

Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi

Prof.Dr.Ahmet SONEL

Ankara Tıp Fakültesi Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, ANKARA

Miyokard infarktüsü oluşmasında koroner arterlerin trombotik oklüzyonlarının önemli rolü olduğu son yıllarda yapılan anjiyografik incelemelerle yeniden ortaya konmuştur. Koroner arter oklüzyonundan sonraki ilk 20 dakikadan itibaren miyokard dokusunda nekroz başlamakta ve onu takip eden birkaç saat içinde nekroz olayı ilerleyip devam etmektedir. İnfarktüs sahasının genişliği ise hastane mortalité ve morbiditesini etkileyen en önemli faktördür. Miyokard nekroz alanının sınırlandırılması, yayılmasının durdurulması, mortalité ve morbiditeyi azalttıktan başka uzun süreli prognozu da iyileştirebilmektedir. (1.2).

Koroner oklüzyonunu takip eden süre içinde erkenden kan akımı yeniden sağlanabilirse miyokard nekrozunun genişlemesinin önlenilebileceği; bazı iskemik hücrelerde nekrozun geri döndürülebildiği gösterilmiştir. İskemik miyokard bölgeleri şu metodlarla reperfüze edilebilir:

1. Perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA),
2. Koroner bypass gref (KABG) cerrahisi,
3. İntrakoroner veya intravenöz TROMBOLİTİK ilaçlarla arteriyel trombozun eritilmesi.

Burada trombolitik tedavinin mantığı, kullanılan trombolitik ilaçlar ve uygulama şekilleri ile trombolitik tedavinin sonuçları tartışılacaktır.

Akut miyokard infarktüsünde koroner arter trombozunun rolü olduğu 1900'lerde ileri sürülmüştü. Sonradan infarktüs vak'alarının otopsilerinde trombotik oklüzyonların insidansının düşük bulunması ile akut miyokard infarktüsünde koroner arter trombozunun rolünün önemsiz olduğu düşünölmeye başlanmıştır. Son yıllarda yapılan anjiyografik incelemeler, bu kavram kargaşasına bir çözüm getirmiş görünüyor. Akut transmural infarktüsü geçiren hastalarda semptomla-

Geliş ve Kabul Ediliş Tarihi: 15.8.1988

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Ahmet SONEL

Ankara Tıp Fak. Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi,Cebeci - ANKARA

rın başlangıcından itibaren ilk 4 saat içinde anjiyografi yapılan vak'aların %87'sinde total oklüzyon bulunmuş; bunlardan acil koroner arter bypass gref (KABG) uygulanan hastalarda da %88 oranında trombus bulunup çıkarılmıştır (3). İntrakoroner streptokinase uygulaması ile tıkalı damarların açılabilmesi ve reperfüzyon sağlanması da transmural infarktüs vak'alarının patogeneğinde trombozun önemli rolü olduğunu gösterir (4).

Atherosklerotik plak ile daralmış damarda kan akımının azalması; düzensiz plak yüzeyinde akım türbilansı meydana gelmesi; atherosklerotik plak'ın rüptür yüzeyinde trombosit agregasyonlarının olması ve pıhtılaşmayı başlatması; gibi mekanizmalar, Koroner arterde trombus teşekkül etmesinde rol oynarlar. Vücudun kendi fibrinolitik sistemleri bu pıhtıyı eritmek için harekete geçerlerse de infarktüsün erken dönemlerinde genellikle yeterli reperfüzyon temin edemez. Bundan dolayı fibrinolitik sistem aktive edilerek koroner trombo/un eritilmesi ve reperfüzyonun erkenden sağlanması gerekir. Doğrudan doğruya veya indirekt olarak plasminogenin aktive edilmesi ile plasminin elde edilir (protease enzimi). Bu enzim de fibrini parçalayarak fibrinolyze yol açar ve koroner akım yeniden sağlanarak miyokard nekroze olmaktan kurtarılmış olur. Tromboliz olayı ile oklüzyona yol açan trombus eritilebilsede trombüse sebep olan atherosklerotik patoloji ve ona bağlı stenoz aynen kalır (6-8).

