

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMELİ AKUT
MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
BAŞVURU SIRASINDAKİ ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNİN FİBRİNOLİTİK
TEDAVİ SONRASI TIMI KARE SAYISI
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahman ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Önder KIRIMLI

İZMİR 2011

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim sırasında bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ başta olmak üzere, Prof.Dr. Sema Güneri, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi Kaya, Doç. Dr. Nezih BARIŞ, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teşekkür ederim.

Tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım tez danışmanım Prof. Dr. Önder KIRIMLI'ya ve tez yazımında desteği olan diğer hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Bugüne kadar bebaber çalıştığım uzman olmuş ve uzmalık eğitimine devam eden tüm arkadaşlarıma, Anabilim Dalı sekreterimiz Dilek Karataş ve anabilim dalında görevli diğer çalışanlara, koroner yoğun bakım ünitesi sorumlu hemşiresi Aylin Çandarlı başta olmak üzere tüm kardiyoloji servis, yoğun bakım, poliklinik ve anjiyografi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, sevgi ve şefkatlerini esirgemeyen anne ve babama, desteklerini daima yanımda hissettiğim ablalarıma, eniştelere, tez aşaması dahil hayatımın tüm aşamalarında en büyük yardımcım, sevgili karıma ve aramıza yeni katılan oğluma teşekkür ederim.

Dr. Abdurrahman ARSLAN

İZMİR- 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ	4
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1.Ateroskleroz	6
2.1.1. Ateroskleroz patofizyolojisi.....	6
2.1.1.1. Endotel disfonksiyonu	7
2.1.1.2. İnflamasyon.....	8
2.1.1.3. Hassas plak oluşumu.....	9
2.2. Akut koroner sendrom	12
2.2.1. Plak rüptürü ve erozyonu.....	13
2.2.1.1. Plak yırtılması	13
2.2.1.2. Plak erozyonu	13
2.2.2. Trombotik cevap.....	13
2.3. Koagülasyon sistemi ve tromboz	14
2.3.1. Birincil hemostaz	14
2.3.1.1. Adezyon	14
2.3.1.2. Aktivasyon	15
2.3.1.3. Agregasyon	15
2.3.2. İkincil Hemostaz	16
2.4. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü	16
2.4.1. Klinik Bulgular	17
2.4.2. Elektrokardiyografi.....	17
2.4.3. Kardiyak Enzimler.....	18
2.4.4. Miyokard İnfarktüsü Tanımlamaları.....	20
2.4.5. STEMI Tedavisi.....	21
2.4.5.1 Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri	23
2.4.5.2 Farmakolojik Perfüzyon Tedavisi.....	24

2.4.5.2.1 Trombolitik İlaçlar.....	26
2.4.6. Trombolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri	29
2.4.6.1. Koroner Anjiyografi.....	29
2.4.6.2. Ağrının Kesilmesi	29
2.4.6.3. ST Segment Gerilemesi	29
2.4.6.4. Kardiyak Belirteçler.....	30
2.4.7. Trombolitik Tedavi Başarısızlığı Nedenleri	30
2.5 Arter Açıklığı, Doku Reperfüzyonu ve TIMI Akımı.....	32
2.5.1. TIMI Kare (Frame) Sayısı	33
2.6 Ortalama Trombosit hacmi (OTH)	36
3. ÇALIŞMANIN AMACI.....	39
4. MATERYAL ve METOD.....	40
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
6. BULGULAR	44
7. TARTIŞMA	50
8. KAYNAKLAR.....	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ateroskleroz risk faktörleri	7
Tablo 2: Hassas plakların histopatolojik özellikleri	11
Tablo 3: Kardiyak enzim kan seviye zamanları	20
Tablo 4: Miyokard İnfarktüsü ve STEMI tanımlamaları	20
Tablo 5: STEMI Primer PTKA Endikasyonları	24
Tablo 6: Trombolitik Tedavi Endikasyonları	25
Tablo 7: Trombolitik Kontrendikasyonları	25
Tablo 8: TIMI akım skorlaması	33
Tablo 9: Ortalama Trombosit Hacmini Etkileyen Durumlar	38
Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri.....	44
Tablo 11: Hastaların acil servis başvurusunda hemogram bulguları	44
Tablo 12: Kapı-iğne ve göğüs ağrısı süreleri	45
Tablo 13: Trombolitik tedavinin başarılı ve başarısız olduğu grupların özellikleri.....	46
Tablo 14: TIMI frame sayısına göre tam perfüzyon ve yetersiz perfüzyon saptanan gruplar arasındaki özellikler	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Aterom plak oluşumu ve büyümesi	10
Şekil 2: Aterosklerozun ilerlemesi	11
Şekil 3: Birincil hemostaz aşamaları	14
Şekil 4: Kardiyak troponinler	19
Şekil 5: TIMI kare sayısının belirlenmesi için proksimal marker tayini.....	34
Şekil 6: LAD ve CX için distal noktaların belirlenmesi	35
Şekil 7: Çalışma planı	42
Şekil 8: Hastaların MI lokalizasyonuna göre dağılımı.....	45
Şekil 9: TIMI kare sayısı ve yaş arasındaki ilişki	47
Şekil 10: Trombolitik tedavi sonrası TIMI akımları	47
Şekil 11: TIMI kare sayısı ile OTH arasındaki korelasyon analizi	49
Şekil 12: OTH ile TIMI Kare Sayısı Arasındaki İlişki, Roc Analizi.....	49

KISALTMALAR

1--TERİMLER

ACC: American College of Cardiology

ADP: Adenozin Difosfat

ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin

AHA: American Heart Association

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut miyokard infarktüsü

ATP: Adenozin Trifosfat

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

CD: costimulatory protein

CK: Kreatinin kinaz

CK-MB: Kreatin kinas -myocardial band

CRP: C-reaktif protein

CPR: Kardiyopulmoner canlandırma

CX: Cicumfleks arter

DM: Diyabetes mellitus

dTKS: Düzeltilmiş TIMI kare sayısı

EF: Ejeksiyon fraksiyonu (atım hacmi)

EKG: Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

E-selektin :Endotelyal Seletin

ESC :European Society of Cardiology

FPA :Fibrinopeptid A

Gp :Glikoprotein

HT :Hipertansiyon

ICAM-1 :Adezyon Molekülleri

IL :İnterlökin

KAG :Koroner anjiyografi

KABG : Koroner arter baypas greft

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KMP :Kardiyomyopati

KVS :Kardivasküler Sistem

KY :Kalp Yetersizliği

LAD: Sol ön inen arter

LAO: Sol ön oblik

LBBB :Komplet sol dal bloğu

LDL :Düşük dansiteli lipoprotein

LV: Sol ventrikül

LVEF: Sol ventrikül atım hacmi

MCP-1: Makrofaj Kemotaktik Protein-1

M-CSF: Monosit koloni uyarıcı faktör

MI: Miyokard İnfarktüsü

MMP: Matriks metalloproteinaz

NO: Nitrik Oksit

NYHA :New York Heart Association

OTH: Ortalama trombosit hacmi

PAH: Periferik arter hastalığı

PAI-1 :Plazminojen Aktivatör inhibitörü-1

PAF: Platelet aktive edici faktör

PKG: Perkütan Koroner Girişim

PTKA :Perkütan translüminal koroner angioplasti

PDGF :Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PGI₂ :Prostasiklin

P-selektin :Trombosit kaynaklı selektin

RAO: Sağ ön oblik

RCA: Sağ koroner arter

STEMI :ST yükselmeli miyokard infarktüsü

STK: Streptokinaz

TAT: :Trombin antitrombin kompleksi

TGF- β :Transforming growth factor-beta

TF: doku faktörü

TIMI :Koroner akım perfüzyon derecesi

TnC :Troponin C

TnI :Troponin T

TnT :Troponin C

TNF- α :Tümör Nekrotizan Faktör- α

TKS: TIMI kare sayısı

t-PA :Doku tipi plazminojen

VCAM-1: Adezyon Molekülleri

vWF : Von Willebrand faktörü

ÇALIŞMALAR

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

GISSI :Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico

GRACE :Global Registry of Acute Coronary Events

GUSTO :Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries

ISIS :International Study of Infarct Survival

NRMI :National Registry of Myocardial Infarction

MERLIN: Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction

MIR :Myocardial Infarction Registry

MITRA :Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Study Groups

PCAT :Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction:

PRAGUE :PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTKA Units with or without Emergency thrombolysis

PRIMI: Randomised double-blind trial of recombinant pro-urokinase against streptokinase in acute myocardial infarction

REACT: Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction

SHOCK :Should we emergently revascularize

STOPAMI : Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction

TEKHARF :Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

TEAM: Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction

TIMI :Thrombolysis in myocardial infarction

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombositlerin stimülasyonunu, aktivitesini ve üretkenliğini gösteren bir ölçümdür. OTH'nin yüksek olması ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olarak bildirilmiştir. Çalışmamız; STEMI tanısı ile ilk 12 saatte başvuran ve trombolitik tedavi uygulanan hastalarda rutin olarak ilk 24 saatte yapılan koroner anjiyografide infarkt nedeni olan arterde TIMI kare sayısı ile OTH arasındaki ilişkiyi karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Bir diğer amacımız da trombolitik tedavi başarısı açısından OTH'nin bir öngördürücü olup olmadığını belirlemektir.

