

# Hastane öncesi trombolitik tedavi

## Pre-hospital thrombolytic therapy

Mehdi Zoghi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZET

Akut ST segment yüksekliği olan miyokard infarktüsünde intravenöz trombolitik ajanlarla reperfüzyon tedavisi infarkt alanını sınırlandırmakta, ventrikül fonksiyonlarını korumakta ve dolayısıyla mortaliteyi azaltmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar başarılı reperfüzyon zamanını, hayatta kalmanın önemli bir belirteci olarak göstermiştir. Bu yazıda çok erken (hastane öncesi) trombolizin önemi, perkütan girişimsel tedavi ile karşılaştırması ve Türkiye'deki uygulanabilirliği tartışılmaktadır. ST segment yüksekliği olan akut miyokard infarktüs hastalarında primer koroner girişimler önerilmesine rağmen hastane öncesinde intravenöz erken bolus trombolitik tedavi primer anjiyoplasti kadar iyi bir tedavi seçeneği olmaktadır. Hastane öncesi trombolitik tedavi için gerekli yasal ve teknik alt yapı tamamlanana kadar kardiyoloji merkezleri tedavi rehberleri ile kendi imkan ve tecrübelerine dayanarak en uygun reperfüzyon stratejisini uygulamak sorumluluğunda olmalıdır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 59-64*)

**Anahtar kelimeler:** Miyokard infarktüsü, hastane öncesi trombolitik tedavi

### ABSTRACT

Reperfusion therapy with intravenous thrombolytic agents in acute ST-segment elevation myocardial infarction reduces the infarct size, preserves ventricular function, and therefore reduces mortality. Experimental and clinical studies also showed that time to successful reperfusion is a critical determinant of survival. In this paper the importance of very early (pre-hospital) thrombolysis, its comparison with percutaneous interventional therapy and the feasibility in Turkey are discussed. Although primary coronary interventions are preferred in patients with ST-segment elevation myocardial infarction intravenous, early bolus thrombolysis in the pre-hospital stage provides a therapeutic option as good as primary angioplasty. Until necessary policy and technical substructure are completed cardiology centers should apply the most suitable reperfusion strategy according with the guidelines, feasibilities and their experience. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 59-64*)

**Key words:** Myocardial infarction, pre-hospital thrombolytic therapy

### Giriş

Son yıllarda kardiyovasküler alanındaki ilerlemelere paralel olarak trombolitik tedavi konusunda da birçok yeni gelişme kaydedilmiştir. Bu alandaki başlangıç noktası streptokinazın bulunmuş olmasıdır. Streptokinaz, bir plazminojen aktivatörü olarak, etkisi ortaya konulduktan sonra infarktüsteki ilk kullanımı ancak 1950'li yılların sonlarında gerçekleşmiştir (1, 2). Sonraki çalışmalar trombolitik tedavinin verilmiş yolu, zamanı, hangi tip infarktüslerde kullanıldığı ve pıhtıya seçicilik konuları üzerinde yoğunlaştı. ST segment yüksekliği olan akut miyokard infarktüsü (STYMİ) olgularında semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde uygulanan trombolitik tedavinin yararlı olduğu ve ne kadar erken uygulanırsa mortalitedeki azalmanın o kadar belirgin olduğu gösterildi (3, 4). Reperfüzyon tedavisindeki erken uygulamanın önemi anlaşıldıktan sonra trombolitik ajanların hastane öncesindeki kullanımı gündeme geldi. Hastane öncesi trombolitik tedavi, hastane içi uygulamalar ve hatta girişimsel tedavi ile karşılaştırıldı.

Bu yazıda STYMİ'nin reperfüzyon tedavisinde trombolitik tedavinin ve özellikle zamanın önemi, girişimsel tedavi yöntemleri ile karşılaştırması, hastane öncesi uygulaması ve Türkiye'deki uygulanabilirliği tartışılmaktadır.

### Reperfüzyon ve Trombolitik Tedavi

Miyokard infarktüsü genellikle aterosklerotik plağın ani trombotik obstrüksiyonu ile meydana gelmektedir. Subendokarttan subepikarda doğru gelişen iskemi giderilmediğinde ve koroner arterde antegrad akımı (reperfüzyon) sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır.

