

Akut Miyokard Enfarktüsü

ACUTE MYOCARD INFARCTION

Dr. Murat ERSEL
Acil Tıp Uzmanı
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Acil Servisi
Yeşilyurt / İZMİR

smersel@ttnet.net.tr

En son okuduğum makale Lancet 2003 Mart sayısında yer alan bir derleme. Akut miyokard enfarktüsü. Bu makale 1990 - 2003 yılları arasında miyokard enfarktüsü ile ilgili 20047 çalışmadan seçilen 597'si ve Circulation, Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal da 1996 - 2002 yılları arasında konuyla ilgili yayınların incelenmesi ile ortaya konulmuş bir çalışma.

Akut miyokard enfarktüsü, patofizyolojisi, epidemiyolojisi, tanımlama ve tedavileri ile irdelenmiş. İlk koroner yoğun bakım ünitelerinin kurulduğu 1960'lardan bu yana 1980'lerde ilaçlı reperfüzyon tedavileri ve nihayet 1990'larda başlatılan kateter aracılı müdahaleler ile hastane içi mortalite oranlarında ciddi gerilemeler saptanmış olsa da, akut miyokard enfarktüsünün halen gerek klinik, gerek sosyal ve gerekse psikolojik olarak önemli bir ana unsur olarak gündemdeki yerini koruduğu vurgulanıyor. Asemptomatik bireylerin gerek genetik predispozisyonları, gerekse sağlıklı yaşam alışkanlıkları sebebi ile büyük risk altında oldukları, asemptomatik hastaların yanı sıra koroner hastalığı olan bireylere de yönelik koruyucu aktivitelerin yetersizliği eleştiriliyor. Belki de en anlamlı bir üçüncü sorun ise biz acil tıp ailesi çalışanlarını daha fazla dikkatini çekecek bir mesaj içeriyor: Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastaların üçte biri hastaneye ulaşmadan ve tedavisine başlanmadan kaybediliyor.

Patofizyolojide güncel yaklaşım, koroner arter hastalığının olumsuz sonuçlarının zemininde sadece giderek artan aterosklerozun değil aynı zamanda kırılğan özelliklere sahip plakların yırtılması ve kopmasının da bulunduğu işaret etmekte. Aterosklerotik lezyonların oluşumu, yırtılması ya da giderek büyümeleri kronik bir enflamatuvar süreç olarak ortaya konuluyor. Tüm bu enflamatuvar süreç yüksek LDL, düşük HDL, yüksek kan şekeri seviyeleri, sigara gibi değişik risk faktörlerinin etkisi sonucunda enflamasyon hücrelerini damar duvarına girmesi ve belki de uzun yıllar sürececek olan kronik enflamasyonu tetiklemesi ile başlıyor. Arter duvarına invaze olmuş aktive makrofajlara dönüşmüş makrofaj ya da lenfositler, subendoteliumda yer alarak hücrenel hasara yol açarak, sitokin ve büyüme faktörleri aracılığıyla bu süreci hızlandırıyorlar. Tüm bu bilgiler ışığında çeşitli çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar bulunsa da akut koroner hastalık riski ile CRP, serum amiloid-A, IL-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein A ve gebelik plazma

proteini A gibi kronik enflamasyon markerları ile ilişki saptanmıştır. Akut miyokard enfarktüsü ile ilintili risk faktörlerinin genetik boyutu irdelendiğinde, tümör nekrozan faktör (TNF), dönüştürücü büyüme faktörleri, IL-1, CD 14 ve adezyon proteinleri ile, gen polimorfizmi ile ilgili sınırlı da olsa ilişki gösterilebilmiştir. Trombotik faktörlere göz attığımızda doku tipi plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivatörü inhibitörleri koroner olay riski yönünden ön plandadırlar.

Tüm bu sonuçlara bakarak gelecekte tanı ve tedavi konusunda, kronik enflamatuvar süreçleri irdelenebilmek ya da istenmeyen tromboz oluşumunu engelleyebilmek için genetik ve immünolojiden, belki de moleküler biyolojiden daha fazla yardım alacağımızı söylemek pek de yanlış olmayacaktır.

