

Akut Myokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi-1

*Dr Aykut AYKIN**
*Prof.Dr. Olcay SAĞKAN**

Son 10 yıldır Akut Myokard İnfarktüsü (AMİ) hastaların tedavisinde üzerinde durulan noktalar; infarktüs yayılımı, reinfarktüs ve malign aritmilerin önlenmesi ve tedavisi ile myokard iyileşmesinin desteklenmesidir. 1970'li yılların sonlarında akut myokard infarktüsünde koroner trombus teşekkülünün %85-90 oranında rol oynadığının gösterilmesi gerek trombusun oluşmasını önlemeye yönelik antiagregan ve antikoagülan tedavi ve gerekse olmuş trombusun yıkılmasına yönelik trombolitik tedavinin önemini artırmıştır. 1980'li yıllarda üretilen çeşitli trombolitik ajanların günlük kullanıma girmesi myokard infarktüsü tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (1).

Fibrinolitik Sistem

Herhangi bir dokuda vasküler zedelenme sonucu trombus gelişimini takiben salınan çeşitli maddelerin (prckallikrein, Faktör XII vb) etkisiyle fibrinolitik sistem aktive olur. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu pıhtıda ve sistemik dolaşımda trombus ve pıhtılaşma faktörlerinin yıkımı ile sonuçlanır.

Fibrinolitik ativileden sorumlu olan "Plazminojen" molekülü, biri ağır, diğeri hafif olmak üzere iki zincirden oluşur. Ağır zincir üzerinde 5 adet fibrin bağlayan "Kringle (Kanal)" bulunur ve molekülün bu bölgesi fibrin ile bağlanan kısımdır. Hafif zincir ise, asıl katalitik özellikleri taşıyan ve fibrinolitik ativileden sorumlu olan kısımdır. Ağır zincir üzerinde, N terminalinden itibaren ilk 76 aminoasit "Aktivasyon Peptidi" adını alır ve bu kısmın başka bir plazmin molekülü ile yıkılması sonucu plazminojen molekülü, plazminojen aktivatörleri için daha iyi bir substrat haline gelir (Şekil

1) (2). Aktive olan plazminojen molekülü, plazmin'e dönüşerek hem pıhtı bölgesinde, hemde sistemik dolaşımda litik durum oluşturur. Bu gün klinikte kullanılan çeşitli plazminojen aktivatörleri farklı hız ve güçlerle de olsa aynı mekanizma ile plazminojen! aktive ederler. Bu işlem hafif ve ağır zincirler arasındaki 560-561 nolu aminoasitler olan arginin ve valin arasındaki bağın kırılması ve molekülün fibrinolizis için uygun bir şekil kazanmasıyla olur (2,3).