İnfarktüs sonrası miyokard metabolizmasının süreci ve düzeyi, kollateral dolaşım, oklüzyonun süresi, apoptozis ve iskemik ön koşullar gibi birçok faktör nekroz alanının yaygınlığını ve dolayısıyla mortalite oranını etkilemektedir. Akut oklüzyonu takiben epikardiyal bölgeye doğru genişleyen miyokard hücre ölümü 4 saat içerisinde transmural hale gelmektedir. Oklüzyondan 45 dakika sonra sağlanan reperfüzyon, nekroz alanını önemli ölçüde sınır-

larken 90 dakikalık bir gecikme miyokard hücrelerinin %40-50'sinin ölümüne neden olmaktadır (4-9). Semptomların başlangıcından itibaren 7-12. saatlerdeki uygulanan fibrinolitik tedavi 1000 hastanın 20'sini ve ilk 6 saatteki uygulama ise 1000 hastanın 30'unu ölümden kurtarmaktadır (10). Tüm yaş gruplarının dahil edildiği ve 17187 akut miyokard infarktüs ( $\leq 24$  saat, ortalama 5 saat) hastasını kapsayan ISIS-2 çalışmasında (3) intravenöz streptokinazın (STK, 1.5 milyon ünite/1 saat) mortaliteyi plaseboya göre %25 oranında azalttığı gösterildi. Bu çalışmanın diğer önemli sonucu ise STK ve aspirinin tek başına kullanımlarına göre kombinasyonunun ve erken uygulamasının daha etkili olduğudur (0-4, 5-12 ve 13-24 saat aralıkları için sırayla %53, %32 ve %38). Fibrinolitik etkinlik açısından GISSI (11) ve ISIS-3 (12) çalışmaları fibrine spesifik ajanların (t-PA: tissue plasminogen activator) bir üstünlüğünü göstermez iken hızlandırılmış t-PA uygulamasının 1000 hastada 10 ölümü daha önlediği GUSTO çalışmasıyla gösterildi (13). Semptomlarının başlangıcından itibaren geçen süre 6 saatten az olan akut miyokard infarktüs hastalarında agresif ve standart trombolitik tedavileri karşılaştıran bu çalışmada hızlandırılmış t-PA'nin STK tedavisinin yer aldığı (STK+subkütan heparin, STK+intravenöz heparin) diğer iki tedavi rejimine göre daha anlamlı bir mortalite azalması (%14,  $p=0.001$ ) sağladığı bildirilmiştir. Bir yıllık izlenimi sağlanan %96 hastanın mortalite oranları ise hızlandırılmış t-PA grubunda %9.1, STK+subkütan heparin grubunda %10.1 ( $p=0.01$ ) ve STK+intravenöz heparin alanlarda %10.1 ( $p=0.009$ ) olarak bildirilmektedir (14).

ST segment yüksekliği olan akut miyokard infarktüs alanındaki mortalite çalışmaları reperfüzyon tedavisine başlanmasının bir hedef zamana bağlanması gerekliliğini ortaya koymuştur. Tedavi kılavuzları optimal süreyi fibrinolitik tedavi için 30 dakika ("door-to-needle time": Hastanın hastaneye girişi ile trombolitik tedavinin başlamasına kadar geçen süre) ve primer perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) için 90 dakika ("door-to-balloon time": Hastanın hastaneye girişi ile girişimsel tedavinin başlamasına kadar geçen süre) olarak ön görmektedir (4, 15, 16).

### Trombolitik Tedavi ile Primer PTKA'nın Karşılaştırması

Gerek medikal gerekse perkütan girişimsel tedavideki gelişmelere rağmen reperfüzyon yöntemi olarak hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusu halen tartışılmaktadır. Günümüzdeki tartışmaların asıl kaynağı ise bu iki tedavi yönteminin tüm infarktüs hastaları için genellenememesinden ve primer PTKA'nın tüm merkezlerde uygulanamamasından kaynaklanmaktadır. Batılı gelişmiş ülkelerde bile ancak hastanelerinin %10-20'sinde primer PTKA uygulanabilmekte ve bunların ancak bir kısmı 24 saat girişimsel tedavi alanında hizmet verebilmektedirler (17).

Pek çok çalışmanın verilerine bakıldığında, primer PTKA'nın fibrinolitik tedaviye göre hem kısa; hem de uzun dönem mortalitesinin daha düşük olduğu görülmektedir (15, 16). Bu fark özellikle kardiyojenik şok hastalarında daha belirgin olup primer grup hastalarda PTKA, sınıf-1 endikasyon olarak belirtilmektedir (4, 15, 16). Unutulmaması gereken önemli bir nokta ise, tedavi rehberlerinin primer PTKA uygulanabilen merkezler için belirli kriterleri zorunlu kılmasıdır. Yani uygulama zamanı ("door-to-balloon time") dışında girişimsel tedavinin üstünlüğü ancak deneyimli merkez ve operatörlerce uygulandığında ortaya çıkmaktadır (4, 15). Akut miyokard infarktüs hastalarında trombolitik tedavi ile primer PTKA'yi karşılaştıran 23 randomize çalışmanın sonuçları da girişimsel tedavinin

daha üstün olduğunu göstermektedir. Bu meta-analiz değerlendirilmesinde primer PTKA uygulananlarda tüm kısa dönem ölüm oranları (%7'e karşı %9,  $p=0.0002$ ), re-infarktüs (%3'e karşı %7,  $p<0.0001$ ) ve inme (%1'e karşı %2,  $p=0.0004$ ) oranlarının kullanılan trombolitik ajandan bağımsız olarak daha düşük olduğu belirtilmektedir (18).

