

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**FİBRİNOLİTİK TEDAVİ VERİLEN
ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜS
OLGULARINDA FİBRİNOJEN ve D-DİMER
DÜZEYLERİ İLE FİBRİNOLİTİK TEDAVİ
BAŞARISIZLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. VELİ KALA**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖMER KOZAN**

İZMİR-2008

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Doç. Dr. Özer BADAĞ, Doç. Dr. Özgür ASLAN, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ ve Doç. Dr. Nezih BARIŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı Sekreteri Nesrin Eren'e, koroner yoğun bakım sorumlusu Aylin Çandarlı'ya, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Prof. Dr. Ömer KOZAN'a, biyokimyasal analizlerin yapılmasını sağlayan biyokimya ünitesi çalışanlarına ve tezin yazım aşamasında katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen sevgili annem, babam, ablam ve eşime teşekkür ederim.

Dr. VELİ KALA

Kasım 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Koroner Sendrom.....	3
2.2. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü.....	3
2.2.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	4
2.3. Akut Koroner Sendrom Oluşumu.....	12
2.3.1.Plak Yırılması ve Erozyonu.....	12
2.3.2.Trombotik Cevap.....	13
2.4. Koagulasyon Sistemi ve Trombüs Oluşumu.....	14
2.4.1.Birincil Hemostaz.....	14
2.4.2.İkincil Hemostaz.....	15
2.4.3.Fibrinolitik Sistem.....	17
2.4.4.Aterotromboz.....	17
2.5. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tanı Yöntemleri.....	18
2.5.1. Klinik Bulgular.....	18
2.5.2. Elektrokardiogram.....	18
2.5.3. Kardiyak Enzimler.....	19
2.5.4. Miyokard İnfarktüsü Tanımlamaları.....	21
2.6. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tedavisi.....	22
2.6.1.Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri.....	24
2.6.2.Farmakolojik Reperfüzyon Tedavisi.....	25
2.6.3.Fibrinolitik İlaçlar.....	27
2.6.4.Fibrinolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri.....	30
2.7. Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı Nedenleri.....	32
2.8. Fibrinojen ve D-Dimer.....	33
3. AMAÇ.....	37
4. MATERYAL VE METOD.....	38

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	41
6. BULGULAR.....	42
6.1. Hasta Özellikleri ve Demografik Veriler.....	42
6.2. Fibrinolitik Tedavi ve Bulguları.....	43
6.3. Koroner Angiografi Bulguları.....	46
6.4. Laboratuvar Bulguları.....	47
6.5. Fibrinolitik Tedavi ve Fibrinojen Düzeyleri.....	48
6.6. Fibrinolitik Tedavi ve D-Dimer Düzeyi.....	49
7. TARTIŞMA.....	51
7.1. Fibrinolitik Tedavi Başarı Göstergeleri.....	52
7.2. Fibrinojen ve Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı İlişkisi.....	53
7.3. D-Dimer ve Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı İlişkisi.....	54
8. SONUÇ.....	56
9. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	56
10. ÖZET.....	57
11. SUMMARY.....	58
12. KISALTMALAR.....	59
13. KAYNAKLAR.....	61

TABLO DİZİNİ:

	Sayfa
Tablo 1: Ateroskleroz risk faktörleri.....	5
Tablo 2: Kardiyak Enzim Kan Seviye Zamanları.....	20
Tablo 3: Miyokard İnfarktüsü ve STYMI tanımlamaları	21
Tablo 4: STYMI Primer PCI Endikasyonları (ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzu).....	25
Tablo 5: Fibrinolitik Tedavi Endikasyonları (ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzu).....	26
Tablo 6: Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları (ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzu)..	26
Tablo 7: Hasta demografik verileri ve kullanmakta oldukları tedaviler.....	43
Tablo 8: Kapı – İğne Zamanı Bulguları.....	44
Tablo 9: Göğüs Ağrısı Süreleri.....	44
Tablo 10:Yaş – Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı Bulguları.....	45
Tablo11: Fibrinolitik Tedavi ve Fibrinojen Düzeyleri	49
Tablo12: Fibrinolitik Tedavi ve D- Dimer Düzeyleri	50
Tablo 13:Çok değişkenli Regresyon Analizi	51
Tablo 14: Tanımlayıcı İstatistik Özet Tablosu	51

1. GİRİŞ

ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) hastaların çoğunda aterosklerotik plak yırtılması ve koroner içi tıkaçıcı trombüs gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır.⁽¹⁻⁴⁾ Tamamen tıkalı koroner arterde, damar açıklığı ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır.^(5,6)

Son 10 yıl içinde teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak STEMİ'ne bağlı ölümler %30 oranında azalmıştır. Hastanın göğüs ağrısının başlamasından itibaren hızlı bir şekilde en yakın sağlık kuruluşuna nakli ve tedaviye en kısa sürede başlanması STEMİ'ne bağlı ölümleri büyük oranda azaltmaktadır.⁽⁷⁻⁹⁾

İnfarkt nedeni olan arterin tamamı ile açılması farmakolojik olarak fibrinolitik tedavi veya primer perkutan transluminal koroner angioplasti (PTKA) ile sağlanır. Semptomların başlamasından itibaren okluzyonun açılması reperfüzyon stratejisi ne olursa olsun kısa ve uzun dönem belirteçlerini olumlu etkiler. En önemli yapılması gereken tanı konulur konmaz hemen kapı-iğne zamanı <30 dk olacak şekilde fibrinolitik tedaviye başlanması veya kapı-balon zamanı 90 dk olacak şekilde primer PTKA uygulanmasıdır.^(10,12)

Reperfüzyonun sağlanmasında kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en sık fibrinolitik tedavi uygulanır. STEMİ hastalarında semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde uygulanan fibrinolitik tedavinin yararlı olduğu ve ne kadar erken uygulanırsa mortalitedeki azalmanın o kadar belirgin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^(10.12.13.14)

Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Endojen fibrinolitik sistem ile aynı şekilde trombüsü spontan olarak parçalayarak 90. dakikada %20 oranında açıklık sağlanabilir.⁽¹⁵⁾

STEMİ tedavisinde fibrinolitik tedavi ile mortalitenin ve sol ventrikül (LV) fonksiyonlarının düzeldiği randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^(10.14.16) Fakat hastaların fibrinolitik tedavi sonrası %50-70 kadarında TIMI-III akım sağlanıp bunların 2/3'ünde 90.dk' da başarı sağlanabilmektedir.^(10.12.14.16) Fibrinolitik tedavi başarısızlığı kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle kalp yetersizliği (KY), rekürren iskemi ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF, sol ventrikül atım hacmi) ile birliktelik gösterir.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Plazma D-dimer düzeyleri endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşur ve çapraz bağlı spesifik fibrin türevleridir. Plazma D-dimer seviyeleri artmış koagülasyon aktivitesi ile birlikte indirekt olarak aktif fibrinolitik aktiviteyi gösteren en iyi biyokimyasal parametredir.⁽²¹⁾ D-dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar.⁽²²⁾ Kararsız anginalı hastalarda D-dimer düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁽²³⁾ Ayrıca periferik arter hastalığı, derin venöz trombozu, pulmoner emboli, akut inme, gebelik, malignite, cerrahi, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi fibrinin oluşumu ve yıkılmasını arttıran her durumda D-dimer seviyeleri yükselir.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Hiperkoagülabilitede, koagülasyon sisteminde merkezi protein olarak görev yapan plazma fibrinojeninin rolü klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır.⁽²⁷⁾ Aterosklerotik plaklar fibrinojen ve fibrinojenin yıkım ürünlerinden zengindir.^(28,29) Daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalar yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini göstermiştir ve yüksek fibrinojen düzeyleri kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörüdür.^(30,31)

Fibrinolitik başarısızlığı ile belirgin mortalite ve morbidite gözlenmesi nedeniyle çeşitli küçük hasta gruplarında fibrinolitik başarısızlığını önceden gösterecek çeşitli biyokimyasal parametreler çalışılmıştır. D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin çok sayıda çalışmada kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları ile ilişkisi gösterilmiştir.^(24,30,31) Biyokimyasal açıdan fibrinojen ve D-dimer düzeyi, hem koagülasyona eğilim sonucu artmış trombüs yükünü hem de oluşmakta olan trombüsün endojen fibrinolitik sistem unsurları tarafından eritmeye çalışılmasının bir belirteci olarak fibrinolitik başarısızlığı öngördürme açısından değerli olabilir.

Çalışmamız, STEMİ tanısı ile fibrinolitik tedavi verilen hastalarda, devam eden tromboz ve fibrinolizin göstergesi olarak D-dimer ve bir koagülasyon proteini olan fibrinojen düzeylerini birlikte kullanarak endojen fibrinolitik aktivitenin fibrinolitik başarısızlık riskini ön görebilme açısından değerini araştırmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Akut Koroner Sendrom

Hassas veya yüksek riskli plakların yırtılması akut koroner sendromlarda miyokardial iskemi patofizyolojisinin en yaygın nedenidir. Hastalar kararsız angina, Q dalgasız miyokard infarktüsü (Mİ) veya STEMİ şeklinde çeşitli klinik durumlarla başvurabilirler. STEMİ tanısı ile gelen hastalarda yüksek olasılıkla infarkt nedeni olan arterde tam tıkanıklık mevcuttur. Yapılan angiografik çalışmalarda trombüs, STEMİ hastalarında %90'dan fazla, kararsız angina veya Q dalgasız Mİ hastalarında %35-75, kararlı angina hastalarında ise %1 olarak tesbit edilmiştir.^(32,33)

Akut koroner sendrom (AKS) tanısı ile gelen hastalarda değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Antitrombin ve antiplatelet tedavi ST yükselme olsun olmasın tüm hastalarda uygulanır. Devam eden ST yükselme olan hastalarda tıkalı epikardial arterin hemen reperfüzyon (farmakolojik veya kateter ile) tedavisi ile açılıp kan akımının sağlanması gereklidir. Kararsız angina veya Q dalgasız Mİ ile başvuran hastalarda ise klinik durumuna göre anti-iskemik tedavi ile erken girişimsel tedavi uygulanabilir.

2. 2. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

STEMİ ölümle sonuçlanabilen bir hastalık olması, genellikle toplumun üretken yaş grubunda daha sık görülmesi, akut dönem sonrası komplikasyonlara bağlı olarak ciddi sorunlara yol açması gibi çeşitli nedenlerle önemli bir toplum sağlığı sorunudur.^(34,35) Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında iskemik hastalıklar gelmektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir.⁽³⁶⁾

STEMİ tanısında temel patofizyoloji ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür.⁽³⁷⁾ Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder.⁽³⁸⁾ STEMİ hastalarının çoğunda altta yatan neden aterosklerotik plak yırtılması ile açığa çıkan

trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner içi tıkaçıcı trombüs oluşması şeklindedir. ⁽¹⁻⁴⁾ Subendokardiyalden subepikarda doğru gelişen iskemi giderilmediğinde ve koroner arterde açıklık ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır. İnfarktüs sonrası miyokard metabolizmasının süreci ve düzeyi, kollateral dolaşım, tıkanma süresi, hücre ölümü ve iskemik ön koşullanma gibi birçok faktör nekroz alanının yaygınlığını ve dolayısıyla mortalite oranını etkilemektedir. ^(5,6)

STEMİ'e bağlı ölümlerin %50'si ilk bir saat içinde olmaktadır ve başta ventriküler fibrilasyon olmak üzere büyük çoğunluğu ritim bozukluklarına bağlı gerçekleşmektedir. ^(33,34) Son 10 yıl içinde teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak STEMİ'ne bağlı ölümler %30 oranında azalmıştır. STEMİ'a bağlı ölümlerde hastaneye ulaşma ve hastanın tanı alıp tedaviye başlama süresi büyük rol oynamaktadır. Hastanın göğüs ağrısının başlamasından itibaren hızlı bir şekilde en yakın sağlık kuruluşuna nakli ve tedaviye en kısa sürede başlanması STEMİ'ne bağlı ölümleri büyük oranda azaltmaktadır. ^(10.11.14.16.39.40)

2. 2. 1. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz koroner arter hastalığının en önemli ve en yaygın nedenidir. ^(41,42) Bununla birlikte tek başına ateroskleroz nadiren ölümcül olabilir. Aterosklerozun hayatı tehdit eden formu AKS'da olduğu gibi daha çok aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Bu süreç genel olarak aterosklerozun oluşturduğu plağın yırtılması, ülser olması veya komplike olmuş plak üzerine trombüs birikimi nedeni ile oluşur. Bu sürece koroner damarlarda vazokonstriksiyon eşlik eder ve meydana gelen bu gelişmeler sonucunda miyokardial kan akımı tıkanıklığın derecesine göre azalmaktadır. ^(37,41)

Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak yıllardır çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterildi. ⁽⁴³⁾ Bu teori, lipidleri yüksek olanlardaki aterosklerozu izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı. ⁽⁴³⁾

Russel Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini yeniden düzenleyerek endotel yaralanması veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumunu gösterdiler.⁽⁴³⁾ Son çalışmalar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelial disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotel, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak belirlenen yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM ve metabolik sendrom major risk faktörleri şeklinde adlandırılır ve tüm hasta gruplarındaki risk artışının %90'ından sorumludur. Ateroskleroza neden olabilecek tüm risk faktörleri tablo-1'de gösterilmiştir.^(36,46,117)

Tablo-1: Ateroskleroz risk faktörleri

Geleneksel Faktörler		Yeni Risk Faktörleri
Sabit faktörler	Modifiye edilebilen	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Diyabet, insulin rezistansı	Fibrinojen
	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Mental stress, depresyon	

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıttır. Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar birarada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyondur.

Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda artış ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipid birikiminde artış ile ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler permeabiliteyi artırır. Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan Klamidya pnömoniya varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkati çekmiştir.⁽⁴⁵⁾

2. 2. 1. 1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Endotel kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik arabirimdir. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelyal dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazoaaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen karmaşık bir yapıya sahiptir.^(44,46) Vasküler endotelin, kendisine yönelik bazı tehditlere karşı gösterdiği inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir.

Normal koşullarda endotel, damarı nispeten dilate bir durumda tutmak için çalışır. Bununla birlikte, endotel, shear stres gibi birçok fiziksel uyarıya cevap verme kapasitesine sahiptir. Damarlar shear strese cevap olarak genişler (akım bağımlı dilatasyon). Bu endotel bağımlı cevap endotelden salgılanan nitrik oksit ile düzenlenir. Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu nitrik oksit üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte vazokonstriktör faktörler ile aradaki dengenin bozulması ile başlar. Nitrik oksit, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı da koruyucu etki gösterir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler.⁽⁴⁶⁾

Endotel disfonksiyonu, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. Okside olmuş LDL, Nitrik Oksit Sintaz enziminin kompetitif inhibitörü olan Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)'nin endotel hücrelerine girişini artırarak NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikalleri de nitrik oksit moleküllerine bağlanarak inaktivasyonuna yol açar. Yine bir vazokonstriktör olan Anjiyotensin II, NO etkisine zıt etkiler gösterir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırır, proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) ve endotel hücreleri üzerinde vasküler hücre kaynaklı adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artışa yol açar.^(49,50) CRP' nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur.^(51,52)

Sonuç olarak, risk faktörleri sonucunda endotel disfonksiyonun başlaması ile damar duvarında monositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlar.^(Şekil-1)

Endotel disfonksiyonu, koroner arter hastalığının (KAH) tüm safhalarında ve gelişen komplikasyonlarda en önemli patogenezi oluşturmaktadır. (44-46)



Şekil 1: Ateroskleroz nedenleri endotel disfonksiyonu ve inflamasyon (K1)

İnterlökin-6 (İL-6), inflamatuvar yanıtta önemli prokoagülan bir sitokindir. Fibrinojen, PAI-1 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini arttırarak aterosklerozun daha hızlı ilerlemesine neden olmaktadır. (46)

2. 2. 1. 2. İnflamasyon

Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri değişime uğrar. Bu olasılıkla doku makrofajlarınca salınan oksijen radikallerinin LDL'e saldırısıyla gerçekleşir. (47,48)

Aterojenik ve proinflamatuvar uyarı ile aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır (ICAM-1, VCAM-1, e-selektin, p-selektin), monositlerin ve T-lenfositlerin bölgeye göçü başlar. Proinflamatuvar sitokinler olan C reaktif protein (CRP), IL-1, okside LDL, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve CD40 ligand etkileşimi adezyon moleküllerini aktive eder.

Kan kaynaklı hücrelerin endotele adezyonu tek başına yeterli değildir, transendotelial göç de gereklidir. Bunun için, bir veya daha fazla kemoatraktanana ihtiyaç vardır. Deneysel

çalışmalara göre en önemli aterojenik kemoatraktanlar okside LDL ve makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1)' dir. MCP-1 güçlü bir kemokindir ve monosit-lökositleri etkili şekilde lezyon bölgesine eker. Endotel hücreleri tarafından salınan adezyon molekülleri, güçlü kemokinler okside LDL ve MCP-1 monosit ve T hücrelerini güçlü bir şekilde ekerler ve endotele yapışmasını sağlarlar.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

2. 2. 1. 3. Lipid ekirdeği Oluşumu

Lökosit adezyon molekülleri E-selektin (endotelyal selektin) ve P-selektin (platelet kaynaklı selektin) ateromada daha fazla lökositlerin çağırılmasında ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında etkilidirler. Endotel yüzeyine yapışmış lökositlerin migrasyonunu, endotelden geçişini kemokinler sağlar. Kemotaktik sitokinlerin uyarıları, mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelyal intima içerisine göçünü başlatır.⁽⁵⁰⁾

Salgılanan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler, inflamatuvar sitokinler IL-1, TNF- α , CRP ile adezyon moleküllerinin salınımını arttırır, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olur ve trombojenisiteyi arttırırlar.^(51,52)

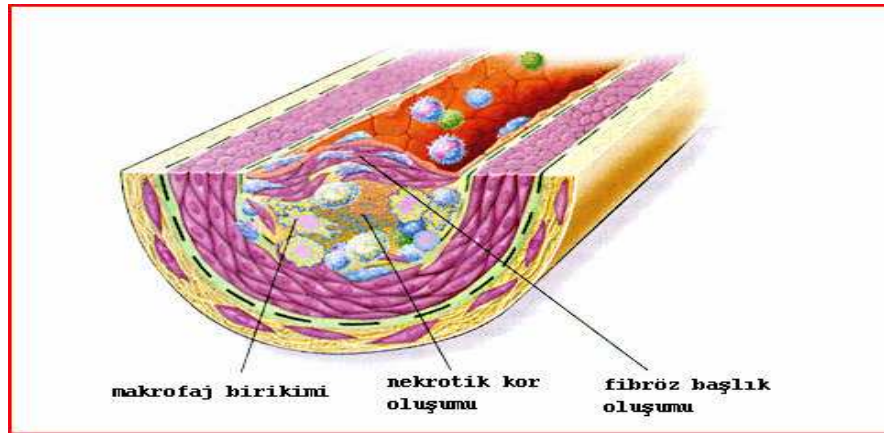
Endotele tutunduktan sonra intimaya geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Bu süreç endotel hücrelerinden salınan monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Bu basamak patofizyoloji açısından oldukça kritiktir; çünkü M-CSF-eksik fareler hiperkolesterolemik de olsalar veya genetik olarak ateroskleroza eğilimli de olsalar bunlarda ateroskleroz gelişmemektedir.⁽⁴⁷⁾ Makrofajlar, okside LDL' yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşür ve yağlı izgilenmeyi başlatırlar. Yağlı çizgilenme esas olarak sağlam endotelde köpük hücrelerinin, bir miktar T hücresi ve ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir.^(47,48)

Klasik LDL reseptörü dışında; 'scavenger reseptör' p reseptörler denilen moleküller, köpük hücre oluşumuna neden olan çok fazla miktarda lipid alınımını sağlarlar.^(48,53,54) Köpük hücreleri lipid deposu olma dışında. proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve PDGF ile inflamasyonun ve lezyonun daha hızlı ilerlemesine katkıda bulunurlar.^(53,54) Aktifleşen makrofaj, TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler, proteolitik enzimler (matriks metalloproteazları) ve doku faktörü salgılayarak doku yıkımı ve trombojen etkiler gösterirler. Risk faktörleri devam ettiği sürece bu inflamatuvar süreç devam edecek ve aterom plağının oluşumu ile sonlanacaktır.

