

## Kardiyoloji

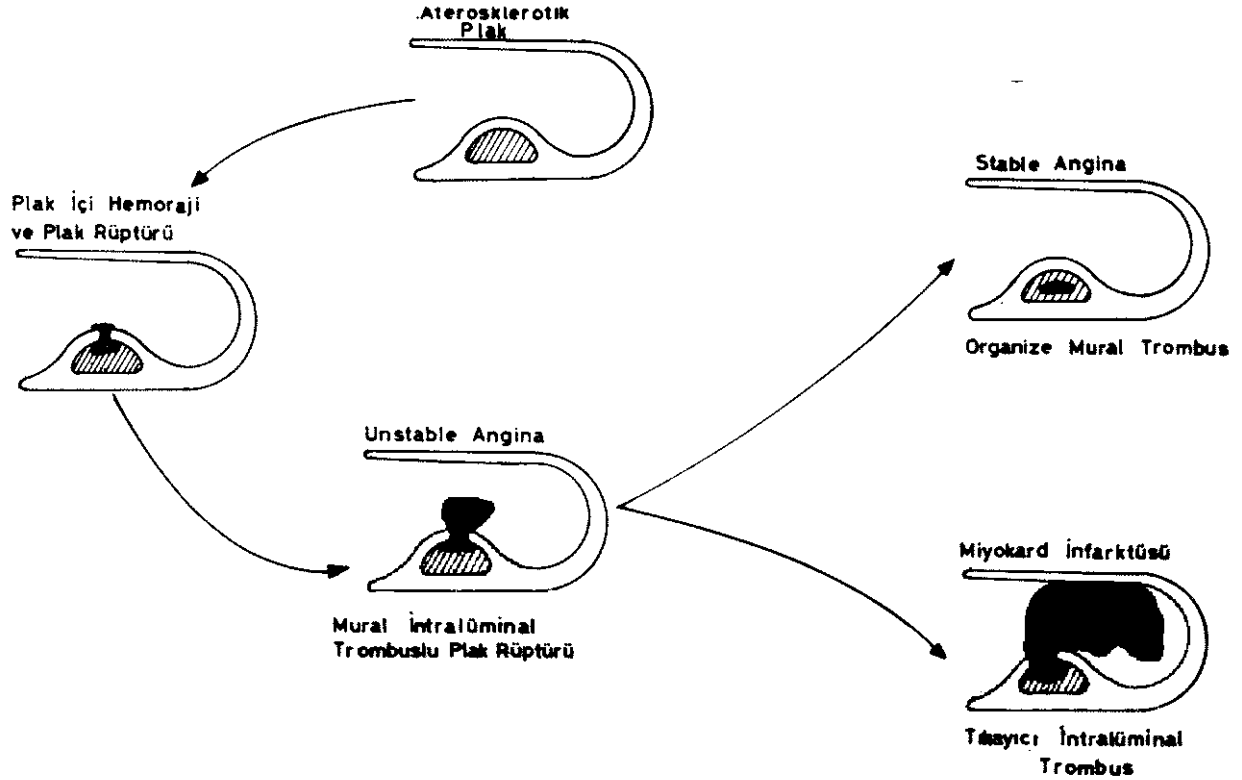
# Akut Miyokart İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi

Kenan ÖMÜRLÜ\*

Miyokardın kendisini besleyen kandan uzun süre mahrum kalması sonucu kalp adalesinde oluşan irreversibl hücre hasarı ve nekrozu miyokard infarktüsü olarak kabul edilir. Miyokard infarktüsü genel olarak miyokardın belirli bir bölümüne gelen kan akımının tamamen kesilmesi veya da azalmasına yol açan koroner arter tıkanması, spazmı veya miyokardın kan isteğinin artmasına rağmen, kan akımının arttırılmaması sonucu meydana gelen akut iskemik bir olaydır. Bütün miyokard infarktüslü hastalarda koroner arter

lumeninde atherosklerotik daralma vardır. Çok nadir olarak koroner arter diseksiyonu, vaskülit, emboli vb. nedenler de akut miyokard infarktüsü meydana gelebilir. Artheroskleroz harici miyokard infarktüsü nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Akut trombotik tıkanıklık "akut miyokard infarktüsünün etyolojisinde en önemli rolü oynamaktadır. Davies ve Thomas stable ve unstable angina pectoris ile miyokard infarktüsünü izah için şu şemayı geliştirmişlerdir (2).



Şekil-1. Stable angina pectoris, unstable angina pectoris ve miyokard infarktüsünün oluşumunun şematize edilmesi.

\* Ankara C Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Araştırma Merkezi

Tablo - 1

**Atherosklerozis Dışı Akut Myokard  
İnfarktüsü Nedenleri**

- A. Koroner Arterlerin Diğer Hastalıkları:
1. Arteritis (Luetik, granulomatöz) Mukokütanölenf nod Sendromu, SLE, RA, Ankilozan Spondilitis).
  2. Koroner Arter Travması (Laserasyon, trombozis, iatrojenik).
  3. Metabolik hastalıklarda koroner duvar kalınlaşması veya intimal proliferatif hastalıklar (mukopolisakkaridozis, homosistinüri, amiloidozis, Fabry Hastalığı, juvenil intimal sklerozis, postpartum veya kontraseptif ilaçlara bağlı intimal hiperplazi, pseudoksantoma elastikum, radyoterapiye bağlı koroner fibrozisi).
  4. Diğer-koroner-arter spazmı, nitrogliserin withdrawal, aorta diseksiyonu, koroner arter diseksiyonu).
- B. Koroner Arter Embolileri
1. İnfektif Endokardit
  2. Mitral Kapak Prolapsusu
  3. Mural Trombus Embolileri (LA, LV).
  4. Miksoma.
  5. Prostetik Kapak Embolisi
  6. Fiksed Emboli (Aortik Kapak Papiller Fibroelastomasi)
  7. Koroner arter cerrahisi veya Koroner anjiyografi ile ilgili Emboliler.
- C. Koroner Arter Konjenital Anomalileri:
1. Sol Korbner Arterin Pulmoner Arterden Çıkması
  2. Koroner Arter Anvrizmaları
  3. Koroner A-V Fistülleri
- D. Miyokarda Oksijen Sunum ve Talep Dengesinin Bozulması:
1. Aort Darlığı
  2. Aort Yetmezliği
  3. Karbon Monoksit Zehirlenmesi
  4. Trotoksikozis
  5. Uzamış Hipotansiyon.
- E. Hematolojik Hastalıklar:
1. Polisitemia Vera
  2. Trombositoz
  3. DIC
  4. Hiperkoagibilite
- F. Miyokard İnfarktüsü- Normal Koroner Arterlerle.

Stable angina pectorisi olan hastalarda koroner arterde komplike olmayan plak bulunmaktadır. Plak çatlar, plak içi hemoraji başlarsa ağrıların sıklığı süresi artmakta ve klinik tablo değişmektedir. Plak rüptüre olursa ve mural ya da intraluminal suboklüziv trombus organize olursa stable angina pectorise döner. Oklüziv intraluminal trombus dönüşürse, akut myokard infarktüsü oluşmaktadır. Aynı yazarlar 15 hastanın İS'ünde trombus tabakası tesbit ettiler. De Wood 1980'li yılların başlarında akut miyokard infarktüsülü hastalarda ilk 4 saat içerisinde koroner ar-

terlerin %86 oranında trombus ile tıkanmış olduğunu gösterdi. İlerleyen saatlerde bu oran azalmaktadır.