Akut miyokard enfarktüsünün tanımlanması da önemli bir soru olarak karşımıza çıkıyor. Akut koroner olaylardan hangisini enfarktüs olarak nitelendireceğiz ve tedavi edeceğiz. Amacı daha çok epidemiyolojik çalışmaları daha sağlam bir zemine oturtmak olan, yüksek spesifite kaygısı ile yapılmış Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımı klinik uygulamalarda yetersiz kalmakta ve gerçek hastaların tedavi şansını önleyebilmektedir. Bu tanıma göre tipik iskemik ağrı, EKG değişiklikleri ve serum CK-MB yükselmesi kriterlerinden ikisi yeterli kabul edilmektedir. Oysa European Society Of Cardiology (ESC) ve American College Of Cardiology'nin (ACC) yaptığı tanımlama klinik olarak miyokard enfarktüsünü tanıma ve tedaviye başlayabilme açısından bir adım önde bulunuyor. Bu tanımlamada akut bir koroner olay varlığına işaret eden göğüs ağrısı eşliğinde EKG'de ST segment elevasyonu ön koşul olmaktan çıkarılırken, CK-MB gibi spesifitesi düşük bir biyokimyasal gösterge yerine Troponin I veya T gibi çok daha spesifik bir göstergeye yer veriliyor.

1990'lı yıllarda başlayarak gelişen trombolitik ajanlar 30 günlük mortalite üzerinde olumlu etkide bulunmuşlardır. Streptokinase ile başlayan bu süreç GUSTO-1 çalışması sonucunda belirlenen ön doz yüklemeli doku plazminojen aktivatörü alteplase'in tedavide altın standart olarak belirlenmesiyle devam etmiş, ilerleyen yıllarda ise tenecteplase, reteplase, lanoteplase gibi yeni ajanlar gündeme gelmiş, ancak damar patensi açısından öndoz yüklemeli alteplase'a bir üstünlük sağlayamamışlardır. Sözü edilen ajanların intrakraniyal kanama riskini artırmış olmaları bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yeni ajanların belki de sağladığı tek avantaj uygulama kolaylığı olabilecektir.

Oluşan trombüsü yok ederek kan akımının sağlanması amacına yönelik olan trombolitik tedavide amaç trombüsün fibrinden zengin kırmızı kısmını yok etmektir. Oysa beyaz trombüs olarak adlandırılan plateletten zengin kısım trombolitik ajanlarla erimemekte ve hatta açığa çıkan plateletler koagülasyona zemin hazırlamaktadır. Ayrıca küçük parçalara ayrılan trombüs distal mikroembolilere yol açabilmektedir. Fibrinoliz sonrasında açığa çıkan serbest trombin ise platelet agregasyonuna yol açarak mikrosirkülasyonu olumsuz etkilemektedir, bu sebeple güncel

reperfüzyon tedavileri fibrinolitik tedavinin agresif antiplatelet tedavi ile desteklenmesi gerekliliğine işaret etmektedirler. Yıllardır antiplatelet tedavinin temel taşı olmuş aspirin aslında zayıf bir antiplatelet etkiye sahiptir. Platelet agregasyonu platelet kaskadında ortak yolu oluşturan glikoprotein 2b/3a inhibitörlerince inhibe edilmektedir. ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsünde fibrinolitik tedavi ile glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin kombinasyonu sonucunda faz 2 çalışmalarının sonuçlarına göre tek başına fibrinolitik tedaviye oranla daha başarılı bir reperfüzyon sağlandığı saptanmıştır. Ayrıca ST segment rezolüsyon süresinin daha kısaldığı da gösterilmiştir. Tüm bu olumlu etkilere rağmen glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin mortalite üzerine uzun dönemde olumlu bir etkisi olmadığı bununla birlikte majör kanama komplikasyonlarını artırdığı da belirlenmiştir.