İskemik miyokard yukarda belirtildiği gibi şu şekillerde reperfüze olur:

1. Spontan referfüzyon
2. Mekanik reperfüzyon
 - a. Cerrahi koroner arter bypass gref ile (KABG)
 - b. Angioplasti
3. Farmakolojik reperfüzyon (tromboliz)
 - a. Streptokinase (SK), intravenöz
 - İntrakoroner

- b. Urokinase (U),
- c. Single-chain urokinase (SC.U),
- d. APSAC (Acyated streptokinase),
- e. t-PA (tissue type plasminogen activator),
- f. rt-PA (recombinant plasminogen aktivator).

SPONTAN REPERFÜZYON

Miyokard infarktüsünde ilk 4 saat içinde anjiografî ile %87 oranında oklüzyon tespit edilmiş; 12-24 saat sonra oklüzyonun vak'aların %67'sinde bulunduğu yani spontan tromboliz olayının görüldüğü ortaya konmuştur (3).

Spontan erken reperfüzyon olan vakalarda "Creatinin kinase-MB" erkenden (9 saat) yükselmektedir. Böyle vak'alarda geç (19 saat) yükselen vakalara göre sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu erkenden normale yükseliyor.

MEKANİK REPERFÜZYON

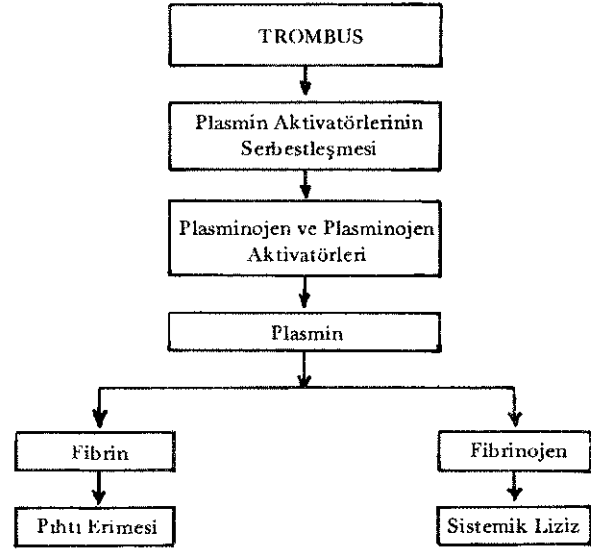
a. Koroner arter bypass greft cerrahisinde (KABG) reperfüzyonun başlatılması geciktikten başka, morbidite yüksek olmaktadır. Ayrıca 24 saat acil müdahale imkân ve organizasyonu bulunan pek nadir merkezlerde mümkün olabilmektedir ve maliyetide pahalıdır. Acil bypass yapılabilmesi halinde hastane mortalité! ve uzun sürede mortalité düşürülebilir (1,20).

b. Anjioplasti

Akut infarktüste, tecrübeli ellerde, cihaz ve kateeterlerdeki teknik gelişmeler sayesinde, anjioplasti yapılabiliyor. Akut miyokard infarktüsü vak'alarında anjioplasti ile %89-92 oranında erken reperfüzyon sağlanabiliyor. Ancak infarktüsün ilk saatlerinde anjioplasti riskli olabiliyor. Bu yüzden ilk önce farmakolojik tromboliz yaptıktan ve hastanın kliniği istikrarlı bir döneme geçtikten sonra, meselâ infarktüsün 1 inci haftasında, perkütan transmural koroner anjioplasti (PTCA) yapılması tavsiye ediliyor (TAMI: (Trombolysis/Angioplasty in Myocardial infarction incelemesi (9-11,17)).

FARMAKOLOJİK REPERFÜZYON

Farmakolojik reperfüzyon koroner trombozunun eritmesinin en pratik yolu olarak görünüyor. Ayrıca kalb kateterizasyon laboratuvarına ve ihtisaslaşmış personele ihtiyaç göstermiyor. Mevcut trombolitik ajanların hepsi plasminogen'i aktive edip plasmine çevirerek tromboliz yapıyor. Antikoagulan ilaçlar (warfarin, heparin gibi) yeniden pıhtı teşekkülünü önleyebiliyor; mevcut pıhtıya etkisiz kalıyor. Halbuki, trombolitik ilaçlar, pıhtıyı eritebiliyorlar. Bu bakımdan antikoagulan tedavi ile tromboliz ayrı ayrı tedavi ajanlarıdır ve birbirlerinin tamamlayıcısı olarak iş görürler.