2. 2. 1. 4. Fibröz Başlık (Fibrous Cap)

Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederek bölünürler ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Aterosklerotik plak komplikasyonlarında düz kas hücrelerinin çoğalması kadar hücre ölümü de rol oynar. Düz kas hücrelerinin birikimi, hücre çoğalması ile ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. İlerlemiş aterosklerotik plağın önemli kısmını hücre dışı matriks kısmı oluşturur.^(47.48.55)

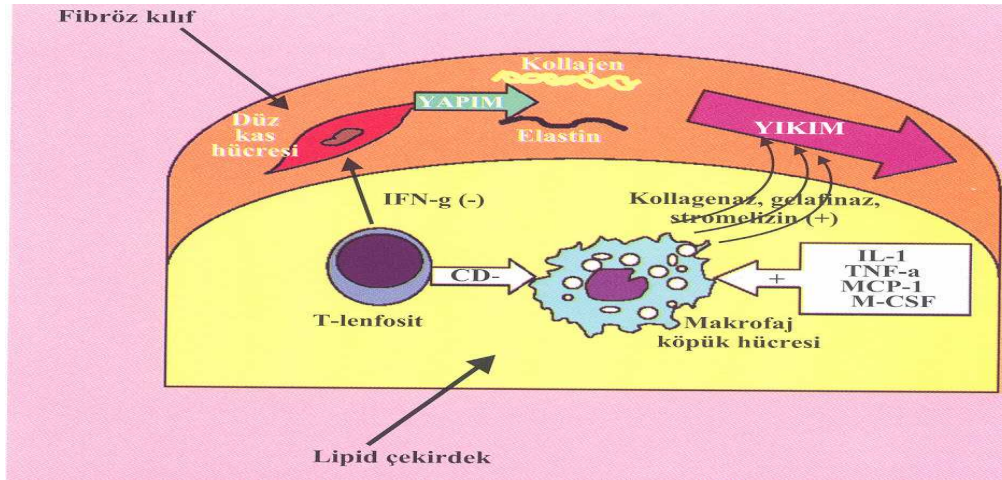
Düz kas hücrelerinden fazla miktarda kollajen üretimini sağlayan uyarılar PDGF ve transforming growth factor-beta (TGF- β) tarafından sağlanır. Hücre dışı matriksin birikiminde de matriks moleküllerinin biyosentezinin matriks metalloproteinazlarla (MMP) yıkım dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin MMP'lerle yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur.^(Şekil-2) Bu şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur.^(47.48.56)



Şekil-2: Fibroateromun patolojik yapısı^(K1)

Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerle aktive edilen makrofajlar tarafından salgılanan proteazlar aracılığıyla sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾

Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, plağın zedelenebilirliğini bir başka deyişle komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkidir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır. Aterom plağının komplike olmasında rol oynayan hücre ve maddelerin şematik anlatımı şekil 3’de ifade edilmektedir.



Şekil-3: Plak komplikasyonlarında rol oynayan hücre ve maddeler^(K1)

2. 2. 1. 5. Plak Damarlanması:

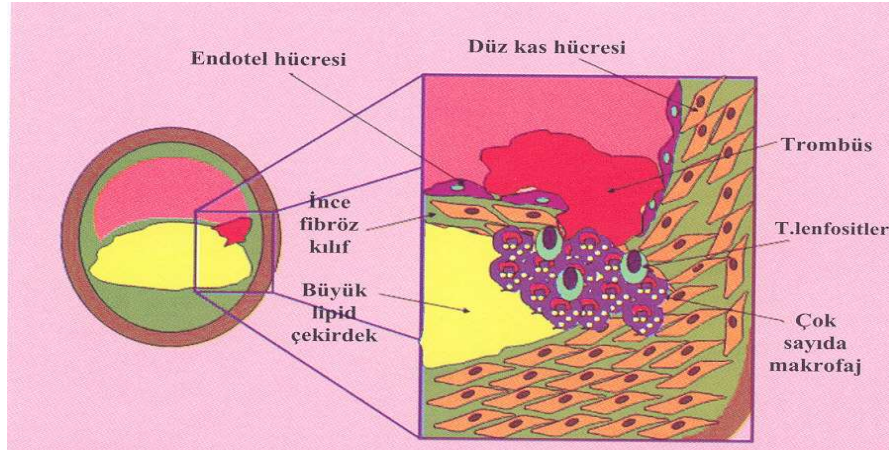
Arteriyel yapıda normal media tabakasında damarsal yapı yoktur. İntimal kalınlaşma meydana geldikten sonra yeni gelişen damarsal yapılar adventisya tabakasından plak tabanına ulaşır. Düz kas hücreleriyle birlikte endotel hücreleri de göç eder ve plakta mikrosirkülasyon ortaya çıkar. Mikrosirkülasyondaki artış plağın daha iyi gelişmesini sağlar. Damarsal yapıların artışına neden olarak adezyon moleküllerinden VCAM ve monositler sorumlu tutulmuşlardır.⁽⁵⁷⁾

2. 2. 1. 6. Kararsız (stabil olmayan, vulnerable) Plak

Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek, bir başka deyişle komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plaklar olarak nitelendirilirler. Kararsız bir plağın ortak özellikleri şunlardır: ⁽⁵⁵⁾

- Plağın toplam hacminin %40’ından daha büyük bir lipid çekirdek olması
- İnflamasyon hücrelerinin (makrofaj ve T-lenfosit) çok olması
- Düz kas hücre ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık olması
- Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma

Kararsız plak özelliklerine sahip bir plağın şematik anlatımı şekil-4'de ifade edilmiştir.



Şekil-4: Kararsız plağın yapısı^(K1)

Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, akut koroner sendromlardan sorumlu olanların %80-90 kadarını oluşturduğu düşünülmektedir. Bir plak komplike olduğu zaman akut koroner sendromlara sebep olacağı gibi tamamen sessiz de kalabilir.⁽⁵⁸⁾ Yapılan bir çalışmada ileri derecede koroner damar daralmasına neden olan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar oldukları saptanmıştır.⁽⁵⁵⁾

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, "omuz" bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktifleştirir. Bir yandan matriks metalloproteinazları fibröz başlığı parçalarken öte yandan sitokinler (interferon- γ ve TNF - α) düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve sentezini inhibe ettiğinden plağın onarım mekanizmasında bozulmuş olur.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾

Neticede zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagulan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombüs oluşumunu tetiklerler. Bu da akut koroner olayların gelişmesine yol açar. Bir aterom plağının komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, eğer kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenerek akut koroner sendromlara yol açabilirler.^(47,48)

2. 3. Akut Koroner Sendrom Oluşumu

AKS, koroner plağın incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması çoğu zaman tetikleyici bir faktör (emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon, travma) ile birlikte olmaktadır. Fakat her zaman AKS oluşumu için tetikleyici faktör bir faktör bulunmayabilir.⁽⁵⁹⁾ Plağın hassas ve büyük olması AKS oluşumu için en önemli rolü oynar. AKS sonrası iskemik olayların tekrarlama riski sıklıkla ilk üç veya ilk altı ay içerisinde görülmektedir. Bu risk sorumlu lezyonun tekrar aktive olmasına bağlansa da, otopsi ve klinik çalışmalarda AKS'lu kişilerde pek çok farklı damar lokalizasyonlarında hassas plaklar saptanmıştır.⁽⁶⁰⁾

2. 3. 1. Plak Rüptürü ve Erozyonu

2. 3. 1. 1. Plak Yırtılması

Plak yırtılması makrofajlardan fibröz kapsülü zayıflatan proteofibrinolitik enzimlerin sekresyonu ile başlamaktadır. Fiziksel kuvvetler ile ilgili fibröz kapsülün en zayıf ve en ince bölümüne uyan plak ile sağlam damar duvarının birleştiği noktada (plağın omuzu) meydana gelmektedir. Plak yırtılmasının bağlı olduğu faktörler; çevresel duvar stressi, plağın lokalizasyonu, büyüklük, lipid içeriği ve plağın lümen yüzeyinde akımın etkileridir.

Dünya genelinde yapılan 18 otopsi çalışmasında koroner trombozun nedeni ile ilgili ayrıntılı araştırmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda plak yırtılması ölümcül trombotik olaylarda (AKS, ani ölüm) en önemli etken olarak gösterilmiştir. Akut koroner trombozların %76'sından plak yırtılması sorumlu tutulmaktadır.⁽⁶¹⁾

2. 3. 1. 2. Plak erozyonu:

Plak erozyonu, plak yırtılmalarının yanlarında görülen, AKS mekanizmalarından biridir. Kadınlar, diyabetikler ve hipertansif hastalarda sık görülmektedir. Koroner lümeninde yüksek derecede darlık yapan stenozların üzerinde ve sağ koronerde lokalize stenozlarda daha sık meydana gelmektedir. Ani koroner ölümden plak erozyonu prevalansı %30 oranında bildirilmiştir; STEMI' deki prevalansı ise %25 olarak bulunmuştur ve prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.^(61,62)

Erozyon oluştuğunda, trombüs plak yüzeyine yapışmakta iken plak yırtılmasında trombüs plağın lipid içeriğine doğru derin tabakalarına ilerleyerek pozitif remodellingi meydana getirmekte ve bunun sonucu olarak plağın hızlı büyümesi ve progresyonu olmaktadır.⁽⁶³⁾

2. 3. 2. Trombotik Cevap:

Plak yırtılması genel olarak plağın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda yırtılan alanda tromboz oluşumu gözlenir.⁽⁶⁴⁾ Plak yırtılmasına karşı oluşan trombotik cevabın üç önemli belirleyicisi vardır.

- **Lokal Trombotik Etkenler:** Aktive olmuş makrofajlar ve plak içindeki lipid çekirdeği doku faktörü salınımına neden olur.^(64,65) AKS'a neden olan plak (yırtılan) diğer plaklara oranla daha fazla doku faktörü içerir.⁽⁶¹⁾ Ayrıca okside olmuş lipidler de trombosit agregasyonunu uyarıcı etkide bulunur.
- **Lokal akım bozulması:** Venöz trombozun aksine, koroner tromboz oluşumunda hızlı ve stres oluşturan akımlar trombosit aktivasyonunu kolaylaştırır.⁽⁶²⁾
- **Sistemik trombotik yatkınlık:** Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Doku faktörünün periferik kanda aktive olmuş lökositler tarafından sistemik salınımı, protrombotik oluşum açısından oldukça önemli rol taşımaktadır.^(54,67)

2. 4. Koagulasyon Sistemi ve Trombüs Oluşumu

2. 4. 1. Birincil Hemostaz

2. 4. 1. 1. Adezyon

Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler endotel altında bulunan kollajen fibrillerine, kollajen reseptörleri ile yapışırlar. Bu reseptörler glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve Gp VI olup integrin ailesinin üyeleridir. Kollajene bağlanan GpVI, Fc reseptörü üzerinden trombositleri aktive eden sinyal gönderir. Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı, yapışkan özellikte bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) ile sağlam hale getirilir ve böylece damar lümeni içinde var olan yüksek makas kuvvetlerine rağmen damar duvarına bağlı halde kalabilir. vWF, bu görevini, bir trombosit reseptörü olan Gp Ib/IX ile kollajen lifleri arasında köprü oluşturarak yapar.⁽⁶⁸⁾

2. 4. 1. 2. Aktivasyon

Trombositlerin kollajen dokuya adezyonu ile birlikte aktive olurlar ve şekil değişikliğine uğrarlar. Yüzeylerindeki kollajen reseptörleri uyarılır, alfa ve dense granüllerinden "salınım reaksiyonu" başlar. Bu sırada trombositlerden başka Adenozin Difosfat (ADP) olmak üzere birçok protein (fibrinojen, fibronektin, platelet factor-4, platelet aktive edici faktör (PAF), TGF- β ve PDGF) salınır.⁽⁶⁹⁾

Burada ADP, diğer trombositleri de agregasyon oluşması için stimüle ederek lezyon bölgesine çağıran faktördür. Trombosit fonksiyonlarında prostaglandinlerin de çok önemli rolleri vardır. Trombositlerin salınım ve agregasyonunda önemli ajan tromboksan A2, siklooksijenaz enzimi varlığında tromboksan sentezi üzerinden gerçekleşmektedir. Tromboksan A2, potent bir trombosit agregatör ve vazokonstriktördür. Prostaglandin sentezinde bir diğer son ürün prostasiklin (PGI2) dir. Bu madde endotel hücrelerinde prostasiklin sentetaz varlığında endoperoksitlerden sentezlenmektedir. PGI2 de kuvvetli bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir.⁽⁶⁹⁾

2. 4. 1. 3. Agregasyon

Tromboksan A₂, PAF, ADP ve serotonin, trombosit agonistleri olarak trombositleri aktive eder ve daha fazla trombositin olay bölgesine gelmesine neden olurlar. Bu aktivasyon, koagulasyon kaskadında oluşan trombin aracılığı ile artırılır. Trombosit agregasyonu özellikle trombosit yüzeyindeki GIIb/IIIa reseptörlerini birbirine bağlayan fibrinojen ile artarak gerçekleşir.

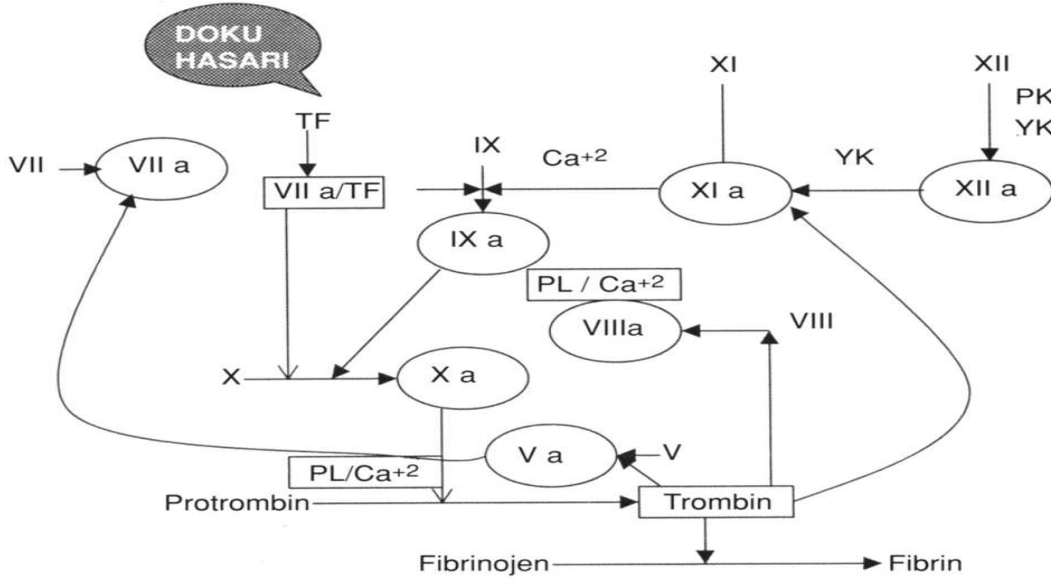
Kapillerlerde lokal vazokonstriksiyon ile birlikte trombosit agregasyonu hemostazın sağlanması için genellikle yeterlidir. Fakat daha büyük damarlarda mekanik kuvvetlerin etkisiyle trombosit tıkaçının yer değiştirmemesi için fibrin ile kuvvetlendirilmesi gereklidir.⁽⁷⁰⁾ Trombositlerin bizzat kendileri yüzeylerinde güçlü prokoagülan aktiviteler oluşturarak tıkaçın pekişmesine katkıda bulunurlar. Trombosit agregasyonunu izleyen saniyeler içinde membran fosfolipidlerinde yeniden örgütlenme başlar. Normalde trombosit membranının iç lipid tabakasında yer alan, hidrofobik ve negatif yüklü olan fosfatidil serin ve fosfatidil kolin dış tabakada açığa çıkar. Özellikle K vitaminine bağımlı olan bir dizi pıhtılaşma faktörü bu fosfolipidlere bağlanır.⁽⁷¹⁾

Diğer pıhtılaşma faktörleri de (fibrinojen, FV, VIII ve IX) reseptörleri aracılığıyla trombositlere bağlanır. Böylece hasarlı damar bölgesinde trombositlerin yüzeyinde toplanmış pıhtılaşma faktörlerinin birbirleriyle etkileşmeleri kolaylaşır. Ayrıca bir arada toplu bulunan bu pıhtılaşma faktörleri, doğal inhibitör olan antitrombin III ve protein C'nin etkisinden de korunmuş olurlar.⁽⁷²⁾

2. 4. 2. İkincil Hemostaz

Birincil hemostaz tıkaçının oluşumu ile eş zamanda plazma pıhtılaşma proteinleri ikincil hemostazı başlatmak üzere aktive olurlar. Pıhtılaşmanın tamamlanması için fibrinojenin trombin enziminin etkisiyle fibrine dönüşmesi ve fibrinin de F.XIII etkisiyle çapraz bağlar ile katı şekilde sağlam hale gelmesi gerekmektedir. Burada anahtar nokta, trombinin oluşması olayıdır. Bu seviyeye kadar normalde inaktif olan pıhtılaşma faktörlerinin, sırayla, aktifleşen bir diğer pıhtılaşma faktörü tarafından aktif hale geçmesi gereklidir. Her ne kadar pıhtılaşma mekanizmasında iç (intrensek) ve dış (extrensek) kaynaklı yollar hem anlatım kolaylığı hem de laboratuvar testlerinin doğru yorumlanmasını sağlarsa da, pıhtılaşma doku faktörü tarafından başlatılır.^(72,73)

Bir lipoprotein yapısında olan doku faktörü hemen hemen tüm hücrelerin zarında bulunur. Ayrıca iltihabi durumlarda monositler ve endotel hücrelerince de ortaya konabilir. Zedelenen doku veya damar bölgesinden doku faktörü açığa çıkması ile pıhtılaşma başlamaktadır. Ca^{++} iyonunun varlığında doku faktörü hızla FVII'yi (FVIIa) aktive etmektedir. TF/FVIIa kompleksinde hızla FX'nu aktive (FXa) etmektedir. FXa, FVa, PF3 ve Ca tarafından oluşturulan protrombinaz kompleksi ile protrombinden trombin oluşumu sağlanır.^(Şekil-5) Bu oluşumla aktivasyon bitmez; aksine başlangıçtaki kısmen zayıf reaksiyonlar trombinin geri beslemesi ile çok hızlı bir seyir kazanır.⁽⁷⁴⁾



Şekil-5: İkincil hemostaz ile fibrin oluşumu^(K2)

TF/VIIa kompleksi indirek yoldan FIXa aracılığı ile FX'u aktive edebilir. TF/FVIIa* kompleksinin FIX üzerinden başlattığı indirekt aktivasyon FIXa-FVIIIa* tarafından birlikte sürdürülür. Her iki aktivasyonun nihai hedefi olan trombin ve fibrin oluşumudur. Trombinin fibrinojene etkisi, fibrinojen molekülünden fibrinopeptid A ve B' nin ayrılması ve ortaya çıkan fibrin monomerlerinin kendiliğinden polimerize olması şeklindedir. Henüz çözelti halinde olan bu fibrin molekülü, faktör XIIIa'nın etkisiyle çapraz bağlarla birbirine bağlanır ve katı fibrin haline dönüşür.^(Şekil-5) Stabilizasyon için aktif FXIII (fibrin stabilize edici faktör), trombin ve Ca^{++} gerekmektedir.^(72,75)

2. 4. 3. Fibrinolitik Sistem

Trombüs içindeki fibrin, t-pA'nın aktivasyonu için en önemli uyarıdır. Doku tipi plazminojen (t-pA) trombüs varlığı ile aktive olunca, karaciğerde sentez edilen inaktif enzim olan plazminojen aktif enzim olan plazmine dönüşür. Ürikinaz tipi plasminojen (u-pA) ise fibrinden bağımsız bir şekilde aktive olur.

T-pA ve u-pA endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salınan Plasminojen Aktivator İnhibitor-1 (PAI-1) tarafından inhibe edilebilmektedir. PAI-2 ise u-pA'yı tp-A'dan daha fazla inhibe edebilmektedir. Aktif enzim olan plazmin fibrine bağlandığında major inhibitörü olan alfa2-antiplasminin inhibe edici etkisinden kurtulabilmektedir.⁽⁷⁶⁾ Fibrine bağlı plazmin çapraz bağları olan fibrini parçalıyarak fibrin yıkım ürünlerini oluşturur. Plazmin fibrin matriksi çözer ve çözünebilir fibrin peptidleri ile D-dimerleri üretir. Plazma D-dimer seviyesi artmış koagülasyon aktivasyonunun yanında indirekt olarakta fibrinolitik aktivasyonun seviyesini gösterir.^(73,74)

2. 4. 4. Aterotromboz

Ateroskleroz, orta ve geniş arterlerde kronik, birçok odakta gözlenen, immünoinflamatuvar, fibroproliferatif hücre birikimi (esas olarak lipid) ile seyreden bir süreçtir. Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerleme göstermektedir. Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz olduğu etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Herşeye rağmen, bu sürecin klinik olarak anlam teşkil etmesi için uzun yıllara ihtiyaç vardır.⁽⁴⁸⁾

Koroner arter hastalığının ateroskleroz süreci, anjiyografik ve pato-anatomik çalışmalardan anlaşıldığı üzere iki farklı yönde gelişmektedir. Bunlardan ilki, sabit ve geri dönüşümü oldukça güç olan, uzun yıllar sonucunda (ateroskleroz) gelişen luminal daralmadır. Diğer süreç ise bu yavaş seyirin, trombüs, vazospazm gibi etkenlerle aniden hızlanması ve koroner arter tıkanmaları sonucu AKS'e neden olması ile meydana gelen aterotromboz oluşumudur.⁽⁴⁷⁾

2. 5. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tanı Yöntemleri

2. 5. 1. Klinik Bulgular

En önemli semptom iskemik göğüs ağrısıdır. Miyokard infarktüsün teşhisi genellikle 20 dk veya daha uzun süren, nitrogliserine cevap vermeyen ciddi göğüs ağrısına dayanır. Ağrı göğüsün merkezinde veya sternumun sol tarafında lokalizedir. Sol çene, omuz, boyun ve kola yayılabilir. Ağrının karakteristiği çok değişkenlik gösterir. Bazen epigastriumda rahatsızlık şeklinde iken ağrı çeneye, omuzlara, üst extremitelere yayılabilir. STEMİ oluşumunda sirkadiyen bir ritim gözlenmektedir. Bu durum daha çok katekolamin, kortizol ve trombosit agregasyonundaki artışa bağlıdır.