Çalışma planı: Çalışmaya 01.Ocak.2010 – 01.Temmuz.2011 tarihleri arasında akut STEMI nedeniyle semptomların ilk 12 saati içinde trombolitik tedavi uygulanan 145 hasta (113 erkek, 32 kadın; ortalama yaş: 59,6) alındı. Hastalardan acil servis başvurusunda, ortalama trombosit hacminin ölçülmesi için venöz kan örneği alındı ve trombolitik tedavi uygulandı. Rekanalizasyon göstergesi olarak trombolitik tedavinin başlangıcından sonra 90.dk EKG'de ST yükselmesinin %50 veya daha fazla azalması kriteri kullanılmıştır. Trombolitik tedavinin başarılı ve başarısız olduğu iki grup ile OTH arasındaki ilişki değerlendirildi. Trombolitik tedavinin başarılı olduğu 123 hastaya, ilk 24 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı ve infarktla ilişkili arter için TIMI kare sayısı hesaplandı. TIMI kare sayısının > 40 olması yetersiz perfüzyon, ≤ 40 olması ise tam perfüzyon olarak tanımlandı ve OTH ile arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Trombolitik tedavinin başarılı olduğu grupta, OTH $8,4 \pm 0,9$ iken, trombolitik tedavinin başarısız olduğu 22 hastada; $8,5 \pm 1,0$ olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p:0,700) Trombolitik tedavinin başarılı olduğu ve KAG yapılan 123 hastanın; 57'sinde tam reperfüzyon, 66'sında yetersiz perfüzyon saptandı. Ortalama TIMI kare sayısı yetersiz reperfüzyon grubunda $54,2 \pm 12,6$, tam reperfüzyon grubunda $31,5 \pm 5,5$ olarak ölçüldü. (p<0.01) Yetersiz reperfüzyon grubunda; ortalama trombosit hacmi $8,93 \pm 0,87$ (fl), tam reperfüzyon grubunda $7,92 \pm 0,80$ (fl) olarak saptandı ve yetersiz reperfüzyon grubunda OTH'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p:<0,001) Kolerasyon analizinde; TIMI kare sayısı ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. OTH arttıkça, TIMI kare sayısının arttığı görüldü (p:<0,001 – r:0,461)

Sonuç: Trombositler AMI seyrinde ve sonrasındaki tedavi rejiminin etkinliğinde önemli rol oynamaktadır. Ortalama trombosit hacminin yüksek olması, trombolitik tedavi başarısını öngördürücü bir belirteç olmasa da; arter açıklığı sağlanan hastalarda yetersiz doku perfüzyonu ve yetersiz antegrad akım ile ilişkilidir.

SUMMARY

Aim and Purpose: Mean platelet volume (MPV) is a measure of platelet stimulation, activity and reproductivity. High MPV declared as a poor prognostic indicator in the patients of ST elevated Myocardial Infarction (STEMI). Our aim is to compare TIMI frame count and MPV in successfully thrombolytic treated patients whom routinely performed coronary angiography in the first 24 hours. Another aim is is if MPV is an indicator of thrombolytic treatment success or not in the group of STEMI patient whom admitted to hospital in the first 12 hours.

Study plan: 145 patients who have taken thrombolytic therapy in the first 12 hours of symptom onset was enrolled in study between the dates of 01 Jan 2010 and 01 Jul 2011. (113 man, 32 woman, mean age:59.6). Venous blood sample was taken from the patients in emergency department and thrombolytic therapy performed. Lowering of ST elevation % 50 or more was used as an indicator of recanalisation. Relationship between MPV and groups of successfully and failed thrombolytic treated patients was evaluated. Coronary angiography was performed during first 24 hours to 123 successfully treated patients and TIMI frame count for infarct related artery was calculated. TIMI frame count over 40 determined as inadequate, under 40 determined as complete perfusion and the relationship between MPV was evaluated.

Findings: MPV is 8.4 ± 0.9 in successfully treated patients and 8.5 ± 1.0 in the failed group of 22 patients and it is not statistically significant ($p: 0.700$). In the coronary angiography of 123 patients whose successfully treated by thrombolytic therapy; full reperfusion was established in 57 patients and inadequate perfusion was established in 66 patients. Mean TIMI frame count was measured 54.2 ± 12.6 in inadequate perfusion group and 31.5 ± 5.5 in full reperfusion group ($p < 0.01$). MPV was measured 8.93 ± 0.87 (fl) in inadequate reperfusion group and 7.92 ± 0.80 in full reperfusion group and it is statistically significantly higher in inadequate reperfusion group ($p < 0.001$). Statistically significant positive correlation was determined between TIMI frame count and MPV. When MPV rise, TIMI frame count is also rising ($p < 0.001$ - $r:0.461$)

Result: Platelets play an important role in the course of acute myocardial infarction and effectiveness of treatment regime. Even higher MPV is not a prognostic indicator for the success of thrombolytic treatment, it is related to ineffective antegrad flow and tissue perfusion in the patients whose artery was opened.

1.GİRİŞ

Ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde, en sık ölüm nedeninin koroner arter hastalığı olduğu bilinmektedir. Türk Kardiyoloji Derneği verilerine göre, ülkemizde 2 milyon koroner kalp hastası olduğu bildirilmekte ve her yıl 160.000 koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oluşmaktadır.⁽¹⁾ A.B.D.'de ise her yıl 1 milyon kişi akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirmektedir.⁽²⁾

Aterogenez süreci ile giderek artan koroner arter darlığı sonrası meydana gelen plak rüptürü neticesinde, hasarlı bölgeye trombositlerin depolanması yanında, damar endotelinin yok olması sonucu damar yüzeyinde doku faktörünün salınımı ile koagülasyon kaskad mekanizması aktive olur. En güçlü trombosit aktivatörü olan trombin meydana gelerek hızla fibrin oluşması ve polimerizasyonu gerçekleşir. fibrin varlığı trombositleri kuvvetli şekilde birbirine ve subendotelyal dokuya bağlayarak trombüs oluşturur.

ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), hastaların çoğunda aterosklerotik plak yırtılması ve koroner içi tıkaçıcı trombüs gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Tamamen tıkalı koroner arterde, damar açıklığı ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır.⁽³⁻⁴⁾

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST-segment elevasyonu ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede primer PTKA (perkütan transluminal koroner anjiyoplasti) ya da farmakolojik (trombolitik) reperfüzyon uygulanmalıdır.⁽⁵⁾

Trombolitik ajanlar etkileri sırasında direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp bir proenzim olan plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürerek etki ederler. Plazmin, fibrinojen ve/veya fibrini parçalayarak pıhtıyı eritir.

Trombolitikler; yaygın olarak kullanılabilmesi ve hastaya hızla kısa zamanda gece gündüz demeden kolayca uygulanabilir olması nedeniyle halen en fazla kullanılan reperfüzyon tedavisidir. STEMI'de semptomların ilk 12 saati içerisinde, kataterizasyon laboratuvarına ulaşım kısıtlılığında yada yapılacak işlem 2 saatten uzun süre sonra gerçekleştirilecekse Sınıf I endikasyonla trombolitik tedavi uygulanabilir.⁽⁶⁾ Kısa sürede yeterli perfüzyonun sağlanması ile amaç erken dönem mortalite nedeni olan kalp yetersizliğinin gelişimini engellemektir.