Şekil 1. Fibrinoliz olayı

Gelişmekte olan akut miyokard infarktüsünde erken dönemde trombolitik ajanlar reperfüzyonu sağlayabiliyor ve infarktüslü hastalarda hastane morbiditesi ve mortalitesini iyileştirebiliyor. Daha öte erken tromboliz ile reperfüzyonun sağlanması ve miyokard nekrozunun önlenilmesinden sonra uygun zamanda anjioplasti veya koroner arter bypass greft cerrahisi ile atherosklerotik lezyonların düzeltilmesi ile uzun süreli tedavi sağlanabiliyor (9,11).

HEMOSTAZ MEKANİZMALARI

Pıhtı teşekkülü koagülasyon sistemleri ile; pıhtı erimesi ise fibrinolitik sistemlerle kontrol ediliyor. Bu sistemler arasındaki dengeler (aktivasyon ve inhibisyon), bir taraftan trombozun aşırı ilerlemesini, diğer taraftan hemorajilerin devam edip gitmesini önler.

Vasküler bir hasar olunca ortaya çıkan aktivatörler plasma prothrombinini trombine çevirir. Trombin enzimi de; solübl bir protein olan fibrinogen'i solübl olmayan fibrine çevirir ve vasküler hasar tamir edilir. Vasküler hasarın tamiri olayının aşırı tromboz olayına dönmemesi için fibrinoliz olayı sınırlı şekilde harekete geçer. Fibrinoliz, plasminogenin (aktif solübl protein) plasmin'e (prateolitik enzim) dönmesi ile başlar. Plasmin bir yönden fibrin pıhtısını eritirken diğer yandan da fibrinogen ve pıhtılaşma faktörlerinden faktör V ve VII i parçalar (Şekil 1).

Plasminogen, plasmada bulunan prekallikrein, faktör XII, diğer proaktivatör gibi endojen fizyolojik faktörlerle aktive olabileceği gibi, damar endoteli ve diğer dokulardan çıkarılan enzimlerle deeksojen olarak aktive edilebilir. Bu doku tipi aktivatörlerin (tissue type-activator = t-PA) fibrine affinitesi vardır. "Activator+fibrinden" oluşan komplekse sonradan

plasminogen bağlanır. Bu bağlanmada plasminogenin peptid bağları ayrılarak, plasmin'e döner.

Fizyolojik durumlarda plasmada bulunan antiplasmin süratle plasmini inactive eder. Ancak fibrine bağlı olan plasmin a-, antiplasmin ile kolayca inactive edilmez.

Streptokinase (SK), doğrudan doğruya kendisi tromboliz yapmaz. SK, plasminogen ile bağlanır ve "SK+plasminogen" kompleksi, plasmanın geri kalan PLASMINOGEN'ini aktive ederek PLASMIN proteolitik enzimine çevirir.

Urokinaze (U) ise, plasminogen'! doğrudan doğruya kendisi plasmine çevirir.

plasmin ise etkisiz hem pıhtı fibrini üzerinde hem de sistemik dolaşımdaki fibrinogen üzerinde gösterir. Plasminin fibrin üzerindeki etkisi, pıhtıyı eritirken fibrinogen üzerine etkisi de sistemik tesirle kanama riskini artırabilir (Şekil 1).

Bu potansiyel tehlike yüzünden sistemik fibrinogen'! parçalamayan; sadece fibrini ve pıhtıyı eriten ajanlar bulmak için çalışılmıştır.

t-PA (Tissue Plasminogen Activator) böyle bir maddedir ve başlangıçta hücre kültürlerinden; yakın zaman evvelde recombinant DNA teknoloji ile elde edilen bu madde (rt-PA) olup fibrin ile bağlanarak pıhtı üzerinde plasminogen'! aktive eder ve pıhtıyı eritir (tromboliz). Fibrin'e dolayısı ile bağlanarak ortaya çıkan bu etki sistemik lysis yapmaz. DNA imalat teknolojisi ile t-PA konfigürasyonunda değişiklikler yapılarak değişik t-PA formları hasıl edilmiştir. Böylece sistemik kanama etkisi yok veya önemsiz olan tesirliliği de yüksek bir bileşik elde edilmek istenmiştir (1,2,12,17-19).