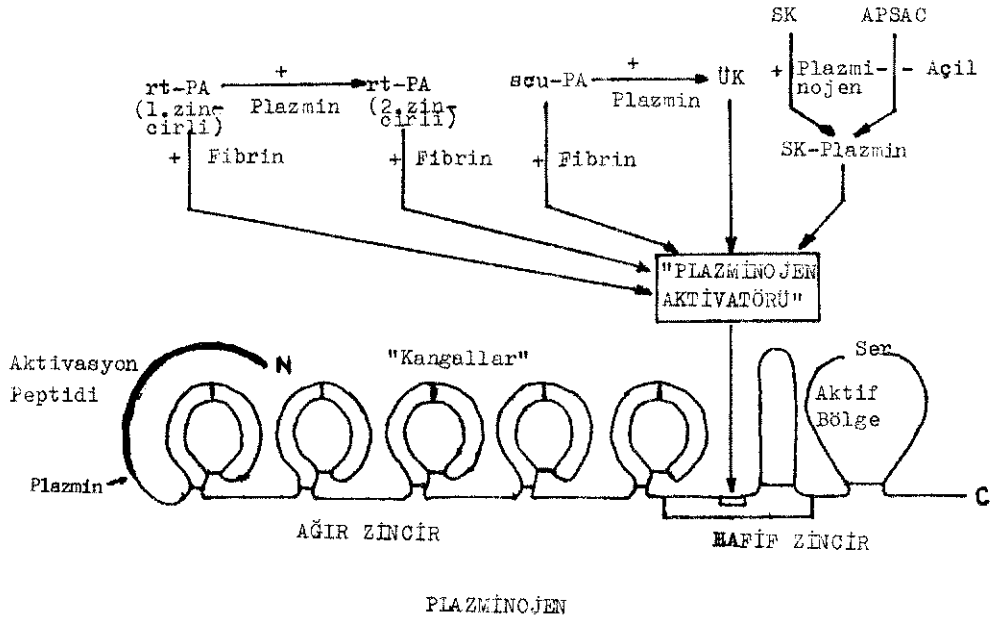
Trombolitik İlaçlar

Bu gün trombolitik tedavide kullanılabilen çeşitli ilaçlar mevcuttur. Bu ilaçlar için en uygun sınıflama şu şekildedir (4):

- a) 1.Kuşak Ajanlar: — Streptokinaz(SK),
-Ürokinaz(ÜK).
- b) 2.Kuşak Ajanlar: — Prourokinaz (Single Chain Urokinaz Plazminogen Activator, scu-PA).
— Açillenmiş Plazminojen Streptokinaz Aktivatör Kompleksi (APSAC).
— Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü (rt-PA)
- c) 3.Kuşak Ajanlar: Henüz araştırma aşamasından olan ajanlardır.

1) Streptokinaz (SK)

SK, C grubu beta hemolitik streptokokların metabolik ürünü olan ve plazminojeni indirekt olarak aktive edip plazmin'e dönüştüren bir maddedir. SK,



Şekil 1. Plasminojen molekülünün yapısı ve trombolitik ajanların etkileri

rt-PA: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

scu-PA: Tek zincirli ürokinaz-plazminojen aktivatörü

ÜK: Ürokinaz

SK: Streptokinaz

APSAC: Açılmış plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi.

tek başına protolitik aktiviteye sahip değildir. Bir molekül SK, yine bir molekül plazminojen ile kovalent bağlarla bağlandıktan sonra "Plazminojen Aktivatör Kompleksi" ni oluşturur ve bu molekül ikinci bir molekül plazminojeni "plazmin'e dönüştürür (5). SK, hem fibrine bağımlı plazminojeni hemde dolaşımda bulunan plazminojeni plazmine dönüştürdüğünden sistemik litik duruma ve çeşitli tiplerde kanamalara neden olabilir (1,2,5). SK uygulanan vakalarda sistemik litik durum kendisini artmış fibrin yıkım ürünleri, kısalmış euglobulin erime zamanı, uzamış PT ve PTT ile gösterir (1,2,6). Ancak serum fibrinogen düzeyleri IV veya intrakoroner tedaviden 24 saat sonra normal pıhtılaşmaya olanak verecek düzeye (> 100 mg/dl), 36-48 saat sonra ise normal düzeylere ulaşır (1).

SK, yabancı bir protein olması nedeniyle yüksek oranda antijeniktir ve tedaviden ortalama 5 gün sonra dolaşımda 6 ay kadar kalacak olan "anti-SK antikorları" oluşur. Bu süre içinde tekrarlanacak SK tedavisinde **Standard** doz SK uygulaması yeterli olmayabilir (1,2). SK tedavisi sonrası allerjik reaksiyon nadir olmakla birlikte bildirilmiştir (6). Yeni SK uygulanan hastalarda uygulama sırasında nadir olarak hipotansiyon geliştiği ve plazma kallikrein

ve bradikinin düzeylerindeki değişimlere bağlı olduğu sanılmaktadır (1,7). SK ve diğer trombolitik ajanların genel özellikleri ve dozları Tablo 1 ve 2'de görülmektedir (1).

