken ST segment çökmesi sağlanmıştır. Gruplar arasında 1. ay ve 6. ay MAKE oranlarında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Buna rağmen Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Derneği kılavuzlarında, klinik yarar sağlamadığı düşünülen rutin reolotik trombektomi için herhangi bir öneri verilmemektedir (147). Lazerler çoğunlukla standart PKG için uygun görülmeyen lezyonların küçültülmesi ve trombüs içeren lezyonların revaskülarizasyonu için uygulanabilir. Ultrasonla indüklenen trombüs çözünmesi, ortak trombolitik tedavilerin etkinliğini arttırmayı amaçlayan yardımcı tedavi olarak önerilebilir (169).

2.3.8 Embolik koruma cihazları

Bu aletler ateromatöz ya da trombotik artıkların aşağı doğru yayılımını önlemek için kullanılır. Genel olarak, AKS hastalarında PPKG'de yararlı yardımcı aletler olup, periprosedüral infarktüs oranını etkin bir şekilde azalttıkları gösterilmiştir (170). Bununla birlikte, EMERALD çalışmasında kurtarıcı PKG'de distal korumanın değerini inceleyen araştırmacılar, kurtarıcı PKG yapılan hastalarla PPKG yapılan hastalar arasında benzer miyokardiyal perfüzyon, infarktüs boyutu ve klinik sonuçlar olduğunu tespit etmiştir. Bu yüzden bu hasta popülasyonunda, distal korumanın görünüşte herhangi bir fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır (171). Standart PPKG ile distal koruma cihazlarının kullanımının karşılaştırıldığı DEDICATION çalışmasında birincil sonlanım noktalarında anlamlı bir fark gözlenmezken, distal koruma cihazı kullananlarda MAKE oranları daha yüksek bulundu (172). Doğal koroner arterlerde distal koruma cihaz kullanımının sonuçları iyi olmamasına rağmen, safen ven greft lezyonlarında embolik koruma cihazlarının kullanılabileceği önerilmiştir. Bir meta analizde, AMİ hastalarında klasik PKG'ye karşı distal embolik koruma cihazı kullanımını karşılaştıran dokuz çalışma incelenmiştir (121). Sonuç olarak distal embolik korumanın, MAKE azalması ile

ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak, Avrupa kılavuzları distal koruma cihazlarının rutin olarak kullanılmasını önermemiştir (51).

2.3.9 Trombüslü lezyonlarda yeni stentlerin kullanımı

ÇMS veya İSS ile trombus içeren lezyonların PKG sırasında direkt stentlenmesi yaygın olarak kullanılan bir stratejidir (173). Bununla birlikte, direkt stentlemenin popülaritesi ve algılanan başarısına rağmen, çoğunlukla parçalı pıhtının harekete geçirilmesi nedeniyle distal embolizasyon ve no-reflow fenomeni ortaya çıkmaktadır (166, 174). Altta yatan trombusun doğrudan tedavisi için yeni stentler geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan MGuard stentin amacı, trombotik distal embolizasyonun önlenmesi ve dolayısıyla mikrosirkülasyonun iyileştirilmesidir. 100 STEMI hastasını kapsayan prospektif çok merkezli bir çalışmada MGuard stent kullanımını araştırılmıştır. Hastaların tamamında İİA'da anjiyografik olarak trombus bulgusu mevcuttu. Stent ile etkileyici bir şekilde % 90 oranında miyokardiyal boyanma derecesi 3 ve tam ST segment çökmesi (>%70) elde edilmiştir (175). Araştırmacılar, MGuard stentin STEMI hastalarında PKG için güvenli ve uygulanabilir bir seçenek sunduğu, çok yüksek perfüzyon derecesi ve anlamlı elektrokardiyografik iyileşme sağladığı sonuçlarına varmıştır. Son zamanlarda Romaguera ve arkadaşları, agresif manuel aspirasyona rağmen yüksek trombus yükü devam eden STEMI hastalarında bu stentin yararlılığını değerlendirmek üzere başka bir çalışma yapmışlardır (176). Manuel kateter aspirasyonundan sonra rezidüel anjiyografik TIMI trombusu sınıf 4 veya 5 olan 56 hasta prospektif olarak kaydedilmiştir. MGuard stent implantasyonundan sonra olguların % 85'inden fazlasında trombus sınıfının 0 olduğu, %82'sinde TIMI 3 akımın mevcut olduğu, %55'inde normal miyokardiyal boyanma derecesinin olduğu ve %59'unda ST segmentinde tamamen çökmenin olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, bu stentin STEMI hastalarında distal embolizasyonun önlenmesinde ve başarısız manuel kateter aspirasyonundan sonra yüksek trombus yükü varlığında yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır. MGuard stent ile yapılan en önemli çalışma ise MASTER çalışmasıdır (177). Çalışmada 433 STEMI hastasında MGuard stent ile İSS veya ÇMS kullanımı karşılaştırılmıştır. Hastaların 383'ünde anjiyografik olarak trombus mevcuttu. Bu hastalar büyük trombus yükü ve küçük trombus yükü olan hastalar olarak 2 gruba

ayrılmıştır. Büyük trombüs yükü olan grupta TIMI 3 akımın, MGuard stent kullanımıyla anlamlı şekilde ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Küçük trombüs yükü olan grupta ise MGuard stent kullanımı, tam ST segment çökmesini ($> \%70$) anlamlı ölçüde artırmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza retrospektif olarak Mayıs 2012 - Kasım 2015 yılları arasında STEMİ tanısıyla başvuran 1376 hasta dahil edildi. Dahil edilme kriterleri şunlardı:

- a) Göğüs ağrısının başlangıcının ilk 12 saatinde (kardiyojenik şok için 18 saat) başvuru.
- b) İki veya daha fazla komşu derivasyonda en az 1 mm ST-segment yükselmesi (V1-V3 derivasyonlar için 2 mm) veya yeni başlangıçlı sol dal bloğu olması.

Sadece balon anjiyoplasti yapılan hastalar, acil KABG cerrahisine giden hastalar, hastane kayıtları veya 1 yıllık takip verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta çalışmamız, 1376 hasta ile gerçekleştirildi.

Hastaların kayıtları incelendiğinde, her hastaya koroner anjiyografi öncesinde 300 mg aspirin, 600 mg klopidoğrel veya 180 mg tikagrelor yükleme dozu uygulandığı tespit edildi. Ayrıca işlem sırasında tüm hastalara standart heparin uygulandığı kaydedildi. Tüm PPKG prosedürleri deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından femoral bir yaklaşımla gerçekleştirildiği ve işlem sonrası 100 mg/gün aspirin ve 75 mg/gün klopidoğrel veya 180 mg/gün (günde 2 kez 90 mg) tikagrelor idame tedavilerinin verildiği tespit edildi.

3.1. Veri toplama ve tanımlar

Hastaların başlangıçtaki klinik ve demografik özellikleri hastane kayıtlarından elde edildi. Başvuru sırasında tüm hastaların kreatinin, açlık kan şekeri, troponin I, C-reaktif protein (CRP) gibi kan biyokimyası örnekleri, beyaz kan hücresi (WBC) ve hemoglobin (Hgb) gibi tam kan parametreleri ölçülmüştü. Kan örnekleri, troponin I seviyeleri zirve seviyelere ulaşınca kadar 6 saatte bir daha sonra günlük olarak tekrar edilmişti. Hastaların kreatinin tahlillerinden yola çıkılarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplandı (kısa MDRD formülü ile). Toplam iskemik süre, göğüs ağrısının başlangıcından ilk balon şişmesine kadar geçen olan süre olarak tanımlandı ve bu süre de hastane kayıtlarından elde edildi. Çok damar hastalığı, en az iki büyük epikardiyal koroner arterde $\geq$ % 50 darlık olması şeklinde tanımlandı.