Pro-urokinase'in (single chain urokinase) daha çok pıhtıya spesifik olduğu iddia edilmiştir (18).

APSAC (acylated plasminogen-streptokinase activator complex) bir diğer şimik olarak modifikasyonla elde edilmiş olan bir ajandır. Sistemik etkinin az olduğu iddiasıyla sentez edilmiş ise de klinikte sistemik litik etki yapabildiği görülmüştür (1,17-19).

TROMBOLİTİK TEDAVİ'NİN KLİNİK ETKİLERİ: STREPTOKINASE (SK)

Beta hemolitik streptokoklardan üretilen bir bakteriyel proteindir.

Akut miyokard infarktüsünün çok erken dönemlerinde "intravenöz infüzyon" veya "intrakoronar infüzyon" ile tıkanmış koroner arterlerin trombolizi ile açılması ve iskemik alanın reperfüze edilerek miyokard hücrelerinin nekrozu önlenmektedir (1,2,9-19).

Trombolitik tedavi, göğüs ağrısı ve EKG'de ST yükselmesi bulunan vak'alarda ilk 4-6 saat içinde faydalı olabiliyor. ST yükselmesiyle birlikte O dalgas-

nında ortaya çıktığı vak'alar trombolitik tedaviden daha az faydalanıyorlar. Genel olarak kanamalı, yaşlı, hipertansif ve diabetikte trombolitik tedavi yapılmıyor. Daha ayrıntılı olarak aşağıdaki tabloda trombolitik tedavinin kontraindikasyonları ve riskleri belirtilmiştir.

Tablo 1. Trombolitik Tedavinin Risk ve Kontraindikasyonları

1. Absolut kontraindikasyonları: Akut iç kanamalar; serebrovasküler olaylar
2. Majör relatif kontraindikasyonlar: Majör cerrahi (10 gün içinde), biyopsi, doğum, büyük damar ponksiyonları; gastrointestinal kanama; önemli travma; uzun süren kardiopulmoner resüsitasyon; Hipertansiyon
3. Minör relatif kontraindikasyonlar: Sol kalb trombüsü; infektif endokardit; gebelik; 75 yaşın üstü; diabetik retinopati
4. İlgili diğer riskler: Mevcut antikoagülan tedavi; ülserli cilt lezyonları; böbrek karaciğer yetmezliği; iltihabı barsak hastalıkları; kavi teli akciğer hastalıkları.

SK, intravenöz veya intrakoronar infüzyon şeklinde uygulanabiliyor. Intrakoronar uygulamada 150.000-500.000 ünite, buna karşılık intravenöz infüzyon ile 1 milyon 1,5 milyon ünite vermek gerekiyor. Intrakoronar uygulama kateter laboratuvarında ehil el ve ekip ile yapılabiliyor ve koroner trombolizin başarılı olması ihtimali intravenöz infüzyona göre daha fazla olurlar. Buna karşılık intravenöz infüzyon daha erken dönemde yapılabiliyor (genellikle ilk 1 saat).

İntravenöz (IV) ST: Uygulanması çok basittir: 250.000 ünitelik başlama veya yükselme dozunu takiben saatte 100.000 ünite verilecek tarzda 6-24 saat infüzyona devam edilir. 1-1,5 milyonluk dozun 1 saat içinde infüzyon şeklinde verilmesinin tromboliz yapmak bakımından daha etkili olduğu bildiriliyor. Bu tedavi de allerjik reaksiyonların az olması için parenteral corticosteroid ve antihistaminik kullanılması uygun olur. SK infüzyonunu takiben heparin, oral antikoagülanlar ve antiplatelet ajanlar verilmelidir (1,2,14-19).

İntrakoronar SK infüzyonu

Koronar kateteri ile 10.000-30.000 ü zerikten sonra dakikada 2000-4000 ü verilecek tarzda infüzyon yapmak şeklinde olur, infüzyona arter açılıncaya kadar veya total doz 150.000-500.000 oluncaya kadar devam edilir.