Fibrinoliz sonrası açığa çıkan trombin prokoagülan fazı yeniden tetiklemektedir. Bu olumsuz durumu önlemekte yardımımıza antitrombin ajanlar koşmaktadır. Enfarktüs sonrası heparin ile plasebo karşılaştırıldığında, ya da GUSTO 1 çalışmasında olduğu gibi Streptokinase ile heparin verilen hastalarda mortalitede değişiklik olmamıştır. Ancak düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (enoxiparin) heparine oranla hem mortalite üzerine daha olumlu sonuçları gösterilmiş, hem de anjiyografik patensin daha iyi olduğu, daha az reoklüzyon olduğu, daha hızlı ST segment rezolüsyonu olduğu belirlenmiştir. Direkt trombin inhibitörlerinin (hirulog gibi) ise yine mortalite üzerine olumlu etkileri mevcuttur.

Akut miyokard enfarktüsüne yönelik en güncel tedavi yaklaşımı olan perkütanöz koroner girişimlerin (percutaneous coronary interventions = PCI) trombolitik tedaviye bir alternatif olabileceği ACC ve ESC tarafından 1999 yılında kabul edilmiştir. 23 randomize çalışmanın verileri kısa dönemde primer anjioplastinin trombolitik tedaviye oranla %27 daha az mortaliteye yol açtığını göstermektedir ve hatta streptokinase kullanılan çalışmalarda bu azalmanın %47'ye ulaşması çarpıcıdır. Her ne kadar primer perkütan koroner girişimler konusunda ilk çalışmaların daha tecrübeli ekipler tarafından daha büyük merkezlerde yapılmış olmasının da bu çalışma sonuçlarını olumlu etkilemiş olabileceği düşünülebilirse de, belirgin düşük reinfarkt oranı, stroke ya da kanama rakamları bu girişimsel tetkiklerin farmakolojik reperfüzyon tedavisine üstün olduğu noktaları da çok net vurgulamaktadır. Primer anjioplastiyle birlikte stent uygulanmasının mortalite üzerine farklı olumlu bir etkisi bulunmuşsa da yapılan çalışmalar stent uygulamaları sonucunda reinfarkt oranının düştüğüne ve hedef organ kanlanması daha iyi sağlandığına işaret etmektedir. Koroner girişimlerde plak ruptürü veya balon ya da stent sebebiyle oluşacak damar hasarının yol açacağı platelet agregasyonun önlenmesinde glikoprotein 2b/3a inhibitörlerinin (abciximab) çok belirgin olmayan mortalite ve reinfarkt oranı azalmasına yol açtığı gösterilmiştir.

Öte yandan bir önemli unsur da tedaviye ne zaman başlanacağıdır. Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre hastane öncesi hatta hastanın

evinde başlanan fibrinolitik tedavi hastaya yaklaşık bir saat kazandırmakta, belirgin mortalite azalmasına sebep olmaktadır. Bu müdahalenin uygun yapılabilmesi için hastaneye 12 leadli EKG'nin kablosuz bir iletişim yoluyla iletilmesi ve yetkin kişilerce tedavi başlama kararının hızla alınabilmesi önem kazanmaktadır. Bu konuda gerekli altyapının oluşturulması gelecekte hedeflenmesi gereken önemli bir nokta olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer anjioplastinin gecikmesinin faydalarını nasıl azalttığı yönünde net bir sonuç bulunmamakla birlikte, zaten güncel uygulamalarda sadece çok az hastanın semptomların başlangıcından iki saat öncesinde müdahale şansı bulabildiği saptanmıştır.

Koroner hastalıklardan korunma ve uzun süreli tedavide önemli bir unsur da ilaç tedavisi yanı sıra hastaları sağlıklı yaşam alışkanlıklarından uzaklaştırma yönünde verilmelidir. Bu noktada toplum kökenli müdahaleci araştırmalara, bununla birlikte sağlık promosyonu uygulamalarına gereksinim vardır.

25 çalışmanın metaanalizinde uzun süreli anti platelet tedavisinde aspirinin sekonder koruyucu etkisine işaret edilmektedir. Aspirinin, total vasküler mortaliteyi, non fatal stroke ve reinfarktleri belirgin düzeyde düşürdüğü saptanmış iken, sekonder koruma amaçlı tedavide optimum bir tedavi süresi belirlenememiş olmakla birlikte enfarktüs sonrası aspirin kullanımına devam edilmesi kesinlikle önerilmektedir.