Bu veriler ışığında ilk yanıtlanması gereken sorular: Tüm STYMİ hastaları girişimsel tedavi uygulanabilen bir merkeze nakil edilmeli mi? Böyle bir uygulama trombolitik tedaviye göre üstün müdür? Bu soruların yanıtını sorgulayan çalışmalardan biri PRAGUE (Primary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis) çalışmasıdır. Bu çalışmada 3 reperfüzyon yöntemi incelendi. Semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saatte başvuran hastalarda lokal veya nakil sırasında olmak üzere trombolitik tedavi yöntemleri ile primer PTKA karşılaştırıldı. Gruplar arasında 30 günlük ölüm, re-infarktüs ve inme oranları girişimsel tedavi grubundaki trombolitik tedavi alanlara göre daha düşük bulundu (19). Benzer sonuçlar DANAMI-2 (20) ve PRAGUE-2 (21) çalışmalarında da gözlemlendi. Hatta PRAGUE-2 çalışması girişimsel tedavinin belirgin üstünlüğü nedeniyle erken sonlandırıldı. "Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (Air-PAMI)" çalışmasında da yüksek risk grubundaki infarktüs hastaları incelendi. Primer PTKA için transfer edilenlerde kardiyak olayların görülme sıklığı daha az olarak bildirildi (22). Söz konusu çalışmalardan farklı olarak uygulama zamanı açısından hastane öncesi trombolitik tedavi ile primer anjiyoplasti, CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction) çalışmasında karşılaştırıldı (23). Bu çalışmada primer PTKA'nın çok erken trombolitik tedaviye göre bir üstünlüğünün olmadığı gösterildi. Ancak uygulama zamanı göz önüne alınarak tekrar değerlendirildiğinde trombolitik tedavi 2 saatten az süre içerisinde uygulandığı takdirde 30 günlük mortalite primer PTKA'ya göre daha az (%2.2'ye karşı %5.7,  $p=0.058$ ), süre 2 saati aştığında ise iki tedavi yöntemi arasında bir fark olmadığı görülmektedir (24). Dolayısıyla erken uygulanan trombolitik tedavi primer PTKA kadar iyi sonuçlar sağlayabilmektedir (15, 24). PRAGUE-2 çalışmasında semptomların başlangıcından itibaren 3 saat sonra uygulanan girişimsel tedavinin mortaliteyi yaradan fazla düşürmesine rağmen (299 hasta, trombolitik grubunda %15.3, primer PTKA grubunda %6,  $p<0.02$ ) ilk 3 saatteki trombolitik tedavi ile girişimsel tedavi arasında benzer sonuçlar (551 hastada mortalite sırayla %7.4, %7.3) elde edilmiştir (21).

Bu iki tedavi yöntemini karşılaştıran çalışmaların diğer boyutu ise girişimsel tedavinin daha etkili olduğu hastaların çoğunlukla yüksek risk grubundakiler olmasıyla birlikte PTKA'nın başarısız olduğu hastalarda mortalitenin daha yüksek oluşudur (15, 16, 22, 24-27). Ayrıca randomize kontrollü çalışmalar çoğu zaman seçilmiş hasta gruplarında yapılmakta ve en fazla fayda en az zararlı nasıl sağlanabilir şeklinde planlanmaktadır. Bu nedenle çalışma popülasyonları genellikle gerçek hayattakilerden farklıdır. Diğer önemli bir nokta ise çok erken uygulanan PTKA'nın sağladığı mortalite avantajı tüm fibrinolitik ajanlara göre 100 hastanın sadece 2'sinde görülmektedir. Üstelik bu sayı fibrine özgü ajanlar için bir hastaya inmektedir (28-34).

Tedavi kılavuzları ise "Semptomların başlangıcından itibaren ilk 3 saat içerisinde hastaneye gelen hastalarda PTKA başlama zamanı ile fibrinolitik başlama zamanı arasındaki fark 1 saatten az

ise girişimsel tedavi; fark 1 saatten fazla ise fibrinolitik tedavi (fibrine spesifik ajan) tercih edilmelidir" şeklinde bir uygulamayı önermektedir (15). Dolayısıyla "iki tedavi seçiminden hangisi daha üstündür?" tartışmasından ziyade reperfüzyonun zamanı önemlidir (18, 28, 29).