3.2. Trombüs yükünün anjiyografik analizi

Anjiyografik koroner trombüs yükü daha önce tarif edildiği gibi 5 sınıfa ayrıldı. Trombüs yükünün sınıflandırılması Tablo 10'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir. İlk olarak, başlangıç anjiyografi ile TIMI trombüs sınıfı hesaplandı (bazal trombüs yükü), daha sonra TIMI trombüs sınıfı 5 olan hastalarda kılavuz tel veya küçük balon dilatasyonu (1.5 mm'den 2.5 mm'ye kadar değişen çapta balonlar kullanılarak) ile ileri doğru akım sağlandıktan sonra tekrar TIMI trombüs sınıfı hesaplandı (final trombüs yükü). Final TIMI trombüs sınıflarını sırasıyla 0-3 ya da 4-5 puanlara göre düşük ya da yüksek trombüs yükü olarak sınıflandırdık.

3.3. Klinik Sonuçlar ve Takip

Çalışmamızın sonlanım noktaları PPKG sonrası no-reflow gelişimi ve 1 yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm olarak tanımlandı. İşlem sonrası koroner anjiyografide TIMI 0-1-2 akım olması veya MBG 0-1 olması no-reflow olarak tanımlandı. Tüm nedenlere bağlı ölüm hastanın T.C. kimlik numarası kullanılarak ölüm bildirim sistemi üzerinden bulundu.

3.4. İstatistik

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise % olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında ki kare veya fischer kesin testi kullanıldı. Sayısal değişkenler student t testi veya mann whitney u testi kullanılarak karşılaştırıldı. 1 yıllık tüm nedenli ölüm ve işlem sonrası no-reflow'un bağımsız değişkenlerini tespit etmek için tek değişkenli analizde istatistiksel öneme sahip değişkenler (yaş, ağırlık, kapı balon zamanı, beyaz küre hücresi, hemoglobin, platelet, eGFR, kan glukozu, lipid paneli, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, sistolik ve diyastolik kan basınçları, sigara kullanımı, MI tipi (anterior/inferior), önceden PPKG ya da KABG öyküsü, Killip sınıfı (1 ya da 2-3-4), çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel önemlilik sınırı olarak belirlendi. Tüm istatistiksel analizeler SPSS yazılımı (versiyon 20, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda, PPKG uygulanan 1376 STEMİ'li hasta (yaş ortalaması 58.4 ± 11.7 yıl, % 76.2 erkek) dahil edildi. Hastaların %22.8'inde diyabetes mellitus, %42.8'inde hipertansiyon tanıları mevcuttu. Hastaların %54.7'si sigara kullanıyordu. Hastaların %11.8'inde PKG öyküsü mevcuttu ve %3.3'ü KABG cerrahisi geçirmişti. Hastaların %48'i anterior Mİ kliniği ile başvurmuştu ve ağrı kapı zamanı 180 ± 112 dakika (dk), kapı balon zamanı ise 30 ± 6 dk idi. %43.6 hastada GPI kullanılmıştı ve PKG'de İSS kullanımı oranı %89.2 idi. Bu hastaların bazal klinik özellikleri Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo-13 Hastaların bazal karakteristik özellikleri

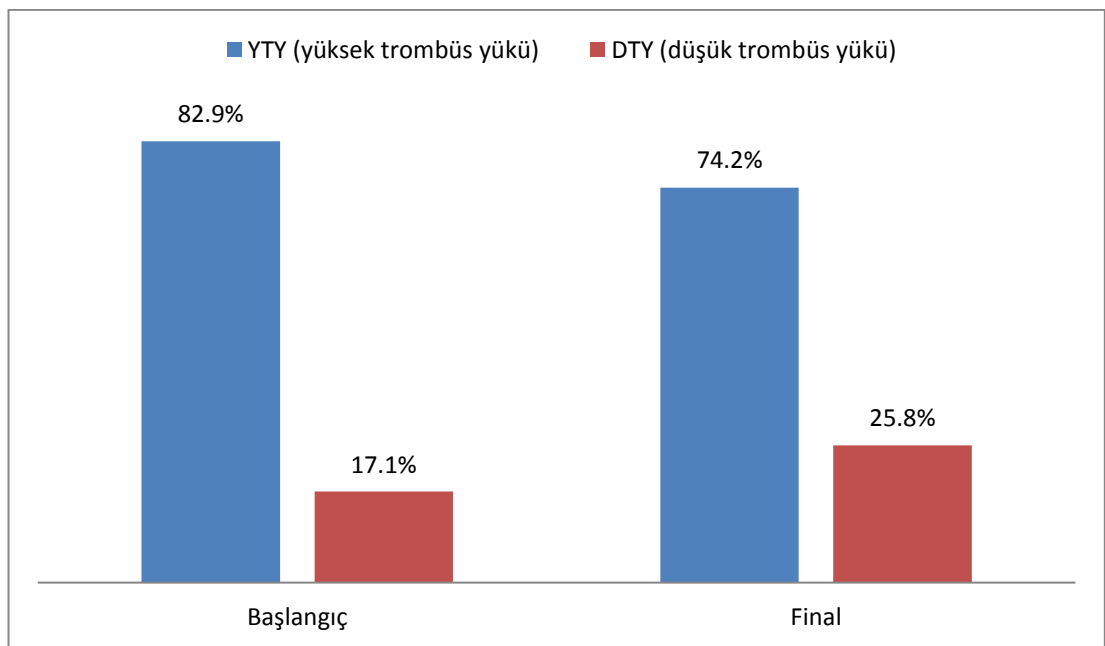
Yaş, yıl	58.4±11.7
Cinsiyet (erkek), %	76.2
Diyabetes Mellitus, %	22.8
Hipertansiyon, %	42.8
Dislipidemi, %	38.8
PKG öyküsü, %	11.8
KABG öyküsü, %	3.3
Sigara kullanımı, %	54.7
Anterior Mİ ile başvuru, %	48
KILLIP 2-3-4, %	15.9
Ağrı kapı zamanı, dakika	180±112
Kapı balon zamanı, dakika	30±6
GPI kullanımı, %	43.6
İSS kullanımı, %	89.2

Bazal trombüs yükü sınıf 5 olan hastaların, tel ile lezyon geçildikten veya küçük balonla dilatasyon yapıldıktan sonraki trombüs yükleri tekrar hesaplandı. Başlangıç ve final trombüs yük dağılımı tablo-14'de gösterilmiştir. Ayrıca şekil-16'da başlangıç ve final trombüs yükü, düşük ve yüksek trombüs yükü olarak kategorize edilmiştir.

Tablo-14: Başlangıç ve TIMI trombüs sınıf 5'in tekrar hesaplanmasından sonraki final trombüs yüklerinin hastalara göre dağılımı

	Başlangıç trombüs yükü	Sınıf 5 tekrar hesaplandıktan sonraki final trombüs yükü
S0	2 (0.1%)	2 (0.2%)
S1	11 (0.8%)	11 (0.9%)
S2	49 (3.6%)	53 (4.2%)
S3	174 (12.6%)	258 (20.5%)
S4	67 (4.9%)	321 (25.5%)
S5	1073 (78%)	613 (48.7%)

Şekil-16: Hastaların başlangıç ve final trombüs yükleri



Tüm hastaların işlem sonrası kayıtları incelendiğinde 169 (12.3%) hastada no-reflow geliştiği tespit edildi. Tek değişkenli analizde ileri yaş (63.1 ± 11.7 'ye karşı 57.8 ± 11.5 , $p < 0.001$), diyabetes mellitus varlığı (33.1'e karşı 21.4, $p: 0.001$), hipertansiyon varlığı (52.7'ye karşı 41.4, $p: 0.006$), uzun ağrı kapı zamanı (259 ± 131 'e karşı 169 ± 105 , $p < 0.001$), ileri Killip sınıfları (27.2'e karşı 15.1, $p < 0.001$), yüksek sistolik (140 ± 41 'e karşı 131 ± 29 , $p: 0.004$) ve diyastolik (81 ± 22 'e karşı 77 ± 17 , $p: 0.020$) kan basınçları, artmış beyaz küre (13.2 ± 4.4 'e karşı 12.2 ± 3.4 , $p: 0.004$) ve glukoz düzeyleri (182 ± 100 'e karşı 148 ± 70 , $p < 0.001$), düşük eGFR (79 ± 26 'a karşı 88 ± 24.8 , $p < 0.001$), yüksek bazal (97.6 'a karşı 80.8 , $p < 0.001$) ve final (83.3 'e karşı 68.1 , $p < 0.001$) TIMI trombus yükleri işlem sonrası no-reflow gelişimi ile ilişkili bulunbdu.