Hastalar karşımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu hastalar genel olarak genç (25–40 yaş) veya 75 yaş üzerinde, diyabetik ve bayan hastalardır.⁽⁷⁷⁾ Ayrıca hastalar semptom tarif etmeden elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından tespit edilebilir. Framingham çalışmasında, insanların %30 oranında sessiz Mİ geçirdiği gösterilmiştir.

2. 5. 2. Elektrokardiyografi

EKG, AKS düşünülen hastalarda erken tespit açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle akut göğüs ağrısı ile başvuran her hastanın hemen EKG'si çekilmeli ve 10 dakika içinde bir uzman tarafından değerlendirilmelidir. 12 lead EKG tanı, tedavi ve takipte kullandığımız en önemli tetkik aracıdır.

Yeni gelişmiş bir ST segment yükselmesi ve eşlik eden klinik STEMİ tanısı ile transmural iskemiye gösterir. 2007 ESC/ACC/AHA/WHF Universal Mİ tanımlamasında ST yükselmesi V2–3 derivasyonlarda erkeklerde > 2 mm, kadınlarda >1,5 mm ve diğer derivasyonlarda > 1mm ST elevasyonun görülmesi şeklinde kabul edilmiştir.⁽⁷⁸⁾

EKG'de ST yükselmesi görülmesi mortaliteyi artırır. En önemli mortalite belirteçleri yeni gelişen tam sol dal bloğu (LBBB) ve anterior lokalizasyonda STEMİ gözlenmesidir. True posterior Mİ (V1–4 derivasyonlarda ST çökmesi, sağ prekordial leadlerde uzun R ve sivri T dalgası ve V7–9 derivasyonlarda ST yükselmesi) dışında ST depresyonu durumunda fibrinolitik tedavisinin yararı yoktur hatta kanama riskini belirgin artırır.⁽⁷⁹⁾ İnför Mİ hastalarında RV tutulumu açısından sağ derivasyonları V4R-V5R çekilmelidir.⁽⁸⁰⁾

FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group) çalışmasında 58600 STEMI tanısıyla fibrinolitik alan hastalardan LBBB, anterior Mİ, DM, ilk 3–4 saat, 65 yaş altı hastalar fibrinolitik tedaviden belirgin yarar görmüştür. Özellikle LBBB şeklinde EKG özellikleri olan hastalarda tanının gözden kaçırıldığı ve perfüzyon tedavisinin verilemediği gözlenmiştir.⁽¹⁰⁾

2. 5. 3. Kardiyak Enzimler

2. 5. 3. 1. Myoglobin

Myoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden dolaşıma salınır. STEMI başlamasından yarım ile iki saat sonra kanda tespit edilebilir. Kalbe spesifik değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan Mİ tanısında sınırlı payı vardır. Göğüs ağrısının ilk 4–8 saati içerisinde myoglobin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe Mİ lehine yorumlanmamalıdır. Son klinik çalışmalar göstermiştir ki miyokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin beraber kullanımı AMİ'nün erken dışlanması için kullanılabilir.⁽⁸²⁾

2. 5. 3. 2. Kreatinin Kinaz ve İzofomları

Kreatinin kinaz (CK); kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatinin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın CK-MM, CK-MB, CK-BB şeklinde 3 izoenzimi vardır:

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1–2 oranında MB formunu da bulundurur.⁽⁸³⁾ Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur.⁽⁸⁴⁾ CK-MB, STEMI sonrası yaklaşık 2–4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36–72 saat sonra normale döner. Plazma CK-MB aktivitesi, Q dalgasız Mİ'de Q dalgalı Mİ'den daha erken zirve yapar.

CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve CK-MB1 ve CK-MB2 şeklinde hızla iki forma dönüşür: Çeşitli araştırmacılar CK-MB1 / CK-MB2 oranını STEMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve arkadaşları CK-MB2 >1 Ü/L veya

CKMB 2 / CK-MB1'in > 1,5 olması halinde ilk 4 saatte % 46,4'lük, ilk 6 saatte % 91,5'lik duyarlılık ile STEMİ teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir.⁽⁸⁵⁾

CK-MB reinfarkt ve girişimsel olmayan reperfüzyon için çok sık kullanılan bir enzimdir. Fibrinolitik tedavi sonrası erken CK-MB (12–18 saat) piki başarılı reperfüzyonu gösterir. Miyokard infarktüsünde, CK-MB'si yüksek olanların normal olanlara göre prognozu daha kötüdür.^(10,16)

2. 5. 3. 3. Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler.⁽⁸³⁾ Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır.⁽⁸⁶⁾

- **Troponin I:** Aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder.
- **Troponin T:** Troponin kompleksinde tropomyozine bağlanır.
- **Troponin C:** Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

TnT ve TnI renal disfonksiyon dışında miyokardiyal hasarı tespit etmede eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. TnI böbrek hastalarında daha spesifiktir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda AKS olarak klinik bulgusu olmayan %15–53 hastada TnT yükselirken, TnI %10'dan daha az hastada yükselmiştir. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3–4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12–16 saat sonra pik yaptığı ve STEMİ sonrası 8-12 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir.^(87,88)

Tablo 2: Kardiyak enzim kan seviye zamanları

Kardiyak Enzimler	İlk yükselme	Peak Zamanı	Normal Seviye
Myoglobin	1 – 4 saat	6 – 7 saat	24 saat
Troponin I	3 – 12 saat	24 - 48 saat	7 – 10 gün
Troponin T	3 – 12 saat	12 – 48 saat	10 – 14 gün
CK-MB	3 – 12 saat	24 saat	48 – 72 saat
CK-MB izoformu	2 – 6 saat	18 saat	

* (ACC/AHA STEMİ klavuzundan alınmıştır.)

2. 5. 4. Miyokard İnfarktüsü Tanımlamaları

Günümüzde Mİ tanısı için biyokimyasal değerler esas alınmaktadır. Biyokimyasal değerler ve klinik özellikler Mİ tanısında kombine olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3: Miyokard İnfarktüsü ve STYMI tanımlamaları

<p>ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction Tanımı⁽⁷⁸⁾</p> <p>1) Miyokard hasarını gösteren enzimlerin tipik çıkışı (tercih edilen troponin) ve/veya kademeli düşmesi ve aşağıdaki miyokardial iskemiye gösteren bulgulardan en az birinin eşlik etmesi;</p> <p>a) İskemik semptomlar</p> <p>b) İskemi belirtisi olarak EKG değişikliklerinin olması (yeni ST-T segment değişiklikleri veya yeni tam sol dal bloğu)</p> <p>c) EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi</p> <p>d) Görüntüleme ile geri dönüşümlü miyokardium kaybının veya duvar hareket kusurunun gösterilmesi.</p>
<p>ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünün Tanısı</p> <p>ESC/ACCF/AHA/WHF 2007 Universal MI tanımlama klavuzunda klinik ile uyumlu bulgularla birlikte;⁽⁷⁸⁾</p> <p>1) ST segment yükselmesinin olması; ardışık 2 derivasyonlarda V2-V3 erkeklerde J noktasından >0,2 mV kadınlarda >0,15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda > 0,1 mV yeni gelişen ST segment yükselmesinin olması</p> <p>2) Yeni gelişen LBBB varlığı</p> <p>2005 STEMI AHA/ACC STYMI Klavuzuna göre klinik ile uyumlu bulgularla birlikte hastalarda;⁽⁸⁹⁾</p> <p>1) Yeni gelişen ardışık 2 derivasyonlarda V1-V3 derivasyonlarda 0,2 mV ve/veya diğer derivasyonlarda 0,1 mV yeni gelişen ST segment yükselmesinin olması</p> <p>2) Yeni gelişen LBBB varlığı</p>

2. 6. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tedavisi

AKS koroner aterosklerozun kronik sürecindeki ani hızlanma ve değişim ile birlikte koagülasyon sisteminin aktivasyonunu içerir. Koroner plaktaki bu hassaslık ve kararlı durumun bozulması altta yatan birçok faktörü içerir. İnflamasyon, nekrotik lipid çekirdeği, plak içi kanama, plak kapsülü matriksinde yeniden şekillenme(remodeling) ilgili patolojik faktörlerin bazılarını oluşturmaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğunda miyokardial bölgelerde nekroz oluşmasına neden olan, infarkt nedeni olan arter tıkanıklığının devam etmesi şeklinde gözlenir. Miyokardial infarkt alanı, riskte olan miyokardium alanı, kollateral kan akımı ve koroner okluzyonun süresi ile ilişkilidir. Hayvan çalışmalarında okluzyon süresi 30 dk'a aşarsa miyonekroz başlar. 90. dk reperfüzyon olursa risk altındaki miyokardium alanının yaklaşık yarısı kurtarılır. İskeminin 4–6 saatinde kollateral akım olmaz ise miyokardın küçük bir kısmı kurtarılır.⁽⁶⁾

Zamanında uygulanan reperfüzyon tedavisi, iskemik tehlike altındaki miyokardiyumun oksijen ihtiyacını temin etmekte izlenen en iyi yoldur. İnfarkt nedeni olan arterin tamamıyla açılması fibrinolitik tedavi veya primer PTKA ile sağlanır. Semptomların başlamasından itibaren tıkalı damarın açılması reperfüzyon yöntemi ne olursa olsun kısa ve uzun dönem belirteçleri olumlu etkiler.

Tipik göğüs ağrısı ve ST segment yükselmesi veya yeni gelişmiş tam sol dal bloğu tamamen tıkanmış epikardiyal koroner arteri gösterir. Tedavisi ise hızlı ve tamamen sağlanmış reperfüzyondur. STEMİ şüphesi olan hastalarda kısa zamanda tanı konulup hastane ile iletişim kurulmalıdır. En önemli yapılması gereken tanı konulur konmaz hemen kapı-iğne zamanı <30 dk olacak şekilde fibrinolitik tedavi veya kapı-balon zamanı 90 dk olacak şekilde primer PTKA yapılmalıdır.^(10,11)

Fibrinolitik ajanlar, 1980 ve sonrasında birçok prospektif, randomize kontrollü çalışmada açık mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında dünya çapında geniş kullanım kazanmıştır.^(10,12,14,16) Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama hızı ile yakından ilişkilidir.

STEMİ tedavisinde primer PTKA ilk kez 1982 yılında uygulanmıştır.⁽⁹¹⁾ 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoronar stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir.⁽⁹¹⁾ 1990'lı yıllarda stentlerin uygun implantasyonu

ve ikili antitrombosit tedavi sayesinde stent trombozu sorunu büyük oranda çözümlenmesiyle fibrinolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda fibrinolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır. Primer PTKA açısından da semptomların başlangıcı ile reperfüzyon arasındaki zaman kardiyak sonuçlar için en önemli belirteçtir. Yapılan çalışmaların meta-analizinde kapı-balon zamanı ile 1 yıllık mortalite incelenmiş ve kapı-balon zamanında her yarım saatlik gecikmenin 1 yıllık mortaliteyi rölatif olarak %8 arttırdığı gösterilmiştir.^(11,40)

Reperfüzyonun sağlanmasında kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en sık fibrinolitik tedavi uygulanır. STEMI hastalarında semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde uygulanan fibrinolitik tedavinin yararlı olduğu ve ne kadar erken uygulanırsa mortalitedeki azalmanın o kadar belirgin olduğu gösterilmiştir.^(10,12,14,16)

Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Endojen fibrinolitik sistem, trombüsü spontan olarak lizise uğratar ve 90. dakikada %20 açıklık sağlar.^(73,74)

STEMI tanısı alan hastalarda fibrinolitik tedavi ölüm ve önemli KVS olaylarını anlamlı derecede azaltması, kullanımın ve ulaşımın kolay olması nedeniyle en sık kullanılan reperfüzyon tedavisidir.^(10,12,14,16) Fakat hastalarda fibrinolitik tedavi sonrasında %35 oranında başarısızlık gözlenmektedir.^(14,16) Fibrinolitik tedavi başarısızlığı belirgin kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle KY, rekürren iskemi ve azalmış LV disfonksiyonu ile birliktelik gösterir.^(19,20) Fibrinolitik tedavi başarısızlığında yeniden fibrinolitik verilebilir ancak major kanama belirgindir.^(90,91) Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi başarısızlığı durumunda rescue PTKA ile mortalitede ve LV fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır.⁽⁹²⁾

2. 6. 1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri

En iyi reperfüzyon yöntemini belirlemek için öncelikle semptomların başlangıcından itibaren geçen zaman, ölüm riski, fibrinolitik tedavi riski ve transfer olanakları değerlendirilmelidir. Zaman bağımlı olarak fibrinolitik tedavinin veya kapı-balon zamanının gecikmesi durumunda ölüm riski belirgin artmaktadır.^(10,11)

Fibrinolitik tedavisinin etkisi fibrinolitik ajanlarının trombüsü eritmesi ve pasajın açılmasıdır. Fibrinolitik tedavinin ilk 2 saat içerisinde uygulanması ile mortalitede belirgin azalma gözlenir. Fibrinolitik tedavinin başlanması için gereken en geç zaman 30 dk'dır.⁽¹⁰⁾ Yapılan çalışmalarla hastane öncesi fibrinolitik tedavisi ile tedavinin başlanması açısından 1 saat kazanılmış ve mortalitede %17 azalma sağlanmıştır.⁽⁹³⁾

Primer PTKA ile fibrinolitik tedavinin karşılaştırıldığı 23 çalışmanın meta-analizinde kısa ve uzun dönem ölüm, MI, inme, şok ve rekürren iskemi açısından primer PTKA grubunda anlamlı azalma saptanmıştır.⁽⁹⁴⁾

CAPTIM ve PRAGUE-2 çalışmalarının da desteklediği gibi iki tedavi yöntem açısından ilk 3 saat içinde benzer ve etkili şekilde infarkt alanında ve mortalitede azalma sağlanır.^(95,96) STOPAMI 1 ve 2 çalışmalarında ilk 3 saatte dâhil olmak üzere miyokardiyal salvation index ile iki tedavi şekli incelenmiştir. İlk 3 saat içinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak 3 saat üzerinde ise primer PTKA lehine anlamlı olumlu fark saptanmıştır.⁽⁹⁷⁾ Bu çalışmadaki bulgulara benzer olarak zaman bağımlı olarak primer PTKA üstünlüğü PCAT meta-analizi⁽⁹⁸⁾, MITRA ve MIR registrylerinde istenmeyen KVS olaylarında azalma ile gösterilmiştir.⁽⁹⁹⁾

İki tedavi yöntemini arasındaki farklardan biri de inme açısından korunmadır. 23 çalışmanın meta-analizinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre inme oranı anlamlı oranda azalmıştır.⁽⁹⁴⁾ PCAT meta-analizinde inme oranlarında ilk 2 saat içinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre %0,7, 2 saat üzerinde %1,2 kesin risk azalması gözlenmiştir.⁽⁹⁸⁾

Yüksek riskli hastalarda primer PTKA ön plandadır. NRMI çalışmasında yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde killips II ve üstündeki hastalarda primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.⁽¹⁰⁰⁾ Kardiyojenik şok hastalarının alındığı SHOCK çalışmasında erken dönem perkutan koroner girişim ile medikal tedavi veya geç revaskülarizasyon yapılan hastalara göre 1 yıllık mortalitede anlamlı azalma (%53-%66) saptanmıştır.⁽¹⁰¹⁾

Tablo 4: STEMİ Primer PTKA Endikasyonları ⁽⁸⁹⁾

<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none">1) Kısa bir sürede yapma olanağı varsa<ol style="list-style-type: none">a) ST yükselmeli tüm hastalara (gerçek posterior dâhil)b) Yeni gelişen LBBB2) İlk medikal temastan sonraki 90 dakika içinde yapılabilecekse3) İlk medikal temastan sonraki 3 saatinde kapı-balon zamanı ile kapı ilaç zamanı arasındaki fark 1 saatten az ise4) Trombolitik kontrendikasyonu olan hastalarda5) Semptom süresi 3 saatten fazla ise kapı-balon zamanını 90 dk'yı aşmamasına çalışılarak primer PTKA tercih edilir.

*(ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzundan alınmıştır.)

2. 6. 2. Farmakolojik Perfüzyon Tedavisi

22 çalışmanın meta-analizinde süre geçtikçe fibrinolitik tedavinin başarısının ve yararının azaldığı gözlenmiştir. Özellikle ilk 3 saat içinde verilen fibrinolitik tedavi ile belirgin fayda sağlanmaktadır. Mortalitede azalma cinsiyet, DM, kan basıncı (SKB <180 mmHg), kalp hızı ve Mİ öyküsünden bağımsızdır. Yaş ile birlikte (özellikle 75 yaş üstü) faydası azalmaya başlar.⁽³³⁾

Mortalitede en büyük azalma sağlanan gruplar özellikle anterior STEMİ, yeni gelişen LBBB, DM, düşük kan basıncı (SKB <100 mmHg) ve yüksek kalp hızı (>100/dk) durumlarda gözlenir. Fibrinolitik tedavinin olumlu etkileri erken verilmesi ve özellikle ilk 3 saatte verilmesi ile gözlenir. Bununla beraber zaman ilerledikçe beklenen yarar azalmakla birlikte semptomların ilk 12 saati içinde de verilmesi ile yarar sağlanabilmektedir.⁽¹⁰⁾

Fibrinolitik tedavinin dezavantajları:

- Komplikasyonlar olarak kanama, inme riski (%2–3)
- Hastaların 1/3'ünde uygulanamaması: kontrendikasyon, hastaneye geç geliş, tanısız olmayan EKG
- %35–40 hastada tedavi başarısızlığı ve ancak %50–60 hastada TIMI–3 akım sağlanabilmesi şeklindedir.⁽¹⁰⁾

Tablo 5: Fibrinolitik Tedavi Endikasyonları⁽⁸⁹⁾

<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none">1) Semptomların ilk 12 saati içinde ardışık en az 2 göğüs ve bacak derivasyonlarında 0,1 mV'dan fazla ST yükselmesi olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda2) Semptomların ilk 12 saati içinde yeni veya tahminen yeni gelişen LBBB varlığında ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none">1) Semptomların ilk 12 saati içinde tesbit edilen true posterior tanısı ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda2) Semptomların başlangıcından 12 ile 24 saat arasında olan iskemik semptomları devam eden ve ardışık en az 2 göğüs ve bacak derivasyonlarında 0,1 mV'dan fazla ST yükselmesi olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none">1) Asemptomatik veya semptom başlangıcı 24 saatten fazla olan hastalarda fibrinolitik tedavi verilmemelidir.2) True posterior MI dışında ST segment çökmesinde fibrinolitik verilmemelidir.
--

*(ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzundan alınmıştır.)

Tablo 6: Fibrinolitik Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Hemorajik ve nedeni bilinmeyen inme öyküsü• Son 3 ay içinde olan ilk 3 saat haricinde iskemik inme öyküsü.• Bilinen serebrovasküler anomaliler (A-V malformasyon veya anevrizma)• Bilinen kafa içi tümör (primer veya metastatik)• Şüpheli veya bilinen aort diseksiyonu• Aktif kanama (adet kanaması hariç)• Kanama ve pıhtılaşma bozukluğu öyküsü• Son 3 ay içinde olan kapalı kafa veya yüz travma öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Kontrol altına alınmamış kronik "ciddi" HT öyküsü• Başvuru esnasında kontrol altına alınamayan HT• 3 aydan daha eski iskemik inme öyküsü, demans• Kontrendikasyon içermeyen intrakranial patolojiler• Travmatik veya uzun sürmüş (>10 dk) CPR öyküsü• 3 haftadan kısa zamanda yapılan major ameliyat• Yeni geçirilmiş (2-4 hafta içinde) iç kanama• Gebelik veya postpartum ilk hafta• Streptokinaz (5 gün sonrası ve 2 yıl içinde) veya diğer ajanlara allerjik reaksiyon öyküsü• Aktif peptik ülser öyküsü• Oral antikoagulan kullanımı (INR >3)

*(ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzundan alınmıştır.)