1985 yılında Hollanda İnteruniversity Cardiologic Institute'de yapılan çalışmada akut miyokard infarktüsülü 264 hastanın % 84'ünün koroner arterlerinin trombus ile tıkalı olduğu gösterilmiştir. Transmural akut miyokard infarktüsünde trombus tıkaçı Miller ve arkadaşlarınınca %90, Erliche ve Shinohara tarafından %89 olarak tesbit edildi.

WestWashington İnterkoroner Streptokinaz çalışmasında, 1983 yılında akut miyokard infarktüsülü 250 hastanın yapılan koroner anjiyografi bulguları yayınlandı, tik 4 saat içinde yapılan bu çalışmada infarktli bölgeye giden koroner arterde tam tıkanıklık %86 olarak tesbit edildi. %90 oranında daralma ise %14 vakada vardı. Hastaların %17.2'sinde hiç kollateral yoktu, %20,2'sinde zayıf kollateral, %7.4'ünde iyi kollateral, %1,4'ünde ise çok iyi kollateral bulunduğu gösterildi. Böylece hastaların %90'dan fazlasında infarkt alanına yeterli kollateral gitmemektedir (3).

### Sonuç Olarak

1. Ciddi atheroskleroz ile daralmış damarlarda, trombus tıkaçı olabilmekte ve bu miyokard infarktüsüne neden olmaktadır.

2. Radyoaktif maddelerle işaretlenmiş fibrinojen koroner arterdeki trombusu girmektedir.

3. Histolojik olarak akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombus yaşı ile klinik uyumludur.

Bütün bunlar akut miyokard infarktüsülü hastalarda erken girişim ile sağlanacak reperfüzyonda trombolizin önemini vurgulamaktadır.

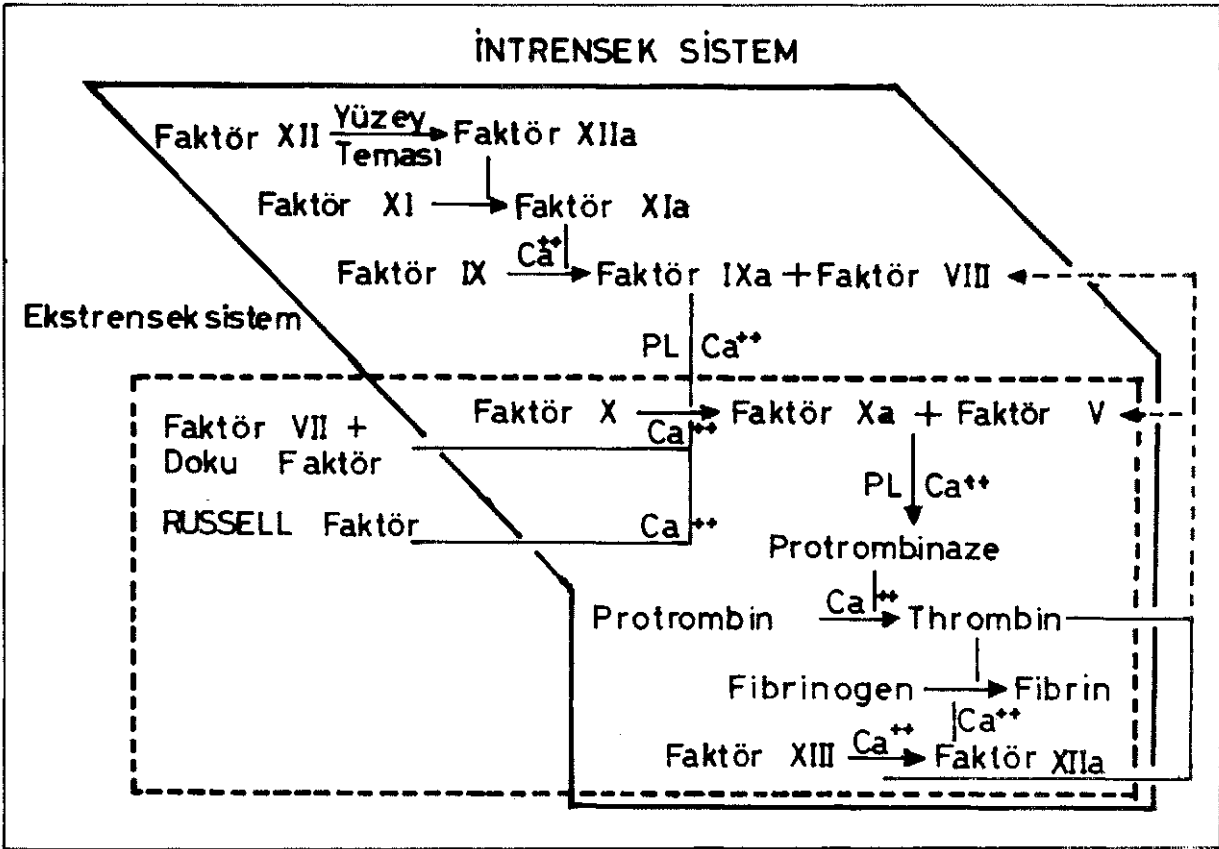
Pıhtılaşma, kanamanın durması (hemostaz) damar içerisinde ve damar dışında trombozla meydana gelmektedir.

Pıhtılaşma olayı intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki yolla oluşmaktadır. Bu olaylar Şekil2'de gösterilmiştir (56,57).

Organizmada normal ve patolojik durumlarda damar içi ve dışında meydana gelen fibrin birikimlerini eriterek ortadan kaldıran sisteme fibrinolitik sistem denir. 4 komponenti vardır (4).

1. Plazminojen: Perkürsördür. Betaglobulindir. Plazmadaki seviyesi % 10-20 mg.dır. Az miktarda bütün vücut sıvı ve salgılarında bulunur. Fibrinojene büyük bağlılık göstermektedir. Fibrin birikimlerinin içinde daima plazminojen bulunmaktadır.

2. Plazmin: Tripsin ile ortak özellikleri olan, fazla substrat spesifitesi göstermeyen bir endopeptidazdır. Fibrin, fibrinojen, faktör V, faktör VIII ve bazı hormonların (ACTH, STH vb.) hidrolize etmektedir.



Şekil-2. Pıhtılaşma Mekanizmaları.

3. Plazminojen Aktivatörleri: Bunlar; (a) Doku aktivatörü, hücre lizozomları (uterus, prostat ve akciğerde) ve venül endotel hücrelerinde yoğun olarak bulunmaktadır, (b) Kan aktivatörü, normal şartlarda miktar olarak çok az bulunmaktadır. Hipoglisemi, elektroşok, iskemi, anoksi, ağır egzersiz, parenteral adrenalin, nikotik asit verilmesinde miktarında önemli artışlar olmaktadır.

4. Plazminojen inhibitörleri: (a) Antiaktivatörler, plazminojenin aktivasyonunu inhibe ederler. Epsilon aminokaproik asit buna örnektir, (b) Antiplazminler, teşekkül eden plazmini inaktive ederler. Alfa 1 anti-tripsin ve alfa 2 makroglobuin olmak üzere iki tipi vardır. Birincisi yavaş ikincisi ise hızlı etki gösterir.