Tablo-15 No-reflow gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında klinik ve anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	No-reflow olan (n=169)	No-reflow olmayan (n=1207)	P değeri
Yaş, yıl	63.1 ± 11.7	57.8 ± 11.5	<0.001
Cinsiyet (erkek), %	75.7	76.3	0.872
Diyabetes mellitus, %	33.1	21.4	0.001
Hipertansiyon, %	52.7	41.4	0.006
Sigara, %	50.3	55.3	0.217
Dislipidemi, %	33.1	39.6	0.106
PKG öyküsü, %	7.7	12.3	0.079
KABG öyküsü, %	0	3.8	0.010
MI Tipi (anterior), %	45.6	48.3	0.504
Ağrı kapı zamanı, dk	259 ± 131	169 ± 105	<0.001
Kapı balon zamanı, dk	29.8 ± 5.7	29 ± 5.9	0.514

KİLLİP 2-3-4, %	27.2	15.1	<0.001
Sistolik kan basıncı, mmHg	140 ± 41	131 ± 29	0.004
Diastolik kan basıncı, mmHg	81 ± 22	77 ± 17	0.020
Beyaz küre, × 10³ µL	13.2 ± 4.4	12.2 ± 3.4	0.004
Hemoglobin, g/dL	13.3 ± 2.0	13.5 ± 1.9	0.176
Platelet, × 10³ µL	267 ± 78	268 ± 67	0.547
eGFR, mL/min/1.73 m²	79 ± 26	88 ± 24.8	<0.001
Glukoz, mg/dL	182 ± 100	148 ± 70	<0.001
LDL, mg/dL	111 ± 42	114 ± 35	0.415
HDL, mg/dL	39 ± 11	38 ± 11	0.118
Trigliserid, mg/dL	133 ± 78	136 ± 80	0.732
Bazal trombüs yükü (sınıf 4-5), %	97.6	80.8	<0.001
Final trombüs yükü (sınıf 4-5), %	83.3	68.1	<0.001

İşlem sonrası no-reflowun bağımsız prediktörlerini tespit etmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı sonuç olarak ileri yaş (OR: 1.04, %95 GA: 1.02-1.06, p <0.001), uzun ağrı kapı zamanı (OR: 1.005, %95 GA: 1.004-1.007, p <0.001), yüksek kan glukoz düzeyi (OR: 1.003, %95 GA: 1.000-1.005, p: 0.032), yüksek bazal trombüs yükü (OR: 11.8, %95 GA: 3.8-36.2, p <0.001) işlem sonrası no-reflow gelişimi için bağımsız prediktörler olarak saptandı.

Tablo-16: İşlem sonrası no-reflow'u tahmin etmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli OR, %95 GA	P değeri	Çok değişkenli OR, %95 GA	P değeri
Yaş	1.040 (1.025-1.054)	<0.001	1.04(1.02-1.06)	<0.001
Ağrı kapı zamanı	1.006 (1.005-1.007)	<0.001	1.005(1.004-1.007)	<0.001
Kan glukoz düzeyi	1.004 (1.003-1.006)	<0.001	1.003 (1.000-1.005)	0.032
Bazal trombüs yükü	9.8 (3.6-26.7)	<0.001	11.8 (3.8-36.2)	<0.001

Ayrıca 1 yıllık takip sonunda 95 hastanın (%6.9) herhangi bir nedene bağlı öldüğü tespit edildi. Tek değişkenli analizlerde ileri yaş (66.8 ± 11.9 'a karşı 57.8 ± 11.4 , $p < 0.001$), kadın cinsiyet (40'a karşı 22.6, $p < 0.001$), diyabetes mellitus varlığı (45.3'e karşı 42, $p < 0.001$), hipertansiyon varlığı (53.7'e karşı 56, $p: 0.026$), uzun ağrı kapı zamanı (204 ± 120 'e karşı 178 ± 112 , $p: 0.034$), ileri Killip sınıfları (46.3'e karşı 14.4, $p < 0.001$), yüksek diyastolik kan basınçları (70 ± 28 'e karşı 78 ± 17 , $p: 0.010$), artmış beyaz küre düzeyi (14.9 ± 5.3 'e karşı 12.1 ± 3.3 , $p < 0.001$), glukoz düzeyleri (189 ± 96 'a karşı 149 ± 73 , $p < 0.001$), düşük eGFR (64 ± 29 'a karşı 89 ± 24 , $p < 0.001$), düşük hemoglobin düzeyleri (12.5 ± 2.1 'e karşı 13.5 ± 1.9 , $p < 0.001$), artmış platelet düzeyleri (289 ± 92 'e karşı 266 ± 66 , $p: 0.017$) ve yüksek final timi trombüs yükleri (83.5 'a karşı 68.9 , $p: 0.003$) 1 yıllık takipte tüm nedenli ölüm gelişimi ile ilişkili bulundu.

Tablo-17: 1 yıllık takipte ölen ve ölmeyen gruplar arasında klinik ve anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Ölen grup (n=95)	Yaşayan grup (n=1281)	P değeri
Yaş, yıl	66.8 ± 11.9	57.8 ± 11.4	<0.001
Cinsiyet (kadın), %	40	22.6	<0.001
Diyabetes mellitus, %	45.3	42	<0.001
Hipertansiyon, %	53.7	56	0.026
Sigara, %	37.9	56	0.001
Dislipidemi, %	30.5	39.4	0.086
PKG öyküsü, %	12.6	11.7	0.788
KABG öyküsü, %	1.1	3.5	0.198
MI Tipi (anterior), %	53.7	47.5	0.248
Ağrı kapı zamanı, dk	204 ± 120	178 ± 112	0.034
Kapı balon zamanı, dk	30 ± 5.8	29 ± 5.9	0.200
KİLLİP 2-3-4, %	46.3	14.4	<0.001
Sistolik kan basıncı, mmHg	124 ± 48	133 ± 29	0.087
Diyastolik kan basıncı, mmHg	70 ± 28	78 ± 17	0.010
Beyaz küre, × 10³ µL	14.9 ± 5.3	12.1 ± 3.3	<0.001
Hemoglobin, g/dL	12.5 ± 2.1	13.5 ± 1.9	<0.001
Platelet, × 10³ µL	289 ± 92	266 ± 66	0.017
eGFR, mL/min/1.73 m²	64 ± 29	89 ± 24	<0.001

Glukoz, mg/dL	189 ± 96	149 ± 73	<0.001
LDL, mg/dL	107 ± 36	114 ± 36	0.079
HDL, mg/dL	37 ± 13	38 ± 11	0.399
Trigliserid, mg/dL	127 ± 53	136 ± 81	0.107
Bazal trombüs yükü (sınıf 4-5), %	88.4	82.4	0.135
Final trombüs yükü (sınıf 4-5), %	83.5	68.9	0.003

1 yıllık takipte tüm nedenli ölümün bağımsız prediktörlerini tespit etmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı ve sonuç olarak ileri yaş (OR:1.04, %95 GA 1.02-1.06, p <0.001) yüksek Killip sınıfları (OR: 2.36, %95 GA 1.34-4.15, p: 0.003), yüksek beyaz küre düzeyi (OR:1.139, %95 GA 1.057-1.227, p: 0.001), düşük eGFR (OR: 0.978, %95 GA 0.968-0.989, p <0.001) ve yüksek final trombüs yükü (OR: 1.908, %95 GA 1.008-3.612, p: 0.047) 1 yıllık takipte tüm nedenli ölümün gelişimi için bağımsız prediktörler olarak saptandı.