2. 6. 3. Fibrinolitik İlaçlar

1910 yılından bu yana STEMI patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüş, intrakoronar trombusun STEMI sonucu mu, yoksa sebebi mi olduğu konusunda tartışmalar yapılmıştır. ⁽¹⁰⁴⁾ Tillet ve Garner tarafından 1933 yılında streptokinazın fibrinolitik etkilerinin keşfi ⁽¹⁰⁵⁾, 1947 yılında t-PA molekülünün izole edilmesinden sonra, 1950'li yıllarda fibrinolitik ajanlar STEMI hastalarında kullanılmaya başlanmıştır. ^(106,107) Trombusun, STEMI' deki rolü hakkında çelişkili hipotezler olması nedeni ile bu çalışmalar gereken ilgiyi görmemiştir. 1979 yılında Peter Rentrop' un STEMI hastalarında, streptokinaz sonrası trombusun eridiğini göstermesi, 1980 yılında De Wood' un STEMI hastalarının %90' ında erken saatlerden itibaren infarkt arterinde total oklüzyon saptaması trombusun rolü hakkında çelişkileri silmiş ve fibrinolitik tedavinin önünü açmıştır. ^(108,109)

1980'li yılların ikinci yarısından itibaren, fibrinolitik ilaçlarla geniş, hasta gruplarını içeren klinik çalışmalarla, ilaç uygulama şekilleri, dozları, ek ilaç uygulamaları araştırılmış, bu sonuçların revaskularizasyondaki yeri, reinfarktüs ve ölüm üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Streptokinazın intrakoronar uygulamasının Rentrop tarafından olumlu olarak gösterilmesinden sonra, günümüzde uygulanan 60 dakika içinde intravenöz 1.500.000 Ünite doz şeması, 1983 yılında Schroeder tarafından fibrinolitik tedavi yöntemi olarak başlamıştır. ⁽¹¹⁰⁾

2. 6. 3. 1. Streptokinaz (STK)

Streptokinaz (STK), plazminojen ile 1:1 kompleks oluşturan tek zincirli enzim olmayan bir proteindir. Streptokinaz peptid bağlarını doğrudan ayıramamakta 3 aşamalı mekanizmanın ardından STK-plazminojen kompleksi → STK-plazmin kompleksine döner ve bu da dolaşımda bulunan plazminojeni plazmine dönüştürür ve bu şekilde fibrinoliz aktivite başlar. ^(72,73)

En sık kullanılan fibrinolitik ajandır. Fibrinojen, plazminojen, F5–8 seviyelerini düşürür. Bakteriyel kökeni olması nedeniyle antijenik, allerjenik özelliği mevcuttur ve en sık yan etki olarak hipotansiyon gözlenir. Streptokinaz uygulanmasından sonra 3 ile 5 gün içinde hızla nötralizan antikorlar oluşur ve 2 yıl içinde tekrar uygulanması halinde standard dozun tamamı etkisizleştirilmiş olur.

Birçok anjiyografik çalışmada (PRIMI, TEAM2, PAIMS, TIMI-1, ECG2) STK ile açıklık ve rekanalizasyon oranları incelenmiştir, 90 dakikalık damar açıklık oranı %50 ve TIMI-3 akım oranı %35 şeklindedir. Uygulanma şekli 30-60 dk içinde 1,5 milyon ünite infüzyon şeklindedir.⁽³⁴⁾

GISSI-1 çalışmasında STEMI tanısı ile başvuran 11806 hasta, semptomların ilk 12 saatinde STK verildiğinde plaseboya göre 21. günde ölüme %18 anlamlı azalma saptanmıştır. En büyük azalma %47 ile semptom başlangıcının ilk saatinde tedaviye başlanan grupta izlenmiştir.⁽¹⁴⁾

ISIS-2 çalışmasında STEMI tanısı alan 17187 hasta, ilk 24 saatinde STK verildiğinde ölüme plaseboya göre %25 anlamlı azalma gözlenmiştir. ASA ile birlikte streptokinaz alan grupta ölüm %42 daha anlamlı azalma saptanmıştır. Yan etkiler olarak %4 oranında allerjik reaksiyon, %0,5 oranında anafilaksi meydana gelmiştir.⁽¹²⁾

2. 6. 3. 2. Alteplaz (t-PA)

Doku plazminojen aktivatörü, vasküler endotel tarafından salgılanan doğal tek zincirli serin proteazdır. İlk defa Bowes tarafından melanoma hücre kültürlerinden elde edilmiştir. Vücut dışında rekombinant DNA teknolojisiyle Alteplaz (t-PA) adıyla üretilir. Direkt olarak plazminojeni plazmine dönüştürür. Fibrin spesifik ajandır ve fibrin varlığında etkisi 2-3 misli daha artar.

Alteplaz ile 90. dakika damar açıklık oranı %75 ve TIMI-3 akım oranı %54 olarak bulunmuştur.⁽³⁴⁾ Fibrinojen seviyelerini hafif şekilde düşürür. İntravenöz (IV) olarak kullanılır. uygulama şekli 15 mg bolus sonrası ilk 30 dk 0,75 mg/kg (toplam 50 mg geçmeyecek şekilde) sonraki 60 dk ise 0,5 mg/kg (toplam 35 mg geçmeyecek şekilde) infüzyon şeklindedir.

TIMI - 1 çalışmasında t-PA (%60) ile streptokinaza (%35) göre 90.dakika TIMI 2-3 akım oranlarının daha iyi çıkması üzerine GISSI-2 ve ISIS-3 çalışmalarında t-PA ile daha yüksek reperfüzyon sağlanmasının ölüme etkisi araştırılmıştır. Bu iki büyük çalışmada üç saatlik t-PA infüzyonu ile STK arasında ölüm yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hayal kırıcı sonuç t-PA'nın üç saatlik yavaş infüzyon şeklinde verilmesine ve tedaviden sonra yaklaşık 24 saate kadar APTT seviyelerini yükseltmeyen ciltaltı heparin uygulanmasına bağlanmıştır.^(111,112)

Daha sonra Neuhaus ve arkadaşları t-PA için 90 dk'lık hızlandırılmış bir doz rejimini uygulamaya başlamışlardır. Hızlandırılmış t-PA, 3 saatlik t-PA ve STK uygulamasına göre daha yüksek reperfüzyon sağlanmıştır.⁽¹¹³⁾

GUSTO – 1 çalışmasında STK ile hızlandırılmış t-PA karşılaştırılmıştır. Otuz günlük ölümden t-PA ile STK'a karşı %14'lük rölatif risk azalması rapor edilmiştir. Mutlak fayda yüksek risk (örn. anterior MI) grubundaki hastalarda daha fazla bulunmuştur. Hızlandırılmış t-PA tedavisinin dezavantajı ise istenmeyen intrakraniyal kanamalarda artış olmasıdır.⁽¹⁶⁾

2. 6. 3. 3. Reteplaze (r-PA)

T-PA molekülünün tek zincirli nonglikolize delesyon türevidir. Fibrine bağlanma oranı 5 kat daha fazladır ve r-PA ile 90. dakika damar açıklık oranı %75 ve TIMI-3 akım oranı %60 olarak bulunmuştur. Fibrinojen seviyelerini orta seviyede düşürür. Kullanım şekli 2 kez 2 dk'da verilmek üzere 30 dk arayla 10 milyon ünite şeklindedir.

GUSTO-3 çalışmasında ilk 6 saatte STEMI tanısı alan 15059 hastada r-PA ile t-PA'ya göre daha hızlı TIMI-3 akım sağlanmasının mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada da 90. dk'da damar açıklık oranı r-PA ile daha yüksek olmasına rağmen 30 günlük ölüm, hemorajik inme ve kanama benzer bulunmuştur.⁽¹¹⁴⁾

2. 6. 3. 4. Tenekteplaze (TNK)

Tenekteplaze (TNK) t-PA'dan genetik olarak olarak üretilen fibrinolitik ilaçtır. 3 bölgede yapılan aminoasit değişikliği molekülün yarı ömrünün uzamasına, fibrin spesifitesinin artmasına ve PAI-I'e karşı direncin artmasına neden olmuştur. TNK ile 90. dakika damar açıklık oranı %75 ve TIMI-3 akım oranı %63 olarak bulunmuştur. Kullanım şekli 0,53 mg/kg (max 50 mg) bolus şeklindedir.

Tenekteplazın güvenilirliği ve etkinliği TIMI 10B ve ASSENT-1 çalışmalarında gösterilmiştir. ASSENT-2 çalışmasında ilk 6 saatte STEMI tanısı alan 19650 hastada TNK ile hızlandırılmış t-PA ile karşılaştırılmıştır. 30. gün ölüm açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır fakat yapılan alt grup analizlerde, semptomların ilk 4 saati içinde tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında ise TNK alan hastalarda ölüm oranları daha düşük bulunmuştur (TNK - %7, t-PA - %9,2).⁽¹¹⁵⁾

2. 6. 4. Fibrinolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri

Fibrinolitik tedavi sonrası reperfüzyonun meydana gelip gelmediğini belirlemede kullanılan girişimsel yöntemler koroner anjiyografi (KAG) ve girişimsel olmayan yöntemler ise ağrının kesilmesi, EKG'de ST segment gerilemesi, kardiyak belirteçler ve kombine yaklaşımlardır.

2. 6. 4. 1. Koroner Anjiyografi

TIMI akım sınıflaması koroner kan akımının damarı doldurma ve yıkanma hızlarının normal damarlar ile karşılaştırılması mantığına dayanmakta ve esas olarak epikardiyal koronerlerdeki kan akımı hakkında bilgi vermektedir. Dezavantajı her hastanede yapılamaması, yapılan hastanelerde her zaman yapan ekibin hazır bulunmaması ve girişimsel bir işlem olmasıdır.

2. 6. 4. 2. Ağrının Kesilmesi

Ağrının tamamen kesilmesi veya % 50' den daha fazla azalması reperfüzyon lehine bir durumdur.⁽¹¹⁶⁾ Klinikte elde edilmesi genellikle kolay bir veri olmakla beraber, ağrının esas itibarıyla subjektif bir veri olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca infarktüs tedavisinde ağrının geçirilmesi rutin bir tedavi amacı olduğundan, narkotik analjezik verilmiş olan hastalarda ağrının geçmesi reperfüzyon kriteri olarak alınamaz. Ağrının reperfüzyon kriteri olarak tek başına kullanılmasından çok kombine olarak diğer reperfüzyon parametreleri ile kullanılması daha uygundur.

2. 6. 4. 3. ST Segment Gerilemesi

ST segment gerilemesi, yükselmiş ST segmentinin belirli bir zaman dilimindeki bazale dönüşü olarak tanımlanabilir. Konuyla ilgili çalışmaların çoğunluğunda fibrinolitik tedavinin başlamasından hemen önce çekilen EKG (0. dakika EKG) ile fibrinolitik tedavinin başlangıcından 60–90 dk sonra çekilen EKG ile karşılaştırılmıştır. Fibrinolitik tedavi başlangıcından 60–90 dk sonra çekilen EKG'de %50'den fazla ST segment gerilemesi fibrinolitik tedavinin başarısını test etmede tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, ucuz ve

kolay bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır. İnfarktla ilgili koroner arter açıklığının (TIMI 2–3) güvenilir bir göstergesidir, pozitif prediktif değeri %90'ın üzerindedir. (16, 20, 118–120) ST segment gerilemesi ile LV fonksiyonlarında düzelme, infarkt alanının azalması, prognozun düzelmesi ve ölüm oranlarında anlamlı azalma gözlenir. (9, 16, 118–120)

MERLIN çalışmasında 60.dk, REACT çalışmasında ise 90.dk EKG ile ST rezolusyonu değerlendirilip % 50 azalmaması durumunda rescue PCI planlanmıştır. (20,119) AHA/ACC 2005 STEMI tedavi klavuzunda sınıf IIa endikasyon ile fibrinolitik tedavi başlangıcından sonra 90. dk ST rezolusyonun olmaması ve orta/geniş miyokardium riskte olan hastalarda rescue PCI önerilmiştir. (89)

ST segment gerilemesi, ucuz olması, her yerde uygulanabilirliği, sonuçların hemen hazır olması, objektif olması gibi olumlu özellikleri üzerinde toplanmıştır. Günümüze kadar en sık çalışılmış reperfüzyon kriteridir. Dezavantajları ise esas itibari ile pace ritmi olan, dal bloğu bulunan hastalarda ST gerilemesinin değerlendirilememesidir. (118,119)

2. 6. 4. 4. Kardiyak Belirteçler

Kardiyak belirteçler miyokard infarktüsünde tanı amacı ile uzun zamandır kullanılmaktadır. Ayrıca fibrinolitik tedavi sonrası infarktla ilişkili arterde açıklığın sağlanması sonrası, sistemik dolaşıma daha hızlı geçmeleri nedeni ile reperfüzyonu değerlendirmek amacı ile de çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kardiyak belirteçlerin örneğin CK aktivitesinin 12 saat içinde, CK-MB aktivitesinin 10 saat içinde, miyogloblin düzeyinin 5 saat içinde pik yapması çeşitli reperfüzyon işaretleri olarak bulunmuştur. (121–123) Ancak bu geriye dönük bir veri olacağından hangi hastaların invazif girişime alınacağı konusunda zamanında bilgi vermez. (119)

Bundan dolayı son zamanlardaki çalışmalar, fibrinolitik tedavi başarısızlığını önceden tahmin edebilecek ve öncelikle ilk saatler içinde artış gösterecek biyokimyasal belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi sonrası TnT, CK-MB ve miyogloblin düzeylerinin fibrinolitik tedavisinin başlangıç değerine bölünmesi bulunan değerlerin fibrinolitik başarısını göstermede yetersiz olarak bulunmuştur. (124,125)

2. 7. Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı Nedenleri

STEMİ tedavisinde fibrinolitik tedavi ile anlamlı oranda ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda azalma saptanmaktadır. Fakat hastaların %35–40 kadarında fibrinolitik tedavi başarısızlığı gözlenmektedir.⁽¹⁰⁾ Fibrinolitik tedavi başarısızlığı prognozda belirgin kötüleşme, kalp yetersizliği, rekürren iskemi, LV disfonksiyonunda ve mekanik komplikasyonlarda artış gösterir.^(10,19,20)

Fibrinolitik tedavi alan bazı hastalarda fibrinolitik tedavinin neden başarısız olduğu net değildir. Yapılan çalışmalarda fibrinolitik rezistans veya fibrinolitik mekanizmasında yetmezlik, kişiler arasındaki fibrinojen, lipoproteinler, trombin veya anti-trombin düzeyleri farklılıkları neden olabilecek faktörler arasında düşünülmüştür.^(126–129)

Nedenler arasında mekanik faktörler de sayılabilir. Oklüde trombusun proksimalinde arterial basınç düzeyi, miyokardial duvar gerilimi, trombus yükü, lezyonun kompleks oluşu, subintimal hemoraji nedenler arasında olabilir.^(130,131) Ayrıca trombin aktivitesinin artması ile protrombotik süreç ve fibrinolitik tedavinin sonucu ile distale emboli mikrovasküler tıkanmaya neden olarak fibrinolitik başarısızlığı olarak karşımıza gelebilir. Aşırı miyokardial hasar, miyokardial ödem, lökositöz ve inflamatuvar doku düzeyinde perfüzyonun ileri derecede bozulması yine karşımıza fibrinolitik başarısızlığı olarak gelebilir.⁽¹³²⁾ Fibrinolitik tedavinin gecikmesi de önemli ve önlenemez etkenlerin başında gelir. Diğer önemli faktör ise fibrinolitik ajanlar arasındaki farklılıktır.

Başarısız litik hemen tanınıp, semptomların başlangıcından itibaren ilk 3–6 saat içinde koroner kan akımı sağlanmalıdır. Başarısız litik tedavi tanınsa bile rescue PTKA içinde sınırlıklar vardır. Bunlardan ilk olarak koroner okluzyon 3 saatten fazla uzun sürmesi durumunda ciddi miyokardial nekroz oluşmaktadır. Rescue PTKA gecikildiği zaman miyokardium için gerekli faydayı sağlayamamaktadır. İkinci olarak da rescue PTKA yapılan %10 hastada akım sağlanamamakta ve %20 civarında yeniden tıkanma gözlenmektedir. Üçüncü olarak başarısız rescue PTKA yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir.^(19,20)

Fibrinolitik başarısızlığı öngördürmede ST elevasyonunda %50'den fazla rezolusyonu çeşitli çalışmalarda gösterilen en iyi göstergedir.^(118,119, 133) 60. dk başarısız reperfüzyonu %100 gösteren non-invaziv bir bulgu mevcut değildir.

Fibrinolitik tedavi başarısızlığı ile belirgin mortalite ve morbidite gözlenmesi nedeniyle çeşitli küçük hasta gruplarında fibrinolitik tedavi başarısızlığını önceden gösterecek biyokimyasal parametreler çalışılmıştır. TIMI-5 çalışmasındaki fibrinolitik tedavi verilen 40 hastada fibrinolitik öncesi fibrinopeptide A (FPA), thrombin-antithrombin III (TAT) kompleks ve prothrombin fragment 1,2 (F1.2), seviyeleri ile fibrinolitik başarısızlığı arasında ilişki saptanamamıştır.⁽¹³⁴⁾ STK verilen 60 hastada yapılan başka bir çalışmada tedavi öncesi PAI-1 düzeyi ile fibrinolitik başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır⁽¹³⁵⁾. TIMI-14 çalışmasına dâhil edilen 58 hastada fibrinolitik tedavisi sonrası Heart-type fatty acid binding protein ve miyogloblin yüksekliği ile fibrinolitik tedavi başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁽¹²⁴⁾

Türkiye’den 2001 yılında 32 hastada yapılan bir çalışmada başarısız fibrinolitik tedavi grubunda KAH olmayan kontrol grubuna göre soluble P-selektin düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir.⁽¹³⁶⁾ 2003 yılında erken serum miyogloblin /karbonik anhidraz-III yükselişi ile fibrinolitik başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁽¹³⁷⁾ CRP ile 45 hastada yapılan başka bir çalışmada ise fibrinolitik tedavi başarısızlığı ile ilişkisi gösterilememiştir.⁽¹³⁸⁾ Literatürde en yüksek hasta sayısı ile yapılan 2006 yılında 110 hastada yapılan çalışmada fibrinolitik tedavi başarısızlığı ile TAFI, t-PA aktivite, PAI-I ve CD-40 arasında ilişki saptanamamıştır.⁽¹³⁹⁾

2. 8. Fibrinojen ve D-Dimer

Kardiyak belirteçlerin hepsi miyokard nekrozu sonucu açığa çıkan proteinlerdir. Nekroz gelişmeden önce aktive olan veya salınan maddeler AKS hastaların değerlendirilmesinde ve risk sınıflandırılmasında faydalı olabilir. Plak rüptürü sonrası aktive olan monosit ve makrofajlardan salınan sitokinler sonucu serum amiloid-A gibi akut faz reaktanlarında artış olmaktadır.⁽¹⁴⁰⁾ AKS patogenezinde önemli rolü olan platelet aktivasyonunu, bir adezyon molekülü olan p-selektin düzeyi ile gösterilebilir ve AKS’un erken döneminde kan düzeylerinde artış saptanmıştır.⁽¹⁴¹⁾

Plak yırtılmasını ve trombosit aktivasyonunu gösteren biyokimyasal belirteçler trombotik bir olayın öncesinde, takipte ve prognozda değerli bilgiler verebilir. Trombotik olay plazmada inaktif olarak bulunan pıhtılaşma faktörlerinin aktif forma dönüşmesi, ardından trombin ve fibrin ile pıhtı oluşumunu içeren bir dizi reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Koroner tromboz tespitinde fibrin oluşum ve yıkım ürünleri en umut verici belirteçlerdir.