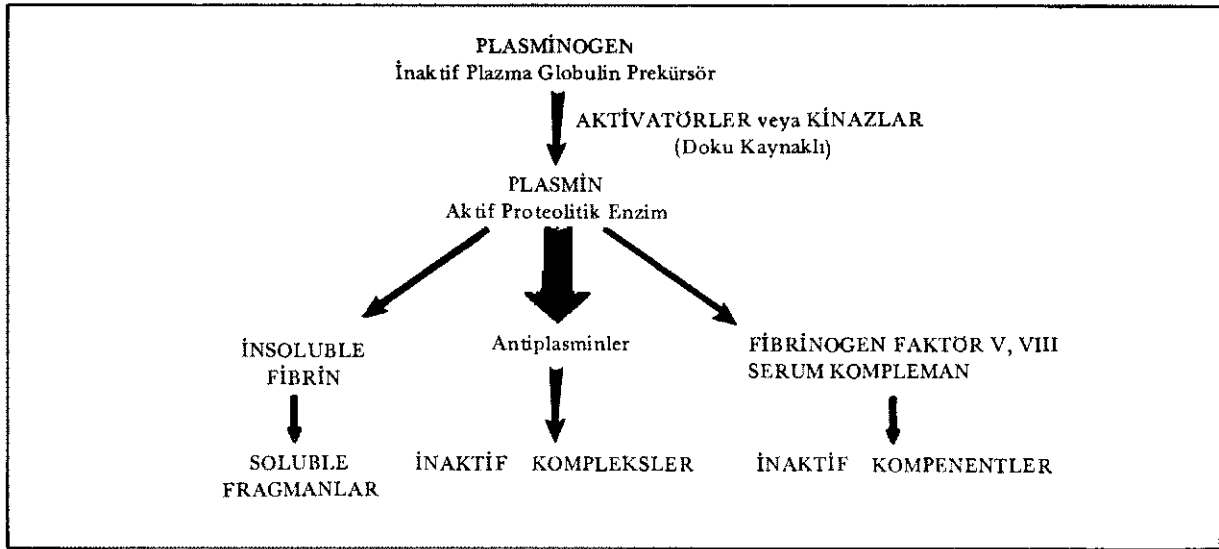
Plazmin, fibrinojen ve fibrine etki eder. 340.000 mol ağırlıklı fibrinojenden küçük peptidler ayrılır. Geriye 240.000 mol ağırlıklı x parçası kalır. Bu parça trombin ile yavaş olarak pıhtılaşma göstermektedir. Plazmin X parçasını 150.000 mol ağırlıklı Y, 83.000 mol ağırlıklı D parçasına ayırır. D ve Y parçası trombin ile pıhtılaşmaz. Plazmin Y parçasını tekrar D ve E parçalarına (mol ağırlığı 50.000) ayırır.

Patolojik fibrinolizde, fibrin yıkım ürünleri aşırı kanama eğiliminden sorumludur. X ve Y parçaları fibrin monomerleri ile pıhtılaşmayan kompleksler yapar, antitrombin karakterindedir. D ve E parçaları ise fibrin monomerlerinin polimerizasyonunu bozar, zayıf yapıda gevşek fibrin jeli meydana getirir (4,5).

Plazmada plazminojen iki ayrı fazda bulunur, (a) Solüble faz; plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunuş şekilleridir, (b) Jel Fazı; fibrin pıhtısı ve trombus içerisinde plazminojen bu fazdadır.

Plazmadaki plazminojen aktive olursa derhal antiplazminler tarafından inaktive edilir. Aktivasyonun çok hızlı ve şiddetli olduğu durumlarda fibrinoliz oluşur. Trombus ve fibrin pıhtısındaki plazminojen, pıhtıya difüzyon, absorpsiyon ile giren aktivatörlerce plazmine dönerse ortamda inhibitör olmadığı için derhal fibrinoliz başlar (5).

Şekil 3'de plazminojenden plazmin meydana gelmesi, plazminin fibrin, fibrinojen, faktör V, faktör VIII'e etki etmesi ve antiplazminlerce inaktive edilmesi şematize edilmiştir.



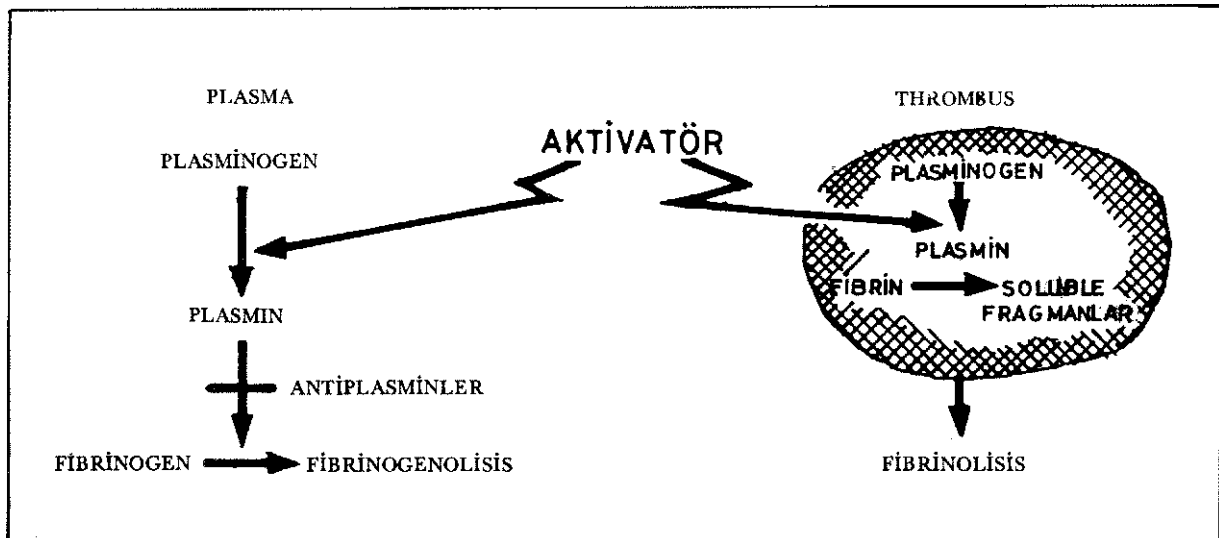
Şekil-3. Plazminojenin aktivasyonu ve plazminin fonksiyonları

Şekil 4'de ise aktive olan plazminojenin trombus ve plazmada plazmine dönüştüğü, fibrinoliz, fibrinogenoliz yaptığı gösterilmektedir. Plazmadaki plazminojen ne kadar az aktive olursa o kadar az fibrinogenoliz yapmakta sistemik etkisi az olup, kanama komplikasyonu azalmaktadır. Bu durum aktivatörün pıhtıya spesifitesi olarak değerlendirilir (5).