Trombolitik tedavinin uygulama zamanı ve mortaliteye olan etkisini inceleyen 6434 hastayı içeren 6 büyük randomize çalışmanın meta-analiz verileri, hastane öncesi uygulama ile tüm sebeplere bağlı mortalitenin %17 oranında azaldığını ve tedavi gecikmesinde de yaklaşık 1 saatlik azalma (hastane öncesinde için 104, hastane içi uygulamada süre 162 dakika,  $p=0.07$ ) sağlandığını gösterdi (35).

### Reperfüzyon Zamanının Kısaltılması: Hastane Öncesi Trombolitik Tedavi

ST segment yüksekliği ile seyreden akut miyokard infarktüsünde koroner arterin oklüzyon süresi ile miyokardiyal nekroz yaygınlığı arasındaki ilişki 1977 yılından bu yana bilinmektedir (9). Diğer bir deyişle infarktüs alanı koroner akımın tekrar sağlanması ile sınırlandırılabilir. Trombüsün yaşı arttıkça litik tedaviye olan direnç artmaktadır. Dolayısıyla fibrinolitik ajanlarla sağlanan reperfüzyonda uygulama zamanı daha önem kazanmaktadır. Semptomların başlangıcından trombolitik tedaviye kadar geçen her 30 dakika infarktüs alanını %1, ölüm riskini %7.5 ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (<%30) oranını %8.7 artırmaktadır (10, 26, 30-32). İnfarktüs sonrası mortalite oranları dikkate alındığında ise ölümlerin yarıdan fazlasının (%52) hastane öncesi dönemde meydana geldiği görülmektedir (16, 33, 34).

Reperfüzyon ve özellikle erken reperfüzyon konusundaki önemli gelişmelere rağmen tedavideki gecikmeler önlenilebilmiş değildir. Hastane içerisindeki trombolitik tedavi uygulamaları çoğu zaman altın saat (golden hour") olarak tanımlanan ilk bir saati aşmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde ve Avrupa'nın gelişmiş ülkelerinde bile trombolitik tedavi uygulanabilecek hastaların yaklaşık yarısı 3 saatlik, %25'i 6 saatlik ve %10'nu ise 12 saatlik bir gecikme ile hastaneye başvurmaktadırlar (15, 17, 34). Semptomların başlangıcından trombolitik tedavi başlayana kadar geçen süre GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries), ASSENT (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) ve HERO (Hirulog and Early Reperfusion/Occlusion) gibi çok merkezli, büyük çalışmalarda bile 3 saati aşmaktadır (34).

Reperfüzyon süresinin kısaltılması iki temele dayanmaktadır. İlki semptomların başlaması ile hastanın sağlık merkezine başvurusu arasındaki süreyi kısaltmak ve hastaneye ulaşan hastaya en kısa sürede tedavisini başlatmaktır. Bu yöndeki girişimler trombolitik tedavinin nerede ve kimler tarafından başlanabileceği tartışmalarını beraberinde getirmiş olup akademik acil servis ünitelerinin bulunduğu hastanelerde reperfüzyon zamanının anlamlı bir şekilde kısaltıldığı bildirilmektedir (34, 36, 37).

Erken reperfüzyon için diğer bir çözüm fibrinolitik tedaviyi hastane öncesi dönemde başlatmaktır (4, 15-17). Bu yöntemle hastaların hastane öncesi dönemde kaybettikleri zaman tedavi için kullanılmış olacaktır. Bu alandaki çalışmalarda hastane öncesi uygulanan fibrinolitik tedavinin hastane içi uygulamalara göre mortaliteyi %15-20 oranında azalttığını göstermektedir (4, 15, 38-40). GREAT (Grampian Region Early Anistreplase Trial) çalışma-

sında hastane öncesi trombolitik tedavi hastane içindeki uygulaması ile karşılaştırıldı (37). Beş yıllık sağkalım oranının hastane öncesi trombolitik tedavi alan grupta daha yüksek olduğu bildirildi (%75'e karşı %64,  $p=0.025$ ). Çalışmanın çarpıcı diğer sonuçlarından biri ise hastane öncesi ve sonrası ortalama trombolitik uygulama zamanları arasındaki farkın çok büyük olması idi. Bu süre hastane öncesi için 105 dakika ve hastane içi uygulamalar için 240 dakika olmuştur. Her 30 dakikalık gecikme hayatı 1 yıl kısaltmakta iken; trombolitik tedavideki 1 saatlik gecikmenin ölüm oranını %20 artırdığı rapor edilmektedir. Bu da 5 yıl içerisinde 1000 hastanın 43'ünün hayatı demektir (39).