Plazmadaki FYÜ düzeyi devam eden tromboz için duyarlı bir belirteçtir. Son on yılda FYÜ alt tipleri spesifik monoklonal ELİSA yöntemi veya lateks ile zenginleştirilmiş turbidimetrik immünassay yöntemi ile ayırtedilebilmektedir. En iyi bilinen ve kullanılanı, endojen fibrinolitik sistemin fibrini yıkması ile oluşan ve çapraz bağlı spesifik fibrin yıkım ürünü olan D-dimer'dır.⁽¹⁴²⁾

Plazma D-dimer seviyeleri artmış koagülasyon aktivitesinin yanında indirekt olarak aktif fibrinolitik aktiviteyi gösteren en iyi biyokimyasal parametredir. D- dimer seviyeleri fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda artar. D-dimer seviyeleri protrombotik durumun göstergesi olmanın yanında aynı zamanda tromboembolik riskin göstergesidir.⁽²⁵⁾ Venöz tromboembolide D-dimer seviyelerinin kontrollere göre yaklaşık 8 kat arttığı gösterilmiştir.⁽²⁶⁾

Kanda D-dimer'in tespiti koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonu sonucu oluşmakta ve dolaşımdaki fibrin döngüsünün genişliğini yansıtmaktadır. Günümüzde yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ve pulmoner tromboemboli tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Pulmoner emboli tanısında sensitivitesi %90, negatif prediktif değeri %99'dur fakat kullanımını sınırlayan spesifitesinin düşük olmasıdır.⁽¹⁴³⁾

Hayashi ve ark. da sol atrial trombüs varlığında artmış D-dimer seviyelerinin trombüs hacmi ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.⁽¹⁴⁵⁾ Kronik atrial fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritmi bulunan hastalara göre daha yüksek D-dimer seviyeleri mevcuttur. Bu bulgu artmış hiperkoagülabilité ile uyumludur.⁽¹⁴⁶⁾

Kardivasküler hastalığı olmayan 1535 hastayı içeren 7 prospektif çalışmanın meta-analizinde artmış D-dimer düzeyleri ile KAH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁽¹⁴⁴⁾ Semptomatik PAH hastalarında D-dimer düzeyi artmış hastalarda AKS 4 kat daha sık gözlenmiştir. Physicians Health Study çalışmasında D-dimer düzeyi normalden yüksek olan sağlıklı erkeklerde akut Mİ riski 2 kat daha fazla gözlenmiştir. Kararsız anginalı hastalarda D-dimer düzeylerinin arttığını ve KAH ciddiyetini gösteren çalışmalar mevcuttur.^(22.23.161)

Hiperkoagülabilitéde, koagülasyon sisteminde merkezi protein olarak görev yapan plazma fibrinojeninin rolü klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır.⁽⁷⁴⁾ Fibrinojen plazmadaki esas koagülasyon proteini'dir. Kan viskozitesinin önemli bir parçasıdır. Platelet agregasyonunda kofaktör olarak rol oynamaktadır, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber

pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara, diabet, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, egzersiz düzeyi artış gösterir.⁽¹⁴⁸⁾ Fibrinojen CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar yanıtla artar.

Fibrinojen, trombüs oluşumunda merkezi rolü üstlenir ve tromboz miyokard iskemisini belirleyen ana etkidir.^(30,31) Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiş ve yüksek fibrinojen düzeyleri kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörüdür.^(21.22.23)

Bunlar arasında 4018 hastayı kapsayan ortalama takip süresinin 8 yıl olduğu 18 prospektif çalışmanın meta-analizinde artmış fibrinojen düzeyi ile KAH ilişkisi anlamlı olarak saptanmıştır.⁽¹⁴⁷⁾ Framingham, ARIC, PROCAM ve GRIPS kalp çalışmalarında fibrinojen düzeyi ile gelecekteki kardiyovasküler risk arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.⁽¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾

Kararsız angina veya Q dalgasız Mİ hastaların alındığı FRISC çalışmasında yüksek fibrinojen düzeylerinin, hem erken hem de geç dönemde ölüm ve/veya daha sonra gelişecek Mİ riskindeki artışı ve TIMI-IIIb çalışmasında da artmış fibrinojen düzeylerinin artmış hastane içi iskemik olayları yansıttığı saptanmıştır.⁽¹⁵³⁾

STEMİ patogenezinde koroner içinde trombüs oluşumu en önemli patogenetik mekanizmadır. Fibrinolitik başarısızlığı durumunda mortalite ve morbidite belirgin artmaktadır. Fibrinolitik başarısızlığını öngördürebilecek belirteçler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Fakat çalışmalarda fibrinolitik tedavisi başarısızlığı ile anlamlı ilişkili bulunan biyokimyasal belirteçler rutin biyokimyasal testlerden olmayıp özel koşullarda çalışılması nedeni ile kullanımı kolay görünmemektedir. Özellikle STEMİ gibi hemen tanının konup reperfüzyon tedavisinin başlanması gereken hastalık durumunda hemen çalışılabilecek, çabuk sonuç alınıp, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu anlamda fibrinojen ve özellikle D-dimer fibrinolitik tedavisinin başarısını öngördürme açısından değerli olabilir.

3. ÇALIŞMANIN AMACI

STEMİ tedavisinde fibrinolitik tedavi başarısızlığı morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle fibrinolitik tedavi başarısızlığını kısa zamanda öngördürebilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. Çok sayıda çalışmada elde edilen bilgilere göre artmış D-dimer ve fibrinojen düzeyleri kardiovasküler olayların güçlü ve bağımsız prediktörlerindedir.

Çalışmamız, fibrinolitik tedavi verilen hastalarda devam eden tromboz ve fibrinolizin göstergesi olarak D-dimer ve bir koagülasyon proteini olan fibrinojen düzeylerini birlikte kullanarak fibrinolitik tedavi başarısızlık riskini öngörebilme bakımından değerini araştırmayı amaçlamaktadır.

4. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2007 – Temmuz 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Koroner Yoğun Bakım (KYB) ünitesine yatan ST yükselmeli Mİ tanısıyla kabul edilen ve fibrinolitik tedavi uygulanan, 18-75 yaş arasında 123 hasta alındı.

Çalışmanın resmi izni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından alınmıştır.

Hastalarda ilk 6 saat içerisinde iskemik tipte göğüs ağrısı olması, elektrokardiyografide en az iki ardışık göğüs derivasyonlarında >2 mm veya ekstremitte derivasyonunda >1 mm ST segment yüksekliği olması durumunda STEMI tanısı konuldu. STEMI tanısı konulan hastalarda fibrinolitik tedavi açısından ESC STEMI⁽¹⁵⁴⁾ ve ACC/AHA STEMI⁽⁸⁹⁾ kılavuzlarına göre klinik ve EKG kriterlerine uyan ve onam formu alınmış 123 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Ciddi eş yan hastalığı, kanser tanısı, aktif inflamatuvar hastalığı ve başvuru esnasında LBBB bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma Planı

Tüm hastalardan KYB ünitesine yatış anında, fibrinolitik tedavinin başlangıcında, fibrinolitik tedaviden 30–60–90 ve 120 dakika sonra 12 derivasyonlu EKG örneği alındı. Reperfüzyon göstergesi olarak fibrinolitik tedavinin başlangıcından sonra 90.dk EKG’ de ST yükselmesinin %50 veya daha fazla azalması kriteri kullanılmıştır.

Fibrinojen ve D-dimer düzeyleri için fibrinolitik tedaviden (streptokinaz ve t-PA) hemen önce ve fibrinolitik tedavi bitiminde 10 ml periferik venöz yoldan kan alınmıştır.

Tüm hastalarda laboratuvar olarak geliş anında troponin, glukoz, kreatinin, CK, CK-MB, myogloblin, AST, Na, K, Hemogram değerlendirildi. Ayrıca 12 saat açlık sonrası glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, GGT, ALP, T- Kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, açısından değerlendirildi.

Ölüm gerçekleşen hastalar dışında büyük çoğunluk hasta grubunda aritmik, iskemik ve mekanik komplikasyonlar açısından 2–3 gün Koroner YBÜ’de olmak üzere ortalama 5–7 gün takip edildi. Tüm hastalar transtorasik ekokardiyografi ve koroner anjiyografi ile değerlendirildi.

STEMİ fibrinolitik tedavi protokolleri esas alınarak, kontrendikasyon saptanmayan 46 hastaya 1,5 milyon ünite streptokinaz %0,9 sodyum klorür içerisinde 60 dk. sürede, 77 hastaya alteplaz (t-PA) 15 mg IV bolus, 0,75 mg/kg 30 dakika ve ardından 0,5 mg/kg 60 dk. IV infüzyon şeklinde uygulandı. Tüm hastalarda güncel klavuzlara uygun olarak antikoagulan, antiagregan, hipertansif ve hiperlipidemi tedavileri uygulandı.

Her hastadan KYB ünitesine yatışında detaylı olarak, koroner arter hastalığı, Mİ öyküsü, aile öyküsü, hipertansiyon, HL, DM, sigara, inme öyküsü, PAH, KBY, yandaş ciddi hastalıklar ve kullanmakta oldukları ilaçlar hakkında bilgi edildi.

Hastalar taburcu olurken güncel kılavuzlara göre antiagregan, antihiperlipidemik, antianjinal, antihipertansif tedavileri düzenlendi. Bütün taburcu edilen hastalar istenmeyen KVS olaylar açısından 30. gün poliklinik kontrolü ile değerlendirildi.

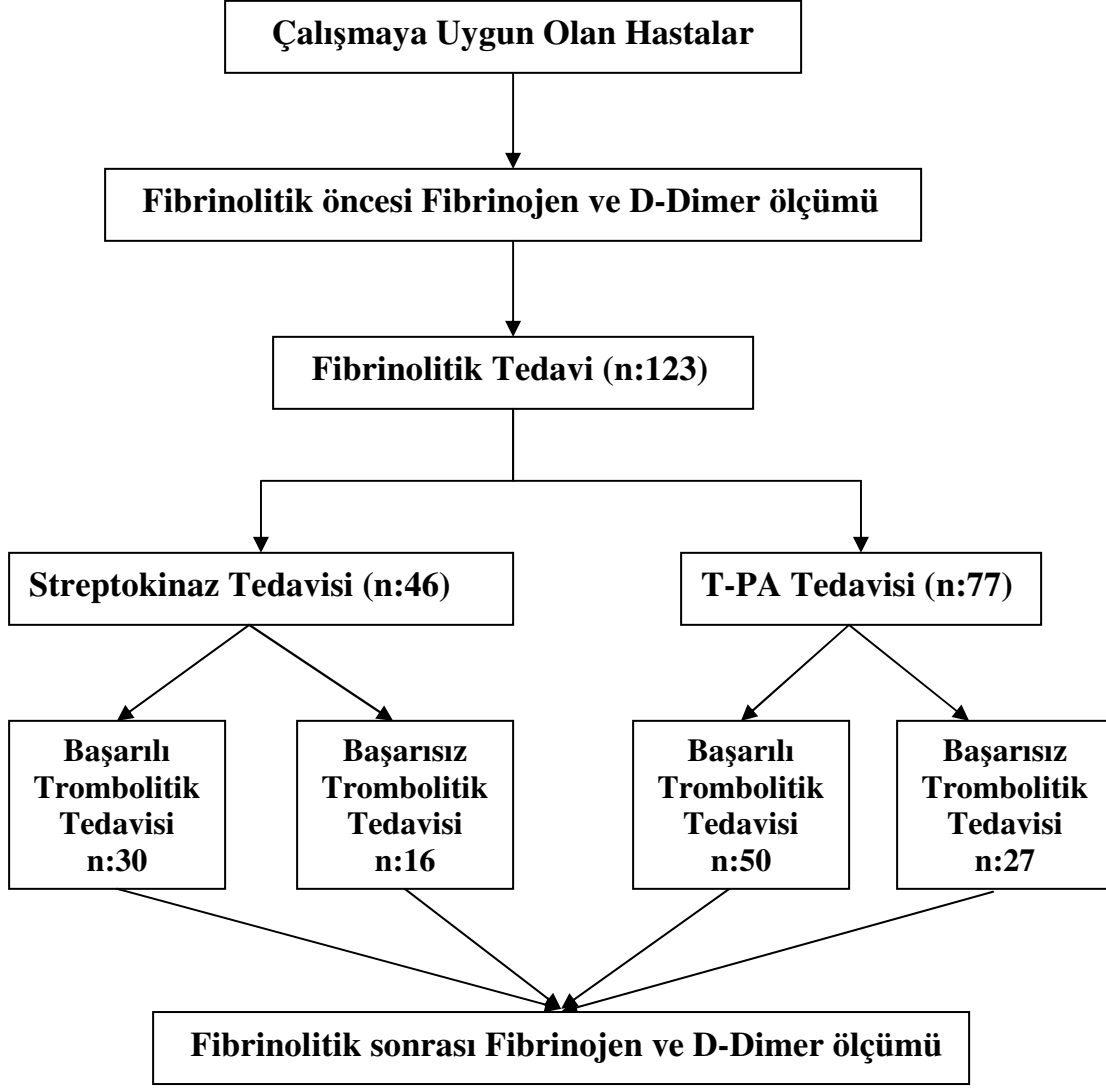
Fibrinojen ve D-Dimer Ölçümleri

Fibrinojen ve D-Dimer ölçümleri DEÜTF Biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Fibrinojen ve D-dimer ölçümleri için fibrinolitik tedavi öncesi ve sonrası hemen alınan venöz kanlar (9 birim), 0.105 M trisodyum sitrat (1 birim) içeren silikonlu tüplere alındıktan sonra 20 °C'de 15 dakika süreyle 4500 devir/dk ile santrifüj edildi. Santrifüj işleminden hemen sonra plazma örnekleri Eppendorf tüplerine aktararak -40 °C'de donduruldu ve hepsi bir seferde analiz edildi.

Fibrinojen ölçümü için kolay uygulanabilirliği, tekrar edilebilirliği ve yapılan daha önceki çalışmalarda güvenilirliği gösterildiği için Clauss clotting metodu yöntem olarak belirlenmiştir. Fibrinojen Clauss yöntemine göre Dade Behring BCS cihazı kullanılarak yapılmıştır

D-dimer düzeyleri, D-dimer plus test (Dade Behring) yöntemiyle ölçüldü. İnsan plazmasında cross-linked fibrin degradasyon ürünlerinin (D-dimer) kantitatif analizi için geliştirilen ve Dade Behring Coagulation Analyzer cihazında geniş bir ölçüm aralığında analiz olanağı sağlayan,⁽¹⁵⁵⁾ lateks ile zenginleştirilmiş turbidimetrik immunassay yöntemi ile ölçülmüştür. (Dade Behring, Marburg, Germany).

Çalışma Metodu



Şekil - 9: Çalışma Yöntemi

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum) kategorik değişkenler için ise frekans tabloları verilmiştir. 2 grup arasındaki karşılaştırmalar veriler normal dağılım göstermediği için sayısal bağımsız değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Tekrarlı ölçüm sonuçları olan bağımlı verilerin karşılaştırmaları için Wilcoxon signed rank testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için grup karşılaştırmaları çapraz tablo istatistikleri ile analiz edilmiştir.

Çapraz tablo istatistikleri için Ki-kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. Lojistik regresyon modeli oluşturulurken bazı sayısal değişkenler için cut-off noktası belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) curve çizilmiş ve Lojistik regresyon modeli bundan sonra belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edilecektir.

6. BULGULAR

6. 1. Hasta Özellikleri ve Demografi:

Çalışmamıza ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı ile merkezimize başvuran yaş ortalamaları 58,4 (SD=11,3 min:23 maks 83) yıl olan 17 kadın 106 erkek hasta dâhil edildi. Hastaların %44,7'sinde (n:55) ailede koroner arter hastalığı öyküsü, %50,4'ünde hipertansiyon (n:62), %32,5'inde (n:40) hiperlipidemi, %17,9'unda (n:22) koroner arter hastalığı öyküsü, %19,5'inde (n:24) kronik böbrek yetmezliği, %27,6'sında (n:34) DM tanısı vardı. Sigara kullanım oranı %62,6'ydı.

Hastaların %46,3'ü (n:57) asetil salisilik asit (ASA), %17,1'i (n:21) nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ), %17,9'u (n:22) statin, %12,2'si (n:15) nitrat, %17,9'u beta bloker, %38,2'si (n:47) ACE ve/veya ARB şeklinde düzenli ilaç kullanıyorlardı.

Tablo 7: Hastaların bazal karakteristikleri ve kullanmakta oldukları tedaviler

Bazal Değişkenler	Başarısız (n: 43)	Başarılı (n:80)	Tüm Grup (n:123)	p
Yaş (ortalama, ±SD) (yıl)	60,74 ± 10,8	57,15 ± 11,35	58,41 ± 11,28	0,095
Erkek (%)	34 (79)	72 (90)	106 (86,1)	0,094
Kadın (%)	9 (20,9)	8 (10)	17 (13,9)	0,094
KAH öyküsü (%)	7 (16,3)	15 (18,8)	22 (17,9)	0,733
DM (%)	19 (44,2)	15 (18,8)	34 (27,6)	0,003
HT (%)	22 (51,2)	40 (50)	62 (50,4)	0,92
HL (%)	17 (39,5)	23 (28,8)	40 (32,5)	0,223
Aile Öyküsü (%)	19 (44,2)	36 (45)	55 (44,7)	0,931
KBY (%)	12 (27,9)	12 (15)	24 (19,5)	0,085
Sigara (%)	24 (55,8)	53 (66,3)	77 (62,6)	0,254
ASA (%)	21 (36,8)	36 (63,2)	57 (46,3)	0,684
ACE / ARB (%)	19 (44,2)	28 (35)	47 (38,2)	0,317
Beta – Bloker (%)	7 (16,2)	15 (18,8)	22 (17,9)	0,733
Statin (%)	8 (18,6)	14 (17,5)	22 (17,9)	0,879
Nitrat (%)	5 (11,6)	10 (12,5)	15 (12,2)	0,888
NSAİİ (%)	8 (18,6)	13 (16,3)	21 (17)	0,741

6. 2. Fibrinolitik Tedavi ve Bulguları

Tablo 8: Kapı - İğne Zamanı

Fibrinolitik Tedavi	N	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	Min	Max	*p
Başarısız (dk)	42	23,4	25	6,9	20	35	0,232
Başarılı (dk)	80	22,5	20	5,7	15	45	
Toplam (dk)	122	22,8	20	6,1	15	45	

Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastalar acile girdikten sonra ortalama 22,8 (SD=6,1 min:10 maks: 45) dk içinde fibrinolitik tedavi başlandı. Fibrinolitik tedavinin başlanma süreleri arasında da istatistiksel olarak fark saptanmadı (başarısız grup 23,4 dk. SD=6,9; başarılı grup 22,5 dk. SD=5,7 p=0,232).

Tablo 9: Göğüs Ağrısı Süreleri

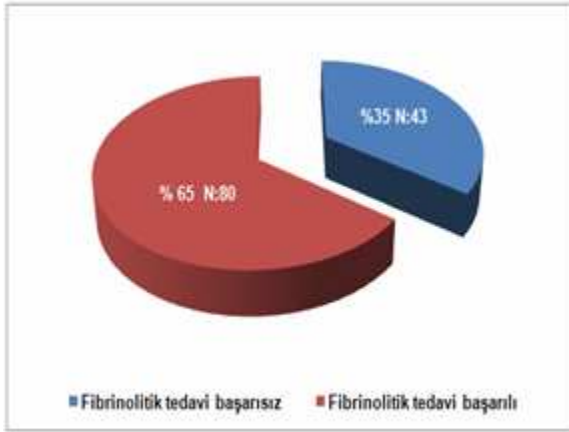
Fibrinolitik Tedavi	N	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	Min	Max	*p
Başarısız (saat)	43	2,5	2	1,1	0,4	5,0	0,192
Başarılı (saat)	80	2,3	2	1,1	0,5	5,5	
Toplam (saat)	123	2,4	2	1,1	0,4	5,5	

Hastaların başvuru anındaki göğüs ağrısı süre ortalaması 2,4 (SD=1,1) saat olarak tesbit edildi. Fibrinolitik tedavinin başarılı (2,3 saat (SD=1,1) ve başarısız (2,5 saat (SD=1,1) olduğu grupta başvuruya kadar göğüs ağrısı süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,192).

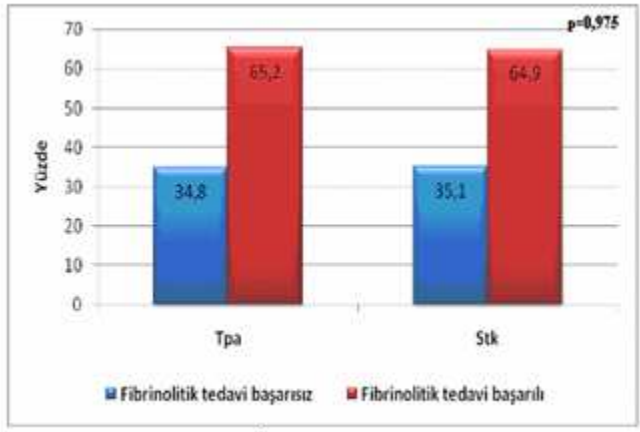
Tablo 10: Yaş – Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı Bulguları

Fibrinolitik Tedavi	N	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	Min	Max	*p
Başarısız	43	60,7	58	10,9	41	73	0,095
Başarılı	80	57,2	56	11,3	33	73	
Toplam	123	58,4	58	11,3	33	73	

Fibrinolitik tedavi başarısız olan hastaların yaş ortalaması 60,7 (SD=10,9) yıl, başarılı olan hastaların 57,2 (SD=11,3) yılı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,095).