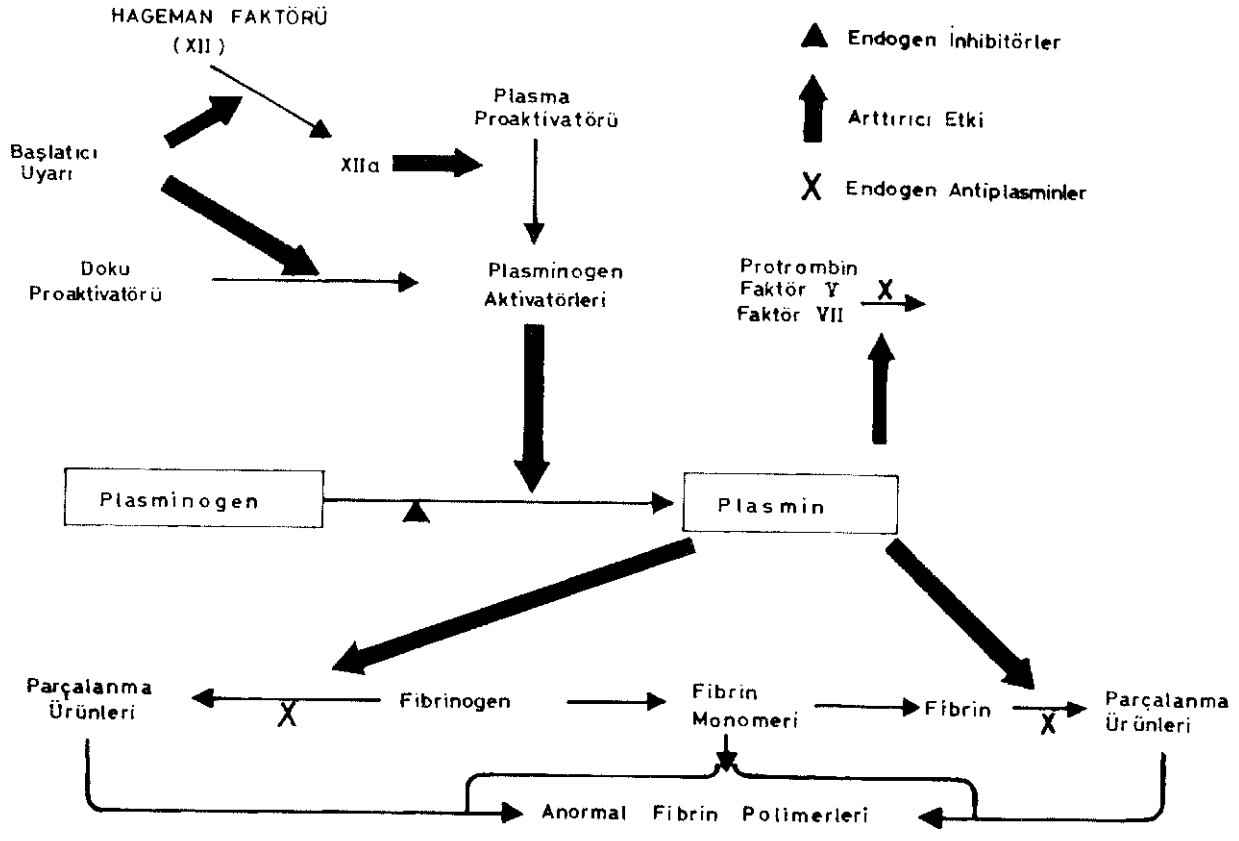
Pıhtılaşma, fibrinoliz ve bunlara etki eden faktörler Şekil 5'de şematize edilmiştir (5).

Fibrinolitik ilaçlar klasik olarak iki tanedir. Bunlar (1) Streptokinaz, (2) Ürokinazdır.

Streptokinaz: C grubu beta hemolitik streptokoklar tarafından salgınır. Enzimatik özelliği olmayan bir proteindir. Streptokok kültürlerinden elde edilir. Antijenite ve sistemik litik etki nedeniyle uzun süre kullanılamaz. Molekül ağırlığı 45.000-47.000 daltondur. Tek zincirlidir. Doku tipi plazminojen aktivatör (tPA) ve ürokinazın aksine karbohidrat içermektedir. Proteaz değildir. Plazminojene direkt olarak bağlanmayan streptokinazın etkisi indirekt olup iki kademelidir. Birinci kademede plazminojen ile kompleks yapar ve aktif noktasını açığa çıkarır. İkinci kademede ise bu kompleks plazminojen üzerine etki



Şekil-4. Plazminojenin aktivasyonu fibrinoliz ve fibrinogenoliz oluşumu.



ŞekiI-5. Pıhtılaşma, fibrinoliz ve bunlara etki eden faktörler.

ederek onu plazmine çevirir. Bu kompleksin dışında kısmen parçalanmış streptokinaz-plazmin kompleksi de proteolitik aktivite gösterir. Türler arasında aktivasyon farklılıkları vardır. İnsan ve kedi plazminojeni en fazla, köpek ve tavşan plazminojeni en az olarak streptokinaz tarafından aktive edilir. Streptokinaz-plazminojen kompleksi bütün memeli türlerinde etkilidir. Aktivasyon derecesi TAME (N alfa Toluensulfonily L-Arginin Metil Ester) hidrolizi ölçülerek tayin edilir.

Streptokinaz antijeniktir. Daha önce streptokinaz kullanılmış olması veya streptokok enfeksiyonu geçirilmiş olması nedeniyle oluşan antikorlar, uygulanan streptokinazı nötralize edeceğinden aynı doz streptokinazın farklı kişilerde farklı aktivite göstermesine neden olur. Streptokinaza bağlı anafilaksi nadir olmakla beraber bildirilmiştir. Allerjik reaksiyon, döküntü, ateş nedeni olabilir (6-10).

Ürokinaz: Direkt olarak plazminojeni plazmine çevirir. Plazminojenin peptik yapısını ike noktada kırar. İki zincirlidir. Antijenik değildir, antikor yapımına neden olmaz (10).

Klasik fibrinolitik ajanlar sıklıkla dolaşımda serbest plazmin meydana gelmesine neden olur. Yoğun fibrinolitik yıkımı ve kanama eğilimi meydana getirir-

ler. Bunun için pıhtıya selektif yeni jenerasyon ajanlar geliştirilmiştir. Bunlar doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA), tek zincirli proürokinaz plazminojen aktivatörü ve Anisolated Plasminojen Streptokinaz Aktivatör Kompleksi (APSAC) dir.

Doku Tip Plazminojen Aktivatörü (tPA): Saf olarak sentez edilebilmiştir. Antijenik değildir. Kanda dolaşan serbest plazminojene bağlanmaz. Trombus yüzeyindeki plazminojene, damar çeperindeki fibrin zincirine bağlanır. Yani pıhtıya selektiftir. Bu nedenle fibrinogenolizis veya sistemik litik etki yapmaz. Ancak bu durum mutlak değildir. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda İV olarak verilmesi ile yapılan çalışmalarda % 70-84 oranında reperfüzyon sağlarken plazma fibrinogen seviyesinde de % 30-50 azalma yapmaktadır. Kısa sürede, yüksek infüzyon hızı ile verilebilir (40-90 mg/saat) (9,11-14).

Tek Zincirli Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü: Proürokinaz olarak da isimlendirilir. Serin proteazdır. Plazmadaki serbest plazminojeni kompetitif inhibisyon nedeniyle etkilemez. Bu nedenle fibrine spesifiktir. Ancak bu spesifiklik mutlak değildir. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda ilk saatlerde 1 saat içerisinde 40-70 mg İV verilince %75 perfüzyon sağlamaktadır. Plazma fibrinogen seviyesinde %25 azalma meydana getirir. Sentetik olarak elde edilebilmiştir. Anti-

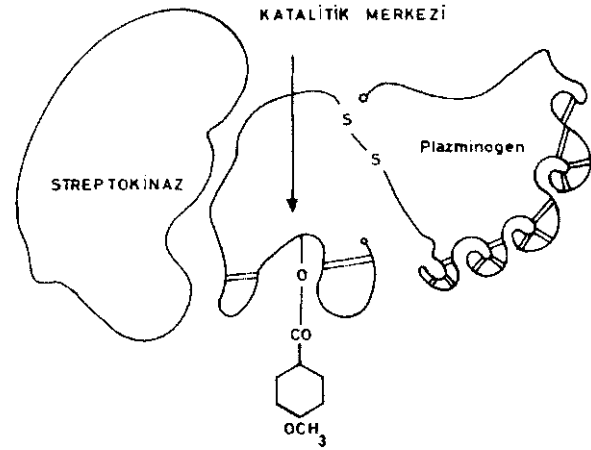
jenik değildir. Trombin tarafından inaktive edilir, tesiri hemen başlamaz ve heparin tarafından potansiyalize edilmez. Etkisi infüzyon sonlandırıldıktan 15 dakika sonra aniden biter. Trombin tarafından inaktivasyonu kanama eğiliminde artış yapmamasına neden olur (15). tPA ile ürokinazdan oluşan kompleksin etkisinin sinerjik olarak artış gösterdiği tespit edildi. Bu konuda çalışmalar henüz devam etmektedir.