İntrakoronar SK ile vakaların %75 inde rekanalizasyon ve iskemik miyokardın reperfüzyonu sağlanabiliyor. Reperfüzyonla birlikte göğüs ağrısı ortadan kalkıyor EKG'de ST segmenti izoelektrik çizgiye iniyor. Reperfüzyon sağlanabilen vak'alarda sol ventri-

kül fonksiyonları düzeliyor; radyonüklid, anjiyografik metodlarla ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artıyor. Reperfüzyon sağlanamayan vak'alarda ise ejeksiyon fraksiyonu değişmiyor (13).

İntravenöz SK ile; koroner tromboliz olayının yani rekanalizasyon ile reperfüzyonun sağlanabilmesinin vakaların %60-65'inde mümkün olduğu bildiriliyor. Bu pratik metod ile koroner reperfüzyonun sağlanabildiğini gösteren klinik kriterler şunlardır:

- Plasma kreatinin kinase'nin erkenden yükselmesi,
- Ventriküller aritmilerin ortaya çıkması,
- Göğüs ağrısının kalkması,
- ST yükseklığının azalmasıdır.

Bu kriterlerle reperfüzyon oranı, olduğundan biraz yüksek görülüyor.

Başarılı bir reperfüzyon ile miyokard kontraktilesi düzeliyor, miyokard infarktüs alanı da sınırlandırılıyor.

İnfarktüsün hemen başlangıcında çiğneyerek aspirin verilmesi ile birlikte SK infüzyonu yapılan vak'alarda reperfüzyon oranının daha da yüksek olduğu bulunmuştur.

Intrakoroner ve intravenöz SK tedavisindeki bu yüksek başarı oranına karşı infarktüs tedavisindeki bu yeni ilerlemenin en önemli riski ve komplikasyonu kanamadır. Kanda SK ile teşekkül eden plasmin; Q₂-antiplasmin'i satüre ettikten sonra arta kalan plasmin fibrinogen'i parçalamaya devam eder, bu da koagülasyon hasarı ile sistemik hemoraji riskine yol açabiliyor. Arter ponsiyon yerinde hematoma ve kanama olabilir. Vak'aların %0.5'inde kafa içi kanaması görüldüğü bildirilmiştir.

SK infüzyonu sırasında vak'aların % 10-30'unda reperfüzyon aritmisi görülebiliyor. Bunlar çoğunlukla ventriküler prematürel ve hızlı idioventriküler ritim'ler şeklinde ortaya çıkıyor. Bu aritmilerin görülmesi, reperfüzyonun başladığına delil olarak alınıyor ve genellikle tedavi gerekmiyor. SK tedavisi sırasında ateş ve allerji belirtileri görülebiliyor. Parenteral kortikosteroid ve antihistaminik verilmesi bu reaksiyonları geniş ölçüde önüyor (2,3).

Kanda streptokoksik antikorların yüksek bulunması halinde veya daha önce SK tedavisi yapılmış olması halinde, SK tedavisine rezistans teşekkül edebilir (1).

SK TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

SK ile trombolitik tedavinin anterior miyokard infarktüsü ile multipl infarktüs vak'alarında mortaliteyi önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Intrakoroner SK ile hastası kardiyojenik şoktan çıkarmanın mümkün olabileceği de doküman edilmiştir (6).

SK tedavisine erken başlanan vak'alarda sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin iyileşme görülüyor, göğüs ağrısı semptomu da süratle ortadan kalkıyor. Kollateralleri olan vakalarda intrakoroner SK ile sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme daha da belirgin oluyor (2,3).

Intrakoroner SK tedavisi yapılanlarda mortalite, yapılmayanlara göre, yaklaşık %50 daha az görülüyor.

Uzun süre izlenen (4 seneye kadar) vakalarda da trombolitik tedavi görenlerde mortalite düşük; hayatta kalma oranı yüksek oluyor. Son 25 senede 5000 hastayı içine alan incelemelerde toplam mortalite SK tedavisi görenlerde %15.4 iken kontrol grubunda %19.2 bulundu. Fark, istatistiki olarak anlamlı seviyede idi (19).