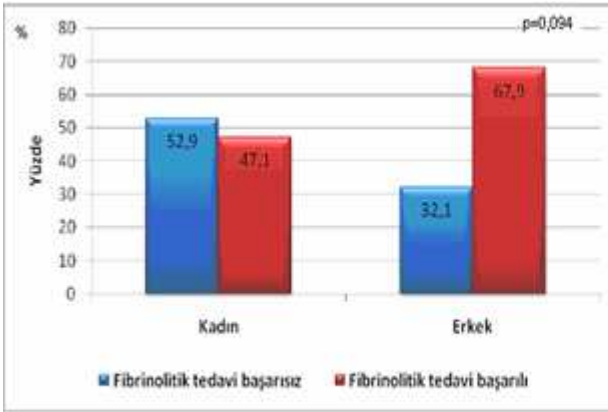
Şekil 8: Fibrinolitik Tedavi Başarı Oranları



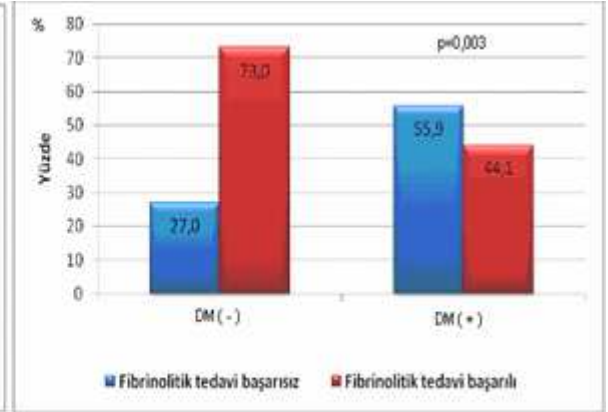
Şekil 9: Fibrinolitik İlaçlarının Başarı Oranları

Hastaların %65'inde (n:80) fibrinolitik tedavi başarılı oldu. Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu düşünülen 43 hastaya rescue PTKA uygulandı.^(Şekil8) Fibrinolitik tedavi olarak %34,7'sine (n:46) streptokinaz, %62,6'sına (n:77) t-PA uygulandı.

Fibrinolitik ajan olarak t-PA kullanılan grupta başarısızlık oranı %34,8 streptokinaz kullanılan grupta %35,1'idi. Kullanılan fibrinolitik tedavi ajanları arasında tedavi başarısızlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,975).^(Şekil 9)



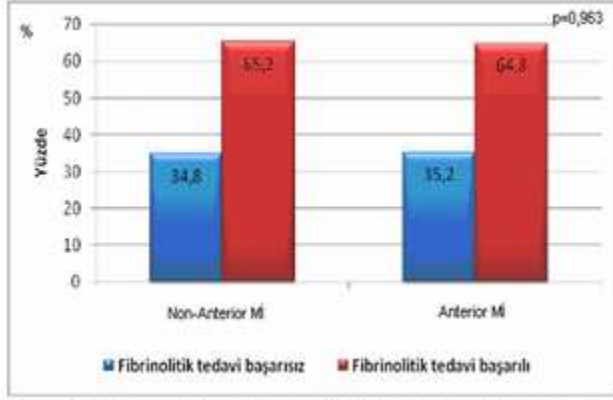
Şekil 10: Cinsiyet - Fibrinolitik Tedavi Başarısı



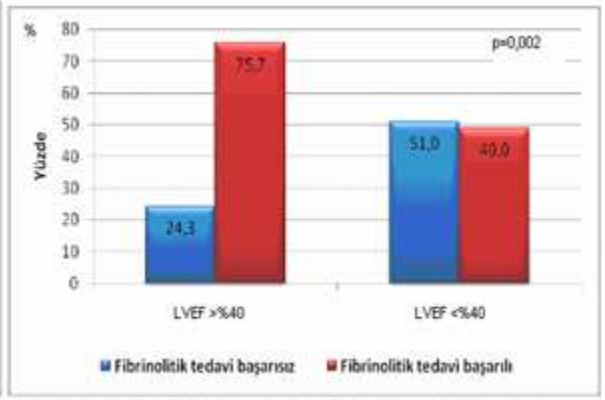
Şekil 11: DM - Fibrinolitik Tedavi Başarısı

Fibrinolitik tedavi kadınların %52,9'unda, erkeklerin %32,1'inde başarısızdı. Fibrinolitik tedavi başarısızlık oranları kadınlarda daha fazla saptandı (p=0,094).^(Şekil 10)

Fibrinolitik tedavi başarısız olan grupta DM oranı (%55,9) başarılı olan gruba göre (%27) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,003).^(Şekil 11)



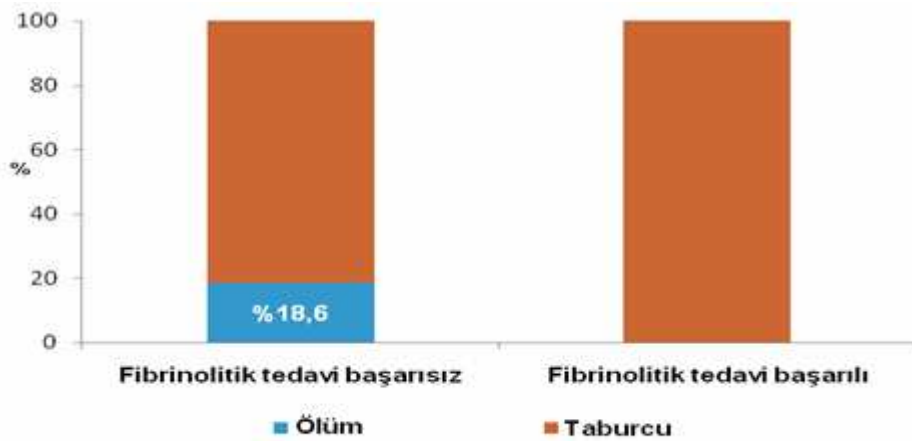
Şekil 12: Mİ Lokalizasyonu - Fibrinolitik Tedavi Başarısı



Şekil 13: LVEF - Fibrinolitik Tedavi Başarısı

Hastaların %43,9'u (n:54) Anterior, %56,1'i (n:69) Non-anterior Mİ olarak tesbit edildi. Fibrinolitik tedavide başarısızlık oranı Anterior Mİ %35,2, Nonanterior MI hastalarında %34,8'di, bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,963$). (Şekil 12)

Çalışmaya alınan hastaların taburculuk öncesi yapılan transtorasik ekokardiyografide (TTE) %39,8'inin LVEF %40'ın altındaydı. Başarısız tedavinin sonucu olarak LVEF %40 altında olması, başarılı olunan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,002$). (Şekil 13)



Şekil 14: Fibrinolitik Tedavi Başarısı ve Kardiyovasküler Olaylar

Tüm hastaların %6,5'inde (n:8) hastanede tedavi altındayken ölüm meydana geldi. Ölüm meydana gelen hastaların fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu hastaları (%18,6). (Şekil 14)

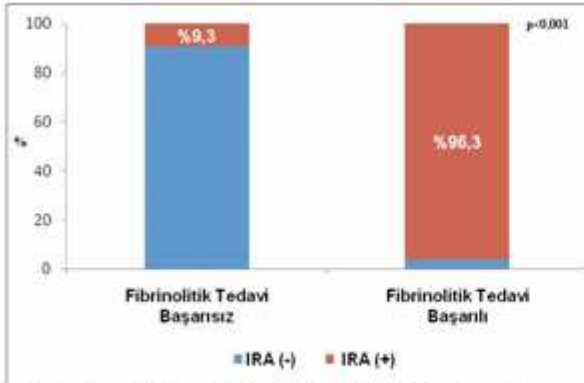
Taburcu olan hastalarda birinci ay değerlendirmelerinde istenmeyen KVS olaylar ile ilgili bulgu saptanmadı.

Diğer Bulgular

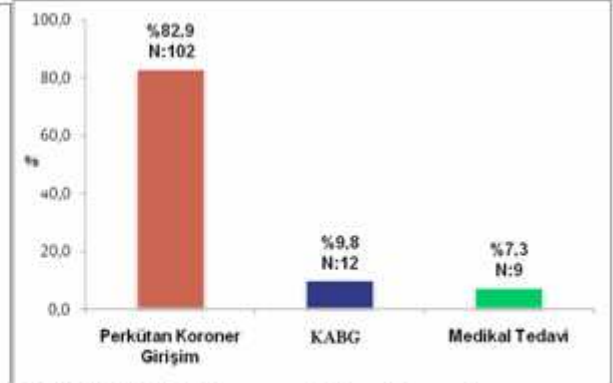
Fibrinolitik tedavi başarısız olan hastaların %48,8'inde, başarılı olanların %45,0'inde ASA kullanımı mevcuttu. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,684$). Fibrinolitik tedavisi başarısız ve başarılı olan hastaların statin kullanım oranları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu (%18,6, %17,5; $p=0,888$).

Fibrinolitik tedavi başarısız olan hastaların %44,2'sinde, başarılı olunanların %45,0'inde koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü pozitif. Tedavi sonuçlarında aile öyküsü varlığı oranları istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,931$). Tedavi sonucu gruplarında bilinen koroner arter hastalığı öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (başarısız olan grup %16,3, başarılı olan grup %18,8 $p=0,733$). Fibrinolitik tedavisi başarısız olan hastaların %27,9'unda, başarılı olanların %15,0'inde KBY mevcuttu ve tedavi sonucu gruplarında KBY oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,085$).

6. 3. Koroner Angiografi Bulguları



Şekil 15: Fibrinolitik Tedavisi - IRA Oranları



Şekil 16: KAG Sonrası Tedavi Oranları

*IRA: İnfarkt Nedeni Olan Arter

Fibrinolitik tedavinin başarılı olduğu hastalarda ortalama 2-3 gün içinde yapılan KAG'de hedef damar açıklığı (IRA) %96,3 olarak saptanırken, fibrinolitik tedavi başarısız olan hastalarda yapılan rescue PCI esnasında %9,3'dü ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). (Şekil 15)

KAG sonrası tedavi olarak %82,9 (n:102) hastaya perkütan koroner girişim (PKG), %9,8'ine (n:12) koroner arter baypas grefti (KABG) uygulandı. Sadece medikal tedavi ile devam edilen hasta oranı %8,1 (n:10)'di. (Şekil 16)

6. 4. Laboratuvar Bulguları

Hastaların ortalama kan kreatinin düzeyi 1,2 (SD=0,5) g/dL, ortalama trombosit düzeyi 235,3 (SD=73,3) K/mm³, ortalama fibrinojen düzeyi 3,6 (SD=1,2) g/L, ortalama D-dimer düzeyi 1,9 (SD=2,2) µg/mL ve ortalama kan myoglobin değeri 579,7 (SD=231,6) ng/mL olarak bulundu.

Fibrinolitik tedavisi başarısız olunan hastaların trombosit değerleri ortalama 246,7 (SD=68,9) K/mm³, başarılı olan hastaların 229,0 (SD=75,2) K/mm³'di ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

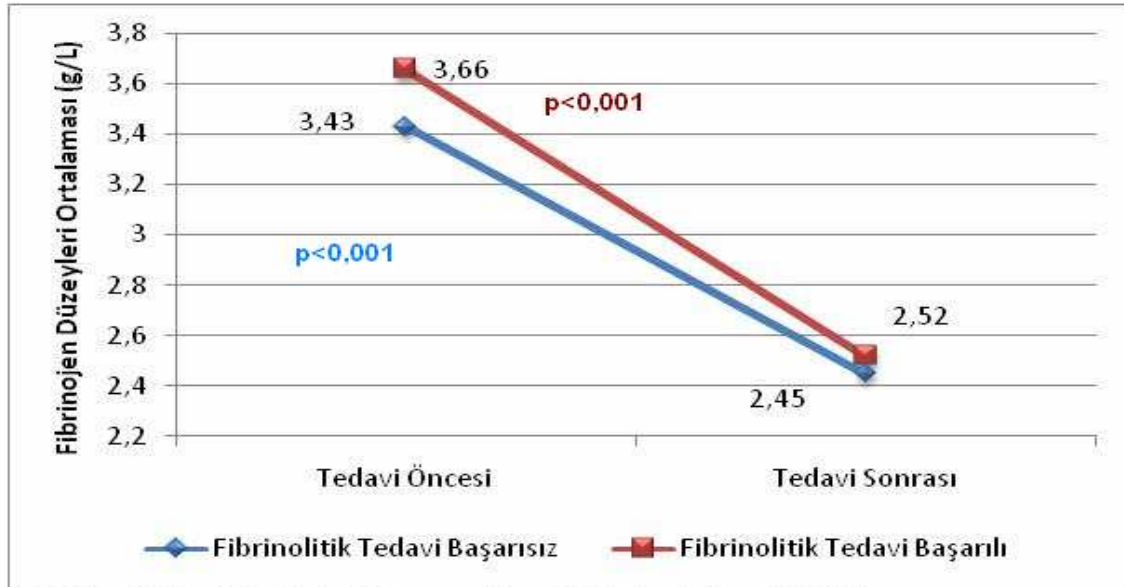
Tedavisi başarısız olan hastaların myoglobin değerleri ortalaması (663,5 (SD=200,1 ng/mL) başarılı olunan hastalara göre (534,6 SD=235,9 ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tesbit edildi. (p=0,002)

6. 5. Fibrinolitik Tedavi ve Fibrinojen Düzeyleri

Tablo 11: Fibrinolitik Tedavi ve Fibrinojen Düzeyleri

	Tedavi	N	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	Min	Max	*p
Fibrinolitik Tedavi Öncesi	Başarısız	43	3,43	3,55	1,16	1,02	5,84	0,494
	Başarılı	80	3,66	3,45	1,23	0,9	6,3	
	Toplam	123	3,58	3,48	1,21	0,9	6,3	
Fibrinolitik Tedavi Sonrası	Başarısız	43	2,45	2,32	0,93	0,95	5,17	0,629
	Başarılı	80	2,52	2,4	0,96	0,54	5,25	
	Toplam	123	2,50	2,34	0,95	0,54	5,25	

Fibrinolitik tedavisi başarısız olan hastaların tedavi öncesi ortalama fibrinojen değerleri 3,4 (SD=1,2) g/L, başarılı olan hastaların 3,7 (SD=1,2) g/L değerleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 11) Fibrinolitik tedavi ile iki grupta hastaların fibrinojen değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı (başarısız olan hastalarda tedavi sonrası 2,45 SD=0,9; başarılı olan hastalarda 2,52 SD=1,0 p<0,001) saptandı. (Şekil 17)



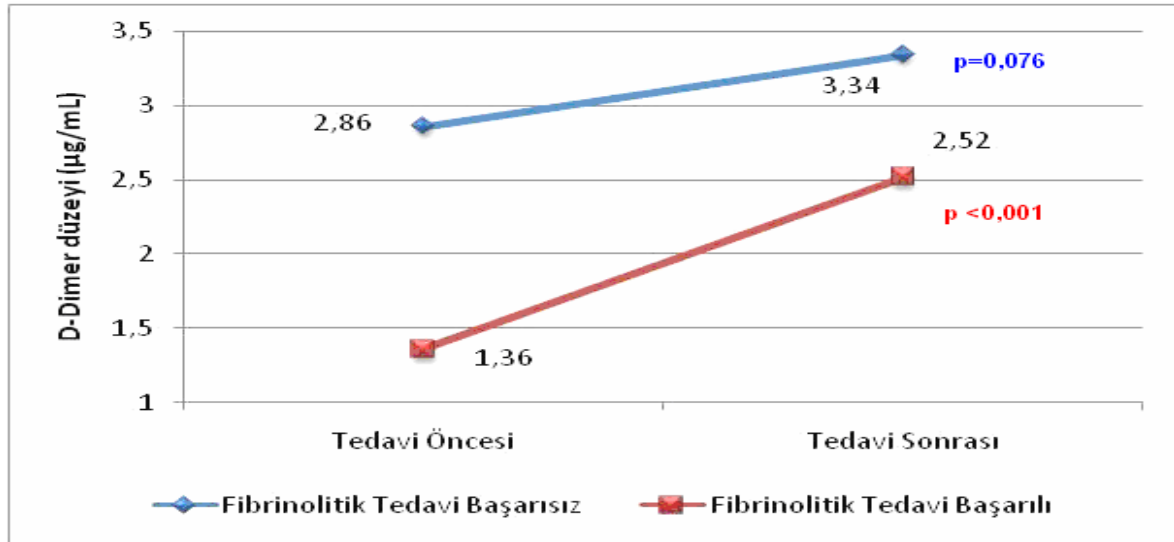
Şekil 17: Fibrinolitik Tedavi Başarısız Kan Fibrinojen Düzeyi ilişkisi

6. 6. Fibrinolitik Tedavi ve D-Dimer Düzeyi Bulguları

Tablo 12: Fibrinolitik Tedavi ve D- Dimer Düzeyleri

	Tedavi	N	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	Min	Max	*p
Fibrinolitik Tedavi Öncesi	Başarısız	43	2,86	1,62	2,56	0,19	7,56	0,001
	Başarılı	80	1,36	0,605	1,74	0,17	7,43	
	Toplam	123	1,89	0,94	2,18	0,17	7,56	
Fibrinolitik Tedavi Sonrası	Başarısız	43	3,34	2,06	2,56	0,41	8,74	0,277
	Başarılı	80	2,52	2,34	1,62	0,19	8,32	
	Toplam	123	2,81	2,32	2,03	0,19	8,74	

Fibrinolitik tedavisi başarısız olan hastaların tedavi öncesi D-dimer düzeyleri ortalaması başarılı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tesbit edildi (2,9 SD=2,6 $\mu\text{g/mL}$; 1,4 SD=1,7 $\mu\text{g/mL}$ $p=0,001$).^(Tablo12) Fibrinolitik tedavi sonrası hastaların D-dimer düzeylerindeki artış başarılı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) iken başarısız olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilmedi ($p=0,076$).^(Tablo 12)



Sekil 18: Fibrinolitik Tedavi Başarısız ile Kan D-Dimer Düzeyi İlişkisi

Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan kan miyogloblin ve D-dimer (fibrinolitik tedavi öncesi) düzeylerine, tedavi başarısızlığını tahmin edebilmede cut-off değeri belirlemek için yapılan ROC Curve analiz yapıldı. ROC Curve analiz sonucu en yüksek sensivite en düşük 1-spesifite noktası olarak fibrinolitik tedavi öncesi miyogloblin 500 ng/mL (alan=0,664 $p=0,003$) ve D-dimer 0,9 $\mu\text{g/mL}$ (alan=0,668 $p=0,001$) olarak saptandı.^(Şekil 18)

Tablo 13: Multivariate (Çok değişkenli) regresyon analizi

	p	OR	OR için % 95 güven aralığı	
			Alt limit	Üst Limit
Yaş (yıl)	0,509	0,985	0,941	1,031
Cinsiyet (kadın)	0,198	2,315	0,644	8,317
KBY	0,886	1,100	0,299	4,055
DM	0,030	2,976	1,109	7,987
FTÖ - Miyogloblin (>500 ng/mL)	0,010	3,986	1,400	11,352
FTÖ - D-dimer (>0,9 µg/mL)	0,000	5,690	2,159	14,995

* **FTÖ:** Fibrinolitik tedavi öncesi

Tedavi başarısızlığını tahmin edebilmek için tek değişken karşılaştırmalarda tedavi sonucu grupları arasında multivariate regresyon analizine göre hastalarda DM tanısı olması, fibrinolitik tedavi öncesi miyogloblin 500 ng/mL'nin ve D-dimer düzeyinin 0,9 µg/mL'nin üstünde olması risk faktörleri olarak saptandı.

Backward LR regresyon analizine göre de fibrinolitik tedavi başarısızlığına etki eden en önemli risk faktörleri D-dimer düzeyinin 0,9 µg/mL üstünde olması (p<0,001 OR:5,9 %95 CI: 2,3-15,2), miyogloblin düzeyinin 500 ng/mL üstünde olması (p=0,010 OR:3,5 %95 CI: 1,3-9,3) DM (p=0,019 OR:3,1 %95 CI: 1,2-7,8) olarak saptandı.

Tablo 14: Tanımlayıcı İstatistik Özet Tablosu

	Başarısız		Başarılı		Tüm Grup		p
	Ortalama	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	
Kİ Zamanı	23,40	6,88	22,50	5,73	22,81	6,13	0,232
GA Zamanı	2,54	1,13	2,30	1,12	2,39	1,13	0,192
FTÖ Fibrinojen	3,43	1,16	3,66	1,23	3,58	1,21	0,494
FTÖ D-Dimer	2,86	2,56	1,36	1,74	1,89	2,18	0,001
FTS Fibrinojen	2,45	0,93	2,52	0,96	2,50	0,95	0,629
FTS D-Dimer	3,34	2,56	2,52	1,62	2,81	2,03	0,277
Yaş	60,74	10,89	57,15	11,35	58,41	11,28	0,095
FTÖ Miyogloblin	663,53	200,09	534,59	235,91	579,67	231,58	0,002

* **FTS:** Fibrinolitik tedavi sonrası

* **Kİ:** Kapı – iğne

7. TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda reperfüzyon göstergesi olarak fibrinolitik tedavi sonrası 60–90. dakikada ST segment gerilemesi, infarktla ilgili koroner arter açıklığının güvenilir bir göstergesidir ve pozitif prediktif değeri %90'ın üzerindedir.^(118,119) Çalışmamızda uygun olarak EKG ile reperfüzyon kriteri olarak infarktla ilgili koroner arter açıklığının oranı %96,1 bulunmuştur.