APSAC: Streptokinazın İV kullanımında oluşan kompleks hızla parçalanmaktadır. Bu kullanımda plazminemi, fibrinojenin yoğun yıkılması ve sistematik litik etki meydana gelmektedir. Streptokinaz plazminojen kompleksini değişik aeyl grupları ile bağlayarak kompleks korunmaya çalışıldı. Bu yolla APSAC-BRL 26921 geliştirildi. İnjesiyon anında inaktif hale geçmektedir. Aktif olan kompleksler hızla fibrin pıhtısına bağlanır. Desasilasyon ile fibrinolitik etkisi kontrollü olur. Fibrinojen yıkımı azdır. Pıhtıya semiselektiftir (16-18).

Avantajları: (1) Yan etkisi olmadan hızlı, injesiyon şeklinde kullanılabilir (2) Pıhtı için semiselektiftir. Litik güç daha fazladır (3) Plazmadan temizlenmesi ve aktivitesi kontrollüdür. (4) Pıhtıda daha fazla birikim göstermektedir.

APSAC 1987 yılı sonlarında tüm dünyada 593 akut myokard infarktüsülü hastada kullanılmış idi. Reoklüzyon ihtimali streptokinaza nazaran yan yana daha az bulunmuştur. 53 hastada kanama komplikasyonu gelişmiş, Ponsiyon yerinde kanama %5,4 hastada, gastrointestinal sistem kanaması %0,5 hastada olmuştur. Anafilaksi hiç görülmemiş, allerjik infarktüsünde İV kullanım ile reperfüzyon sıklığı %64-72 olarak bildirilmiştir..

Hayvan deneyleri desasilasyon ile aktivasyonun fibrine bağlandıktan sonra olduğunu göstermiştir. Bu da APSAC'ın pıhtıya spesifitesinin nedenidir. Dolaşımdaki serbest plazminojen ve fibrinojene etkisi azdır. APSAC Şekil 6'da şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil-6. APSAC molekül yapısı

Acyl Plazminler, BRL-26920, rt PA ve tek zincirli proürokinaz mutantları, t-PA ve proürokinaz hibridleri geliştirilmektedir. Böylece daha mükemmel, pıhtıya daha spesifik, komplikasyonları az ajanlar elde edilmeye çalışılmaktadır (19).

Tablo-2'de fibrinolitik ajanların pıhtı spesifitesi ve dozları verilmiştir.

Tablo - 2  
Plazminojen Aktivatörlerinin Doz ve Fibrin Spesifiteleri

Plazminojen Aktivatörü	Fibrin Spesifiktği	Doz
Streptokinaz	yok	750.000-1.500.000 O İV/Saatte 250.000-400.000 Üİntrakoroner
Orokinaz	1 +	2.000.000 İÜ İV/Saatte 500.000-1.000.000 İÜ İntrakoroner.
rtPA	4 +	60-120 mg İV/Saatte
APSAC	3 +	5-30 mg İV, intrakoroner
Single Chain Orokinaz PA	4+	40-60 mg İV/Saatte

Tablo - 3

Fibrinolitik Ajanların Değişik özellikleri

	STREPTOKİNAZ	APSAC	UROKİNAZ	rtPA	r pro UROKİNAZ
ENZİMATİK ETKİ	++++	++++	++	+++	++
PIHTIYA BAĞLANMA	+++	+++	+	+++	++++
ANTİJENİTE	++++	++++	O	P	P
UZUN YARI ÖMÜR	++	++++	++	+	+
PIHTI SPESİFİTESİ	+	++	f+	+++	+++
FİBRİN BİRİKİMİ	+	+	++	++++	?
REPERFÜZYON (3 Saatin altında) %	65	68	66	70	67
REPERFÜZYON HIZI (dak)	45	45	45	45	45
PAHALILIK	+	++	+++	++++	++++
ALLERJİK YAN ETKİLER	+	f	0	?	?
REOKLÜZYON %	20	10+	10+	20	?
KANAMA KOMPLİKASYONLARI	++++	++++	++++	++++	++++
HEPARİN İHTİYACI	0	0	0	+++	+++
HEMOSTAZ DEPEFKTİ a)PIHTILAŞMA	++++	++++	+++	+++	++
b)TROMBOSİT	f f	+ f	+	+++	?

Tablo - 4

## Fibrinolitik Ajanların Avantaj ve Dezavantajları

Ajan	Avantaj	Dezavantaj
Streptokinaz	Etkili	Hemostaz Defekti
	Daha Ucuz	Kanama Riski
	Değeri İspatlandı	Antijenik özellik Alerjik Reaksiyonlar Az Pıhtı Selektivitesi
Ürokinaz	Etkili	Artmış derecedekanama
	Orta Derecede	
	Pıhtı Selektivitesi	Pahalı
	Non Antijenik Bolus Enjeksiyon	
APSAC	Etkili	Hemostaz Defekti
	Bolus Enjeksiyon	Artmış Kanama Riski
	Uzamış Etki	Antijenik özellik Seyrek AHerjik Etki
rtPA	Etkili	Hemostaz Defekti
	Non Antijenik	Artmış Kanama Riski
	Yüksek Derecede	Çok Pahalı
	Pıhtı Selektivitesi	Simültane Heparin Tedavisi
rpro Ürokinaz	Etkili	Hemostaz Defekti
	Non Antijenik	Kısa ömürlü
	Yüksek Derecede	Çok Pahalı
	Pıhtı Selektivitesi	Artmış Kanama Riski Simültane Heparin Tedavisi

**Trombolitik tedavi iv veya intrakoronar uygulanabilmektedir. Bu iki uygulama şekli karşılaştırırsanız;**

Uygulama Şekli	Intravenöz	Intrakoronar
Fiyatı	Ucuz	Pahalı
Gecikme	Yok	Var
Uygulama	Heryerde	Hemodinami Lab.
Anatomik Tam	Yok	Var
Reperfüzyonun Tespiti	Yok	Var
Reperfüzyon İnsidansı	%55-65	% 7 0-85

**Trombolitik tedavinin genel olarak tespit edilen komplikasyonları şunlardır: kateter yerinde kanama %40,0, serebrovasküler kanama %3-8, reoklüzyon % 10-35, aritmi %5-20, ölüm %0.4-9 hastada (21-24).**

**Akut miyokard infarktüsünde iskemik miyokardın patolojisi de önemlidir. Köpeklerde koroner arterler değişik sürelerde bağlanmış ve daha sonra reperfüzyon sağlanmıştır. Sol ventrikül anjiosu ve histolojik çalışmalarla meydana gelen miyokard hasan incelenmiştir.' Segmental tıkanıklık ve reperfüzyonun üç saate kadar sürdürüldüğü vakalarda segmental sol vent-**

**rikül fonksiyonu normala dönmektedir. Miyokard lezyonu tıkanıklığın süresine bağlı olarak subendokardiumdan başlayarak yayılmaktadır. Bu olaya "wave front fenomeni" ismi verilmektedir. Bu olay zamana bağlıdır. Kısa süreli olayda nekroz subendokardial bölgede kalmaktadır. Bu deneysel çalışmaların insan için düşünülmesi olursak, trombolitik tedavi ile reperfüzyonun kısa zamanda sağlanması gerekmektedir (9,25).**

**Reperfüzyonun yararları şunlardır:**

1. Kontraktil miyokard kitlesi korunur, kalp yetmezliği önlenir.
2. Miyokard rüptürü önlenir,
3. Tehlikeli iskemik aritmiler oluşmaz.
4. İnfarktüsün yayılımı önlenir,
5. Mortaliteyi azaltır (1,20).