2) Ürokinaz (ÜK)

Ürokinaz insanda renal tubulus hücrelerince üretilen ve bu nedenle de antijenik olmayan bir ajandır. ÜK, plazminojenin direkt aktivatörüdür ve protolitik bir enzim olarak etki ettiğinden önceden plazminojen ile kompleks oluşturması gerekmez. Trombolitik etkinlik yönünden ÜK, SK'a benzer olmakla birlikte, SK'a göre biraz daha pıhtıya direkt etki etmektedir (1,2,4,5,8). En önemli dezavantajı, çok yüksek olan fiyatıdır (5).

3) Rekombinant Doku Plasminojen Aktivatörü (rt-PA)

Yakın zamanda tanımlanan bu trombolitik ajan, başta endotel dokusu olmak üzere birçok insan dokusunda bulunur, ve intravasküler trombozun önlenmesinde önemli rol oynar (9,10). t-PA'nın trombolitik etki gösterebilmesi için mutlaka ortamda fibrin bulunması gereklidir. Molekülün plazminojen'e bağlanması ancak fibrin varlığında

Tablo 1. Trombolitik Ajanların Klinik ve Farmakolojik Özellikleri*

| | SK | APSAC | l'k | scu-PA | rt-PA | |
|-----------------------------------|----------|-------|--------|-------------|-------------|---------|
| | | | | | 1-CHAIN | 2-CHAIN |
| 11/2 | 23 | 90 | 16 | 7 | 8 | 5 |
| Doz | 15 M Ü " | 30 Ü | 2 MÜ | 70 mg | 100 mg | |
| İnfü/yon süresi | 60dk | 2.5dk | 5-15dk | Birkaç saat | Birkaç saat | |
| Reperfüzyon insidansı (3 st'te %) | 60-70 | 60-70 | 60-70 | 60-70 | 60-70 | 60-70 |
| Simültane Hepann Uygulaması | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) |

* N.Engl J Med 318:1512-1519. 1988

** MÜ = Milyon Ünite

Tablo 2. Trombolitik Ajanların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması*

| | SK | UK | APSAC | scu-PA | rt-PA |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|----------|
| Sistemik fibrinolitik etki | +++ | +++ | +++ | 7 | + veya — |
| Dolaşan antikorlar | Fvet | Hayır | Evet | Hayır | Hayır |
| Antijenite | Evet | Hayır | Evet | Hayır | Hayır |
| Kanama riski | Yüksek | Yüksek | Yüksek | 7 | Düşük |
| Allerjik reaksiyon | Evet | Hayır | Evet | Hayır | Hayır |

• Med Clin North Am. 72:197-226, 1988.

mümkün olur (9,11). Bu nedenle ilaç bizzat fibrin üzerine direk etki ederek erimeye neden olur. 1-PA'nın fibrine bağlı plazminojeni aktive etmesi sırasında fibrin kofaktör görevi yapar. Dolaşımdaki plazminojene etkisi çok az olduğundan sistemik fibrinolitik etki yapmaz (12). Ancak bu trombüs selektivitesi doza bağlıdır ve çok yüksek doz, hızlı infüzyonlar sistemik litik durum yaratabilir (1,2,5). Yarı ömrü çok kısa olduğundan sürekli infüzyon tarzında verilir. Çift ve tek zincirli formları üretilmiş olmakla birlikte aralarında etkinlik yönünden önemli bir fark yoktur ve 100 mg tek zincirli ilaç kabaca 80 mg çift zincirli ilaca eşdeğerdir (2). Bu gün rt-PA insan melanoma hücre kültürleri ve E.Coli bakterisinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir(1,5,12).

4) Açillenmiş Plazminojen-Streptokinaz Aktivatör Kompleksi

SK'nın açillenmiş ve relatif olarak pıhtıya etkili bir türevidir. APSAC molekülü içinde SK ve plazminojen kompleks halinde bulunduğu için, SK'nın tersine plazminojen'in direk aktivatörüdür (13). Pıhtı üzerine direk etkisi rt-PA'dan daha azdır. Bu ajanla trombolizis SK'a göre daha yavaş, ancak acil grubunun yavaşça ayrılması nedeniyle daha uzun sürelidir (1,2,5). Bolus enjeksiyonda SK'a göre daha

az hipotansiyon yaparken, SK ile benzer antijenik özelliğe sahiptir(1,13).