Çok büyük sayıda vakada (11.712 vak'a) yapılan italyan çalışmasında da intravenöz SK, özellikle ilk 1 saat içinde yapılmışsa hastane mortalitesinde %47 azalma ile birlikte olmuştur (14).

Trombolitik tedaviden sonra yeniden oklüzyonlar (REOKLÜZYON) olabilmektedir. Reoklüzyon oranını azaltmak için 3 ay daha antikoagülan ve antiplatelet tedavi yapılması tavsiye ediliyor (15-20).

Trombolitik tedaviden sonraki rezidüel stenoz vak'alarında balon dilatasyonu veya koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisinin eklenmesi, tedaviyi daha tam ve kalıcı hale getirebilir.

Bu konuda özellikle trombolitik tedavi görenlerde hemen değil de 1 hafta sonra balon dilatasyonu yapılması daha uygun bir metod olarak tavsiye ediliyor. Zira, infarktüsün hemen başında balon dilatasyonuna teşebbüs edilmesinin riski yüksek bulunuyor. Bundan başka, 1 hafta gecikerek yapılan balon dilatasyonu ile alınan neticeler ve prognoz erken dilatasyondan daha üstün bulunuyor (10,11).

Trombolitik tedavi yapılan hastalarda:

- Sol ana koroner arter hastalığı varsa,
- Angina tedavide refrakter kalmış ise,
- Antikoagülan tedavi için kontrindikasyon varsa cerrahi revaskülarizasyon (KABG) yapılmalıdır.

Trombolitik tedavide kullanılan DİĞER farmakolojik ajanlar şunlardır:

- Urokinase(U)
- Acyated streptoknase (APSAC)
- Single chain urokinase (PRourokinase (SC-U)
- t-PA dir.

Urokinase (U)

İnsan böbrek hücrelerinin imal ettiği bu proteolitik enzim, SK gibi antijenik değildir. U, plasmîngen'i doğrudan doğruya aktive ederek plasmin'e çevirir. SK'a göre pahalıdır.

U ile akut miyokard infarktüsünde yapıları çalışmalarda genellikle U'a 12-48 saat arasında başlandığı görülüyor. Bu çalışmalarda mortalité bakımından U verilenlerde önemli bir azalma görülüyor. Ancak erken dönemde verilmesi hafinde mortalitede önemli azalma beklenir (18).

Acylated ST (ÂPSAC)

Acylated plasminogen-streptokinase Activator kompleks- APSAC, trombolitik tedavide deneme safhasında olmakla beraber fibrine spesifik olmadığı dolayısı ile de sistemik hemoraji etkilerinin mevcut olduğu anlaşılıyor. Tromboliz tesiri bakımından da SIC'dan daha üstün olduğunu gösteren bir delil elde edilmiş değildir.

Pro urokinase (single-chain urokinase = sc-lj)

Trombos'ün kendisinin üzerinde plasmin hasıl eden yeni bir trombolitik ajandır.

Denemelerde by ilacın daha çok pıhtıya spesifik ve sistemik fibrinojen etkilerinin U'dan daha hafif olduğu gösterilmiştir.

SC-U'nın akut miyokard infarktüsünde etkileri araştırılmaya devam ediyor.

t-PA

Tabii olarak dokularının hasıl ettiği insan proteini- dir. Pıhtı üzerinde etkilidir ve sistemik liziz yapıyor. Eskiden beri bilinen bu madde ancak son yıllarda klinik kullanma alanına girmiş bulunuyor. Zira t-PA son yıllarda recombinant-DNA tekniği ile üretilmeye başlanmıştır. t-PA'in fibrine affinitesi çok fazladır. "Fibrin-t-PA kompleksi" plasm'mogen'in fibrine bağlanmasını artırır ve pıhtı yüzeyinde plasminogen" aktive edip plasmin hasıl eder. t-PA'in kanda serbest bulunan plasminogen^ pek affinitesi yoktur. Allerjik reaksiyon da yapmaz.