**Akut miyokard infarktüsünde ilk hedef hasara uğrayan miyokardın kurtarılması olmalıdır. İskemiyle oluşan hasar bütün hücrelerde anında olmaz. Hasar ilerleyicidir. Hücre ölümleri subendokardiumdan epikardiuma doğrudur. Zamanla kontraktil fonksiyonlarda değişiklikler olur. Tennant ve Wiggers kontraktil disfonksiyonun oklüzyondan kısa süre sonra meydana geldiğini göstermişlerdir. Biyokimyasal değişiklikler, ultrastrüktürel anormallikler daha ilk dakikalarda olmaktadır. İskeminin miyokarda yayılması çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar rezidüel perfüzyonun derecesi, oksijenasyon, metabolitlerin atılması gibi faktörlerdir. İskemik bölgedeki değişiklikler heterojendir. Intrasektüler nükleotid depolarının boşalması, mitokondriyel fonksiyon bozukluğu, sarkomemal bütünlüğün bozulması, zararlı metabolit birikimi, endotel hücre şişmesi ve mikrovasküler zarar da irreversible hasanın yayılmasında önemli rol oynar.**

**Endotellerin şişmesi ve hasan, miyositlerin şişmesi, trombosit ve granülositlerce kapillerlerin tıkanığı durumlarda büyük epikardial koroner arterlerde rekanalizasyon sağlansa bile, iskemik miyokardın beslenmesi sağlanamaz bu duruma "no reflow fenomeni" adı verilir (26).**

**İskemik dokuda irreversible hasar henüz oluşmuş ise reperfüzyonla miyokard kanaması meydana gelebilir. Bu kanamanın önemi tam olarak bilinmemektedir. İskemi ile sistolik duvar kalınlaşmasında azalma olmaktadır. Kontraktil disfonksiyon ve segmental nekroz paralellik göstermektedir (4 veya daha fazla saat sonra). Reperfüzyona rağmen orta veya şiddetli kontraktil bozukluk gösteren segmentlerde düzelme olmaz. Erken safhadaki reperfüzyonla kontraktil fonksiyonlar tamamen düzelebilir. İskeminin süresi de şiddeti kadar önem taşımaktadır.**

**Do Boer ve arkadaşları deneysel çalışmalarda koroner oklüzyondan 15 dakika sonra sağlandıkları reperfüzyon sonrası miyokard ATP metabolizmasının**

72 saat, sistolik fonksiyonların 7 gün, diyastolik fonksiyonların 10 gün normal dışı kaldığını gösterdiler. Eğer süre uzar veya sık sık iskemik ataklar olursa geriye dönüşsüz değişiklikler olur. Reperfüze dokuda intrasellüler sodyum ve potasyum artışı ile birlikte ödem olur, 1 saat sonra dokudaki potasyum artışı anlamlı miktarlara ulaşır. İntrasellüler asidozis, sitozollerde kalsiyum iyon birikimi, magnezyum ve adenin nükleotidlerin kaybı görülür.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda 40-60 dakika kadar koroner arter tıkanması sonrası sağlanan reperfüzyonlarda glikojenin tamamen kaybolmuş olduğu mitokondri, sarkoplazma ödemi, mitokondrial matriksde protein, lipidden oluşan birikimler, sarkolemada devamsızlıklar tespit edildi. Yüksek enerjili fosfat depoları %90 oranında azaldı. Reperfüzyonla irreversible hasar gösteren hücreler süratle parçlandı. Hiperkontrakte miyosit ve kontrakte bandlar oluştu. Reperfüzyon injürisi ile kapiller endotelinde zedelenme, pinositik veziküller, nükleer kromatin birikimi ve plazma membranlarında blepler oluştu. Mononükleer hücre makrofaj infiltrasyonu ile karakterli akut iltihabı reaksiyon meydana geldi. Reperfüzyonla hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında artış olmaktadır. Miyokarda serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Serbest oksijen radikallerinin hayvanlarda mitokondri sarkoplazmik retikulum ve kontraktıl fonksiyonun korunmasında önemli rolü olduğu gösterildi. Reperfüzyon deneylerinde perfüzata serbest oksijen radikallerinin ilavesi ventrikül fonksiyonlarını düzeltmektedir.

Hızlı reperfüzyon malign aritmilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Reperfüzyon ile eksitabilitenin düzeltilmesinde heterojenite olmaktadır. Bu da aritmiye neden olur. Serbest oksijen radikalleri ba aritmileri baskılamaktadır. Reperfüzyonla iskemik alanda refrakter periyod anlamlı olarak kısalmaktadır. İdiyoventriküler ritim, non-reentrant ventriküler takikardi ve ventriküler prematüre eksitasyonlar sık olarak görülür. Reperfüzyonla sitozolde kalsiyum birikimi olmakta, bu birikim otomatisite anormal artışına, after depolarizasyona neden olarak aritmi doğurmaktadır (27).

Reperfüzyon aritmilerinde üç ilaç kullanılabilir: kalsiyum antagonistleri, alfa adrenerjik reseptör bloke edici ajanlar ve serbest oksijen radikalleri.

Akut miyokart infarktüsülü hastalarda intravenöz ve intrakoroner olarak klasik veya yeni jenerasyon trombolitik ajanlar çok sayıda hastada kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından streptokinazın intrakoroner olarak akut miyokart infarktüsülü hastalarda ilk saatlerde kullanımının mortaliteyi azalttığı, miyokardı koruduğunun onaylanması büyük bir gelişmedir. Bugün değişik trombolitik ajanların kullanılması ve netice-

leri intrakoroner streptokinaz kullanımı ile mukayese edilip değerlendirilmektedir.

Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları ise; Mutlak kontrendikasyon: Akut iç kanamalar, serebrovasküler olaylar. Major relatif kontrendikasyonlar : 10 gün içerisinde yapılmış major cerrahi biyopsi, doğum, gastrointestinal kanama, biyopsi, hipertansiyon, kardiyopulmoner resüsitasyon, ciddi travma, Minör relatif kontrendikasyonlar: İnfektif endokardit, gebelik, sol kalbdeki trombüsler, diabetik retinopati, yaşın 75'in üstünde olması Diğer riskler ise antikoagülan tedavi, ülserli cilt lezyonları, iltihablı barsak hastalığı, kaviteli akciğer hastalıkları, böbrek ve karaciğer yetmezliği.

Streptokinaz uygulaması önceleri İV yapılmakta idi. Rutin olarak birsaat içerisinde İV olarak 1.500.000 ünite streptokinaz verilir. Bu uygulama ile ilgili 4 büyük çalışma serisi vardır (1). Trombolysis in Myocardial Infarction (TİMİ), (2) İSAM, (3) European Cooperative study, (4) GİSSİ. Toplam 10.000 in üstünde hastada bu uygulama yapılmıştır. 750.000 ünitenin altındaki dozların etkisiz olduğu gösterilmiştir. Reoklüzyonun %9-29 arasında olduğu bildirilmiştir. İV uygulamada %17 hastada hipotansiyon olmaktadır. Bunun vazodilatasyon ve plazma viskozitesinin azalması sonucu olduğu görülmüştür. Anafilaksi son derece nadir olarak bildirilmiştir. Allerjik reaksiyonlara %2-5 rastlanmaktadır. Reperfüzyon aritmileri %5-25 olarak bildirilmiştir. Fibrinojenin yıkımına bağlı olarak kanama komplikasyonu sık görülmektedir. Fibrin yıkım ürünlerinin artması ve fibrinojenin %100 mg'ın altına düşmesi kanamaya neden olmaktadır. Ciddi transfüzyon gerektiren kanama %3-21 olarak bildirilmiştir. Kanama retroperitoneal, gastrointestinal, serebral ve kateter yerinde olabilmektedir. Bu uygulamanın mortaliteye etkisi üzerine değişik yayınlar vardır. Simoons ve arkadaşları 3. hafta sonunda mortaliteyi kontrol grubunda %11.7 tedavi grubunda ise %5.6 olarak bildirdiler. 1. yıl sonunda ise rakamlar kontrol grubunda %16, tedavi grubunda %9 idi. GİSSİ çalışmasında 5852'si kontrol, 5860'ı tedavi grubu olmak üzere 11.712 hasta incelenmiş, üçüncü hafta sonunda mortaliteler %10.7 ve %13 olarak bulunmuştur. 1 yıl sonunda kontrol grubundaki mortalitenin anlamlı olarak fazla olduğu bulundu. İSAM çalışmasında ilk 3 saatte işleme başlanılan hastaların mortalitesinin kontrol grubuna göre %20.6 saatte başlanılanlarda ise mortalitenin kontrol grubuna göre %7.15 az olduğu gösterildi. Wes Washington İntravenöz Streptokinaz miyokard infarktüsülü kontrol grubunda 14. gün mortalitesi %22.5 iken, anterior Miyokard infarktüsülü tedavi grubunda mortalite %10.5 bulundu. Inferior miyokard infarktüsülü hasta grublarında tedavi ve kontrol grubunda mortalite farklı değildir (28-31).