Mekanik veya farmakolojik olarak damar açıklığı sağlansa bile kan akımı ya hiç olmayabilir (no-reflow) ya da istenilen düzeyde sağlanamayabilir. Distal akım olmaması ile

ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmış olup, bunlardan en geçerli olanı intrakoroner trombus yükünün etkin antegrad kan akımını engellemesidir. (7-8)

Başarılı trombolitik tedavi sonrası rutin olarak koroner anjiyografi ile değerlendirme ve gerekirse PTKA, Sınıf IIa endikasyonla uygulanabilir. (9)

TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) kare sayısı (TKS) ile standart olarak koroner antegrad kan akımı kantitatif olarak değerlendirilebilir. TIMI kare sayısı indexi Gibson ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. (10)

Opak madde verildikten sonra koroner arterin ostiumu ile distaline kadarki olan seviyenin boyandığı süre içindeki sineanjiyografik karelerin sayısı toplanır. Koroner arterin orifisinin tüm genişliğini-çeperini dolduracak şekilde ve ileriye doğru opasifikasyonun başladığı ilk anda ilk kare belirlenmiş olur. Son kare ise boyanın damar distalinde Gibson tarafından tarif edilmiş üç koroner arter için de ayrı ayrı belirlenmiş olan standart marker noktasına ilk ulaştığı an olarak belirlenir. Marker noktaları; LAD (sol ön inen koroner arter) için distal bifurkasyondaki dallanma yeri (bifurkasyon yerindeki “balina kuyruğu görünümü”), Cx (sol circumflex koroner arter) için lezyon sonrası arterin en uzaktaki opasifiye olduğu yerdeki distal bifurkasyondan ayrılan dalcık ve RCA (sağ koroner arter) için posterior desenden arter sonrası posterolateral dalcığın doluş anı olarak belirlenmiştir.

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombositlerin stimülasyonunu, aktivitesini ve üretkenliğini gösteren bir ölçümdür. Akut miyokard enfarktüsü, (11-12) akut serebral inme, (13-14) geçici iskemik atak gibi durumlarda OTH'nin önemini ortaya koyan çalışmalar vardır. (15)

OTH ölçümünün yapılması basit, zaman gerektirmeyen ve ucuz bir tetkiktir. Artmış OTH, artmış trombosit agregasyonu, tromboksan sentezi ve b-tromboglobulin salınımı ve adezyon moleküllerinin salınımında artma ile ilişkilidir. (16) Toplamda 2809 hastayı içeren OTH ile akut miyokard enfarktüsü (AMI) ilişkisini araştıran 16 çalışmanın metanalizinde AMI geçiren hastalarda, AMI olmayan hastalara göre anlamlı oranda daha yüksek OTH değerleri bulunmuştur. Artmış trombosit hacmi; AMI, miyokard enfarktüsü sonrası mortalite artışı, koroner anjiyoplasti sonrası artmış restenoz ile ilişkilidir. (17)

Çalışmamız; STEMI tanısı ile ilk 12 saatte başvuran ve trombolitik tedavi uygulanan hastalarda tedavi başarısı açısından OTH'nin bir öngördürücü olup olmadığını belirlemeyi, klinik olarak rekanalize olan hastalarda rutin olarak ilk 24 saatte yapılan koroner anjiyografi ile TIMI kare sayısını hesaplayarak yeterli perfüzyon (antegrad akım) sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasındaki OTH'yi karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz; koroner, karotis ve periferik arter hastalığının en sık nedenidir. Aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır.⁽¹⁸⁾

Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerlemeye devam eder. En önemli komplikasyonları miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümdür. Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz kaldığı etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Herşeye rağmen bu sürecin klinik olarak anlam teşkil etmesi için uzun yıllara ihtiyaç vardır.

2.1.1 Ateroskleroz patofizyolojisi

Ateroskleroz koroner arter hastalığının en önemli ve en yaygın nedenidir.⁽¹⁹⁻²⁰⁾ Bununla birlikte tek başına ateroskleroz nadiren ölümcül olabilir. Aterosklerozun hayatı tehdit eden formu akut koroner sendromda (AKS) 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 süreçte koroner damarlarda vazokonstriksiyon eşlik eder ve meydana gelen bu gelişmeler sonucunda miyokardial kan akımı tıkanıklığın derecesine göre azalmaktadır.⁽²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴⁾

Aterosklerozun oluşumu ile ilgili 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı.⁽²⁵⁾

Russel Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini yeniden düzenleyerek endotel yaralanması veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücreleri proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumunu gösterdiler⁽²⁵⁾

Daha sonraki 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.⁽²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁾

Tablo 1: Ateroskleroz risk faktörleri

Geleneksel faktörler		Yeni risk faktörleri
Sabit faktörler	Değiştirilebilen	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Diyabet, insülin rezistansı	Fibrinojen
	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Mental stres 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 transendotelyal difüzyonunda artış ve hiperlipidemi varlığında subendotelyal matrikste lipid birikiminde artış ile ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler permeabilityyi artırır. Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan Klamidya pnömoniya varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkat çekmiştir. ⁽²⁷⁾

2. 1. 1. 1. Endotel Disfonksiyonu

Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer olusturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamasyon ve antitrombotik görevleri olan dinamik bir organdır. 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 vazokonstrüktör 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. ⁽²⁸⁾

Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezinde ilk olay endotel hasarıdır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu veya aktivasyonu gelişir. Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlamış olarak kabul edilir. Fokal olarak inflamasyonun tetiklenmesi ile aterosklerozun ilk lezyonları olarak karşımıza çıkan asimetrik intimal kalınlaşma oluşur. Asimetrik intimal kalınlaşma, mevcut olan intimal düz kas hücreleri tarafından salgılanan proteoglikanlar (asıl olarak kondroitin sulfat proteoglikan) ve diğer ekstraselüler matriks bileşenleri tarafından oluşmaktadır.

Endotel disfonksiyonu, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. Okside olmuş LDL, Nitrik Oksit Sentaz 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 Anjiotensin 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.⁽²⁹⁻³⁰⁾ CRP'nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur.⁽³¹⁻³²⁾

Sonuç olarak, risk faktörleri sonucunda endotel disfonksiyonun başlaması ile damar duvarında monositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlar. Endotel disfonksiyonu, koroner arter hastalığının (KAH) tüm safhalarında ve gelişen komplikasyonlarda en önemli patogenezi oluşturmaktadır.⁽²⁸⁾

İnterlökin-6 (IL-6), inflamatuvar yanıtta önemli prokoagülan bir sitokindir. Fibrinojen, PAI-1 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini artırarak aterosklerozun daha hızlı ilerlemesine neden olmaktadır.⁽²⁸⁾

2. 1. 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'ye saldırısıyla gerçekleşir.⁽³³⁻³⁴⁾

Aterojenik ve proinflamatuvar uyarı ile aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (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 kemoatraktan ihtiyacı 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 çeker. Endotel hücreleri tarafından salınan adezyon molekülleri, güçlü kemokinler okside LDL ve MCP-1 monosit ve T hücrelerini güçlü bir şekilde çekerler ve endotele yapışmasını sağlarlar. ⁽³³⁻³⁴⁻²⁹⁾

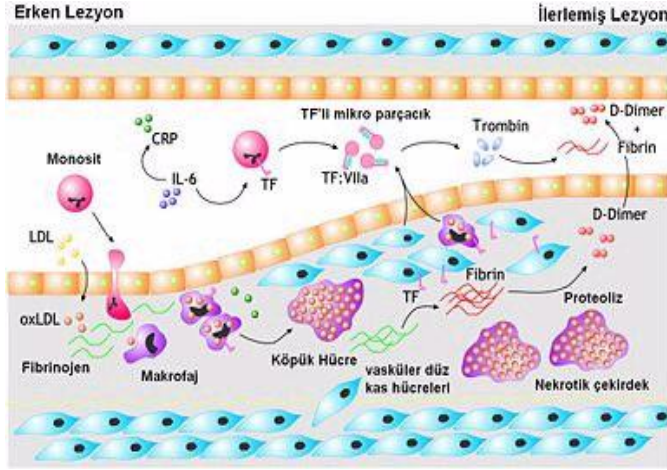
2. 1. 1. 3. Hassas (vulnerable) plak oluşumu

Eksantrik vasküler remodeling, neovaskülarizasyon, lipid plağın büyümesi, matriks metalloproteinaz/MMP salınımı, programlı hücre ölümü (apoptoz) ve trombogenez ileri aterotromboz evresinde gözlenmektedir. Lökosit adezyon molekülleri E-selektin (endotelial selektin) ve P-selektin (platelet kaynaklı selektin) ateromada daha fazla lökositin 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 subendotelial intima içerisine göçünü başlatır. ⁽³⁰⁾

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. ⁽³³⁾

Makrofajlar, okside LDL' yi fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşür ve yağlı çizgilenmeyi başlatırlar. Yağlı çizgilenme esas olarak sağlam endotelde köpük hücrelerinin, bir miktar T hücresi ve ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir. ⁽³⁴⁾

Aktifleşen makrofaj, TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler, proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazları) 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.