Kalp yetmezliği zemininde gelişmeyen taşikardisi bulunan, hipertansif ve opioidlere yanıtız göğüs ağrısı olan tüm akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda kontraendikasyonlar göz önünde bulundurularak akut fazda intravenöz beta bloker tedavisi uygulaması göz önünde bulundurulmalıdır. Akut dönemde uygulanan beta bloker tedavisinin uzun dönemde devam edilmemesi halinde mortalite ve morbiditede azalmaya yol açmadığı belirlenmiştir.

Erken fazda hemodinamik stabilite sağlanır sağlanmaz başlatılacak ACE inhibitörlerinin mortalite hızını düşürdüğü ayrıca sol ventrikül fonksiyonlarını olumlu etkileyerek kalp yetmezliğini azalttığı gösterilmiştir.

Akut koroner sendrom sonrası taburcu edilen hastalarda statinlerin başlanması ve devamı nonfatal reinfarkt ve ölüm oranının düştüğü bazı çalışmalarda saptanmıştır.

Aspirinin yaygın kullanımı öncesi dönemde yapılan bazı çalışmalarda yoğun (INR > 2) antikoagülan tedavi uygulanan hastaların belirgin olarak daha az ölüm, reinfarkt ve inme sıklığına sahip oldukları saptanmıştır. Ancak non fatal kanama riskinin verdiği zararların maliyeti nedeni ile aspirinin yerini alamamışlardır. Akut miyokard enfarktüsünün tedavi ve önlenmesi ile ilgili gelecekteki yaklaşımları tüm birikimler ışığında değerlendirdiğimizde, koroner aterosklerozun enflamatuar bir süreç olduğunun netleşmesi ile önümüzdeki yıllarda çalışmaların kronik düşük dereceli damar duvarı enflamasyonuna ait markerlar üzerinde yoğunlaşacağını söyleyebiliriz. Yine koroner arter tedavi ve izleminde plak kırılabilirliğinin önemli bir risk faktörü olması

dolayısıyla bu yönde görüntüleme araçlarının gelişimi önem kazanacaktır.

Tanı ve tedavi alanındaki onca gelişmeye rağmen sigara, obezite, diyabet, hiperkolestrolemi ve hipertansiyon gibi yıllardır bilinen risk faktörlerinin toplumdaki oranlarının düşürülemediği ise düşündürücüdür. Benzeri bir durum da akut tedavi için söz konusu. Bir taraftan gelişen reperfüzyon tedavisine adenosin ya da süper satüre sıvı oksijen tedavisi, ılımlı sistemik hipotermi gibi yeni yaklaşımlar eklenirken, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoxiparin), anti faktör Xa ajanları (pentasakkaridler), glucose insülin potasyum infüzyonu, ADP inhibitörleri (clopidogrel) kullanımları yaygınlaşırken, diğer yandan bu seçkin tedavi seçeneklerinden yararlanımın son derece kısıtlı kalması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. GRACE çalışmasında ST segment elevasyonu olan hastalardan tedavi için uygun olanlarının ilk on iki saat içinde ancak üçte birinin reperfüzyon tedavisi alabildiği saptanmıştır.