Sonuç olarak; bu verilerin tümü hastane öncesi fibrinolitik tedaviyi infarktüs sonrası mortaliteyi azaltmak açısından son derece önemli kılacaktır. Tedavinin uygulama süreci 2-3 saatten az olduğunda girişimsel tedavi ile eşdeğer hatta kimi çalışmalarda daha da üstündür (15, 17). Ancak çok gelişmiş ülkelerde bile kılavuzların önerdiği kapı-balon zamanı hastaların sadece %4.2'sinde sağlanılabilmektedir (40).

### Hastane Öncesi Trombolitik Tedavinin Türkiye'deki Uygulanabilirliği: Ulusal Verilerimiz

Gerek hastane içi, gerekse hastane öncesi trombolitik tedaviyi sağlayacağı yarar öncelikle infarktüsün doğru tanısıyla başlamaktadır (34, 41-44). Tanı bu konuda deneyim kazanmış acil servis hekimleri, pratisyen hekimler, hemşireler hatta paramedikler aracılığı ile konulabilmektedir. Ancak trombolitik tedavi için her ülkenin yasal uygulamaları farklılık göstermektedir (41, 44). Örneğin Yunanistan'da trombolitik tedavi ancak ve ancak kardiyologlar tarafından başlatılabilmektedir. İngiltere'de Ulusal Sağlık Servisleri (NHS) bünyesinde çalışan ve konu ile ilgili sertifikası bulunan paramediklerin, ambulansla trombolitik tedaviyi başlama yetileri mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 1996 yılında acil sağlık hizmetleri için özel bir sistem (EMS=Emergency Medical Services) kurulmuştur. Bu sistemin; ilk yardım hizmetleri dışında hastane öncesi bakım, sağlık ekibinin eğitimi ve halkın bilgilendirilmesi gibi görevleri de bulunmaktadır (42). Gelen acil çağrılar (9-1-1) EMS'ye aktarılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nin acil tıbbi servis sisteminde akut miyokard infarktüsün tanısından sonra planlanan nakil ve tedaviye başlama süresi (total iskemi süresi) 120 dakikadan az olarak hedeflenmiştir. Tedavi kılavuzları doğrultusunda bu sistemde hastaların öncelikle girişimsel tedavi uygulanılabilecek bir merkeze nakli sağlanamıyor ise hastane içi trombolitik tedavi zamanı 30 dakikadan az olacak şekilde hareket edilmektedir. Ayrıca hastane öncesi fibrinolitik tedavi uygulanılabilecek ise 30 dakika içerisinde başlanmaktadır.

Hastane öncesi trombolitik tedavinin avantajlarına rağmen deneyimli ekiplerin bile maruz kalabileceği en büyük sorun trombolitik tedavinin hatalı uygulamalarıdır. Yanlış tanı ve uygulamalar hastane öncesi trombolitik tedavi riskini artırmaktadır. Tanıdaki duyarlılık ve özgünlüğü artırmak için elektrokardiyogramdaki ST segment deviasyonunun değerlendirilmesi vurgulanmaktadır (34). Yanlış tedavinin önemli bir riski kafa içi kanamalardır. Hatalı uygulamaya (infarktüs geçirmeyen hastalardaki hastane dışı trombolitik tedaviye) bağlı inme oranı ise 1000 hastanın 5 ile 10'u şeklinde bildirilmektedir (34). Tedavideki hataları en aza indirmek için ancak "EMS" sistemine benzer bir yapı ve sağlık ekibine gereksinim vardır. Bu sistem hastane öncesi fibrinolitik tedavi için ileri yaşam

desteğinde, infarktüsün semptom, tedavi ve komplikasyonlarında deneyimli bir ekibi ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) gerekliliğini ön görmektedir (42). Hastane öncesi tedavi başlaması ile ilgili çalışmalar dikkate alındığında da hepsinin gelişmiş ülkelerde ve gelişmiş ambulans sistemlerinin bulunduğu bölgelerde yapıldığı görülmektedir. Örneğin Paris'te gerçekleşen CAPTIM çalışmasında sadece bu çalışma için organize olmuş ambulans ekipleri, PTKA uygulanabilen laboratuvar merkezleri ve yoğun bakımları yer almıştır (23, 24).