S) Tek Zincirli Ürokinaz-PUazminojen Aktivatörü (scu-PA)

scu-PA (= Proürokinaz), ürokinazın biyolojik prokürsörüdür. Son yıllarda rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bu ajan tek zincirli yapısı pıhtı bölgesinde oluşan az miktardaki plazmin'in etkisiyle 2 zincirli ürokinaz'a dönüşür ve bu nedenle pıhtı üzerinde daha etkindir (1,5). Ayrıca hafif sistemik lizis yapıcı etkisinin olduğu ve çift zincirli ürokinaz'a göre daha hızlı pıhtı erimesine neden olduğu bildirilmiştir (14). Henüz daha yeterince araştırılmamış bir ajandır.

Trambolitik Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Kroner oklüzyon sonrası akut myokard infarktüsü gelişen hastalarda ilk olarak subendokardiyal tabakada myokard yıkımı ortaya çıkar. İlerleyen saatler içerisinde giderek ilerleyen myokard nekrozu, eğer herhangi bir girişim yapılmazsa tüm myokardı kapsayacak şekilde yaygın gösterir. Bu nedenle nekrozun yayılmasını önlemeye yönelik tedavinin ilk 4-6 saat içerisinde yapılması gereklidir.

Bu yaklaşım trombolitik tedavinin en önemli çıkış noktalarından birini oluşturmuştur. Ancak tedavinin bu denli enerjik ve hızlı yapılabilmesi için trombolitik tedavi endikasyon ve kontrendikasyonlarının çok iyi bilinmesi gereklidir. Trombolitik tedavi ile ilgili geniş çalışmaların sonuçlarının yayınlanması her geçen gün bu tedavinin endikasyon sınırlarını genişletmektedir.

Trombolitik tedaviden en çok yararlanan olgu grubu akut anterior myokard infarktüsü olan olgulardır (4,12). Bugün için hemodinamik olarak stabil inferior myokard infarktüsü olgulara trombolitik tedavi uygulanıp uygulanmaması henüz tartışmalı bir konudur. Hemodinamik olarak anstabil inferior MI'lı olgularda kullanılabilirliği, ancak diğer olgularda uygulanmasıyla çok önemli bir yarar sağlanamayacağı şeklinde görüşler olmakla birlikte aksini öne süren görüşlerde mevcuttur (4,6,15,17). Yakın dönemde basılan bir GISSI raporunda SK'ın etkinliğini belirleyen en önemli faktörlerden birinin MI'nın lokalizasyonundan ziyade, EKG'de ST segment elevasyonu olan derivasyon sayısı olduğunu bildirmiş ve EKG'deki MI yaygınlığının önemi vurgulanmıştır (6). Bu bulgu, relatif olarak küçük olan inferior duvar myokard infarktüsünün tedaviye yetersiz yanıt vermesini açıklıyor gibi görünmektedir. Bugün için akut myokard infarktüsü olan olgulardaki trombolitik tedavi endikasyonları Tablo 3'te görülmektedir. İnfarktüs dışı trombolitik tedavi endikasyonlarına buradadeğinemeyeceğiz,

Trombolitik tedavinin klinik uygulamasında çok ciddi yan etkiler görülebildiğinden hasta seçiminde çok dikkatli olunmalıdır. Hastaların tedavi öncesi uzman kişilerce değerlendirilmesi ve kontrendikasyonların dikkatle ele alınması hasta için yaşamsal önem taşır. Hasta olgularda mevcut kontrendikasyonlar mutlak ve relatif kontrendikasyonlar olarak iki grupta incelenebilir. Mutlak kontrendikasyonu olan olgularda kesin olarak tedaviye başlanmaması önerilirken, relatif kontrendikasyonu olan hastalarda yarar/zarar hesabı yapılmalı ve buna göre tedaviye başlanmalıdır. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları Tablo 4'te görülmektedir (17).