Tablo-18: 1 yıllık tüm nedenli ölümleri tahmin etmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli OR, %95 GA	P değeri	Çok değişkenli OR, %95 GA	P değeri
Yaş	1.069 (1.049-1.090)	<0.001	1.055 (1.029-1.082)	<0.001
Killip 2-3-4	5.144 (3.338-7.926)	<0.001	2.36 (1.34-4.15)	0.003
Beyaz küre	1.191 (1.134-1.251)	<0.001	1.139 (1.057-1.227)	0.001
eGFR	0.960 (0.952-0.969)	<0.001	0.978 (0.968-0.989)	<0.001
Final trombüs yükü	2.284 (1.295-4.029)	0.004	1.908 (1.008-3.612)	0.047

5. TARTIŞMA

STEMİ patogeneğinde plak rüptürü ve daha sonra gelişen intrakoroner trombüs esas rolü oynar. İntrakoroner trombüs hem işlem öncesi hem de işlem sonrası dönemde epikardiyal kan akışını bozar ve işlem sonrası dönemde no-reflow ve distal embolizasyon sıklığındaki artışa bağılı olarak miyokard perfüzyonunu da bozar (4, 6, 116). Buna ek olarak, bazı çalışmalar sadece trombüs varlığının değıl aynı zamanda trombüs miktarının veya trombüs yükünün epikardiyal ve miyokard perfüzyonla ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir.

İntrakoroner trombüs miktarının bozuk epikardiyal ve miyokardiyal perfüzyon ile olan ilişkisine ek olarak, uzun dönem takipte istenmeyen olayların da (ölüm, tekrarlayan Mİ gibi) yüksek trombüs yükü olanlarda daha sık görüldüğü bazı çalışmalarda öne sürülmüştür. Ancak bu konuda çelişkili veriler mevcuttur. TIMI trombüs skorlaması ve Yip sınıflaması gibi trombüs yükünü belirlemek için bazı sınıflandırma şemaları mevcuttur. Bununla birlikte, TIMI trombüs skorlaması birçok çalışmada standart sınıflandırma şeması olarak kullanılmıştır. TIMI trombüs yükü başlangıç anjiyografide bazal trombüs yükü olarak hesaplanabileceğı gibi, tel ile lezyon geçildikten veya küçük balon şişirildikten sonra final trombüs yükü olarak da hesaplanabilir.

İntrakoroner trombüs yükü ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki trombüs aspirasyonunun kullanımına olan ilgiyi arttırmıştır. Bazı küçük randomize kontrollü çalışmalar, trombüs aspirasyonunun epikardiyal ve miyokardiyal perfüzyonu anlamlı düzeyde düzelttiğini göstermiştir. TAPAS çalışmasında trombüs aspirasyonunun istenmeyen klinik sonuçları azalttığı gösterilmiştir (5). Bu çalışmadan sonra, hem trombüs aspirasyonu kullanımı dünyada belirgin olarak artmış hem de PPKG uygulanan hastalarda rutin trombüs aspirasyonu sınıf-IIa endikasyon sınıfıyla, uygulama kılavuzlarında önerilmiştir (51, 147).

TASTE çalışması yayınlanana kadar yapılmış olan, STEMİ'li hastalarda trombüs aspirasyonu çalışmalarının hiçbirisi yeterli güce sahip değildi. Bu konudaki ilk büyük ve güçlü çalışma olan TASTE çalışmasında, STEMİ hastalarında rutin trombüs aspirasyonunun, herhangi bir nedene bağılı ölüm, birinci yılda Mİ için

yeniden hastaneye yatırılma veya stent trombozu oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir (7, 8). Bu konuda en son yapılan, en kapsamlı ve en güçlü çalışma olan TOTAL çalışmasında, STEMI hastalarında manuel trombektomi uygulanan hastalar ile tek başına PKG uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Rutin manuel trombüs aspirasyonunun 180 gün içinde kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan MI, kardiyojenik şok veya NYHA sınıf IV kalp yetersizliği riskini azaltmadığı gösterilmiştir (9). Ayrıca çalışmanın güvenlik sonlanım noktası olan 30 gün içinde inmenin, manuel trombektomi kolunda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hem TASTE çalışmasının hem de TOTAL çalışmasının alt grup analizlerinde, yüksek trombüs yükü olan hastalarda bile trombüs aspirasyonun klinik sonuçları iyileştirici etkileri olmadığı gösterilmiştir. Bu iki çalışmanın olumsuz verilerinden sonra uygulama kılavuzları, trombüs aspirasyonunun kullanımını sınıf-IIa endikasyondan sınıf-IIb endikasyona geriletmiş ayrıca bu endikasyona seçilmiş hastalarda kullanılmak koşulunu getirmiştir. (82, 161).

Yaptığımız çalışmada STEMI hastalarında, hesapladığımız bazal ve final trombüs yüklerinin klinik olaylar ile ilişkisini inceledik. Bazal trombüs yükünün işlem sonrası no-reflow ile ilişkili olduğunu ($p < 0,001$) tespit ettik. Yapılan bazı çalışmalarda ani tıkanmanın intrakoroner trombüs olan gruplarda daha fazla olduğu tespit edilmişti (3, 116, 120). Ayrıca bazı çalışmalarda trombüs varlığının no-reflow ile ilişkili bulunmuştu (118, 178-183). Yine distal embolizasyon ile trombüs yükünün ilişkisinin bulunduğu çalışmalar mevcuttu (116, 119, 183, 184).

Çalışmamızda final trombüs yükünün ise 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğunu ($p: 0,047$) tespit ettik. Sianos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, çalışmamızla benzer sonuçlar mevcuttu (4, 6). Bununla birlikte Tungsubutra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve yakın tarihte yayınlanan Tatlisu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada trombüs yükünün MAKE ve mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı tespit edilmişti (185, 186). İstatistiksel önemlilik sınırının 0,05 olduğunu düşünürsek, sonucun sınırdan anlamlı çıktığını belirtmekte fayda olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmaların farklı sonuçlanması en önemli nedeninin ise GPI kullanımının yaygınlaşması olduğunu düşünmekteyiz.

Trombüs yükünün klinik sonuçları olumsuz etkilemesinden yola çıkılarak yapılan trombüs aspirasyonu çalışmalarının da dolaylı yoldan trombüs yükünün klinik sonuçlarla olan ilişkisini incelediğini düşünürsek, bu konuda daha önce yapılmış olan küçük çaplı TAPAS ve EXPIRA çalışmalarında trombüs aspirasyonu lehine olumlu sonuçlar olduğunu görmekteyiz (5, 150). Bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak trombüs yükünün klinik sonuçları olumsuz yönde etkilediği çıkarımında bulunabiliriz. Fakat bu çalışmalardan daha sonra yapılan ve toplamda yaklaşık 18.000 hastayı kapsayan (TAPAS çalışmasına 1071 hasta dahil edilmişti) TASTE ve TOTAL çalışmalarında trombüs aspirasyonunun klinik sonuçları iyileştirmediği tespit edildi. Yakın zamanda yayınlanan, TASTE ve TOTAL çalışmalarının da içinde bulunduğu 17 çalışmanın (20.960 hasta) meta-analizinde trombüs aspirasyonun klinik yararının olmadığı ve inme riskini artırabildiği sonucu tespit edilmiştir (187). Bu verilerden yola çıkarak yine dolaylı olarak, trombüs yükünün klinik sonuçlar ile ilişkili olmadığını düşünebiliriz.