Şekil 1: Aterom plak oluşumu ve büyümesi

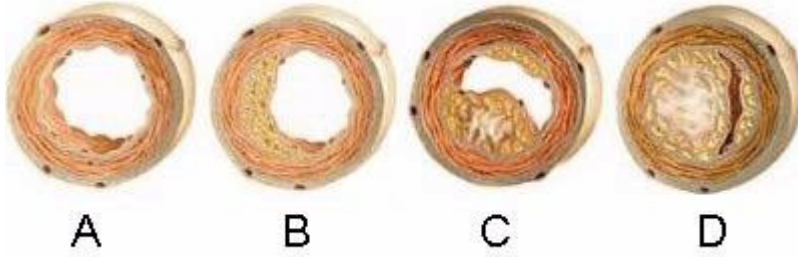
Aterom plağının olduğu bölgede damar duvarının lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir. Pozitif (ekspansif) remodeling gösteren plaklarda, daha çok lipid çekirdek ve makrofaj, daha az düz kas hücresi ve fibröz doku izlenmiştir. Ayrıca pozitif remodeling paterni gösteren plaklar negatif remodelinge uğrayan plaklara göre daha yüksek serum MMP-2 ve MMP-9 seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. ⁽³⁶⁾

Yapılan çoğu çalışma matriks metalloproteinazların hem aterosklerotik olayın gelişimi ve devamında hem de hassas plakların rüptüründe rol oynadığını göstermiştir. Ekspansif remodelinge uğrayan vasküler bölgelerde internal elastik laminada dışa doğru çekilme ve bütünlük kaybı izlenmiştir. Tunika medya ve adventisyada sekonder inflamatuvar değişiklikler histolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle medyal düz kas tabakasında atrofi, fibrozis ve adventisya tabakasıyla beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bu özellikler itibariyle pozitif remodeling gösteren plaklar, plak yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. ⁽³⁷⁾ Pozitif remodelinge uğrayan plaklarda rüptür ve akut olaylar daha sık izlenirken negatif remodeling daha çok kararlı anjina pectoris ile ilişkilidir.

Normal bir damarda tunika adventisya ve medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenirken, endotel ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenir. Aterosklerotik damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesini arttırır. Difüzyonun bozulması nedeniyle oluşan hipoksiye sekonder büyüme faktörleri salınarak yeni damar gelişimi tetiklenir. Oluşan bu yeni damarlar iyi gelişmemiş, kanamaya ve sızdırmaya müsait damarlardır. Bu olaya plak

neovaskularizasyonu adı verilir. Neovaskularizasyon, aterom plağının hızlı büyümesine ve plak yırtılmasına zemin hazırlar.

Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz, plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz başlığın (kep) zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur.



Şekil:2 Aterosklerozun ilerlemesi

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. ⁽³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁰⁾

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.

Stabil plaklara göre yırtılma ve akut koroner sendroma yol açma ihtimali yüksek plaklara hassas plak adı verilir. ⁽³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁾

Tablo:2 Hassas plakların histopatolojik özellikleri

1. Büyük ve frajil lipid çekirdek (plağın %40 dan büyük olması)
2. Kollajenden fakir, ince fibröz başlık
3. Makrofajlar basta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin artışı
4. Düz kas hücrelerinin az olması, azalmış kollajen sentezi
5. Matriks yıkımının artmış olması (artmış MMP aktivitesi, düşük doku metalloproteinaz inhibitörü aktivitesi)
6. Pozitif remodeling, neovaskularizasyon, adventisyal inflamasyon

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. ⁽⁴¹⁾ Yapılan bir çalışmada ileri derecede koroner damar daralmasına neden olan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar oldukları saptanmıştır. ⁽⁴²⁾

2.2 Akut Koroner Sendrom (AKS)

AKS, aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Altta yatan neden genellikle rüptüre aterom plağının ya da daha az sıklıkla yüzeyi erozyona uğramış plağın akut trombozudur. 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 bir faktör bulunmayabilir. ⁽⁴³⁾

Nadir de olsa akut koroner sendromlar non-aterosklerotik bir nedene bağlı olarak da gelişebilirler. Arterit, travma, diseksiyon, spazm, tromboemboli, konjenital anomaliler, hematolojik hastalıklara bağlı in situ tromboz, kokain kullanımı ya da kardiyak kataterizasyonu takiben gelişen bir komplikasyon sonucunda akut koroner sendrom oluşabilir.

Plak rüptürü nedeniyle gelişen akut koroner sendromlarda önemli olan, lezyonun darlık derecesi değil, plağın biyolojik durumudur; buna plak hassasiyeti de denir. Rüptüre olmaya eğilimli pek çok plak koroner anjiyografide tespit edilemeyebilir. 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. ⁽⁴⁴⁾

Hastalar kararsız angina, ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) veya ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) şeklinde çeşitli klinik durumlarla başvurabilirler. STEMI tanısı ile gelen hastalarda yüksek olasılıkla infarkt nedeni olan arterde tam tıkanıklık mevcuttur. Yapılan anjiyografik çalışmalarda trombüs, STEMI hastalarında %90'dan fazla, kararsız angina veya NSTEMI hastalarında %35-75, kararlı angina hastalarında ise %1 olarak tesbit edilmiştir. ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾

2. 2. 1. Plak Rüptürü ve Erozyonu

2. 2. 1. 1. Plak Yırıtılması

Plak yırıtılması makrofajlardan fibröz kapsülü zayıflatan proteotrombolitik 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 yırıtılmasının bağlı olduğu faktörler; çevresel duvar stresi, 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 yırıtılması, ölümcül trombotik olaylarda (AKS, ani ölüm) en önemli etken olarak gösterilmiştir. Akut koroner trombozların %76'sından plak yırıtılması sorumlu tutulmaktadır.⁽⁴⁷⁾

2. 2. 1. 2. Plak erozyonu

Plak erozyonu, plak yırıtılmalarının 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 ölümde, plak erozyonu prevalansı %30 oranında bildirilmiştir. STEMI'deki prevalansı ise %25 olarak bulunmuştur ve prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.^(38,47)

Erozyon oluştuğunda, trombüs plak yüzeyine yapışmakta iken plak yırıtılmasında trombüs plağın lipid içeriğine doğru derin tabakalarına ilerleyerek pozitif remodellingi meydana getirmekte ve bunun sonucu olarak plağın hızlı büyümesi ve progresyonu olmaktadır.⁽⁴⁸⁾

2. 2. 2. Trombotik Cevap

Plak yırıtılması genel olarak plağın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda yırıtılan alanda tromboz oluşumu gözlenir.⁽⁴⁹⁾ Plak yırıtılmasına karşı oluşan trombotik cevabın   önemli belirleyicisi vardır.

a-) Lokal Trombotik Etkenler: Aktive olmuş makrofajlar ve plak içindeki lipid çekirdeği doku faktörü salınımına neden olur.⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ AKS'a neden olan plak (yırıtılan) diğer plaklara oranla daha fazla doku faktörü içerir.⁽⁴⁷⁾ Ayrıca okside olmuş lipidler de trombosit agregasyonunu uyarıcı etkide bulunur

b-) Lokal akım bozulması: Venöz trombozun aksine, koroner tromboz oluşumunda hızlı ve stres oluşturan akımlar trombosit aktivasyonunu kolaylaştırır.⁽³⁸⁾

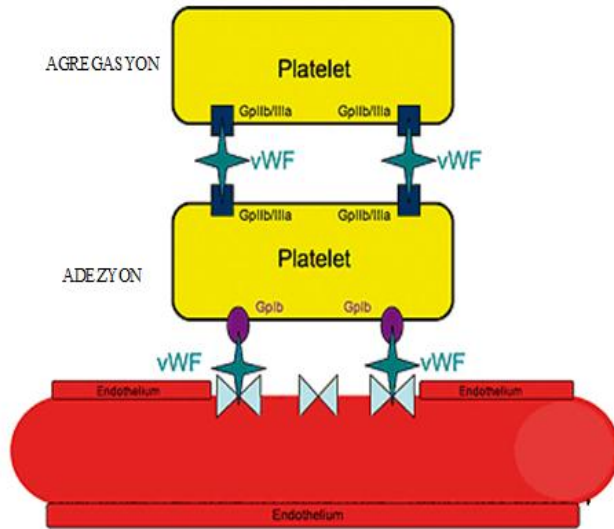
c-) Sistemik trombotik yatkınlık: Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Doku faktörünün periferik kanda aktive olmuş lökositler tarafından sistemik salınımı, protrombotik oluşum açısından oldukça önemli rol taşımaktadır.⁽⁵¹⁾

2. 3. Koagülasyon Sistemi ve Trombüs Oluşumu

2. 3. 1. Birincil Hemostaz

2. 3. 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.⁽⁵²⁾



Şekil 3: Birincil hemostaz aşamaları

2. 3. 1. 2. Aktivasyon

Trombositlerin kollagen 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.⁽⁵³⁾ 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 vazokonstrüktördür. Prostaglandin sentezinde bir diğer son ürün prostasiklin (PGI2) dir. Bu madde endotel hücresinde prostasiklin sentetaz varlığında endoperoksitlerden sentezlenmektedir. PGI2 de kuvvetli bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir.⁽⁵³⁾