Trombolitik Tedavinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Trombolitik tedavi uygulanması sırasında ortaya çıkabilen çeşitli yan etki ve komplikasyonların bilin-

mesi, erken önlem alınması ve tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşır.

SK ve APSAC, yabancı protein olduklarından yüksek oranda antijeniklerdir. Bu ajanların uygulanmasından sonra 5 ve 6. günlerden itibaren hızla antikor yanıtı gelişir ve birkaç hafta sonra pik yapar. Bu antikorların uzun süre dolaşımında kalması nedeniyle aynı ajanların tekrar kullanılması durumunda daha yüksek dozlar gerekebilir. Diğer trombolitik ilaçlar

Tablo 3. Trombolitik Tedavi İndikasyonları*

30 dakikadan u/un süren ve EKG'de bir veya iki derivasyonda 0.1-0.2 mV'luk ST segmenti elevasyonu olana olgular.
Ağrının başlangıcından itibaren 4 saati aşmamış olan olgular,**
Akut Anterior Myokard İnfarktüsü
Akut İnfaroposterior Myokard İnfarktüsü
Hemodinamik durumu bozulan Akut İnferior Myokard İnfarktüsleri,
Farklı bir bölgede daha önceden Q-Wave infarktüs geçirmiş ve halen herhangi bir bölgede infarktüs geçiren olgular,
FFCA'nın mümkün olmadığı veya gecikeceği kardiyojenik şoklu olgular.
Tekrarlayan göğüs ağrısı ve ST segment yüksekliği olan olgular
Gold HK. Ecinbach RC: Ohst 93.10-14, 1988.
Bu endikasyon tartışmalıdır.

Tablo 4. Trombolitik Tedavinin Kontrindikasyonları*

| MUTLAK KONTRİNDİKASYONLAR | RFİ-ATİF KONTRİNDİKASYONLAR |
|--|---|
| 1) Aktif içe kanama | 1) 2 haftayı aşan süre önce cerrahi, |
| 2) Şüpheli aort disseksiyonu | 2) İlaç tedavisi altında olan veya olmayan kronik şiddetli hipertansiyon |
| 3) Uzun süreli veya travmatik kardiyopulmoner resusitasyon | Aktif peptik ülser, Serebrovasküler olay öyküsü, Bilinen kanama diatezi ya da anlikoagülan kullanım |
| 4) Yakında geçirilmiş kafa travması veya intrakranial neoplazm, | Belirgin karaciğer disfonksiyonu, SK veya APSAC'ın daha önce kullanılması |
| 5) Diabetik hemorajik retinopati veya diğer hemorajik oftalmik durumlar, | SK veya APSAC'ın daha önce kullanılması |
| 6) Gebelik, | reaksiyon yönünden). |
| 7) Trombolitik ajanlara karşı (SK ve APSAC gibi) bilinen allergik yanıt, | |
| 8) Kan basıncının 200/120 mmHg'nin üzerinde olması | |
| 9) Hemorajik serebrovasküler olay öyküsü | |
| * Circulation 82:670-690'dan değiştirilerek. | |

ise anüjenik olmadıklarından antikor yanıtı gelişme/.. SK ve APSAC uygulaması sonrası nadiren allerjik yanıt gelişebilir. Bu yanıt sıklıkla rash, bulantı, serum hastalığı ben/eri sendromu şeklindeyken %0.1 olguda anaflaktik reaksiyon gelişebilir. Bu hastalarda steroid uygulaması önerilmektedir (1,2,6).

Hipotansiyon gelişimi, özellikle SK ve APSAC uygulanan olgularda hızlı ve yüksek doz tedavi sonrası görülebilir. Bu durumun ilaç uygulamasına bağlı oluşan plazmin'in bradikin ve kallikrein düzeylerini arttırmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (1,7). Bu durum çoğunlukla SK illüzyonunun yavaşlatılması veya kesilmesiyle düzelen nadiren vazopressör ajan kullanımı gerekebilir (1).