Hem TASTE hem de TOTAL çalışmasında trombüs yükü hesaplanırken TIMI trombüs skalası kullanılmıştır. TASTE çalışmasında trombus yükü hesaplaması, tel ile lezyon geçildikten ve/veya küçük balon ile şişirildikten sonra yapılmıştı. TOTAL çalışmasında ise trombüs yükü, bazal anjiyografiye göre hesaplanmıştı. Bu iki büyük çalışmanın sonucunda trombüs aspirasyonun yararlı olmadığı tespit edilmiştir fakat çalışmalarda trombüs yükünün, anjiyografinin farklı aşamalarında hesaplanması, bu çalışmalarla ilgili yapılan en önemli eleştirilerden biriydi. Bizim çalışmamız, daha önce yapılan çalışmalarda, trombüs yükünün klinik sonuçlar üzerine olumsuz etkilerinin tespit edilmemesinin nedeninin, trombüs yükünün anjiyografinin farklı aşamalarında hesaplanması ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Ayrıca bizim çalışmamız da dahil olmak üzere yapılmış büyük çalışmalarda kullanılan TIMI trombüs sınıflaması, trombüs yükünü hesaplamak için yeterli olmayabilir. Başka bir trombüs yükü sınıflaması (Yip kriterleri gibi) daha faydalı olabilir ya da daha farklı bir klasifikasyona ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte, TIMI trombüs sınıflaması haricindeki trombüs yükü sınıflamaları hakkında yeterince kanıt olmadığını unutmamak gerekir.

İşlem sonrası no-reflow'u tahmin etmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında ileri yaş no-reflow ile ilişkili ($p < 0,001$) bulundu. Zhou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma gibi bazı çalışmalarda benzer sonuçlar mevcuttu (180, 182, 188). Ayrıca çalışmamızda ileri yaşın 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm ile de ilişkili olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Çalışmamızda uzamış ağrı kapı zamanının no-reflow ile ilişkili olduğunu tespit ettik ($p < 0,001$). Yapılan bazı çalışmalarda, çalışmamızın sonuçlarına benzer sonuçların bulunduğu tespit edildi. Fakat yapılan çalışmalarda ağrı kapı zamanından ziyade uzamış reperfüzyonun no-reflow ile ilişkisi araştırılmıştı ve uzamış reperfüzyonun no-reflow ile ilişkili olduğu tespit edilmişti (180-182, 188). Ren ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise uzamış ağrı balon zamanının no-reflow öngördürücüsü olduğu sonucu bulunmuştu (178).

Çalışmamızda artmış kan glukoz düzeyinin no-reflow ile ilişkili olduğunu tespit ettik ($p: 0,032$). Dong-bao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, çalışmamızın sonucu ile benzer şekilde hipergliseminin no-reflow öngördürücüsü olduğu bulunmuştur (181).

Yapılan iki çalışmada bozulmuş böbrek fonksiyonlarının no-reflow öngördürücüsü olduğu tespit edilmiştir (178, 189). Çalışmamızda ise eGFR'nin no-reflow ile ilişkisi tespit edilmedi fakat 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm öngördürücüsü olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Ayrıca çalışmamızda yüksek Killip sınıfları ($p: 0,003$) ve artmış beyaz küre düzeyinin ($p: 0,001$) 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, geriye dönük olarak yapılmış olmasıdır. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda, randomize kontrollü çalışmalara göre daha fazla sistematik taraf tutma (bias) mevcuttur. Bu da sonuçların genelleştirilmesini kısıtlar. Ayrıca TASTE ve TOTAL çalışması yaklaşık 18.000 STEMİ hastasını kapsamaktaydı, bizim çalışmamıza ise 1376 hasta dahil edildi, bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

- 1) Biz bu çalışmada perkütan koroner girişimin farklı aşamalarında (bazal ve final) TIMI trombüs skorlamasını kullanarak hesapladığımız trombüs yüklerinin klinik olaylar ile ilişkisini inceledik.
- 2) Hesaplanan bazal trombüs yükünün işlem sonrası no-reflow ile ilişkili olduğunu tespit ettik.
- 3) Ayrıca ileri yaş, uzun ağrı kapı zamanı ve artmış kan glukoz düzeyi de no-reflow ile ilişkili bulundu.
- 4) Hesaplanan final trombüs yükünün 1 yıllık ölüm ile ilişkili olduğunu tespit ettik.
- 5) Ayrıca ileri yaş, yüksek Killip sınıfları, artmış beyaz küre ve düşük eGFR'nin de 1 yıllık tüm nedenli ölüm ile ilişkili olduğu tespit edildi.
- 6) Bu çalışma, daha önce yapılan trombüs yükü çalışmalarında, trombüs yükünün klinik sonuçlar üzerine olumsuz etkilerinin tespit edilmemesinin nedeninin trombüs yükünün anjiyografinin farklı aşamalarında hesaplanması ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Altan O, Günay C. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Altan O, Günay C, Hüsniye Y, et.al., editors. TEKHARF 2017. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.; 2017. p. 20-6.
2. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Jan 15;93(2):223-8. PubMed PMID: 8548892.
3. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Escobar AE, Karsan A, Shaw D, et al. Coronary thrombi increase PTCA risk. Angioscopy as a clinical tool. *Circulation*. 1996 Jan 15;93(2):253-8. PubMed PMID: 8548896.
4. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):573-83. PubMed PMID: 17692740.
5. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008 Jun 07;371(9628):1915-20. PubMed PMID: 18539223.
6. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2010 Oct;22(10 Suppl B):6B-14B. PubMed PMID: 20947930.
7. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1111-20. PubMed PMID: 25176395.
8. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Oct 24;369(17):1587-97. PubMed PMID: 23991656.
9. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015 Apr 09;372(15):1389-98. PubMed PMID: 25853743. Pubmed Central PMCID: PMC4995102.
10. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504. PubMed PMID: 9167458.
11. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(18):1502-13. PubMed PMID: 10973764.
12. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39(70):73-128.
13. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992 Jan 23;326(4):242-50. PubMed PMID: 1727977.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9. PubMed PMID: 8479518.

15. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002 Aug 23;91(4):281-91. PubMed PMID: 12193460.
16. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):937-54. PubMed PMID: 16168274.
17. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, et al. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1921-7. PubMed PMID: 16840496.
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. [European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)]. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Oct;40 Suppl 3:1-76. PubMed PMID: 27305717. Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kilavuzu (Versiyon 2012).
19. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell.* 1994 Jan 28;76(2):301-14. PubMed PMID: 7507411.
20. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb.* 1994 Jan;14(1):133-40. PubMed PMID: 8274468.
21. Werb Z, Banda MJ, Jones PA. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins, and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J Exp Med.* 1980 Nov 01;152(5):1340-57. PubMed PMID: 7000966. Pubmed Central PMCID: PMC2186009.
22. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology Türkçesi. 6th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2000. p. 283-9.
23. Jackson CM, Nemerson Y. Blood coagulation. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:765-811. PubMed PMID: 6996572.
24. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A. Platelet-derived growth factor: purification and partial characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979 Aug;76(8):3722-6. PubMed PMID: 291037. Pubmed Central PMCID: PMC383905.
25. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997 Dec 01;100(11):2680-90. PubMed PMID: 9389731. Pubmed Central PMCID: PMC508471.
26. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5 Suppl):1307S-15S. PubMed PMID: 11063473.
27. Tokgozoglul L. [Dyslipidemia, atherosclerosis, and vulnerable plaques: the effect of atorvastatin on atherosclerosis and plaque structure]. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Mar;37 Suppl 2:11-6. PubMed PMID: 19404045. Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi.
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995 Aug 01;92(3):657-71. PubMed PMID: 7634481.
29. Canty JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, Bonow RO, editors. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* 9th ed. Philadelphia, PA Saunders; 2012. p. 1049-75.
30. Vargas SO, Sampson BA, Schoen FJ. Pathologic detection of early myocardial infarction: a critical review of the evolution and usefulness of modern techniques. *Mod Pathol.* 1999 Jun;12(6):635-45. PubMed PMID: 10392641.

31. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 01;123(4):e18-e209. PubMed PMID: 21160056. Pubmed Central PMCID: PMC4418670.
32. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(70):129-45.
33. Ertas FS, Oral D. Akut Myokard İnfarktüsü. In: Candan I, Oral D, editors. *Kardiyoloji*. Ankara: Anı Tıp Yayınları 2002. p. 690-713.
34. Antman EM. ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical Features. In: Braunwald E, Bonow RO, editors. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012. p. 111-1177.
35. Alexander RW, Pratt CM, Ryan TJ, Roberts R. ST-segment elevation myocardial infarction: clinical presentation, diagnostic elevation, and medical management. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurt's The Heart* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1277-349
36. Ural E, Komsuoğlu B. Koroner kalp hastalıkları. In: Komsuoğlu B, editor. *Klinik Kardiyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Yayınları; 2004. p. 511-83.
37. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1659-68. PubMed PMID: 7882472.
38. Lukas A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current. *Circulation*. 1993 Dec;88(6):2903-15. PubMed PMID: 8252704.
39. Sclarovsky S. The role of modern morphologic electrocardiology in acute myocardial ischemic syndromes. *Isr Med Assoc J*. 2003 Apr;5(4):286-8. PubMed PMID: 14509136.
40. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):707-13. PubMed PMID: 10052440.
41. Peterson ED, Hathaway WR, Zabel KM, Pieper KS, Granger CB, Wagner GS, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: results in 16,521 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Aug;28(2):305-12. PubMed PMID: 8800102.
42. Smith SW, Whitwam W. Acute coronary syndromes. *Emerg Med Clin North Am*. 2006 Feb;24(1):53-89, vi. PubMed PMID: 16308113.
43. Huff CM. Acute myocardial infarction. In: Griffin BP, editor. *Manual of cardiovascular medicine*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 2-35.
44. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Feb 22;334(8):481-7. PubMed PMID: 8559200.
45. Adams JE, 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993 Aug;88(2):750-63. PubMed PMID: 8339435.
46. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kubler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart*. 2002 Jun;87(6):520-4. PubMed PMID: 12010931. Pubmed Central PMCID: PMC1767131.

47. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 1987 Aug;16(8):851-6. PubMed PMID: 3619163.
48. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J*. 1992 Nov;68(5):462-8. PubMed PMID: 1467029. Pubmed Central PMCID: PMC1025188.
49. Srinivas VS, Cannon CP, Gibson CM, Antman EM, Greenberg MA, Tanasijevic MJ, et al. Myoglobin levels at 12 hours identify patients at low risk for 30-day mortality after thrombolysis in acute myocardial infarction: a Thrombolysis in Myocardial Infarction 10B substudy. *Am Heart J*. 2001 Jul;142(1):29-36. PubMed PMID: 11431653.
50. Christofferson RD. Acute ST-elevation myocardial infarction. In: Shishehbor MH, Wang TH, Askari AT, et al, editors. *Management of the Patient in the Coronary Care Unit*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
51. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(70):1-51.
52. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980 Oct 16;303(16):897-902. PubMed PMID: 7412821.
53. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985 Apr;53(4):363-73. PubMed PMID: 3885978. Pubmed Central PMCID: PMC481773.
54. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001 Jul 17;104(3):365-72. PubMed PMID: 11457759.
55. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med*. 1987 Oct 22;317(17):1055-9. PubMed PMID: 3657868.
56. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2865-72. PubMed PMID: 15956631.
57. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009 Feb 04;301(5):487-8. PubMed PMID: 19190313.
58. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Dec 07;355(23):2395-407. PubMed PMID: 17105759. Pubmed Central PMCID: PMC1995554.
59. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1065-71. PubMed PMID: 18035076.
60. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(2):183-91. PubMed PMID: 19028780. Pubmed Central PMCID: PMC2639108.
61. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reijnders S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute

myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999 Nov 04;341(19):1413-9. PubMed PMID: 10547403.

62. 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 Jan 04;361(9351):13-20. PubMed PMID: 12517460.

63. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003 Jan;24(1):94-104. PubMed PMID: 12559941.

64. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Aug 21;349(8):733-42. PubMed PMID: 12930925.

65. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, 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 Jul;30(13):1598-606. PubMed PMID: 19429632.

66. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 May 24-31;283(20):2686-92. PubMed PMID: 10819952.

67. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002 Sep 14;360(9336):825-9. PubMed PMID: 12243916.

68. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003 Dec 09;108(23):2851-6. PubMed PMID: 14623806.

69. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, 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 Dec 06;124(23):2512-21. PubMed PMID: 22064592.

70. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003 Oct 01;92(7):824-6. PubMed PMID: 14516884.

71. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 01;95(1):100-1. PubMed PMID: 15619401.

72. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol*. 2004 Sep 15;94(6):772-4. PubMed PMID: 15374785.

73. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis G. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(7):779-88. PubMed PMID: 16513663.

74. Widimsky P, Holmes DR, Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J*. 2011 Feb;32(4):396-403. PubMed PMID: 21118854. Pubmed Central PMCID: PMC3038335.

75. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial

infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol.* 2009 Aug 15;104(4):507-13. PubMed PMID: 19660603.

76. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, 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 Aug 09;58(7):704-11. PubMed PMID: 21816305.

77. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Apr 23;377(9775):1409-20. PubMed PMID: 21470671.

78. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 18;60(24):2481-9. PubMed PMID: 22858390.

79. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007 Nov;28(22):2706-13. PubMed PMID: 17901079.

80. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004 Feb 15;116(4):253-62. PubMed PMID: 14969654.

81. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28;346(13):957-66. PubMed PMID: 11919304.

82. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 01;35(37):2541-619. PubMed PMID: 25173339.

83. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA.* 2011 Sep 28;306(12):1329-37. PubMed PMID: 21878431.

84. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001-15. PubMed PMID: 17982182.

85. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045-57. PubMed PMID: 19717846.

86. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Feb 28;373(9665):723-31. PubMed PMID: 19249633.

87. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel

and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2945-53. PubMed PMID: 21804104.

88. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010 Oct 09;376(9748):1233-43. PubMed PMID: 20817281.

89. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 05;295(13):1519-30. PubMed PMID: 16537725.

90. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Feb 03;344:e553. PubMed PMID: 22306479. Pubmed Central PMCID: PMC3271999.

91. Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA, Janssens L, Katz O, Pluta W, et al. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Feb;3(2):203-12. PubMed PMID: 20170878.

92. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel PA, Gibson CM, et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011 Oct;9(10):1902-15. PubMed PMID: 21777368.

93. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 03;374(9696):1149-59. PubMed PMID: 19717185.

94. 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. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994 Feb 05;343(8893):311-22. PubMed PMID: 7905143.

95. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2028-30. PubMed PMID: 11145486.

96. Investigators GA. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993 Nov 25;329(22):1615-22. PubMed PMID: 8232430.

97. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996 Sep 21;348(9030):771-5. PubMed PMID: 8813982.

98. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2758-68. PubMed PMID: 16382062.

99. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2705-18. PubMed PMID: 19553646.

100. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-

- in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):559-68. PubMed PMID: 18280326.
101. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 12;55(2):102-10. PubMed PMID: 19747792.
 102. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60. PubMed PMID: 19482214. Pubmed Central PMCID: PMC2715005.
 103. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. PubMed PMID: 8918275.
 104. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 05;366(9497):1607-21. PubMed PMID: 16271642.
 105. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33. PubMed PMID: 11520521.
 106. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 05;366(9497):1622-32. PubMed PMID: 16271643.
 107. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 08;366(9493):1267-78. PubMed PMID: 16214597.
 108. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. PubMed PMID: 27567407.
 109. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Sep 4-10;364(9437):849-57. PubMed PMID: 15351192.
 110. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1893-906. PubMed PMID: 14610160.
 111. 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 Feb 18;367(9510):579-88. PubMed PMID: 16488801.
 112. Berger JS, Fridman V, Brown DL. Comparison of outcomes in acute myocardial infarction treated with coronary angioplasty alone versus coronary stent implantation. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 01;97(7):977-80. PubMed PMID: 16563899.
 113. Brar SS, Leon MB, Stone GW, Mehran R, Moses JW, Brar SK, et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 05;53(18):1677-89. PubMed PMID: 19406344.
 114. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial

infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005 Apr 13;293(14):1759-65. PubMed PMID: 15827315.

115. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002 Jul;23(14):1112-7. PubMed PMID: 12090749.

116. Singh M, Berger PB, Ting HH, Rihal CS, Wilson SH, Lennon RJ, et al. Influence of coronary thrombus on outcome of percutaneous coronary angioplasty in the current era (the Mayo Clinic experience). *Am J Cardiol*. 2001 Nov 15;88(10):1091-6. PubMed PMID: 11703950.

117. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1322-32. PubMed PMID: 12377860.

118. Iijima R, Shinji H, Ikeda N, Itaya H, Makino K, Funatsu A, et al. Comparison of coronary arterial finding by intravascular ultrasound in patients with "transient no-reflow" versus "reflow" during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 01;97(1):29-33. PubMed PMID: 16377279.

119. Fukuda D, Tanaka A, Shimada K, Nishida Y, Kawarabayashi T, Yoshikawa J. Predicting angiographic distal embolization following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003 Feb 15;91(4):403-7. PubMed PMID: 12586252.

120. Tenaglia AN, Fortin DF, Califf RM, Frid DJ, Nelson CL, Gardner L, et al. Predicting the risk of abrupt vessel closure after angioplasty in an individual patient. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Oct;24(4):1004-11. PubMed PMID: 7930190.

121. 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 Dec;29(24):2989-3001. PubMed PMID: 18812323.

122. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta 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 Jul 18;48(2):244-52. PubMed PMID: 16843170.

123. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(24):3002-10. PubMed PMID: 18775918.

124. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30(18):2193-203. PubMed PMID: 19726437.

125. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001 May 29;103(21):2550-4. PubMed PMID: 11382722.

126. Niccoli G, Spaziani C, Marino M, Pontecorvo ML, Cosentino N, Baca M, et al. Effect of chronic Aspirin therapy on angiographic thrombotic burden in patients admitted for a first ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010 Mar 01;105(5):587-91. PubMed PMID: 20185001.

127. Group TS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985 Apr 04;312(14):932-6. PubMed PMID: 4038784.

128. Boztosun B, Gunes Y, Kirma C. [Current management of no-reflow]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006 Sep;6(3):255-60. PubMed PMID: 16943112. No-reflow'a guncel yaklasim.
129. Matar F, Mroue J. The management of thrombotic lesions in the cardiac catheterization laboratory. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012 Feb;5(1):52-61. PubMed PMID: 22015675.
130. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation.* 2000 Jan 25;101(3):239-43. PubMed PMID: 10645918.
131. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998 Dec 15;98(24):2695-701. PubMed PMID: 9851955.
132. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008 May 22;358(21):2218-30. PubMed PMID: 18499566.
133. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Aug 16;372(9638):537-46. PubMed PMID: 18707985.
134. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008 May 22;358(21):2205-17. PubMed PMID: 18499565.
135. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001 Jun 21;344(25):1895-903. PubMed PMID: 11419426.
136. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J.* 2007 Feb;28(4):443-9. PubMed PMID: 17251257.
137. van den Brand M, Laarman GJ, Steg PG, De Scheerder I, Heyndrickx G, Beatt K, et al. Assessment of coronary angiograms prior to and after treatment with abciximab, and the outcome of angioplasty in refractory unstable angina patients. Angiographic results from the CAPTURE trial. *Eur Heart J.* 1999 Nov;20(21):1572-8. PubMed PMID: 10529325.
138. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, Armstrong PW, Montalescot G, Betriu A, et al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Oct;2(10):917-24. PubMed PMID: 19850249.
139. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation.* 1999 Oct 12;100(15):1609-15. PubMed PMID: 10517731.
140. ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 01;55(22):2446-55. PubMed PMID: 20510211.

141. Hermanides RS, van Werkum JW, Ottervanger JP, Breet NJ, Gosselink AT, van Houwelingen KG, et al. The effect of pre-hospital glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on angiographic outcome in STEMI patients who are candidates for primary PCI. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 May 01;79(6):956-64. PubMed PMID: 22162050.
142. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1933-40. PubMed PMID: 19332467.
143. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 01;108(9):1244-51. PubMed PMID: 22000626.
144. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012 Mar 01;109(5):624-8. PubMed PMID: 22152971.
145. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012 May 02;307(17):1817-26. PubMed PMID: 22447888.
146. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2012 Mar 10;379(9819):923-31. PubMed PMID: 22357109.
147. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013 Jan 29;127(4):529-55. PubMed PMID: 23247303.
148. Topol EJ. The thrombus-containing lesion. In: Topol EJ, Teirstein PS, editors. *Textbook of interventional cardiology.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. p. 439-63.
149. Tamhane UU, Chetcuti S, Hameed I, Grossman PM, Moscucci M, Gurm HS. Safety and efficacy of thrombectomy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation MI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010 Feb 26;10:10. PubMed PMID: 20187958. Pubmed Central PMCID: PMC2838805.
150. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, 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 Jan 27;53(4):309-15. PubMed PMID: 19161878.
151. Parodi G, Valenti R, Migliorini A, Maehara A, Vergara R, Carrabba N, et al. Comparison of manual thrombus aspiration with rheolytic thrombectomy in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Jun;6(3):224-30. PubMed PMID: 23735474.
152. Balevski I, Sajko MC, Kanic V, Noc M. Catheter aspiration in ST-elevation myocardial infarction and different extent of coronary thrombus. *Am J Cardiol.* 2011 Mar 01;107(5):681-4. PubMed PMID: 21247532.