2. 3. 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, koagülasyon kaskadında oluşan trombin aracılığı ile arttırılır. Trombosit agregasyonu özellikle trombosit yüzeyindeki GIIb/IIIa reseptörlerini birbirine bağlayan fibrinojen ile artarak gerçekleşir. Kapillerlerde lokal vazokonstrüksiyon 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.⁽⁵⁴⁾

Trombositlerin bizzat kendileri yüzeylerinde güçlü prokoagulan 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.⁽⁵⁵⁾

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.⁽⁵⁶⁾

2. 3. 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 geçirilmesi 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 (TF) tarafından başlatılır. ⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾

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. Bu oluşumla aktivasyon bitmez; aksine başlangıçtaki kısmen zayıf reaksiyonlar trombinin geri beslemesi ile çok hızlı bir seyir kazanır. ⁽⁵⁸⁾

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. Stabilizasyon için aktif FXIII (fibrin stabilize edici faktör), trombin ve Ca^{++} gerekmektedir. ⁽⁵⁹⁾

2.4 ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

Tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki önde gelen ölüm nedenidir. Ortalama mortalitesi yaklaşık olarak %45'dir. Koroner yoğun bakım ünitelerinin modernizasyonu, trombolitik tedavide kullanılabilen ilaçların geliştirilmesi ve katater laboratuvarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin kullanıma girmesiyle hastalıktan

ölümlerde belirgin bir azalma görülse de hastalık multifaktöriyel patogenezi nedeniyle halen önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir.

Akut miyokard infarktüsünü başlatan olay, koroner plak yırtılması ya da rüptürüdür. Ateromun fibröz şapkası rüptüre olunca, subendotelyal matriks ile kan ile temas eder ve trombositler aktive olur ve trombin sentezlenir. Meydana gelen trombin ve trombosit tıkaç trombus oluşumuna yol açar. Sonuç damarın tamamen ya da kısmen tıkanmasıdır.

Anlamli kollateral damar yokluğunda tıkaçıcı trombus sıklıkla ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) ile sonuçlanır. Miyokard infarktüslerinin büyük kısmı, hemodinamik olarak önemli olmayan (< %60) lezyonların aktivasyonu sonucu oluşur.

STEMI'ye bağılı ölümlerin %50'si ilk bir saat içinde olmaktadır ve başta ventriküler fibrilasyon olmak üzere büyük çoğunluğu ritim bozukluklarına bağılı gerçekleşmektedir. ^(46,60)

Son yıllarda teşhis ve tedavi yöntemlerinin giderek gelişmesine bağılı olarak STEMI'ye bağılı ölümler %30 oranında azalmıştır. STEMI'ye bağılı ölümlerde hastaneye ulaşma ve hastanın tanı alıp tedaviye başlama süresi büyük rol oynamaktadır. Hastanın göğüs ağrısının başlamasından itibaren hızlı bir şekilde en yakın sağılık kuruluşuna nakli ve tedaviye en kısa zamanda başlanması STEMI'ye bağılı ölümleri büyük oranda azaltmaktadır. ⁽⁶¹⁾

2.4.1. 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 göğsün merkezinde veya sternumun sol tarafında lokalizedir. Sol çene, omuz, boyun ve kola yayılabilir. Ağrının karakteristiğı çok değışkenlik gösterir. Bazen epigastriumda rahatsızlık şeklinde iken ağrı çeneye, omuzlara, üst extremitelere yayılabilir. STEMI oluşumunda sirkadiyen bir ritim gözlenmektedir. Bu durum daha çok katekolamin, kortizol ve trombosit agregasyonundaki artışa bağılıdır.

Hastalar bazen karşımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu hastalar genel olarak genç (25–40 yaş) veya 75 yaş üzerinde, diyabetik ve bayan hastalardır. ⁽⁶²⁾ Ayrıca hastalar semptom tarif etmeden elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından tespit edilebilir. Framingham çalışmasında, insanların %30 oranında sessiz Mİ geçirdiğı gösterilmiştir.

2.4.2. Elektrokardiyografi

AKS düşünölen hastalarda erken tespit açısından önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle 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, transmural iskemiyi 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.⁽⁶³⁾

EKG’de ST yükselmesi görülmesi mortaliteyi artırır. En önemli mortalite belirteçleri yeni gelişen tam sol dal bloğu (LBBB) ve anterior lokalizasyonlu STEMI 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 trombolitik tedavisinin yararı yoktur hatta kanama riskini belirgin artırır.⁽⁶⁴⁾ İ inferior Mİ tanısı koyulan hastalarda RV tutulumu açısından sağ derivasyonlar, V4R-V5R çekilmelidir.⁽⁶⁵⁾

FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group) çalışmasında 58.600 STEMI tanısıyla trombolitik alan LBBB, anterior Mİ, DM, ilk 3–4 saat, 65 yaş altı hastalar trombolitik tedaviden belirgin yarar görmüştür. Özellikle LBBB şeklinde EKG özellikleri olan hastalarda tanının gözden kaçırıldığı ve perfüzyon tedavisinin verilemediği gözlenmiştir.⁽⁶¹⁾

2.4.3. Kardiyak Enzimler

A- Myoglobin

Kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. İskemik ve/veya nekroze miyokard hücrelerinden dolaşıma salınır. STEMI başlamasından 30 dk ile iki saat sonra kanda tespit edilebilir. Kalbe spesifik değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğu için Mİ tanısında kullanımı sınırlıdır. Göğüs ağrısının ilk 4–8 saati içerisinde myoglobin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe MI lehine yorumlanmamalıdır. Son klinik çalışmalar göstermiştir ki; miyokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin beraber kullanımı AMI’nin erken dışlanması için kullanılabilir.⁽⁶⁶⁾

B-Kreatinin Kinaz ve İzofomları

Kreatinin kinaz (CK); kas metabolizmasının temel enzimlerinden biri 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.⁽⁶⁷⁾ Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur.⁽⁶⁸⁾ 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.

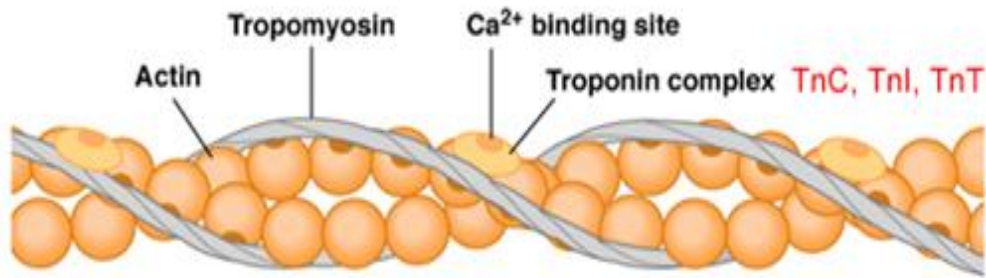
CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve CK-MB1 ve CK-MB2 şeklinde hızla iki forma dönüşür: Çeşitli araştırmacılar CK-MB1 / CK-MB2 oranını STEMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve arkadaşları CK-MB2 >1 Ü/L veya CKMB 2 / CK-MB1'in > 1,5 olması halinde ilk 4 saatte % 46,4'lük, ilk 6 saatte % 91,5'lik duyarlılık ile STEMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir.⁽⁶⁹⁾

CK-MB reinfarkt ve girişimsel olmayan reperfüzyon için çok sık kullanılan bir enzimdir. Trombolitik 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.^(61,70)

C-Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler.⁽⁶⁷⁾ Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır.⁽⁷¹⁾

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



Şekil 4: Kardiyak troponinler

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 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 STEMI sonrası 8-12 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir. (72-73)

Tablo 3: Kardiyak enzim kan seviye zamanları

Kardiyak enzimler	İlk yükselme	Peak zamanı	Normal seviye
Miyoglobin	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 STEMI klavuzundan alınmıştır

2. 4. 4. Miyokard İnfarktüsü Tanımlamaları

Günümüzde MI tanısı için biyokimyasal değerler ve klinik bulgular MI tanısında kombine olarak kullanılmaktadır.