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda sık olmayan bir yan etki "reperfüzyon aritmileri" dir. Sık görülmemeleri muhtemelen profilaktik antiaritmik ilaç uygulanmasına bağlıdır. Çeşitli çalışmalarda reperfüzyon sonrası ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve akselerc idyoventriküler ritim gelişme sıklıkları %0-24 arasında değişmektedir (18,21). Hayvan çalışmalarında erken reperfüzyon sağlanan olgularda, geç olgulara göre daha sık ventriküler aritmi saptanmıştır. Bu aritmiler çoğu zaman hastalar için ek bir risk getirmeyip elektriksel kardiyoversiyon ile kolayca döndürülebilmektedir. Bazı çalışmalarda trombolitik tedavi ile reperfüzyonun başarılı olduğu hastalarda bu aritmilerin daha az görüldüğü, reperfüzyonun başarılı olmadığı olgularda ve standart koroner tedavilerde ise daha sık görüldükleri bildirilmiştir (18,19). ISAM çalışmasında 22 intravenöz SK verilen olgularda, plaseboya göre aritmi sıklığının arttığı ancak mortaliteyi etkilemediği bildirilmiştir. Özellikle inferior ve posterior myokard infarktüsü olgularda atrioventriküler ve intraventricüler iletim defektleri görülebilir. Ventriküler ekstrasistolilerin otomatisiledeki artışa, blokların ise reperfüzyon sırasında Bezold-Jarisch refleksinin tetiklenmesine bağlı olduğu sanılmaktadır (23,24).

Akut myokard infarktüsünde erken reperfüzyon iskemik myokardiumda nekrozun yayılımını önlemekte ve prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Bununla birlikte bu yararlı etkinin yanında iskemik fakat yaşayan myositlerin reperfüzyon ile birlikte nekroza uğrayabildiklerini gösteren çok sayıda veri mevcuttur (25,26). Bu olay "Reperfüzyon Nekrozu (Reperfusion Injury)" olarak adlandırılır. Bu nek-

rozun başla nötrofil lökositler olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan serbest oksijen radikallerine bağlı olduğu sanılmaktadır (27,28). Deneysel çalışmalarda nötropenik veya antiinflamatuvar verilen preparatlarda bu nekrozun daha az gözlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (25,29). Reperfüzyon nekrozu ve patofizyolojisi üzerine çalışmalar henüz devam etmektedir.

Trombolitik tedavi sonrası gelişebilecek en önemli komplikasyon herhangi bir vücut bölgesinde ortaya çıkabilecek kanamalardır. Tedavinin majör irreversibl komplikasyonu olan intrakranial hemorajiler, SK alanlarda 1-10/1000, rt-PA alanlarda ise doza bağlı olarak değişmekle birlikte 5-20/1000 sıklıkla görülmektedir. Gastrointestinal sistem (GİS) ve genitoüriner sistem kanamaları ise değişik şiddette olmakla birlikte,%5 kadardır (1,17,22,30,34). En sık kanamalar ise venöz veya arteriel fonksiyon noktalarından olur. Ciddi kanama görülen olgularda derhal tedavi kesilmeli ve plazma veya eryopresipitat infüzyonuna başlanmalıdır. Gereken olgularda epsilon amino kaproik asit'te tedaviye eklenebilir (1).

Trombolitik Tedavi Sonrası İzlem

Trombolitik tedavi sonrası izlem ve hastanın tedavisi üzerine halen çok az sayıda yayın mevcuttur. Teorik olarak etkinliği gösterilmiş birçok ajanın reperfüzyonun sağlandığı olgularda da benzer etkinliği göstermesi beklenir. Ancak bu her zaman doğru olmadığından geniş, plasebo kontrollü çalışmalarla etkinliğinin gösterilmesi gerekir.