153. An Y, Kaji S, Kim K, Yamamuro A, Kinoshita M, Ehara N, et al. Successful thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention reduces infarct size and preserves myocardial viability: a cardiac magnetic resonance imaging study. *J Invasive Cardiol.* 2011 May;23(5):172-6. PubMed PMID: 21562342.
154. Zia MI, Ghugre NR, Connelly KA, Joshi SB, Strauss BH, Cohen EA, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention is associated with reduced myocardial edema, hemorrhage, microvascular obstruction and left ventricular remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Mar 26;14:19. PubMed PMID: 22448853. Pubmed Central PMCID: PMC3325883.
155. Navarese EP, Tarantini G, Musumeci G, Napodano M, Rossini R, Kowalewski M, et al. Manual vs mechanical thrombectomy during PCI for STEMI: a comprehensive direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Dis.* 2013;3(3):146-57. PubMed PMID: 23991349. Pubmed Central PMCID: PMC3751680.
156. Bulum J, Ernst A, Strozzi M. The impact of successful manual thrombus aspiration on in-stent restenosis after primary PCI: angiographic and clinical follow-up. *Coron Artery Dis.* 2012 Nov;23(7):487-91. PubMed PMID: 22936018.
157. Shehata M. Angiographic and Clinical Impact of Successful Manual Thrombus Aspiration in Diabetic Patients Undergoing Primary PCI. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:263926. PubMed PMID: 24804102. Pubmed Central PMCID: PMC3996962.
158. De Vita M, Burzotta F, Porto I, Dudek D, Lefevre T, Trani C, et al. Thrombus aspiration in ST elevation myocardial infarction: comparative efficacy in patients treated early and late after onset of symptoms. *Heart.* 2010 Aug;96(16):1287-90. PubMed PMID: 20659947.
159. Cervinka P, Spacek R, Bystron M, Kvasnak M, Kupec A, Cervinkova M, et al. Optical coherence tomography-guided primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a pilot study. *Can J Cardiol.* 2014 Apr;30(4):420-7. PubMed PMID: 24680171.
160. de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Bohm M, Lauer B, et al. Thrombus Aspiration in Thrombus containing culprit lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (TATORT-NSTEMI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013 Apr 25;14:110. PubMed PMID: 23782681. Pubmed Central PMCID: PMC3748830.
161. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 15;67(10):1235-50. PubMed PMID: 26498666.
162. Matar F, Anderson D, Rossi P, Smith K, Jauch W, Sullebarger T, et al. Benefits of rheolytic thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction and high thrombus burden: findings from the cardioquest interventional database. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 9(2):113-4.
163. Topaz O, Ebersole D, Das T, Alderman EL, Madyoon H, Vora K, et al. Excimer laser angioplasty in acute myocardial infarction (the CARMEL multicenter trial). *Am J Cardiol.* 2004 Mar 15;93(6):694-701. PubMed PMID: 15019871.
164. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A. Thrombectomy during PCI for acute myocardial infarction: are the randomized controlled trial data relevant to the patients who really need this technique? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jun 01;71(7):863-9. PubMed PMID: 18412237.
165. Sianos G, Papafakis MI, Vaina S, Daemen J, van Mieghem CA, Van Domburg RT, et al. Rheolytic thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction and large

thrombus burden: the Thoraxcenter experience. *J Invasive Cardiol.* 2006 Jul;18 Suppl C:3C-7C. PubMed PMID: 16883024.

166. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Memisha G, Santoro GM, et al. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 15;93(8):1033-5. PubMed PMID: 15081450.

167. Margheri M, Falai M, Vittori G, Zoccai GG, Chechi T, Ricceri I, et al. Safety and efficacy of the AngioJet in patients with acute myocardial infarction: results from the Florence Appraisal Study of Rheolytic Thrombectomy (FAST). *J Invasive Cardiol.* 2006 Oct;18(10):481-6. PubMed PMID: 17235420.

168. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, Gandolfo C, Rodriguez Granillo AM, Valenti R, 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 Oct 12;56(16):1298-306. PubMed PMID: 20691553.

169. Xuedong S, Nair C, Holmberg M, Mooss A, Arouni A, Esterbrooks D. Therapeutic ultrasound-enhanced thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Angiology.* 2010 Apr;61(3):253-8. PubMed PMID: 19926625.

170. Bates ER. Aspirating and filtering atherothrombotic debris during percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Jun;1(3):265-7. PubMed PMID: 19463310.

171. Dangas G, Stone GW, Weinberg MD, Webb J, Cox DA, Brodie BR, et al. Contemporary outcomes of rescue percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: comparison with primary angioplasty and the role of distal protection devices (EMERALD trial). *Am Heart J.* 2008 Jun;155(6):1090-6. PubMed PMID: 18513524.

172. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 04;51(9):899-905. PubMed PMID: 18308157.

173. Timurkaynak T, Ozdemir M, Cengel A, Cemri M, Ciftci H, Yalcin R, et al. Direct stenting in angiographically apparent thrombus-containing lesions. *J Invasive Cardiol.* 2001 Nov;13(11):742-7. PubMed PMID: 11689718.

174. Alfonso F, Rodriguez P, Phillips P, Goicolea J, Hernandez R, Perez-Vizcaino MJ, et al. Clinical and angiographic implications of coronary stenting in thrombus-containing lesions. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 15;29(4):725-33. PubMed PMID: 9091516.

175. Piscione F, Danzi GB, Cassese S, Esposito G, Cirillo P, Galasso G, et al. Multicentre experience with MGuard net protective stent in ST-elevation myocardial infarction: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Apr 01;75(5):715-21. PubMed PMID: 19937780.

176. Romaguera R, Gomez-Hospital JA, Sanchez-Elvira G, Gomez-Lara J, Ferreiro JL, Roura G, et al. MGuard mesh-covered stent for treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with high thrombus burden despite manual aspiration. *J Interv Cardiol.* 2013 Feb;26(1):1-7. PubMed PMID: 23419104.

177. Costa RA, Abizaid A, Lotan C, Dudek D, Silber S, Dizon JM, et al. Impact of thrombus burden on outcomes after standard versus mesh-covered stents in acute myocardial infarction (from the MGuard for acute ST elevation reperfusion trial). *Am J Cardiol.* 2015 Jan 15;115(2):161-6. PubMed PMID: 25465924.

178. Ren F, Mu N, Zhang X, Tan J, Li L, Zhang C, et al. Increased Platelet-leukocyte Aggregates Are Associated With Myocardial No-reflow in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med Sci*. 2016 Sep;352(3):261-6. PubMed PMID: 27650230.
179. Ahn SG, Choi HH, Lee JH, Lee JW, Youn YJ, Yoo SY, et al. The impact of initial and residual thrombus burden on the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2015 May;26(3):245-53. PubMed PMID: 25503419.
180. Zhou H, He XY, Zhuang SW, Wang J, Lai Y, Qi WG, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World J Emerg Med*. 2014;5(2):96-102. PubMed PMID: 25215156. Pubmed Central PMCID: PMC4129879.
181. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J. Predictors and long-term prognosis of angiographic slow/no-reflow phenomenon during emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevated acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2010 Dec;33(12):E7-12. PubMed PMID: 21184547.
182. Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center. *Circ J*. 2008 May;72(5):716-21. PubMed PMID: 18441449.
183. Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, Kalkan K, Sevimli S, Acikel M. Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 Oct;20(7):716-22. PubMed PMID: 23539672.
184. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J. Predictors and short-term prognosis of angiographically detected distal embolization after emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2009 Dec;98(12):773-9. PubMed PMID: 19730924.
185. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Uzman O, Borklu EB, Cinier G, et al. The association of the coronary thrombus burden with all-cause mortality and major cardiac events in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with tirofiban. *Coron Artery Dis*. 2016 Nov;27(7):543-50. PubMed PMID: 27341666.
186. Tungsubutra W, Towashiraporn K, Tresukosol D, Chotinaiwattrakul C, Phankingthongkum R, Wongpraparut N, et al. One-year clinical outcomes of ST segment elevation myocardial infarction patients treated with emergent percutaneous coronary intervention: the impact of thrombus burden. *J Med Assoc Thai*. 2014 Mar;97 Suppl 3:S139-46. PubMed PMID: 24772591.
187. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. Is Aspiration Thrombectomy Beneficial in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Jul;8(7):e002258. PubMed PMID: 26175531.
188. Sabin P, Koshy AG, Gupta PN, Sanjai PV, Sivaprasad K, Velappan P, et al. Predictors of no-reflow during primary angioplasty for acute myocardial infarction, from Medical College Hospital, Trivandrum. *Indian Heart J*. 2017 Apr;69 Suppl 1:S34-S45. PubMed PMID: 28400037. Pubmed Central PMCID: PMC5388018.
189. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 15;99(4):442-5. PubMed PMID: 17293180.