Ülkemizde 1998 yılında yapılan TÜMAR (Türkiye Akut Miyokard İnfarktüs Araştırması) çalışması ve diğer ulusal çalışmalarda halk sağlığı ve bilinçlendirmesi için yapılacak çok şey olduğu çarpıcı bir şekilde ortaya konmaktadır (45, 47-49). TÜMAR çalışması 23 şehirde, 46 merkezde ve 3358 anket üzerinden yapılmıştır. İnfarktüs hastalarının hastaneye geliş şekillerine bakıldığında hastaların %56'sı özel araçla ve hatta %1'inin yürüyerek olduğu görülmektedir. Hastane içi trombolitik tedavi uygulama oranı ise %51.8 ve ilk 6 saatte başvuran STYMİ hastalarda ise bu oran %74.3 olarak bildirilmektedir. Anketlerin verileri göz önüne alındığında semptomların başlangıcından itibaren hastaneye geliş arasındaki süre ortalama 3.5 saat, koroner bakıma nakil süresi 30 dakika ve fibrinolitik tedaviye başlama süreci ise 30 dakika olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu çalışmanın en büyük eksikliği verilerin toplanmasında herhangi bir denetim organının bulunmamasıdır. Diğer gelişmiş Avrupa ülkelerinde bile tüm infarktüslerin ancak %35'inde trombolitik tedavi uygulanabilmekteyken TÜMAR verilerinin ülkemizdeki özellikle hastane içi reperfüzyon tedavisinin zorluklarını ve gerçeklerini yansıtmadığı düşünülebilmektedir (46). Ankara Yüksek İhtisas Hastanesinde 2000-2002 yıllarında 70 yaş ve üzeri 160 hastada yapılan bir çalışmada ise göğüs ağrısının başlangıcından hastaneye kabule kadar geçen süre hastaların %46'sında ilk 6 saat, %15'inde 6-12 saat arasında ve %29'unda 12 saatten fazla olarak bildirilmektedir. Sadece ST segment yüksekliği olan AMİ olgularının kapsamadığı bu çalışmada trombolitik tedavi uygulama oranı %18 olarak bildirilmektedir. Araştırmacıların da belirttiği gibi AMİ'nin bu özel hasta grubunda olan hastaların hastaneye başvuru süreleri geç olmaktadır (47). Aynı yıllarda İzmir'de gerçekleştirilen bir çalışma ise, ilk kez miyokard infarktüsü geçiren hastaların başvuru-daki klinik bulgularını ve uygulanan acil tedavilerini konu almaktadır. Çalışmada göğüs ağrısının başlamasından trombolitik tedavinin uygulanmasına kadar geçen toplam süreye bakıldığında, yine aynı şekilde, çok geniş zaman aralıkları göze çarpmaktadır. Süre erkeklerde 120 dk. (en kısa =15, en uzun=1400 dk) ve kadınlarda 175 dk. (en kısa=20, en uzun=5505dk) olarak gözlenmiştir (47). İstanbul'da Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından yürütülen diğer bir çalışmanın sonucu ise AMİ'li hastaların yarıya yakınının reperfüzyon tedavisinin uygulanacağı hastaneye geç sürede ulaştıkları doğrultusundadır. Yüz kırk yedi hastanın değerlendirildiği bu çalışmada gecikme süresi 4.2±5.2 saat olarak tespit edilmiştir. Verilerin analizi sonucunda ileri yaş (p<0.001), hastaya ait çocuk sayısı (p=0.049) ve infarktüs öncesi semptomun kararlı angina pectoris niteliğinde olması (p=0.046) geç gelme ile ilişkili bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (49). Bu çalışmanın yönlendirici önemli sonuçlarından bir diğeri ise hastaların eğitim ve gelir düzeylerinin bu gecikme üzerinde etkisinin olmayışdır. Hastaneye geç gelen grupta ise prodrom semptomları ve skoru (p=0.03) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (49). Dolayısıyla eğitilmiş olarak nitelendirdiğimiz bireylerin

halk sağlığı konularında yeterli bilgiye sahip olmadıkları sonucu ortaya çıkmaktadır.

Türkiye'deki sorunları ve nereden başlanması gerektiğini gösterecek başka çok merkezli çalışmalara da gereksinim vardır. Örneğin halkımızın yüzde kaçını acil çağrı numarasını bilmektedir? Önceden bilinen koroner arter hastalığı olup AKS tablosu ile hastaneye başvuran grupta bu oran nedir? Neden hastalar trafiği yoğun olmayan şehirlerimizde bile özel otoları ile ulaşımı tercih etmektedirler? Reperfüzyon tedavisi açısından akademik acil servis ünitesi bulunan merkezlerin katkısı nedir? Bu gibi soruların cevabını kapsayacak şekilde gerçekleştirilecek çalışmalar akut koroner sendromların daha erken tanısı ve tedavisi için gerekli olan detaylı ve geniş verileri sağlayacaktır.