Tüm hastalar semptomların ilk 6 saati içinde hastaneye başvurdu. EKG kriterleri kullanılarak STEMI' de hastaların % 65' inde fibrinolitik başarısı, %35 hastada fibrinolitik başarısızlığı gözlemlendi. Fibrinolitik tedavi ilaçları arasında STK ile fibrinolitik başarısızlığı oranı % 35,1, t-PA ile %34,8 olup anlamlı fark saptanmamıştır. Özellikle t-PA başarısızlığı çok merkezli GUSTO–1 çalışması ile paralel olup, STK verileri ile (STK ile 90 dk sonra %54 hastada fibrinolitik başarısı sağlanmıştır) uyumlu değildir.⁽¹⁶⁾ Bunun nedeni olarak hastaların büyük çoğunluğunda ilk 3 saat içinde fibrinolitik tedavinin verilmiş olması ve özellikle antiagregan ve antikoagulan tedavinin yeni çağdaş yöntemleri ile yapılmış olması olabilir.

Çalışmamızda tüm dünya verilerinden belirgin daha iyi olarak kapı – iğne zamanı ortalama 22,8 dakika (dk) ve hastaların %92' de kapı-iğne zamanı 30 dk altında tesbit edilmiştir. GRACE 1999–2006 registry verilerinde ortalama kapı-iğne zamanı 40–34 dk ve hastaların %52'nde kapı iğne zamanı 30 dk üstünde bulunmuştur.⁽¹⁵⁶⁾ NRMI 1999–2002 registry verilerinde ortalama kapı-iğne zamanı 34,3 dk bulunmuş ve hastaların %54'de kapı-iğne zamanı 30 dk üstünde bulunmuştur.⁽¹⁵⁷⁾

DM hastalarında anlamlı olarak daha fazla fibrinolitik tedavi başarısızlığı (%55,9) gözlemlendi. GUSTO-I çalışmasında benzer olarak diyabetik hasta grubunda %64,9 oranında fibrinolitik tedavi başarısızlığı görüldü. Başarısızlık nedeni olarak ön planda diyabetik hastalarda diffüz ve multipl küçük damar hastalığı olması düşünüldü.⁽¹⁶⁾

Çalışmamızda 8 (%6,5) hastada ölüm meydana geldi ve bu hastaların hepsi fibrinolitik tedavi başarısızlığı olan grupta tesbit edildi ($p<0.001$). Geniş çalışmalarda ölüm oranları STK tedavisi ile ISIS–2 çalışmasında⁽¹²⁾ %8, GISSI–1 çalışmasında⁽¹⁴⁾ %10,7' idi. GUSTO verilerinde ise STK tedavisi ile %7,4, t-PA tedavisi ile %6,3 tesbit edilmiştir.⁽¹⁶⁾

7. 1. Fibrinolitik Tedavi Başarı Göstergeleri

STEMİ tedavisinde fibrinolitik tedavi ile ölüm, LV fonksiyonlarının ve istenmeyen KVS olayların düzeldiği çok sayıda randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^(1.2.3.4) Fibrinolitik tedavi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık kullanılan reperfüzyon tedavisidir. Son 10 yıl içinde teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak STEMİ' ne bağlı ölümler %30 oranında azalmıştır. Fakat hastaların %35–40 kadarında fibrinolitik tedavi başarısızlığı gözlenmekte olup belirgin kötü prognoz ile ilişkilidir.^(10.19.20) KY, rekürren iskemi, azalmış EF ve ölüm oranları fibrinolitik tedavi başarısızlığı sonucunda artış gösterir.^(10.16.19.20)

Fibrinolitik tedavi alan bazı hastaların neden başarısız olduğu net değildir. Düşünülen nedenler arasında fibrinolitik rezistans veya endo-fibrinolitik mekanizmasında yetmezlik, kişiler arasındaki fibrinojen, lipoproteinler, trombin veya anti-trombin düzeyleri farklılığı veya PAI aktivitesinde artış nedenler arasında düşünülmüştür.^(71.74.76)

Fibrinolitik tedavinin gecikmesi ve fibrinolitik tedavinin farklılığı da önemli etkenlerden biri olarak gözükmektedir. Çalışmamızda hastaların tamamı fibrinolitik tedavilerini ilk 6 saatte ve büyük çoğunluğu ise ilk 3 saatte aldılar. Fibrinolitik tedavi ajanları streptokinaz ve alteplaz arasında fibrinolitik tedavi başarısızlığı açısından fark saptanmadı.

STEMİ erken döneminde artmış tromboz belirteçleri sadece koroner trombüs oluşumunu değil, protrombotik durumun şiddetini de yansıtmaktadır. Bu durum yeni trombüs oluşumuna ve rekürren iskemik olaylara yol açabilir. Bundan dolayı son zamanlardaki çalışmalar, fibrinolitik tedavi başarısızlığını önceden tahmin edebilecek ve öncelikle ilk saatler içinde artış gösterecek biyokimyasal belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Kardiyak enzimlerle (TnT, CK-MB, miyogloblin) yapılan çalışmalarda tedavi sonrası düzeylerin, tedavi önceki düzeye bölünmesi ile bulunan değerlerin fibrinolitik tedavi başarısını göstermede yetersiz olduğu bulunmuştur.^(124,125) Ayrıca küçük hasta gruplarında çeşitli biyokimyasal belirteçler (FPA, TAT, F1.2, PAI-1, Heart-type fatty acid binding protein, P-selektin, CRP, TAFI, t-PA aktivite, CD-40) fibrinolitik tedavisinin başarısızlığını öngördürme açısından incelenmiştir. Güncel pratiğe uygun anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.^(124, 134, 135, 136, 137 138,139)

7. 2. Fibrinojen ve Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı İlişkisi

Fibrinojen, trombüs oluşumunda merkezi rolü üstlenir ve tromboz miyokard iskemisini belirleyen ana etkidir.^(30,31) Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiş ve yüksek fibrinojen düzeyleri kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olarak bulunmuştur.^(21,22,23)

Kararsız angina veya Q dalgasız Mİ hastaların alındığı FRISC ve TIMI-IIIb çalışmasında artmış fibrinojen düzeyleri ile istenmeyen KVS olaylarda anlamlı artış saptanmıştır.⁽¹⁵³⁾ Literatürde STEMI hastalarında fibrinojen ile ilgili çok az yayın mevcuttur. 2006 yılında STEMI tanısıyla primer PTKA yapılan hastalarda no-reflow fenomeni ile fibrinojen arasında ilişki incelenmiştir. 26 miyokardial perfüzyonu olmayan hastada, 79 başarılı doku perfüzyonu olan hastaya göre bazal fibrinojen düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁽¹⁵⁸⁾ STEMI hastalarında yapılan başka bir çalışmada primer PTKA yapılan no-reflow fenomeni gelişen 30 hastada, TIMI-3 akımı olan 31 hastaya göre fibrinojen düzeylerinde anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır.⁽¹⁵⁹⁾

Çalışmamız fibrinojen düzeyleri ile fibrinolitik tedavisi başarısızlığı arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Fibrinolitik tedavisi başarısız olan olguların tedavi öncesi fibrinojen değerleri ile başarılı olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi ile olguların fibrinojen değerlerindeki düşüş 2 grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Mevcut veriler ile STK tedavisi ile fibrinojen düzeyinde düşüş alteplaz tedavisinde fazla olması gerekirken bizim çalışmamızda 2 tedavi rejimi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Plazma fibrinojeni ayrıca aktive monositlerden salınan IL-6 yolu sentezlenen bir akut faz reaktanı olması nedeniyle doku hasarı ve inflamasyonun yanıtının büyüklüğüne bağlı olarak artmaktadır. Yapılan bir çalışmada primer PTKA uygulanan 34 hastada SPECT ile infarkt alanının büyüklüğü ve plazma fibrinojen yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁽¹⁶⁰⁾ Bizim çalışmamızda hastanede ölüm meydana gelen 8 hastada bazal ve fibrinolitik tedavi sonrası fibrinojen değerleri anlamlı olarak yüksek ve tedavi ile değişiklik gözlenmemiştir. Literatür verileri ile uyumlu olarak inflamatuvar yanıtın artışı infarkt alanı ve doku hasarının fazla olması ile ilişkili olabilir.

7. 3. D-Dimer ve Fibrinolitik Tedavi Başarısızlığı İlişkisi

Çapraz bağlı fibrinin bir yıkım ürünü olan D-dimer devam eden tromboz ve endojen fibrinolizin direkt göstergesidir ve damar içi pıhtılaşmanın aktif olduğu durumlarda yükselir. KAH ile artmış D-dimer düzeyi arasındaki ilişki çok sayıda prospektif çalışmada gösterilmiştir.⁽¹⁴⁴⁾

D-dimer seviyesi fibrin yıkım ürünü olarak AKS' da yüksek tesbit edilir. Yapılan bir çalışmada Q dalgasız Mİ hastalarında stabil angina hastalarına göre D-dimer düzeyi anlamlı olarak yüksektir.⁽¹⁶¹⁾ Acil servise göğüs ağrısı ile gelen kararsız angina ve AKS tanısı olan hastalarda D-dimer seviyesi belirgin yüksek tesbit edilmiştir.⁽²²⁾ 2006 yılında yapılan bir çalışmada kardiyak enzim normal kararsız angina hastalarında D-dimer yüksekliği ile KAG'de saptanan ciddi KAH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁽²³⁾

Figueras ve ark'ları D-dimer düzeyi yüksek olan AKS hastalarında tekrarlayan iskeminin daha sık rastlandığını tesbit etmişlerdir.⁽¹⁶²⁾ Lee ve arkadaşları fibrin yıkım ürünleri olan FPA düzeylerinin kompleks koroner olaylarla anlamlı derecede uyumlu olduğunu ve yüksek fibrin yıkım ürünlerinin Mİ komplikasyonları (LV yetmezliği, akciğer ödemi, reinfarktüs, ölüm vb.) için bir risk belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir.⁽¹⁶³⁾ D-dimer seviyesi bu anlamda fibrinolitik başarısızlığı açısından lezyonun kompleks olması ile ilgili bilgi de verebilir.

STEMİ tedavisinde fibrinolitik ilaç kullanımı D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin artışına yol açar. Fibrinolitik tedavi sonrası D-dimer seviyesindeki yükselmeden çoğunlukla fibrinin damar içi yıkımı sorumlu iken, sadece küçük bir kısmından koroner fibrinin lizisi sorumludur. Çalışmamız STEMİ hastalarında endojen fibrinolizin göstergesi olarak D-dimer düzeyi ile fibrinolitik başarısızlığı arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Fibrinolitik tedavi başarısız olan olguların tedavi öncesi D-dimer düzeyi ortalaması başarılı olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Başarısız gruptaki bazal D-dimer seviyesindeki yükseklik bu olgularda trombüs yükünün ve endojen fibrinolitik aktivitenin fazla olması ile açıklanabilir. Tedavi ile olguların D-dimer düzeyilerindeki artış başarılı olan grupta istatistiksel olarak mevcut iken ($p<0,001$) başarısız olunan grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,076$). Bunun sebebi trombüs yüküne karşı endofibrinolitik aşırı aktivitenin sonrasında fibrinolitik tedavinin damar açıklığı sağlayacak kadar fibrin yıkımı yapamaması, D-dimer artışı olmaması ile açıklanabilir.

Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu grupta istatistiksel olarak yüksek bulunan D-dimer düzeylerinin tedavi başarısızlığını tahmin edebilmede cut-off değeri belirlemek için yapılan ROC Curve analizinde en yüksek sensitivite en düşük 1-spesifite noktası olarak D-dimer 0,9 µg/mL (alan=0,668 p=0,001) saptanmıştır.

Fibrinolitik tedavisi verilen hastalarda artmış tromboz göstergeleri sadece koroner trombusün ciddiyetini değil, protrombotik durumunda ciddiyetini yansıtır olabilir. D-dimer seviyesinin fibrinolitik tedavi öncesi yüksek olması fibrinolitik tedavi başarısızlığı ve Mİ komplikasyonları için önemli bir belirteç olabilir. Bununla birlikte acil durumda kullanılacak bir markerin ekonomik olması ve hızlı sonuç vermesi gereklidir. D-dimer ölçümünde kullandığımız yöntem lâteks ile zenginleştirilmiş turbidimetrik immünassay yöntemi acil servis hastalarında ELISA ile eşit duyarlılık ve hatta daha iyi seçicilik göstermektedir. Ayrıca turbidimetrik yöntemler ELISA'ya göre daha hızlıdır ve daha kolaydır. D-dimer sonuçları 30–45 dakika içinde alınabilmektedir.⁽¹⁵⁵⁾

Bu nedenlerden dolayı acil servislerde ve birçok biyokimya laboratuvarında lateks ile zenginleştirilmiş D-dimer testleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte son zamanlarda geliştirilen, yatakbaşı, tek kullanımlık, lâteks D-dimer testleri geliştirilmiştir. Bu testlerin 5–10 dakika içinde sonuç verdiği ve standard ELISA yöntemi ile karşılaştırıldığında benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu tesbit edilmiştir.⁽¹⁶⁴⁾ Yatakbaşı D-dimer testlerinin kolay ve hızlı olması fibrinolitik tedavi verilen hastalarda fibrinolitik başarısızlığı ve olabilecek istenmeyen KVS olayları öngördürmesi açısından değerli olabilir.

Diğer Bulgular

Fibrinolitik tedavi başarısızlığını tahmin edebilmek için tek değişkenli karşılaştırmalarda tedavi sonucu grupları arasında multivariate regresyon analizine göre DM tanısı, fibrinolitik tedavi öncesi miyogloblin düzeyinin 500 ng/mL'nin ve D-dimer düzeyinin 0,9 µg/mL'nin üstünde olması risk faktörleri olarak saptandı.

Backward LR regresyon analizine göre de fibrinolitik tedavi başarısızlığına etki eden en önemli risk faktörleri DM tanısı (p=0,019), fibrinolitik tedavi öncesi D-dimer düzeyinin 0,9 µg/mL (p<0,001) ve miyogloblin düzeyinin 500 ng/mL üstünde olması (p=0,010) olarak saptandı.

8. SONUÇ

Fibrinojen düzeyi ile fibrinolitik tedavi başarısızlığı arasında ilişki saptanmadı. Ölüm meydana gelen 8 hastalık küçük bir grupta bazal fibrinojen düzeyleri yüksek olarak saptanırken, fibrinolitik tedavi sonrası fibrinojen düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Bu anlamda doku hasarı hakkında akut faz reaktanı olarak da bize bilgi verebilir.

Fibrinolitik tedavi öncesi bazal D-dimer seviyesi fibrinolitik tedavi başarısız olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Aynı zamanda fibrinolitik tedavi sonrası D-dimer düzeyleri fibrinolitik tedavi başarılı olan olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yeni gelişen D-dimer testleri fibrinolitik tedavi başarısızlığını öngördürebilecek kolay ve güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilir. D-dimer ve fibrinojenin kullanımı ile ilgili, daha geniş çaplı, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Fibrinolitik tedavi başarısızlığı tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrası 90.dk EKG kriterleri ile değerlendirildi. İnfarkt-ilişkili arterde TIMI-3 akımı göstermesi bakımından KAG altın standart olma özelliğini korumaktadır. ST segment gerilemesi fibrinolitik tedaviyi takiben prognoz ve miyokardiyal reperfüzyonun güvenilir ve girişimsel olmayan bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.^(9,16,118-120) Bu nedenle bu çalışmanın amacı doğrultusunda, reperfüzyonun değerlendirilmesinde ST segment gerilemesinin uygun bir yöntem olduğuna inanıyoruz.

Reperfüzyon sağlanan ve sağlanmayan gruplar arasında iskemik kalp hastalığı için major risk faktörleri açısından belirgin bir fark saptanmasa da, eşlik eden hastalıkların ve hali hazırdaki diğer tedavilerin, reperfüzyon tedavisini ve ölçülen faktörlerin plazma düzeylerini etkileyebileceğini kabul ediyoruz. Ancak bu çalışma reperfüzyon ve diğer birçok klinik değişken arasındaki ilişkiyi araştırmak için geliştirilmemiştir.

Reperfüzyon tedavisinde fibrinolitik ilaç tercihi hastanın risk faktörlerine, eşlik eden hastalıklarına, MI tipine veya genel durum özelliklerine göre değil, fibrinolitik ilacın hastanedeki bulunma durumuna göre öncelikli olarak t-PA, mevcut değilse STK yönünde uygulandı.

10. ÖZET

Giriş ve Amaç: STEMI tedavisinde fibrinolitik tedavi başarısızlığı morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle fibrinolitik tedavi başarısızlığını kısa zamanda öngördürebilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamız, fibrinolitik tedavi verilen hastalarda devam eden tromboz ve fibrinolitik tedavinin göstergesi olarak D-dimer ve bir koagülasyon proteini olan fibrinojen düzeylerini birlikte kullanarak fibrinolitik tedavi başarısızlık riskini öngörebilme bakımından değerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal-Metod: Çalışmaya Ocak 2007 – Temmuz 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Koroner Yoğun Bakım (KYB) ünitesinde yatan STEMI tanısı konulan hastalarda fibrinolitik tedavi açısından ESC STEMI⁽¹⁵⁴⁾ ve ACC/AHA STEMI⁽⁸⁹⁾ kılavuzlarına göre klinik ve EKG kriterlerine uyan ve onam formu alınmış 18 -75 yaş aralığında 123 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Reperfüzyon göstergesi olarak fibrinolitik tedavinin başlangıcından sonra 90.dk EKG’ de ST yükselmesinin %50 veya daha fazla azalması kriteri kullanılmıştır. Fibrinolitik tedavi öncesi ve sonrasında plazma D-dimer ve Fibrinojen düzeyleri ile fibrinolitik tedavi başarısızlığı arasındaki ilişkiyi tesbit etmek için venöz yoldan kan örnekleri alındı. Tüm hastalar transtorasik ekokardiyografi ve koroner anjiyografi ile değerlendirildi. Taburcu edilen hastalar istenmeyen KVS olaylar açısından 30. gün poliklinik kontrolü ile değerlendirildi.

Bulgular: Fibrinolitik tedavisi başarısız olan hastaların tedavi öncesi ortalama fibrinojen değerleri (3,4 (SD=1,2) g/L) ile başarılı olan hastaların 3,7 (SD=1,2) g/L değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fibrinolitik tedavi ile iki grupta hastaların fibrinojen değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı (başarısız olan hastalarda tedavi sonrası 2,5 SD=0,9; başarılı olan hastalarda 2,5 SD=1,0 p<0,001) saptandı. Fibrinolitik tedavisi başarısız olan hastaların tedavi öncesi D-dimer düzeyleri ortalaması başarılı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tesbit edildi (2,9 SD=2,6 µg/mL; 1,4 SD=1,7 µg/mL p=0,001). Fibrinolitik tedavi sonrası hastaların D-dimer düzeylerindeki artış başarılı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) iken başarısız olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilmedi. (p=0,076). Backward LR regresyon analizine göre de fibrinolitik tedavi başarısızlığına etki eden en önemli risk faktörleri D-dimer düzeyinin 0,9 µg/mL üstünde olması (p<0,001 OR:5,9 %95 CI: 2,3-15,2), miyogloblin düzeyinin 500 ng/mL üstünde olması (p=0,010 OR:3,5 %95 CI: 1,3-9,3) DM (p=0,019 OR:3,1 %95 CI: 1,2-7,8) ve LVEF’nin %40’ın altında olması (p=0,035 OR: 2,6 %95 CI: 1,1-6,2) olarak saptandı.

Sonuç: Fibrinojen düzeyi ile fibrinolitik tedavi başarısızlığı arasında ilişki saptanmadı. Fibrinolitik tedavi öncesi bazal D-dimer seviyesi fibrinolitik tedavi başarısız olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Aynı zamanda fibrinolitik tedavi sonrası D-dimer düzeyleri fibrinolitik tedavi başarılı olan olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yeni gelişen D-dimer testleri fibrinolitik tedavi başarısızlığını öngördürebilecek kolay ve güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: ST yükselmeli Mİ, Fibrinojen, D-Dimer, fibrinolitik tedavi, primer perkütan koroner girişim.

10. SUMMARY

Introduction and Aim: Failure of fibrinolysis has been the most important reason of morbidity and mortality in ST-elevated myocardial infarction therapy. So we need markers which can determine the failure of fibrinolysis in a short time period. Our study aimed to investigate the value of D-dimer levels, a marker of thrombosis and fibrinolysis in fibrinolytic patients and fibrinogen levels, a coagulation protein, in the manner of determining fibrinolysis failure.