Streptokinazın intrakoroner olarak kullanımı ise Batı Almanya'da Rentrop ve SSCB'de Chazov tarafından başlatıldı. Başlangıç çalışmalarında hasta sayılan az idi ve farklı neticeler elde edildi. Khaia ve arkadaşları 20'si tedavi 20'si kontrol grubu olarak oluşturdukları çalışmada sol ventrikül fonksiyonlarından düzelmeyi anlamlı bulmadılar(7).

Anderson intrakoroner streptokinaz ile akut miyokard infarktüsülü hastaların ejeksiyon fraksiyonlarında anlamlı düzelmeye bulurken, Raizner ve Leiboff mortalitede azalma buldular.

Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli yapılan en büyük çalışma Western Washington intrakoroner Streptokinaz çalışması oldu. Çalışmada 134 hastaya intrakoroner streptokinaz verildi. Otuzuncu gün mortalitesi anlamlı olarak az bulundu. Bir yıl sonunda intrakoroner streptokinaz uygulananlarda % 85 idi.

Hollanda Inter University çalışmasında ise toplam 553 hastada erken mortalite % 11.7'den % 6.1 e, birinci yıl sonunda ise mortalite % 16.0 dan % 9.0 a indi. Her iki azalmada istatistiki olarak anlamlı bulundu. Hastane çıkışında kontrol grubunda ejeksiyon fraksiyonu % 47 iken intrakoroner streptokinaz yapılan grupta % 57 idi. Başarı sağlama % 70-85 bulundu, tik üç saat içerisinde yapılan müdahalelerdeki başarı oranı 3 saat sonrasına göre çok fazla bulundu (20).

En büyük iki çalışma serisi değerlendirilince akut miyokard infarktüsünde streptokinazın intrakoroner uygulaması 30. gün mortalitesini % 11.2 den % 2.7 ye, altıncı ay mortalitesini ise % 14.7 den % 3.7 ye düşürdüğü görülür.

Hastaların göğüs ağrısı reperfüzyonla birlikte önemli derecede azalmakta veya kaybolmaktadır. EKG de ST segment yükseklikleri süratli gerilemekte, CPK pik değeri ve pike ulaşma süresi kısalmaktadır.

İntrakoroner streptokinaz uygulamasını her miyokard infarktüsü geçiren hastaya yapmalı mıyız ve ne zamana kadar yapmalıyız? Bu sorulara cevap bulabilmek için yapılan çalışmalarda şu neticeler elde edildi. Trombolizis'in Myokarda infarktüsü (TİMİ) çalışmasında hastalarda infarkt alanları çeşitli parametrelerle geniş, orta ve ufak olarak değerlendirildi. Tahmini infarkt alanına göre mortalite (32).

İnfarkt Alan	Hastane Mortalitesi	LEVF %	İlave 1 Yıllık ölüm	Total ölüm
Geniş	40	27	12	52
Orta	12	42	6	18
Ufak	3	52	4	7

Süre (Saat)	1	2	3	4	5	6
Global LVEF Korunması %	90	70	50	30	10	0
Hastane ölüm azalması %	60	50	40	30	15	0

Görüldüğü gibi reperfüzyonun ilk dört saat içerisinde sağlandığı vakalarda global sol ventrikül EF ve hastane ölüm azalması sağlanırken 6 saat ve sonrası sağlanan reperfüzyonda bu oranlar (0) dır.

Survey de reperfüzyon sağlanmasına kadar geçen süre ve infarkt alanından etkilenmektedir. Streptokinazın intravenöz, intrakoroner uygulanması veya hastaya hemen perkütan translüminal anjioplasti yapılmasının surviye olan etkisinin reperfüzyon sağlanana kadar geçen süre ve infarkt alanı ile olan ilgili TİMİ çalışmasında belirtildi. Bulgular Tablo V'da gösterilmiştir.

Tablo V'da görüleceği gibi özellikle infarkt alanı geniş olan hastalarda ilk 3 saatte sağlanan reperfüzyon önemli survi artışı sağlamaktadır.

Geniş infarktüsü olan 100 hastada reperfüzyon sağlanmış ve reperfüzyon için geçen süre, mortalite, kronik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, survi artışı Tablo 6'da gösterildi.

Tablo — 5

Reperfüzyonun Surveye Katkısı

SAAT	Ağrı-Reperfüzyon	Strateji	% SURVEY ARTIŞI		
			Geniş Mİ	Orta Alanlı	Ufak Alanlı
0		IV Stk	37	14	4
		I.P.TCA	35	13	4
		İK STK	33	13	4
1		IV STK	33	13	4
		I.P.TCA	31	11	4
		İK STK	29	10	3
2		IV STK	29	10	3
		I.P.TCA	26	8	2
		İK STK	23	6	2
3		IV STK	23	6	2
		I.P.TCA	19	5	2
		İK STK	16	4	2
4		IV STK	16	4	2
		I.P.TCA	9	3	1
		İK STK	3	2	1
5		IV STK	3	2	1 !
		I.P.TCA	1	1!	11
		İK STK	0	0	0(28)

Tablo - 6

Geniş İnfarktüsülü 100 Hastada Reperfiyona Kadar Geçen Süre, Mortalite, Survey Artışı

Zaman Saat	Strateji	Hastane ölümü %	Kronik LVEF	Total ölüm %	Survey Artışı
0	IV STK	12	60	15	37
	I.PTCA	14	59	17	35
	İK STK	16	59	19	33
1	IV STK	16	59	19	33
	I.PTCA	18	55	21	31
	İK STK	20	52	23	29
2	IV STK	20	52	23	29
	I.PTCA	22	48	27	26
	İK STK	24	45	29	23
3	IV STK	24	45	29	23
	I.PTCA	26	42	33	19
	İK STK	28	39	36	16
4	IV STK	28	39	36	16
	I.PTCA	34	34	42	9
	İK STK	40	31	49	3
5	IV STK	34	31	49	3
	I.PTCA	37	29	51	1
	İK STK	40	27	52	0

Trombolitik tedavi yalnız pıhtıyı eritmektedir. Altta yatan atherom plağı, retromboz yapan faktörlerin devamı, platelet yapışkanlığı nedeniyle hastalarda retrombozis ve reinfarktüs olur. Bu durum % 12-35 olarak bildirilmiştir. Rezidüel darlık ne kadar fazla ise restenoz oranı o kadar ciddidir. Stenoz % 70'in üstünde veya rezidüel lümen 0.4 mm<sup>2</sup> den geniş ise erken restenoz hemen hemen hiç görülmemektedir. Lümen alanı 0.4 mm<sup>2</sup> den az olan hastalarda mekanik

işlemler gerekmektedir. Bu işlem ya perkutan transluminal koroner anjioplasti ya da aortokoroner by-pass greft cerrahisi olur. İnfarktüsle ilgili arterde lezyon % 60'dan az, lezyon 20 mm den uzun, lezyon bifurkasyonda, left mainde ise veya damar çok kıvrımlı ise by-pass operasyonu tercih edilmelidir. Cerrahi uygulanan vakalarda reoklüzyon riski % 2'ye iner (22,23,33,34).