### Hastane Öncesi Trombolitik Tedavi İçin Neler Yapılmalı?

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılı verileri Türkiye'de toplam 976 adet "112" ambulansının bulunduğunu ve çoğunun ileri yaşam desteği için yeterli gereksinimlere sahip olduğunu rapor etmektedir. Ambulans çağrı nedenleri arasından medikal sebepler %66.8 oranında iken trafik kazaları için bu oran %19.7 olmaktadır. Medikal sebepler içerisinde ise kardiyovasküler hastalıklar %21.1 oranı ile 1. sırada yer almaktadır. Türkiye'deki 112 ambulans sayılarının bölgelere göre dağılımına bakıldığında ise Marmara bölgesi: 170, Ege: 140, Akdeniz: 129, İç Anadolu: 181, Karadeniz: 167, Doğu Anadolu: 122 ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde 67 adet olmaktadır. Ülke nüfusu göz önüne alındığında geniş ve yeterli bir sağlık hizmeti için daha çok ambulansa gereksinim olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır. Ancak hastane öncesi trombolitik tedavinin uygulanabilirliği konusunda daha detaylı veriler bulunmamaktadır.

Özet olarak öneri niteliğindeki 'Neler yapılmalı ?' sorusuna karşılık :

1- Kalp hastalıkları tedavisi 1. basamak tedaviler kapsamında. Dolayısıyla ilk adım toplumun eğitilmesidir. Bu eğitim, belirlenecek yetkili sağlık kuruluşları tarafından organize edilip sürekliliği sağlanmalıdır. Halkın bilinçlendirilmesi ve eğitimi ayrıca basın-yayın organları ve bölgesel toplantılar ile desteklenmelidir. Buna paralel olarak Millî Eğitim sistemimizde de sağlık bilgisi eğitiminin içeriğini güncellemek ve artırmak zorundayız (50).

2- Sağlık Bakanlığı'nın 112 Sağlık hizmetlerini yeniden gözden geçirmesi ve mevcut yasal mevzuatlarını güncelleştirmesi gerekmektedir. Ülkemizdeki yasal düzenlemeler hemşireler ve hekim dışındaki diğer sağlık personeline tedaviye başlama ve yönlendirme iznini vermemektedir. Dolayısıyla hastane öncesi trombolitik tedavi açısından karar verme ve uygulama yetkisi sadece ambulans görevli olan hekimlere verilmiştir. Söz konusu 112 ambulanslarında görev yapacak sağlık personeline Sağlık Bakanlığı ve Türk Kardiyoloji Derneği'nin ortak çalışmasıyla akut koroner sendromların tanı ve tedavisi hakkında süreklilik arz eden bir eğitim programının yürütülmesi gerekmektedir. Eğitim programını başarı ile tamamlayan hekimlere 3-5 yılda yenilenmek şartı ile sertifika verilmelidir. Ülkemizde diğer dış ülkelerde olduğu gibi mevcut özel ambulans hizmetlerinin yasal olarak reklam, tanıtım ve hastaları acil çağrı için yönlendirme yetkileri bulunmamaktadır. Dolayısıyla tüm ülkeye bu hizmetin yeterli verilebilmesi için ambulans sayısı artırılması gerekmektedir.

3- Ambulanslar ileri yaşam desteği açısından yeterli donanım sahip olmalarına rağmen akut miyokard infarktüsün erken tanısı ve tedavisi için yetersizdir. Bu konuda yasal gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

4- Ambulansların hastayı ulaştıracağı sağlık merkezi arasında iyi ve yeterli bir haberleşme sistemi olmalıdır. Gerektiğinde EKG'yi merkeze aktarabilecek bir sistemi kapsmalıdır.

5- Ülkemizde böyle bir uygulamanın uygulanabilirliği ve maliyeti açısından pilot çalışmalar düzenlenmelidir.

6- Gerekli alt yapı oluştuktan sonra ilk uygulamalar özellikle şehir trafiğinin yoğun olduğu ve hastaların hastaneye ulaşmalarının gereğinden fazla sürebileceği merkezlerde başlatılmalıdır.