Tablo 4: Miyokard İnfarktüsü ve STEMI tanımlamaları

ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction Tanımı (63)
<p>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>

ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünün Tanısı

ESC/ACCF/AHA/WHF 2007 Universal MI tanımlama klavuzunda klinik ile uyumlu bulgularla birlikte;

- 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
- 2) Yeni gelişen LBBB varlığı

2005 STEMI AHA/ACC STEMI Klavuzuna göre klinik ile uyumlu bulgularla birlikte hastalarda; ⁽⁶⁾

- 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
- 2) Yeni gelişen LBBB varlığı

2.4.5. STEMI 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) gibi patolojik faktörlerin bazılarını oluşturmaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğunda miyokardial bölgelerde nekroz oluşmasına neden olan, infarkt nedeni olan arter tıkanıklığının devam etmesidir. Miyokardial infarkt alanı, riskte olan miyokardium alanı, kollateral kan akımı ve koroner oklüzyonun süresi ile ilişkilidir. Hayvan çalışmalarında oklüzyon 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. ⁽⁴⁾

Zamanında uygulanan reperfüzyon tedavisi, iskemik tehlike altındaki miyokardiyumun oksijen ihtiyacını temin etmekte izlenen en iyi yoldur. İnfarkt nedeni olan arterin tamamıyla açılması trombolitik 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. STEMI şüphesi olan hastalarda kısa zamanda tanı konulup hastane

ile iletişim kurulmalıdır. En önemli yapılması gereken tanı konular konmaz hemen kapı-iğne zamanı (hastane başvurusu ile trombolitik tedavinin başlamasına kadar geçen süre) <30 dk olacak şekilde trombolitik tedavi veya kapı-balon zamanı 90 dk olacak şekilde primer PTKA yapılmalıdır. ^(61,74)

Trombolitik ajanlar, 1980 ve sonrasında birçok prospektif, randomize kontrollü çalışmada mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında dünya çapında geniş kullanım kazanmıştır. ^(61,70,75,76) Trombolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama hızı ile yakından ilişkilidir.

STEMI tedavisinde primer PTKA ilk kez 1982 yılında uygulanmıştır. ⁽⁷⁷⁾ 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoronar stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir. ⁽⁷⁷⁾ 1990'lı yıllarda stentlerin uygun implantasyonu ve ikili antitrombosit tedavi sayesinde stent trombozu sorunu büyük oranda çözülmesiyle trombolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda trombolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır. Primer PTKA açısından da semptomların başlangıcı ile reperfüzyon arasındaki zaman kardiyak sonuçlar için en önemli belirteçtir. Yapılan çalışmaların metaanalizlerinde kapı-balon zamanı ile 1 yıllık mortalite incelenmiş ve kapı-balon zamanında her yarım saatlik gecikmenin 1 yıllık mortaliteyi rölatif olarak %8 arttırdığı gösterilmiştir. ^(24,74)

Reperfüzyonun sağlanmasında kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en sık trombolitik tedavi uygulanır. STEMI hastalarında semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde uygulanan trombolitik tedavinin yararlı olduğu ve ne kadar erken uygulanırsa mortalitedeki azalmanın o kadar belirgin olduğu gösterilmiştir. ^(61,70,75,76) Trombolitik 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. ^(57,58)

STEMI tanısı alan hastalarda trombolitik tedavi ölüm ve önemli KVS olaylarını anlamlı derecede azaltması, kullanımın ve ulaşımın kolay olması nedeniyle en sık kullanılan reperfüzyon tedavisidir. ^(61,70,75,76) Fakat hastalarda trombolitik tedavi sonrasında %35 oranında başarısızlık gözlenmektedir. ^(70,76) Trombolitik tedavi başarısızlığı belirgin kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle KY, rekürren iskemi ve azalmış LV fonksiyonu ile birliktelik gösterir. ^(78,79) Trombolitik tedavi başarısızlığında yeniden trombolitik verilebilir ancak major kanama belirgindir. ^(77,80) Yapılan çalışmalarda trombolitik tedavi başarısızlığı durumunda

rescue (kurtarıcı) PTKA ile mortalitede ve LV fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır. ⁽⁸¹⁾

2.4.5.1 Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri

En iyi reperfüzyon yöntemini belirlemek için öncelikle semptomların başlangıcından itibaren geçen zaman, ölüm riski, trombolitik tedavi riski ve transfer olanakları değerlendirilmelidir. Zaman bağımlı olarak trombolitik tedavinin veya kapı-balon zamanının gecikmesi durumunda ölüm riski belirgin artmaktadır. ^(61,74)

Trombolitik tedavisinin etkisi trombolitik ajanlarının trombüsü eritmesi ve pasajın açılmasına bağlıdır. Trombolitik tedavinin ilk 2 saat içerisinde uygulanması ile mortalitede belirgin azalma gözlenir. Trombolitik tedavinin başlanması için gereken zaman en geç 30 dk'dır. ⁽⁶¹⁾ Yapılan çalışmalarda, hastane öncesinde erken verilen trombolitik tedavi ile 1 saat kazanılmış ve mortalitede %17 azalma sağlanmıştır. ⁽⁸²⁾

Primer PTKA ile trombolitik tedavinin karşılaştırıldığı 23 çalışmanın meta-analizinde kısa ve uzun dönem ölüm, MI, inme, çok ve rekürren iskemi açısından primer PTKA grubunda anlamlı azalma saptanmıştır. ⁽⁸³⁾

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. ⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾ 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. ⁽⁸⁶⁾ Bu çalışmadaki bulgulara benzer olarak zaman bağımlı olarak primer PTKA üstünlüğü PCAT meta-analizi, ⁽⁸⁷⁾ MITRA ve MIR registrylerinde istenmeyen KVS olaylarda azalma ile gösterilmiştir. ⁽⁸⁸⁾

İki tedavi yöntemi arasındaki farklardan biri de inme açısından korunmadır. 23 çalışmanın meta-analizinde primer PTKA ile trombolitik tedaviye göre inme oranı anlamlı oranda azalmıştır. ⁽⁸³⁾ PCAT meta-analizinde inme oranlarında ilk 2 saat içinde primer PTKA ile trombolitik tedaviye göre %0,7, 2 saat üzerinde %1,2 kesin risk azalması gözlenmiştir. ⁽⁸⁷⁾ Yüksek riskli hastalarda primer PTKA ön plandadır. NRMI çalışmasında yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde killips II ve üstündeki hastalarda primer PTKA ile trombolitik tedaviye göre ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. ⁽⁸⁹⁾

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 vs. %66) saptanmıştır. ⁽⁹⁰⁾

Tablo 5: STEMI Primer PTKA Endikasyonları⁽⁶⁾

<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.
--

2.4.5.2 Farmakolojik Perfüzyon Tedavisi

22 çalışmanın meta-analizinde süre geçtikçe trombolitik tedavinin başarısının ve yararının azaldığı gözlenmiştir. Özellikle ilk 3 saat içinde verilen trombolitik 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.⁽⁴⁶⁾

Mortalitede en büyük azalma; anterior STEMI, yeni gelişen LBBB, DM, düşük kan basıncı (SKB <100 mmHg) ve yüksek kalp hızı (>100/dk) durumlarında gözlenir. Trombolitik 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 dahi verilmesi ile yarar sağlanabilmektedir.⁽⁶¹⁾

Trombolitik 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.⁽⁶¹⁾

Tablo 6: Trombolitik Tedavi Endikasyonları ⁽⁶⁾

Class I

- 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 hastalarda
- 2) Semptomların ilk 12 saati içinde yeni veya tahminen yeni gelişen LBBB varlığında ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda

Class IIa

- 1) Semptomların ilk 12 saati içinde tesbit edilen true posterior tanısı ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda
- 2) 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

Class III

- 1) Asemptomatik veya semptom başlangıcı 24 saatten fazla olan hastalarda trombolitik tedavi verilmemelidir.
- 2) True posterior MI dışında ST segment çökmesinde trombolitik verilmemelidir.