Methods: Between January 2007, and July 2008, we included 123 patients, between the age of 18 and 75 with written informed consents who attended in the Dokuz Eylül University Coronary Care Unit with the diagnosis of ST-elevated myocardial infarction and eligible for the fibrinolytic therapy suggestions both clinically and ECG criteria according to ACC/AHA and ESC guidelines. The regression of ST elevation more than 50% at 90 minutes initiation of fibrinolytic therapy had been used as reperfusion criteria. We collected venous blood samples before and after fibrinolytic therapy to determine the relationship between fibrinolysis failure and D-dimer and fibrinogen levels. All patients have evaluated with transthoracic echocardiography and coronary angiography. Patients have evaluated in the manner of adverse cardiovascular events at 30 days after discharge.

Findings: The difference of pre-treatment fibrinogen levels between the patients with fibrinolysis failure and patients with successful fibrinolysis is not statistically significant. (3.4 (SD = 1.2) g/L vs. 3.7 (SD = 1.2 g/L)). The fall in fibrinogen levels with fibrinolytic therapy is statistically significant in both groups. (2.5 (SD=0.9) in failure group and 2.5 (SD=1.0) in successful group, $p < 0.001$). The mean level of pre-treatment D-dimer is higher in the failure group than the successful group and this is statistically significant (2.9 SD = 2.6 $\mu\text{g/mL}$ vs. 1.4 SD=1.7 $\mu\text{g/mL}$ $p=0.001$). Increase in D-dimer levels after fibrinolytic therapy is statistically significant in successful group ($p < 0.001$) and not significant in failure group. ($p = 0.076$). According to Backward LR regression analysis the most important risk factors which affect the fibrinolytic therapy failure are D-dimer levels higher than 0.9 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0.001$ OR:5.9 % 95 CI:2.3-15.2), myoglobin levels higher than 500 ng/mL ($p=0.01$ OR:3.5 % 95 CI:1.3-9.3), diabetes mellitus ($p=0.019$ OR:3.1 % 95 CI:1.2-7.8) and left ventricular ejection fraction under 40% ($p = 0.035$ OR:2.6 % 95 CI:1.1-6.2).

Results: Relation between fibrinogen levels and failure of fibrinolysis was not determined. The pre-treatment D-dimer level is higher in failure group and it is statistically significant. The post-treatment D-dimer level is also higher in the successful group and it is statistically significant. Recently developed D-dimer tests can be used as easy and reliable markers which can determine the failure of fibrinolysis.

Key words: ST elevated MI, Fibrinogen, D-dimer, Fibrinolytic therapy, Primary Percutaneous Coronary Intervention

11. KISALTMALAR

11. 1. Terimler

ACC: :American College of Cardiology	LV :Sol ventrikül
ADP: :Adenozin Difosfat	LVEF :Sol ventrikül atım hacmi
AHA: :American Heart Association	MACE :İstenmeyen kardiyak olaylar
AKS: :Akut koroner sendrom	MCP-1 :Makrofaj Kemotaktik Protein-1
aPTT: :Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	M-CSF :Monosit koloni uyarıcı faktör
CABG: :Koroner arter bypass greft	Mİ :Miyokard İnfarktüsü
CK: :Kreatinin kinaz	MMP :Matriks metalloproteinaz
CK-MB: :Kreatin kinas -myocardial band	NO :Nitrik Oksit
CPR: :Kardiopulmoner canlandırma	NYHA :New York Heart Association
CRP: :C-reaktif protein	PAH :Periferik arter hastalığı
DM: :Diyabetes mellitus	PAI-1 :Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
EF: :Ejeksiyon fraksiyonu (atım hacmi)	PAF: :Platelet aktive edici faktör
EKG: :Elektrokardiyografi	PKG : Perkütan Koroner Girişim
EKO :Ekokardiyografi	PTKA :Perkütan translüminal koroner angioplasti
E-selektin :Endotelial Selektin	PDGF: :Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
ESC :European Society of Cardiology	PGI2: :Prostasiklin
F1.2 :Fragman 1.2	P-selektin :Trombosit kaynaklı selektin
FPA :Fibrinopeptid A	STYMI :ST yükselmeli miyokard infarktüsü
Gp :Glikoprotein	TAFI :Trombin aktive fibrinoliz inhibitörü
HT :Hipertansiyon	TAT: :Trombin antitrombin kompleksi
ICAM-1 :Adezyon Molekülleri	TGF- β :Transforming growth factor-beta
IL :İnterlökin	TIMI :Koroner akım perfüzyon derecesi
KAG :Koroner anjiyografi	TnC :Troponin C
KABG : Koroner arter baypas greft	TnI :Troponin T
KAH :Koroner Arter Hastalığı	TnT :Troponin C
KMP :Kardiyomyopati	TNF-α :Tümör Nekrotizan Faktör- α
KVS :Kardivasküler Sistem	t-PA :Doku tipi plazminojen
KY :Kalp Yetersizliği	u-PA :Urikinaz tip plazminojen
LBBB :Komplet sol dal bloğu	VCAM-1 :Adezyon Molekülleri
LDL :Düşük dansiteli lipoprotein	vWF :Von Willebrand faktörü

11. 2. Çalışmalar

- ARIC:** :Atherosclerosis Risk in Communities Study
- ASSENT:** :Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen
- CAPTIM:** :Comparison of Primary Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in the Acute Phase of Myocardial Infarction
- FTT Çalışması :**Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group
- FRISC** :Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease
- GISSI** :Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
- GRIPS** :Gottingen Risk Incidence Prevalence Study
- GRACE** :Global Registry of Acute Coronary Events
- GUSTO** :Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
- MIR** :Myocardial Infarction Registry
- MITRA** :Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Study Groups
- STOPAMI** : Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction
- TEKHARF** :Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri
- PRAGUE:** :PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTKA Units with or without Emergency thrombolysis
- PROCAM** :Prospective Cardiovascular Munster Study
- SHOCK** :SHould we emergently revascularize
- ISIS** :International Study of Infarct Survival
- TIMI** :Thrombolysis in myocardial infarction
- NRMI** :National Registry of Myocardial Infarction
- PCAT** :Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction:

12. KAYNAKLAR

- 1) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 365–372.
- 2) DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
- 3) Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83. 361–366.
- 4) Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000;355: 1627–1632.
- 5) Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function humans. *Circulation* 1995;92:710–719.
- 6) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56: 786–794.
- 7) Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept: a statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83: 1832–1847.
- 8) Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50: 127–134.
- 9) DeWood MA, Spores J, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303: 897–902.
- 10) Fibrinolytic Therapy Trialists’(FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1994;343:311–312
- 11) De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109: 1223–1225.
- 12) Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS–2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349–360.

- 13) Raitt MH, Maynard C, Wagner GS et al. Relation between symptom duration before thrombolytic therapy and final myocardial infarct size. *Circulation* 1996; 93: 48–53.
- 14) Maggioni AP, Franzosi MG, Farina ML, et al, for the Gruppo taliano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico GISSI). Cerebrovascular events after myocardial infarction: analysis of the GISSI trial. *BMJ* 1991;302:1428–1431.
- 15) Rosenberg RD, Aird WC: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340:1555-1575
- 16) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing 4 thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*1993;329: 673–682.
- 17) Boersma E, Maas AC, Deckers JW. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348: 771–775.
- 18) A.Goldberg RJ, Yarzebski J, et al. Atwo-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1533–1539.
- 19) Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, et al. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046–1053.
- 20) Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, et al. the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 287–296.
- 21) Marder VJ, Francis CW. Plasmin degradation of cross-linked fibrin. *Ann NY Acad Sci.* 1983;408:397–406.
- 22) Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003; 20: 319–325.
- 23) Ariella Bar-Gil Shitrita et al. D-dimer in patients with acute coronary syndrome presenting with normal cardiac enzymes *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2006; 17: 621–624
- 24) Chapman CS, Akhtar N, et al. The use of D-dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol.* 1990;12: 37–42

- 25) Freyburger G, Trillaud H, et al. Rapid ELISA D-dimer testing in the exclusion of venous thromboembolism in hospitalised patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6:77–81.
- 26) Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-Dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108–111.
- 27) Henschen A, McDonagh J. Fibrinogen, fibrin and factor XIII. In: Zwaal RFA, Hemker HC, eds. *Blood Coagulation*. Amsterdam: Elsevier Science Pub Co; 1986:171–241
- 28) Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor for cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:444–451
- 29) Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis*. 1990;10: 1–7
- 30) Ernst E et al. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A metaanalysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993;118: 956–963
- 31) Ernst E. Plasma Fibrinogen- An Independent cardiovascular risk factor. *J. Internal Medicine*. 227: 365, 1990 n 2006; 113: 166–286
- 32) de Feyter PJ, van den Brand M, Serruys PW, Wijns W. Early angiography after myocardial infarction: what have we learned? *Am Heart J* 1985;109: 194–199.
- 33) Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847- 858.
- 34) The TIMI Study Group. The thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312: 932–933
- 35) Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 365–366
- 36) TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd şti. İstanbul, 2000.
- 37) Saffitz JE, Schwartz CJ. Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin*. 1987; 521–530

- 38) Murat EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22): 2705–2710.
- 39) Cadwell MA, et al. Prehospital delay time in acute myocardial infarction: An exploratory study on relation to hospital outcomes and cost. *Am Heart J* 2000; 139: 788–796.
- 40) De Luca G, et al, for the ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 991–997
- 41) Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA. Thrombosis and development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:189–195
- 42) Fuster V, Badimon L, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326: 242–250.
- 43) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362: 314–488.
- 44) Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281–295.
- 45) Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, Petrucca A, Piro M, Angiolillo DJ, Crea F, Cassone A, Maseri A. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 3015–3017.
- 46) Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48–78
- 47) Hansson GK, Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
- 48) Libby P, Pathophysiology of coronary artery disease *Circulation* 2005; 111: 3481–3498
- 49) Nakashima Y, et al. Upregulation of VCAM–1 and ICAM–1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 841–851
- 50) Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998. 83; 338: 436–448
- 51) Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106: 913–919
- 52) Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin–6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–1896

- 53) Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A- I/ II and CD-36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem.* 2002;277:4982–4988
- 54) Yoshida H, Kondratenko N, Green S, et al. Identification of the leptinlike receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as scavenger receptor. *Biochem J* 1998;334: 9–13
- 55) Schoenhagen P, et al: Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1895–2008
- 56) Collins T, Cybulsky MI. NF-KB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest.* 2001;107:255–264
- 57) Moulton K, Heler E, et al. Angiogenesis inhibitors endostatin veyá TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in APO-E deficient mice. *Circulation* 1999; 99: 1726–1732
- 58) Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ, Chesebro JH. Acute coronary syndromes. *Lancet* 1999; 353(suppl II): 5–9
- 59) Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 369–380.
- 60) Falk E. Widespread targets for friendly fire in acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:4–6.
- 61) Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw-Hill, pp.1123–1139.
- 62) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–1275.
- 63) Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265–268.
- 64) Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420–426.

- 65) Tabardel Y, Duchateau J, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119: 76–80.
- 66) Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Cappola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349:769–771.
- 67) Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227–1234.
- 68) Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4: 1–26.
- 69) Walsh PN. Platelet - coagulation interactions. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30: 461–471.
- 70) Hoffman M, et al. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85: 958–965.
- 71) Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. *Hematologic pathophysiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998:161–244.
- 72) Björn Dahlback. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355:1627–1632.
- 73) Broze GJ. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Sem Hematol* 1992; 29: 159–169.
- 74) Colman RW, Salzman EW, Hirsh J et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 81–93.
- 75) Hutton RA, Laffan MA, Tuddenham EGD. Normal hemostasis. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate haematology*. Butterworth Heinemann, Oxford, 1999:550–580.
- 76) Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 1: 17–25.
- 77) Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al, for the MITI Project Group. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 657- 662.
- 78) ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation* 2007;116:2634–2653
- 79) Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21: 275–283.

- 80) Matetzky S, et al. Significance of ST segment elevations in posterior chest leads (V7 to V9) in patients with acute inferior myocardial infarction: application for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:506–511.
- 81) Hamm CW. Oral D: New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 607–608.
- 82) Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: MB creatine kinase the choice for the 1990s. *Circulation* 1993; 88: 750–763
- 83) Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329–332.
- 84) Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22: 173–174.
- 85) Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561–566.
- 86) Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans* 1979;7: 346–357.
- 87) Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:326–330.
- 88) Tanasijevic MJ, Wybenga DR, et al. Myoglobin, creatine kinase MB, and Tn to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A. *Am Heart J* 1997;134:622–630.
- 89) Elliott M. Antman, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2004.07.014.
- 90) Meyer J, Merx W, Erbel R, Kiesslich T, Dorr R, Lambertz H, Bethge C, Krebs W, Bardos P, Minale C, Messmer BJ, Effertt S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Circulation* 1982;66: 905–913.

- 91) Puel J, Joffre F, et al. Endo-protheses coronariennes auto-expansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. Arch Mal Coeur 1987;8, 1311–1312.
- 92) Ellis SG, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis. Circulation 1994;90: 2280 – 2284.
- 93) Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospitalinitiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention trial. JAMA 1993;270:1211–1216.
- 94) Keeley EC, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361,13.
- 95) Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. Circulation 2003;108: 2851–2856.
- 96) Widimsky P, Budesinsky T, Vorác D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE–2. Eur Heart J 2003;24: 94–104.
- 97) Hausleiter J, Kastrati A, et al. Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from STOPAMI 1 and 2 trials): The American Journal of Cardiology Volume 91, Issue 3, 1 February 2003, Pages 341–343
- 98) C. Grines, A. Patel, F. Zijlstra, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. Am Heart J 2003;145: 47–57
- 99) Wienbergen H, et al. for the Myocardial Infarction Registry (MIR) and Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Groups. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. Am J Cardiol 200; 87: 782–785,

- 100) Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, for the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1389–1394.
- 101) Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Investigators.. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.
- 102) Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78,1–8.
- 103) Purcell IF, Newall N, Farrer M. Change in ST-segment elevation 60 minutes after thrombolytic initiation predicts clinical outcome as accurately as later electrocardiographic changes. *Heart* 1997;78.465–471.
- 104) Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59: 2015–2020.
- 105) Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1952; 95: 449–463.
- 106) Astrup P, Permin PM. Fibrinolysis in the animalorganism. *Nature* 1947;759: 681–682.
- 107) Fletcher AP, Alkjaersig N, et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958;71: 287–296.
- 108) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354–363.
- 109) DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalance of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
- 110) Schroeder, Biamino G, et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536–548.
- 111) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336: 65–71.

- 112) ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-770.
- 113) Neuhaus KL, VonEssen R, Tebbe U, et al. Results of the rt-PA-APSAC Patency Study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 885-891.
- 114) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
- 115) Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716-722.
- 116) Corbalan R, Prieto JC, Chavez E, et al. Bedside markers of coronary artery patency and short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Am Heart J* 1999; 138:533-539.
- 117) Framingham Heart Study, National Heart, and Blood Institute, update: December 2002.
- 118) Sutton AG, Campbell PG, Grech ED, et al. Failure of thrombolysis: Experience with a policy of early angiography and rescue angioplasty for electrocardiographic evidence of failed thrombolysis. *Heart* 2000;84:197-204.
- 119) Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422-430.
- 120) Shavelle DM, Salami A, Abdelkarim M, et al. Rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;637:214-220.
- 121) Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, et al. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 44-49.
- 122) Shell W, Mickle DK, Swan HJ. Effects of nonsurgical myocardial reperfusion on plasma creatinekinase kinetics in man. *Am Heart J* 1983;106: 665-669.

- 123) Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, et al. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993;87: 1542–1550.
- 124) de Lemos JA, Antman EM, Morrow DA, et al. Hearttype fatty acid binding protein as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 2000;298:85–97.
- 125) Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM, et al. Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: (results from the TIMI-10B) *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 739–747.
- 126) Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:935–940.
- 127) Gulba DC, Barthels M, Westhoff Bleck M, et al. Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: relevance for unsuccessful therapy. *Circulation* 1991;83: 937–944.
- 128) Scharfstein JS, Eisenberg PR, et al and the TIMI-5 Investigators. Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction: thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78: 503–510.
- 129) Sinkovic A. Prognostic role of plasminogen activator inhibitor-1 levels in treatment with streptokinase of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000;23: 486–489.
- 130) De Belder M. Acute myocardial infarction: failed thrombolysis. *Heart* 2001;85: 104–112.
- 131) Mattfeldt T, Schwarz F, et al. Necropsy evaluation in seven patients with evolving acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1984;54: 530–534.
- 132) Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart* 2000;83: 122–126.
- 133) Shah A, Wagner GS, Granger CB, et al. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 666–672.
- 134) Scharfstein et al. Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction *The American Journal of Cardiology*. Volume 78 Issue 5 Pages 503–510

- 135) Sinkovij A *Am Heart J.* 1998 Sep;136(3):406–411
- 136) B. Amasyali et al. Soluble P-selectin and the success of thrombolysis in acute myocardial q infarction *International Journal of Cardiology* 79 (2001) 223–229
- 137) Pekka Vuotikkaa et al. Serum myoglobin/ carbonic anhydrase III ratio marker of reperfusion after myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 91 (2003) 137–144
- 138) B.amasyali et al. C-Reactive protein on admission and the success of thrombolytic therapy with streptokinase: is there any relation? *International Journal of Cardiology* 92 (2003) 27– 33
- 139) Nicholas L.M et, al. Plasma TAFI and soluble CD40 ligand do not predict reperfusion following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Thrombosis Research* (2006) 118, 189—197
- 140) Baroldi G, Silver MD, Mariani F, Guilano G. Correlation of morphological variables in the coronary atherosclerotic plaque with clinical patterns of ischemic heart disease *AM J Cardiovasc Path* 1988;2: 159–172.
- 141) Gawaz M, et al. Platelet function and platelet leukocyte adhesion in symptomatic coronary heart disease. *Thromb Res* 1996;83: 341–349.
- 142) Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin – D-dimer; a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin Sci* 1995;89: 205–214
- 143) Matsuo T, Kobayashi H, Kario K, Suziki S. Fibrin D-dimer in thrombogenic disorders. *Semin Thromb and Hemot* 2000;26: 101–107
- 144) Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomseon A, Appelby P, Rumbley A, Lowe GDD. Fibrin D-dimer and Coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001;103:2323–2327.
- 145) Hayashi I. Laboratory diagnosis of left atrial thrombosis in patients with mitral stenosis. *Fukuoka Igaka Zasshi* 1991; 82: 550–561
- 146) Mitush R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1996;75(2): 219–223
- 147) Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of Fibrinogen, CRP, Albumin, Leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477–1482

- 148)** Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA*. 1987;258:1183–1186
- 149)** Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*. 1994;14: 54–59
- 150)** Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96: 1102–1108
- 151)** Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, Seidel D. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL Cholesterol and other risk factors: Results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Europ J Clin Invest*. 1994;24: 444–453
- 152)** FRISC investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicenter study. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708–715.
- 153)** Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) III clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643–1650.
- 154)** ESC Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST elevation guidelines. *European Heart Journal* (2003) 24, 28–66
- 155)** Shitrit D, Heyd J, Raveh D, et al. D-Dimer test in deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels. *Thromb Res*. 2001;102:n125–131.
- 156)** Kim A, Eagle et, al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *European Heart Journal* 2008;29: 609–617
- 157)** Robert L. McNamara, Hospital Improvement in Time to Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction, 1999 to 2002. *JACC* Vol. 47, No. 1, 2006: 45–51
- 158)** Asilewski J, Osadnik T, Poloński L. *Kardiologia Polska*. 2006 Sep;64(9):967–72; discussion 973–974

- 159)** Zmudka Jaroslaw Zalewski et al. Reduced Clot Permeability and Susceptibility to Lysis No-Reflow Phenomenon After Acute Myocardial Infarction Is Associated With) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007;27; 2258–2265
- 160)** De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P,et al. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. Atherosclerosis. 2001 Jul;157(1):189–196
- 161)** Barakett N, Role of fibrin D-dimer in acute coronary syndrome.Tunis Med. 2004 Jan;82 Suppl 1: 132–135
- 162)** Figueras J Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in-hospital course and relationship with recurrent angina at rest. J Am Coll Cardiol. 2000 Dec;36(7):2036–2043
- 163)** Lee LV, The relationship of soluble fibrin and cross-linked fibrin degradation products to the clinical course of myocardial infarction Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(4): 628–633
- 164)** Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. Clin Chem 2004; 50: 1136–1147.

ŞEKİL KAYNAKLARI

- K1)** Klinik Kardiyoloji. Editör Prof.Dr.Çetin Erol. 2004 MN Medikal & Nobel.
- K2)** Hoffman M., A cell based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001;85: 958–965.
- K3)** Filippo Ottani, Marcello Galvani et al. Prognostic role of hemostatic markers in acute coronary syndromes patients. Clinica Chimica Acta 311; 2001: 33–39
- K4)** Björn Dahlback. Blood coagulation. Lancet 2000; 35