1) Beta Blokerler

TIMI-2 çalışmasında 35 trombolitik tedavi sonrası değişik beta bloker uygulamalarının etkinliği incelenmiştir. Bir grup hastaya trombolitik tedavi sonrası ilk saatlerde, diğer bir gruba ise 1 hafta sonra beta bloker ajan başlanmış ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) incelenmiştir. İki grup LVEF'ları arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ilk 4 saat içinde ilaç verilen olgularda nonfalal reinfarktüs ve rekürrent iskemi sıklıklarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle adrenerjik hiperaktivitenin olduğu (taşikardi ve hipertansiyon gibi), tedaviye rağmen göğüs ağrısının devamlı olduğu, hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyonun olduğu yada diğer ajanların kullanımına (nitratlar, kalsiyum blokerleri vb) ikincil laşikardisi olan olgularda beta blokerler tercih edilmelidir (17,35).

2) İntravenöz Nitrogliserin

Yüksek derecede etkili bu ajanın trombolitik tedavi öncesi ve sonrası ilk 1-2 gün içinde rutin kullanımını uygun gibi görünmektedir (17).

3) Kalsiyum Kanal Blokerleri

Rekanalizasyondan sonra en büyük sorun, reoklüzyondur. Bu olayda en önemli rolü, koroner damarların hiperreaktivitesine bağlı spazm oynar. Koroner spazmın önlenmesinde herhangi bir kalsiyum kanal blokeri kullanılabilirle birlikte, nifedipin tercih edilir. Ayrıca nitratlara yanıt vermeyen ağrıları olan hastalarda da kalsiyum blokerleri kullanılabilir (17).

4) Heparin ve Aspirin

Bazı klinikler trombolitik tedavinin başlangıcından itibaren, bazıları ise trombolitik ajan infüzyonu biter bitmez heparin uygulamasına başlamaktadır. Heparin dozu olarak sıklıkla 5000IU IV bolus injeksiyonu takiben 600-800 IU/saat dozda infüzyon yapılmakta ve PTT normalin 1.5-2 katı olana dek doz arttırılmaktadır.

Genel olarak kabul edilen, akut koroner oklüzyonda plak ruptürü ve bunu izleyen trombüs formasyonunun rol oynadığıdır. Başarılı bir fibrinolizis koroner arter lümenini açarken, altta yatan vasküler injury'yi ortadan kaldırmaz. Bu nedenle hastalara heparin + aspirin uygulanması uygun gibi görünmektedir (17). Bu uygulama kanama komplikasyonunu arttırabilir. Bu nedenle ISIS-2 çalışmasında uygulanan 160 mg/gün'lük aspirin dozu uygun gibi görünmektedir (16,35). Son zamanlarda yapılan bazı küçük çalışmalarda ise rt-PA ile kombine heparin ve aspirin uygulamaları karşılaştırılmış ve erken dönemde heparin uygulamasının daha başarılı olduğu bildirilmiştir (36). Genel olarak kabul edilen prosedür; birkaç günlük komplikasyonsuz dönem geçirildikten sonra heparin'in kesilebilmesi, ancak aspirine mutlaka devam edilmesi gerektiğidir. Aspirin alamayan hastalarda Coumadin ile anlikoagülasyona geçilmeli ve tedaviye uzun süre devam edilmelidir (17).