Tablo 7: Trombolitik Kontrendikasyonları ⁽⁶⁾

Mutlak kontrendikasyonlar

- 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

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Kontrol altına alınamamış 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)

2.4.5.2.1 Trombolitik İlaçlar

1910 yılından bu yana STEMI patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüş, intrakoroner trombüsün STEMI sonucu mu, yoksa sebebi mi olduğu konusunda tartışmalar yapılmıştır.⁽⁹¹⁾ Tillet ve Garner tarafından 1933 yılında streptokinazın trombolitik etkilerinin keşfi,⁽⁹²⁾ 1947 yılında t-PA molekülünün izole edilmesinden sonra, 1950’li yıllarda trombolitik ajanlar STEMI hastalarında kullanılmaya başlanmıştır.^(93,94) Trombüsün, STEMI’deki rolü hakkında çelişkili hipotezler olması nedeni ile bu çalışmalar gereken ilgiyi görmemiştir. 1979 yılında Peter Rentrop’ un STEMI hastalarında, streptokinaz sonrası trombüsün eridiğini göstermesi, 1980 yılında De Wood’ un STEMI hastalarının %90’ında erken saatlerden itibaren infarkt arterinde total oklüzyon saptaması trombüsün rolü hakkında çelişkileri silmiş ve trombolitik tedavinin önü açılmıştır.⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁾

1980’li yılların ikinci yarısından itibaren, trombolitik ilaçlarla geniş, hasta gruplarını içeren klinik çalışmalarla, ilaç uygulama şekilleri, dozları, ek ilaç uygulamaları araştırılmış, bu sonuçların revaskülarizasyondaki yeri, reinfarktüs ve ölüm üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Streptokinazın intrakoroner uygulamasının Rentrop tarafından olumlu olarak gösterilmesinden sonra, günümüzde uygulanan 60 dakika içinde intravenöz 1.500.000 Ünite doz şeması, 1983 yılında Schroeder tarafından trombolitik tedavi yöntemi olarak başlamıştır.⁽⁹⁷⁾

A. Streptokinaz (STK)

Streptokinaz (STK), plazminojen ile 1:1 kompleks oluşturan tek zincirli enzim olmayan bir proteindir. Streptokinaz peptid başlarını doğrudan ayıramamakta 3 aşamalı mekanizmanın ardından STK-plazminojen kompleksi → STK-plazmin kompleksine döner ve bu da dolaşımda bulunan plazminojeni plazmine dönüştürür ve bu şekilde fibrinolitik aktivite başlar.⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾

İlk kullanılan trombolitik ajandır. Fibrinojen, plazminojen, F5–8 seviyelerini düşürür. Bakteriye kökenli 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, ECSG2) 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.⁽⁶⁰⁾

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 bağlanan grupta izlenmiştir.⁽⁷⁶⁾

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.⁽⁷⁵⁾

B. 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.⁽⁶⁰⁾

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.⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾

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.⁽¹⁰⁰⁾

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 grubundaki hastalarda daha fazla bulunmuştur. Hızlandırılmış t-PA tedavisinin dezavantajı ise istenmeyen intrakraniyal kanamalarda artış olmasıdır.⁽⁷⁰⁾

C. 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 15,059 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.⁽¹⁰¹⁾

D. Tenekteplaze (TNK)

Tenekteplaze (TNK) t-PA'dan genetik olarak üretilen trombolitik 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; TNK alan hastalarda ölüm oranları daha düşük bulunmuştur. (TNK - %7, t-PA - %9,2) ⁽¹⁰²⁾

2.4.6. Trombolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri

Trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun meydana gelip gelmediğini belirlemede kullanılan girişimsel olmayan yöntemler; ağrının kesilmesi, EKG'de ST segment gerilemesi, kardiyak belirteçler ve kombine yaklaşımlardır. En bilinen girişimsel yöntem ise koroner anjiyografi ile arter açıklığının gösterilmesidir.

2.4.6.1. 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. Başarılı trombolitik tedavi sonrası koroner anjiyografi ve gerekirse PTKA yapılması sınıf IIa endikasyonla uygulanabilir.⁽⁹⁾

2.4.6.2. Ağrının Kesilmesi

Ağrının tamamen kesilmesi veya % 50' den daha fazla azalması reperfüzyon lehine bir durumdur.⁽¹⁰³⁾ 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 alınmaz. Ağrının reperfüzyon kriteri olarak tek başına kullanılmasından çok kombine olarak diğer reperfüzyon parametreleri ile kullanılması daha uygundur.

2.4.6.3. ST Segment Gerilemesi

ST segment gerilemesi, yükselmiş ST segmentinin belirli bir zaman dilimindeki bazale dönüşü olarak tanımlanabilir. Konuyla ilgili çalışmaların çoğunluğunda trombolitik tedavinin başlamasından hemen önce çekilen EKG (0. dakika EKG) ile trombolitik tedavinin başlangıcından 60–90 dk sonra çekilen EKG ile karşılaştırılmıştır. Trombolitik tedavi başlangıcından 60–90 dk sonra çekilen EKG'de %50'den fazla ST segment gerilemesi trombolitik 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.^(70,79,104,105,106)

ST segment gerilemesi ile LV fonksiyonlarında düzelme, infarkt alanının azalması, prognozun düzelmesi ve ölüm oranlarında anlamlı azalma gözlenir.^(70,96,104,105,106)

MERLIN çalışmasında 60.dk, REACT çalışmasında ise 90.dk EKG ile ST rezolüsyonu değerlendirilip %50 azalmaması durumunda rescue PTKA planlanmıştır.^(79,105) AHA/ACC 2005 STEMI tedavi klavuzunda sınıf IIa endikasyon ile trombolitik tedavi başlangıcından sonra 90. dk ST rezolüsyonun olmaması ve orta/geniş miyokardium riskte olan hastalarda rescue PTKA önerilmiştir.⁽⁶⁾ ST segment gerilemesi, ucuz olması, her yerde uygulanabilirliği, sonuçların hemen hazır olması, objektif olması gibi olumlu özellikleri vardır. Günümüze kadar en sık çalışılmış reperfüzyon kriteridir. Dezavantajları ise esas itibari ile pace ritmi olan, dal bloğu bulunan hastalarda ST gerilemesinin değerlendirilememesidir.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾

2.4.6.4. Kardiyak Belirteçler

Kardiyak belirteçler miyokard infarktüsünde tanı amacı ile uzun zamandır kullanılmaktadır. Ayrıca trombolitik 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.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁻¹⁰⁹⁾ Ancak bu geriye dönük bir veri olacağından hangi hastaların invazif girişime alınacağı konusunda zamanında bilgi vermez.⁽¹⁰⁵⁾

2.4.7. Trombolitik Tedavi Başarısızlığı Nedenleri

STEMI tedavisinde trombolitik tedavi ile anlamlı oranda ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda azalma saptanmaktadır. Fakat hastaların %35–40 kadarında trombolitik tedavi başarısızlığı gözlenmektedir.⁽⁶¹⁾ Trombolitik tedavi başarısızlığı prognozda belirgin kötüleşme, kalp yetersizliği, rekürren iskemi, LV disfonksiyonunda ve mekanik komplikasyonlarda artış gösterir.^(61,78,79)

Trombolitik tedavi alan bazı hastalarda trombolitik tedavinin neden başarısız olduğu net değildir. Yapılan çalışmalarda trombolitik rezistans veya trombolitik mekanizmasında yetmezlik, kişiler arasındaki fibrinojen, lipoproteinler, trombin veya anti-trombin düzeyleri farklılıkları neden olabilecek faktörler arasında düşünülmüştür.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾

Nedenler arasında mekanik faktörler de sayılabilir. Oklüde trombüsün proksimalinde arterial basınç düzeyi, miyokardial duvar gerilimi, trombüs yükü, lezyonun kompleks oluşu, subintimal hemoraji nedenler arasında olabilir.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁵⁾ Ayrıca trombin aktivitesinin artması ile protrombotik süreç ve trombolitik tedavinin sonucu distale emboli atması, mikrovasküler tıkanmaya neden olarak trombolitik başarısızlığı olarak karşımıza gelebilir. Aşırı miyokardial hasar, miyokardial ödem, lökositoz ve inflamasyon ile doku düzeyinde perfüzyonun ileri derecede bozulması, yine karşımıza trombolitik başarısızlığı olarak gelebilir.⁽¹¹⁶⁾ Trombolitik tedavinin gecikmesi de önemli ve önlenebilir etkenlerin başında gelir. Diğer önemli faktör ise trombolitik ajanlar arasındaki farklılıktır.

Başarısız trombolitik tedavi hemen tanınıp, semptomların başlangıcından itibaren ilk 3–6 saat içinde koroner kan akımı sağlanmalıdır. Başarısız litik tedavi tanınsa bile rescue PTKA için de sınırlılıklar vardır. Bunlardan ilk olarak koroner oklüzyon 3 saatten fazla uzun sürmesi durumunda ciddi miyokardial nekroz oluşmaktadır. Rescue PTKA için 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.⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾

Trombolitik başarısızlığı öngördürmede ST elevasyonunda %50’den fazla rezolusyonu çeşitli çalışmalarda gösterilen en iyi göstergedir.^(104,105,117) 60. dk başarısız reperfüzyonu %100 gösteren non-invaziv bir bulgu mevcut değildir.