## Sonuç

Miyokard infarktüsüne bağlı mortalite semptomlarla tedaviye başlama arasındaki zaman dilimine bağlıdır (4, 15, 16). Bu yöndeki çalışmalar gerek ilaçlarla gerek girişimsel olarak erken reperfüzyonun önemini vurgulamaktadır. İnfarktüs geçiren hastaların ancak %10-15'inin ilk saatte hastaneye başvurdukları göz önüne alındığında hastane öncesi fibrinolitik tedavi daha da önem kazanmaktadır (15, 34). Tüm çabalar hastaların erken başvurusu, erken nakli, miyokard infarktüsünün erken ve doğru tanısı ve erken tedaviye başlama çerçevesinde olmalıdır. İnfarktüs sonrası hayatta kalma oranını artırmak zamanla yarışma gerçeği ve gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Hastane öncesi trombolitik tedavi için gerek yasal gerekse teknik alt yapı tamamlanana kadar her kardiyoloji merkezi tedavi rehberleri ile kendi imkan ve tecrübelerine dayanarak en uygun reperfüzyon stratejisini uygulamak durumundadır.

## Kaynaklar

1. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exptl Med* 1933; 58: 485.
2. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet* 1998; 352: 1771-4.
3. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
4. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2006; 113 : 166-286.
5. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000; 83: 361-6.
6. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 243-57.
7. Rezkalla SH, Kloner RA. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1: 96-102.
8. Schaper W, Binz K, Sass S, Winkler B. Influence of collateral blood flow and of variations in MVO<sub>2</sub> on tissue-ATP content in ischemic and infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 19-37.
9. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave front phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
10. 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; 343: 311-22.
11. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
12. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs. anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
13. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
14. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1996; 94: 1233-8.
15. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
16. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1-E211.
17. Lange RA, Hillis LD. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1311-7.
18. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
19. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-31.
20. Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thyssen P, et al. DANAMI-2 Investigators. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the DANISH trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J* 2003; 146: 234-41.
21. 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; 24: 94-104.
22. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-9.
23. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-9.

24. 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; 108: 2851-6.
25. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-7.
26. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 42: 824-6.
27. Juliard JM, Feldman LJ, Golmard JL, Himbert D, Benamer H, Haghighat T, et al. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) time. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1401-5.
28. Giugliano RP, Braunwald E. The TIMI Study Group. Selecting the best reperfusion strategy in ST-elevation myocardial infarction: it's all a matter of time. *Circulation* 2003; 108: 2828-30.
29. Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation* 2001; 104: 2632-4.
30. Chang WC, Midodzi WK, Westerhout CM, Boersma E, Cooper J, Barnathan ES, et al. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 427-33.
31. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108: 1084-8.
32. Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation* 2004; 109: 1806-8.
33. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1994; 90: 2658-65.
34. Boersma E. Pre-hospital fibrinolytic therapy. In: Verheugt F, editor. *Fibrinolytic Therapy in Clinical Practice*. London, New York: Martin Dunitz, Taylor & Francis group; 2004. p.111-30.
35. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 283:2686-92.
36. Banerjee S, Rhoden WE. Fast-tracking of myocardial infarction by paramedics. *J R Coll Physicians Lond* 1998; 32:36-8.
37. Weaver CS, Avery SJ, Brizendine EJ, McGrath RB. Impact of emergency medicine faculty on door to thrombolytic time. *J Emerg Med* 2004; 26: 279-83.
38. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993; 270: 1211-6.
39. Rawles J. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1-5.
40. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMII)-3/4 analysis. *Circulation* 2005; 111: 761-7.
41. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 1: acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 22; 102 (8 Suppl): I172-203.
42. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 311-29.
43. Lamfers EJ, Schut A, Hertzberger DP, Hooghoudt TE, Stolwijk PW, Boersma E, et al. Prehospital versus hospital fibrinolytic therapy using automated versus cardiologist electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction: abortion of myocardial infarction and unjustified fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2004; 147: 509-15.
44. Arntz HR. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2001; 103 (Suppl 1): S91-6.
45. TÜMAR çalışmaları. Türkiye Akut Miyokard İnfarktüsü Araştırması. İstanbul: Bristol-Mayer Squibb Inc. Şirketi yayınları 2002.
46. Danchin N, Vaur L, Genes N, Etienne S, Angioi M, Ferrieres J, Cambou JP. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; 99: 2639-44.
47. Arat N, Gulel N, Sabah I. Has the mortality rate from acute myocardial infarction fallen substantially in recent years? Single center data on elderly patient population. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 101-7.
48. Aslan BU, Karcioglu O, Aslan O, Ayrik C, Kulac E, Guneri S. Does the short-term mortality differ between men and women with first acute myocardial infarction? *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 2: 284-90.
49. Norgaz T, Hobikoğlu G, Aksu H, Esen A, Gül M, Özer HO, et al. ST yükselmeli akut miyokard infarktüsünde hastane öncesi gecikme süresi ile klinik, demografik ve sosyoekonomik etkenlerin ilişkisi: Hasta eğitiminin önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 392-7.