Akut miyokard infarktüsü vak'alarında tatbik edilen t-PA'in koroner reperfüzyonu sağlamak hususunda SK'dan 2 misli daha etkili olduğu gösterilmiştir. İntravenöz SK ve t-PA ile mukayeseli yapılan araştırmalarda t-PA in SK dan daha az fibrinogenolysis yaptığı; fibrinogen seviyesinin t-PA dan sonra başlangıç seviyesinin %61'ine düştüğü, SK'dan sonra ise %8'ine indiği gösterilebilmiştir.

Özet olarak

İV trombolitik tedavi ile. akut miyokard infarktüsünde erken dönemde koroner dolaşımını ve iskemik alanın yeniden perfüzyonu başlatılabilir, önemli miktarda iskemik miyokard hücresi nekroza gitmekten kurtarılabilir. Erken ve geç mortalité azaltılabilir.

Intrakoroner trombolizde rekanalizasyon oranı daha yüksek olmakla beraber, İV olarak da vak'aların önemli bir kısmında reperfüzyon sağlanabilir. Hatta son zamanlarda " oral aspirin+İV SK" ile çok yüksek oranlarda reperfüzyon sağlanabileceği bildirilmiştir.

Trombolizde SC-U ve APSAC mevcut ajanlar arasında kısmi üstünlükler taşıyorlar. t-PA ise hem çok etkili olarak pıhtıyı eritmekte hem de sistemik fibrinolitik etkisi çok az olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E: Heart Disease. 3rd ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1988
2. Defeyer PJ, Eenige MJ, Van der Wall EE, et al: Effect of spontaneous and streptokinase-induced recanalization of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circulation* 87: 1037-1044, 1983.
3. De Wood MA, Spones I, Notske R et al.: Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N.Eng J Med.* 303:897-902, 1980.
4. Kennedy WV, Ritchie JL, Davis KB, et al: The Western Washington Randomized Trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N.Eng J Med.* 309:1477-1488, 1983.
5. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, et al: The Western Washington Randomized Trial of Intracoronary Streptokinase in Acute Myocardial Infarction. A 12 month follow-up report. *N Engl J Med* 312: 1073-1078, 1985.
6. Simoons ML, Serruys PW, Van den Brand M, et al: Early thrombolysis in acute myocardial infarction-limitation of infarct site and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 7:717-728, 1986.
7. Laffel GL, Braunwald E: Thrombolytic therapy: A new strategy for the treatment of acute myocardial infarction *N Engl J Med* 311:710-717, 1984.
8. Marder VJ, Francis CW: Thrombolytic therapy for acute transmural myocardial infarction: Intracoronary vs intravenous. *Am J Med* 77: 921-928, 1984.
9. Erbel R, Pop T, Hendrichs K, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 8:485, 1986.
10. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al: A multicenter randomized trial of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and emergency coronary angioplasty for acute myocardial infarction: Preliminary report from TAMI study. *Circulation* 74 (Suppl 2): 11-23, 1986.

11. Topol E, Calif KM, George BS, et al: Randomized trial of immediate vs delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 317:581-588, 1987.
12. Rentrop Kp: Thrombolytic therapy in patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 71:627-631, 1985.
13. Sheenan EH, Braunwald E, Canner P, et al: The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: A report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIM11) trial. *Circulation* 75:817, 1987.
14. Franzosi MG, Mauri F, Pampolonas S, et al: The GISSI study. *Circulation* 76 (Suppl II): 52-56, 1987.
15. Gruppo Italiano per la Studio della Streptochinasi me II Infarto Miocardico (GISSI) Effectiveness of thrombolytic treatment in myocardial infarction. *Lancet* 1:397-401, 1986.
16. The ISAM Study Group; A Prospective trial of intravenous streptokinase in acute Myocardial Infarction (ISAM): Mortality and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 314: 1465-1471, 1986.
17. The TMI Study Group: The thrombolysis in myocardial Infarction (TIMI) trial: The *N Engl J Med* 312: 932-936, 1985.
18. Van de Werf F, Nobuhara M, Collen D: Coronary thrombolysis with human single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA) in patients with acute myocardial infarction. *Ann Int Med* 104: 345-348, 1987.
19. Yusuf S, Collins R, Peto R, et al: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction, and side effects from 33 randomized trials. *Eur Heart J* 6: 556-585, 1985.
20. Sonel A: *Kardioloji*. 3ncü baskı. Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara 1987.