Perkutan transluminal koroner anjioplastide iki yol vardır. Ya hemen ilk 12-24 saat içerisinde veya 7-14 gün sonra yapılabilir. Bu iki yol arasındaki farklar şöyledir.

ACİL PTCA	GEÇ PTCA
Başarı yüksek %90	Başarı yüksek %90
Reoklüzyon % 11	Reoklüzyon % 13
İnfarkt alanındaki duvar hareketini düzeltir.	İnfarkt alanındaki duvar hareketini düzeltir.
Ejeksiyon fraksiyonu korunur	Ejeksiyon fraksiyonu korunur.
Acil operasyon ihtiyacı %7.	Acil operasyon ihtiyacı %2.
Elektif operasyon ihtiyacı %4.	Elektif operasyon ihtiyacı %10
Tekrar PTCA ihtiyacı %5	Tekrar PTCA ihtiyacı %9
Rezidüel darlık az	Rezidüel darlık çok %14 (31,49).

Sonuç olarak diyebilir ki; Geniş ve hatta orta derecede infarktüsü olan, ağrılarının başlangıcından sonra ilk dört saat içerisinde müracaat eden, trombolitik tedaviye karşı kontrendikasyon göstermeyen hastalarda intrakoroner streptokinaz ile yapılan tedavide reperfüzyon,

1. Mortaliteyi azaltır,
2. Sol ventrikülde infarkt alanını daraltır,
3. Sol ventrikül fonksiyonlarını korur,
4. Miyokard infarktüsünün büyük komplikasyonlarının gelişmesini önler.

## KAYNAKLAR

1. Braunwald E: The to myocardial salvage by thrombolytic therapy, Circulation. 76,2-7,1987.
2. Fox KA, Saffitz JE, Corr BP: Pathophysiology of myocardial reperfusion. Cardiology Clinics 5(1) 31-48,1987.
3. Leiboff RH, Schwartz H: Clinical sequelae occlusion of the infarct related artery and coronary collaterals. Circulation 76:25-30,1982.
4. Robinson AK, Collen D: Activation of the fibrinolytic system. Cardiology Clinics 5(1), 13-20,1987.
5. Sherry S: The fibrinolytic system and its pharmacologic activation for thrombolysis. Cardiology Clinics 5(1), 1-11,1987.
6. Agnelli G, Bushanon MR, Fernandez F, Boneu B: A comparison of the thrombolytic and hemorrhagic effects of tPA and streptokinase in rabbit. Circulation. 1:178-182, 1981.
7. Kennedy JW: Streptokinase for the treatment of acute myocardial infarction. JACC 10 (5) suppl B 22B-28B, 1987.
8. Kennedy JW: The intracoronary streptokinase treatment of acute myocardial infarction. Progress in Cardiology
9. Timis GC, Gangadhoron V, Ramos RG, Hauser A: Hemorrhage and the products of fibrinogen digestion after intracoronary administration of streptokinase. Circulation. 69(6), 1146-1152, 1984.

10. Gurewich V: Experiences with prourokinase and potentiation of its fibrinolytic effect by urokinase and by tPA. *JACC*, 10(5) Suppl B 1987.
11. Bren GB, Wasserman AG, Ross AM: The ECG in patients undergoing thrombolysis for myocardial infarction. *Circulation*, 76, 18-24, 1987.
12. Collen D, Were FV: Coronary thrombolysis with tPA. *European Heart J.* 0,902-904, 1987.
13. Gold Hk, Fallon JT, Yasuda T, Leinbach R, Khaw B, Newel JB: Coronary thrombolysis with rtPA. *Circulation* 70(4), 700-707, 1984.
14. Hollen D: Human tPA. *Circulation* 72:18-20, 1985.
15. Floke L: Single chain urokinase type PA. *European Heart Journal* 6:905-908, 1985.
16. Anderson JL: Development and evaluation of APSAC, *JACC* 10 (5) suppl B 22B-28B, 1987.
17. Bergman SR, Ludrook PA, Sobel EB: Coronary thrombolysis with tPA *Cardiology clinics* vol 5 No 1, fe' feb 1987, sayfa 101-111.
18. Hillis WS, Hornung RS: The use of BRL 26921 as fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *European Heart J.*6:909-912, 1985.
19. Verstraete M: The search for the ideal thrombolytic agent. *JACC* 10(5), suppl B B4-B11, 1987.
20. Eisenberg RP, Jaffe AS: Coronary thrombolysis practical considerations. *Cardiology Clinics*, 5 (1). 129-141, 1987.
21. Kloner RA, Alker KJ: The effect of streptokinase on myocardial salvage, hemorrhage, infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation* 70(3), 513-521, 1984.
22. Schaer DH, Ross AM, Wasserman AG: Reinfarction, recurrent angina and reocclusion after thrombolytic therapy. *Circulation* 76 suppl III 57-63, 1987.
23. Schroder R, Neuhous KL, Linderer T, Leizorvoictz A, Wegscheider K: Intravenous streptokinase in myocardial infarction (ISAM) bkurs *Circulation* 76, suppl II, 44-51, 1987.
24. Verheugt FW, Einege MJ, Res J, Simoons ML, Serruys PW, Wermeeer F: Bleeding complications of intracoronary fibrinolytic therapy in AMI. *Br. Heart J.* 54:455-459, 1985.
25. Zaret BL, Wackers FJ: Radionuclide methods for evaluating the results of thrombolytic therapy. *Circulation*, 76:8-17, 1987.
26. Laffel GL, Fineberg H, Braunwald E: A cost effectiveness model for coronary thrombolysis reperfusion therapy. *JACC* 10(5), Suppl B 79B-91B, 1987.
27. Bleifeld W, Mathey D, Haroth H, Buss II, Effert S: Infarct size estimated from serial serum creatine Phosphokinase. *Circulation*. 55 (2), 303-310, 1972.
28. Geltman EM: Coronary thrombolysis with intravenous streptokinase. *Cardiology Clinics*, 5(1), 55-66, 1987.
29. Serruys PW, Suryapranata H, Simoons ML, Venmeer F, Brand MV: Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 76:63-68, 1987.
30. Verstraete M: Intravenous administration of a thrombolytic agent *European Heart J.*6:586-593, 1985.
31. Verstraete M: New thrombolytic drugs in acute myocardial infarction. *Circulation* 76 suppl II, 31-38, 1987.
32. Palmeri ST, Harrison DG, Frederic RC, Morris GK, Harrel EF, Ideker RE, Selvester RH, Wagner GS: A QRS scoring system for assessing left ventricular function after myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 306(1), 4-9, 1982.
33. White CW, Schwartz JL, Ferguson DW, Broydah GP, Kelly KJ: Systemic markers of fibrinolysis after unsuccessful intracoronary streptokinase thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am.J. Cardiol.* 54:712-717, 1984.
34. Willams DO, Ruocco AN, Forman S: TIMI study. *JACC* 10(5) suppl II, 45B-51B, 1987.