Akut miyokard enfarktüsü ile sık ve dramatik biçimde karşılaşan biz acil hekimlerinin yönelimleri bu sorunun giderilmesinde çok farklı boyutlar içerebileceğini ve daha da zenginleştirilebileceğini düşünüyorum. Güncel tanısal yaklaşımlar ateroskleroz plağını kırılabilirliğini incelemesini ön plana çıkarmakta, bunun irdelenmesinde Elektron Beam Tomografi (EBT) ve kardiyak MR non invaziv ve acil servis koşullarında kullanımı yarar sağlayabilir. Yine gerek izlemede gerekse acil servislerde düşük dereceli enflamasyon markerlarının giderek önem kazanması söz konusu olacaktır. Akut miyokard enfarktüsü tanımlarının güncelleşmesi incelendiğinde olayın giderek daha fazla mikrovasküler düzeyde hücre hasarına saptanmasına yönlendiğini, buna paralel olarak da tedavi süreçlerinde sadece damar kan akımını ile yeterli miyokard doku perfüzyonunun sağlanamaması, gerek tanısal fazda gerekse akut ve kronik tedavi protokollerinde hücresel düzeydeki olayları ön plana çıkarmaktadır. İşte bu noktada gerek çeşitli hücresel enflamasyon belirleyicileri, gerekse immunolojik ve genetik göstergelerden yararlanılabileceğini düşünüyorum. Her geçen gün tanı ve tedavisi karmaşıklaşan akut miyokard enfarktüsüyle ilgili olarak biz acil hekimlerinin geniş tabanlı, çok merkezli epidemiyolog, kardiyolog ve biyokimya uzmanları ile sürekli dişrek temasının sağlandığı multidisipliner çalışmalar ortaya koymamız gerektiğine inanıyorum. Bu çalışmalardan sağlanacak verilerin ışığında çok çeşitli bulguların birleştirilmesi ile yatış, taburculuk ve tedavi ile ilgili skorlamaların ya da modellemelerin oluşabileceğini, böylelikle günümüzde uzun takipler gerektiren, gri noktaların çoğunlukta olduğu acil servisteki izlem sürecinin daha net, süre olarak kısa ve bedel etkin olabileceği umudunu taşıyaktayım. Bu noktadaki kaygım ise, giderek çoğalan ve karmaşıklaşan risk faktörlerinin uygun kullanılamaması ile sürecin tersine işlemesidir. Bu noktada acil tıp araştırmacılarına büyük görev ve sorumluluk düşmektedir.

Gelecekte, bir çok akut koroner hastasını ve yakınlarını, çoğu

zaman ciddi sağlık sorunlarıyla başvurdukları birimler olan acil servislerin, koroner hastalıklara ve belki de çoğu sağlık sorununa yönelik planlanacak topluma yönelik bilgilendirme ve sağlık promosyon- larında önemli ve etkin bir role sahip olmaları gerektiği düşünceimdeyim.

Ülkemizde hala çok önemli eksikliklerden biri olarak gördüğüm trombolitik tedavi ve benzeri ileri kardiyak bakım uygulamalarına dünyanın gelişmiş ülkelerinde de hala yeterince ulaşamadığını görmek insanı şaşırtıyor. Reperfüzyon tedavilerinin yalnızca tüm endikasyonlu kalp hastalarının üçte birinde uygulanabiliyor olması çok üzücü bir durumdur. Acil tıbbı gönül vermiş çalışanların bu konuda atacakları uygun adımlara büyük gereksinim vardır. Acil tıp çalışanları hem hizmet verdikleri yerlerde reperfüzyon tedavilerini uygulayarak gerekse bu tedaviyi verebilecek hekimleri yetiştirerek çözümün bir parçası olabilirler. Perkütan koroner girişimlerin belirgin şekilde mortalite, reinfarkt ve komplikasyonu azaltıyor olması ülkemizde bu tip girişimleri yapabilecek merkez sayısının artırılması, bu sağlık kuruluşlarına bağlı acil servislerde ve ambulans hizmetlerinde profesyonel ekiplerin oluşturulması gerektiğine işaret ediyor. Son olarak uzun süredir acil servite çalışan bir hekim ve bir halk sağlıkçı olarak akut miyokart enfarktüsüyle mücadelede başarıya ulaşabilmek için koruyucu sağlık hizmetlerinde bir zamanlar sıtma ve verem savaşı birimleri gibi horizontal örgütlenmelere, toplum tabanlı taramalara, sağlıklı yaşam şeklini vurgulayacak, halkı acil durumlarda ilk yardım kadar acil sağlık hizmetine ulaşma konusunda bilinçlendirecek sağlık promosyonu çalışmalarına ve elbette alt yapı ve insan gücü olarak yeterli, modern hizmet verebilecek sağlık kuruluşlarına ama acilen ve çok öncelikle nitelikli acil servislere ihtiyacımız olduğunu düşünüyorum. Sağlıklı günler dileğiyle....