KAYNAKLAR

- Ganz W, Lew AS: Thrombolysis during acute myocardial infarction. *Acute Care* 1985, 11: 3-39.
- Marder VJ, Soll S: Thrombolytic therapy: Current Status-Part I. *N Engl J Med* 1988, 318: 1512-20.
- Marder VJ: Comparison of thrombolytic agent: Selected hematologic, vascular and clinical events. *Am J Cardiol* 1989, 64: 2-7.
- Braunwald E: Thrombolytic reperfusion of acute myocardial infarction: Resolved and unresolved issues. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12: 85-92.
- Maueller I, Roberts R, Teichman SE, Sobei BE: Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Part I. *Med Clin North Am* 1988, 72: 197-266.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986, 1: 397-402.
- Lew AS, Laramee P, Creech B, Silah PK, Ganz W: The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985, 72: 1321-6.
- Mathey DG, Schofer J, Sillehan P, Becher H, Tilsner V, Dodge HT: Intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985, 55: 878-82.
- Verstraete M: New thrombolytic drugs in acute myocardial infarction: theoretical and practical considerations. *Circulation* 1987, 76(Suppl II): 31-8.
- Rijken DC, Wijngaards G, Zall-de Jong M, Welbergen J: Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. *Biochim Biophys Acta* 1979, 580: 140-5.
- Sobei BE: Pharmacologic thrombolysis: Tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1987, 76(Suppl II): 39-43.
- Pasternak RC, Braunwald E, Sobei BE: Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed: *Heart Disease*. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1988, 1222-1313.
- Monk JP, Heel RC: Anisolated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC): A review of its mechanism of action, clinical pharmacology and therapeutic use in acute myocardial infarction. *Drugs* 1987, 34: 25-49.
- Collen D, Stump D, van de Werf F et al: Coronary thrombolysis in dogs with intravenously administered human streptokinase. *Circulation* 1985, 72: 384-8.
- Bales ER: Reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12: 44-51.
- ISIS-2(Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 patients with suspected acute myocardial infarction (ISIS-2). *Lancet* 1988, 2: 349-60.
- AHA Medical/Scientific Statement: ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990, 82: 664-707.

18. Weinstein J: Treatment of myocardial infarction with intracoronary streptokinase: Efficacy and safety data from 209 United States cases in the Iloehst-Roussel registry. *Am Heart J* 1982, 104: 894-8.
19. Weinstein J: The international registry to support approval of intracoronary streptokinase thrombolysis in the treatment of myocardial infarction: Assessment of safety and efficacy. *Circulation* 1983, 68(Suppl 1): 61-6.
20. Ganz W, Gelf I, Shah PK, Uw AS, Rodriguez F, Weiss T, Maddahi J, Berman DS, Charuzi Y, Swan IJC: Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984,53: 1209-16.
21. Lentine RP, Pilts DO, Brooks-Brunn JA, Williams JG, van Hone F, Schmidt PE: Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985, 55: 309-12.
22. The ISAM Study Group: A perspective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM) mortality morbidity in infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986,314: 1465-71.
23. Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, Muza B, Berger B, Walinsky P, Maroko PR: Reperfusion arrhythmia: A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983, 105: 26-32.
24. Koren G, Weiss A'F, Ben-David Y, Ilasin Y, Luria Mil, Gotsman Mil: Bradycardia and hypotension following reperfusion with streptokinase (Bezold-Jarisch reflex): A sign of coronary thrombolysis and myocardial salvage. *Am Heart J* 1986,112: 468-71.
25. Bajaj Ak, Cobb MA, Virmani R, Gay JG, Ficht RT, Forman MB: Limitation of myocardial reperfusion injury by intravenous perfluoro chemicals: Role of neutrophil activation. *Circulation* 1989, 79: 645-56.
26. Litt MC, Jeremy RW, Weisman III-, Winkelstein JA, Becker LC: Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia: Evidence for neutrophil-mediated reperfusion injury. *Circulation* 1989, 80: 1816-27.
27. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985, 312: 1590-63.
28. Babior BM: Oxygen dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1978, 298: 659-68.
29. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR: Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 1983,67: 1016-23.
30. European Cooperative Study Group for streptokinase treatment of acute myocardial infarction: Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979, 301: 797-802.
31. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R et al: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial-phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987, 76: 142-154.
32. Rao AK, Pratt C, Berke A et al: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial-phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988, 11: 1-11.
33. Faxon DP: The risk of reperfusion strategies in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12: 52-57.
34. Mueller IIS, Rao AK, Forman SA and the TIMI investigators: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): Comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987, 10: 479-90.
35. The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989, 320: 618-27.
36. Ilesia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM and the Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators: A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990, 323: 1433-7.