Trombolitik tedavi başarısızlığı ile belirgin mortalite ve morbidite gözlenmesi nedeniyle çeşitli küçük hasta gruplarında trombolitik tedavi başarısızlığını önceden gösterecek biyokimyasal parametreler çalışılmıştır. TIMI–5 çalışmasındaki trombolitik tedavi verilen 40 hastada trombolitik öncesi fibrinopeptide A (FPA), thrombin-antithrombin III (TAT) kompleks ve prothrombin fragment 1,2 (F1.2), seviyeleri ile trombolitik başarısızlığı arasında ilişki saptanamamıştır.⁽¹¹⁸⁾ STK verilen 60 hastada yapılan başka bir çalışmada tedavi öncesi PAI–1 düzeyi ile trombolitik başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁽¹¹⁹⁾ TIMI–14 çalışmasına dâhil edilen 58 hastada trombolitik tedavisi sonrası Heart-type fatty acid binding protein ve miyogloblin yüksekliği ile trombolitik tedavi başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁽¹²⁰⁾

Türkiye’den 2001 yılında 32 hastada yapılan bir çalışmada başarısız trombolitik tedavi grubunda KAH olmayan kontrol grubuna göre soluble P-selektin düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir.⁽¹²¹⁾ 2003 yılında erken serum miyogloblin /karbonik anhidraz-III yükseliği ile

trombolitik başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁽¹²²⁾ CRP ile 45 hastada yapılan başka bir çalışmada ise trombolitik tedavi başarısızlığı ile ilişkisi gösterilememiştir.⁽¹²³⁾

2.5 Arter Açıklığı, Doku Reperfüzyonu ve TIMI Akımı

Koroner anjiyografi ile arter açıklığı, doku perfüzyonu ve antegrad akım değerlendirilebilir. AMI sonrası hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktör sol ventrikül fonksiyonlarıdır.⁽¹²⁴⁾ İnfarktüsün erken döneminde uygulanan başarılı (erken, tam ve sürekli) bir reperfüzyon/rekanalizasyon ile infarkt genişliği sınırlanmakta ve sol ventrikül fonksiyonları korunabilmektedir.

Reperfüzyon/rekanalizasyon, farmakolojik olarak (trombolitik tedavi) veya mekanik girişimlerle (PTKA/stent yerleştirilmesi) ya da koroner arter by-pass cerrahisi ile greftleme (KABG) yöntemleri ile sağlanmaktadır. Son yıllarda miyokardiyal doku reperfüzyonunun daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için kontrast ekokardiyografi, magnetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, intrakoroner doppler guidewire, TIMI akım skoru ve TIMI kare sayısı gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin çoğu henüz rutin uygulamaya girmemesi nedeniyle erken reperfüzyonu değerlendirmek amacıyla ilk defa TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) araştırmacıları tarafından tarif edilmiş olan TIMI akım skorlaması ve TIMI kare sayısı ölçüm yöntemi olarak kullanılmaktadır.⁽¹²⁵⁾

İlk olarak GUSTO-1 çalışması ile infarktüs ile ilgili arter açıklığına bağlı yararın erken dönem yanısıra zamandan bağımsız olarak geç dönemde de devam etmesi (açık arter hipotezi) inandırıcı bir şekilde ortaya konulmuştur.⁽¹²⁶⁾

GUSTO-1 çalışmasında trombolitik tedavi ile 90. dakikadaki arter açıklığıTIMI akım skorlamasına göre değerlendirildiğinde, 30 günlük mortalite TIMI grade 0-1 akım olanlarda %8,6 iken, TIMI grade 3 akım olanlarda %4 olarak bulunmuştur.⁽¹²⁷⁾

Bir metaanalizde erken arter açıklığı ile ejeksiyon fraksiyonu, ventrikül duvar hareketleri TIMI grade 3 akım olanlarda belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.⁽¹²⁸⁾ Başka bir klinik çalışmada da sol ventrikül anevrizma oluşumunun infarktüs arteri açık olan olgularda nadir olduğu bildirilmiştir.⁽¹²⁹⁾ Transmural AMI, subendokardiyal AMI'nin tersine patolojik olarak ventrikül duvarının iç katmanının tutulumunun yanısıra dış katmanının da tutulumu ile karakterizedir. Transmural AMI'de başarılı reperfüzyon sonrasında subepikardiyal liflerde fonksiyonel düzelme ve sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir.⁽¹³⁰⁾

Tablo 8:TIMI akım skorlaması

TIMI grade 0 akım→İnfarkt arterinde tam tıkanma. Antegrad akımı gösteren kontrast madde, tıkanmanın ötesine hiç penetre ve perfüze olamıyor.

TIMI grade 1 akım→Kontrast madde darlık yapan lezyon noktasından öteye biraz penetre olabilmekte, ancak distal koroner yatakta kontrast madde opasifikasyonu (perfüzyon) yok.

TIMI grade 2 akım→Kontrast madde distal koroner yatağı tamamen doldurmakta, ancak kontrast maddenin koroner arteri doldurma ve boşalma (temizlenme) hızı normalden daha yavaş olmaktadır.

TIMI grade 3 akım→Tam perfüzyon, antegrad akım normal koroner arterdeki gibi canlı olarak dolup boşalmaktadır

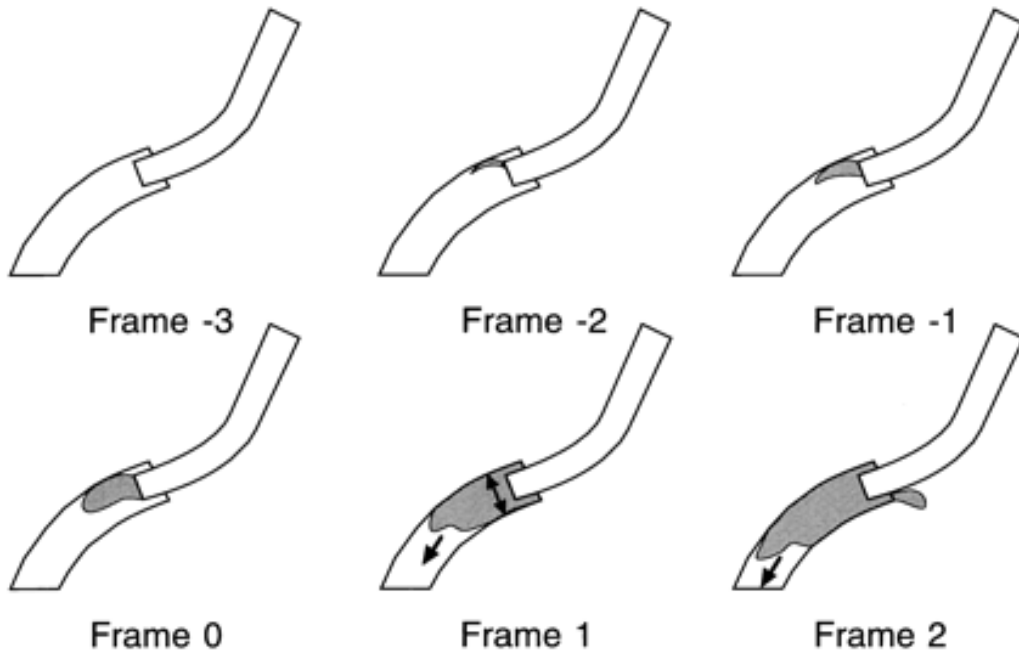
Açık arterin diğer potansiyel yararları şu şekilde özetlenebilir; ventriküler remodellingin önlenmesi ve dilatasyonun sınırlanması, hiberne miyokardın perfüzyonu, artmış elektriksel stabilite, infarkt alanı dışındaki bölgelere de kollateral kan akımının sağlanması.

2.5.1. TIMI Kare (Frame) Sayısı

TIMI Akım Skorlamasındaki yetersizlik, koroner kan akımının ölçülmesinde çeşitli tekniklerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Bu yöntemlerden biri olan TIMI akım skorlaması; kalitatif olarak, çeşitli anjiyografik çalışmalarda en sık kullanılan yöntemdir. Daha önceden de bahsedildiği gibi, infarkt arterindeki ileriye doğru kan akımının görsel olarak değerlendirilmesi esasına dayanan TIMI akım skorlaması yönteminde, reperfüzyonun başarısına göre derecelendirme yapıldığında arter boyunca kan akımının yetersiz oluşu (grade 0-1), kısmi reperfüzyon (grade 2) veya tam reperfüzyon (grade 3) olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda bu derecelendirme yöntemi reperfüzyonun veya ilerde oluşabilecek kardiyak olayların göstergesi olarak değer taşımakla birlikte subjektif olması nedeniyle son zamanlarda bu yöntemin verimliliği ve yararı sorgulanmaya başlanmıştır. TIMI akım skorlama yönteminin değerlendirilmesinde gözlemciye bağlı değişkenliği belirlemek amacıyla lokal klinik merkezlerin gözlemi ile hakem bir merkez olan kor laboratuvarının değerlendirmesi kıyaslandığında gruplar arasında TIMI 0,1 akım için %89 (iyi düzeyde), TIMI 3 akım için %79 (orta derecede) ve TIMI 2 akım için %52 olarak düşük düzeyde uyuma tespit edilmiştir.⁽¹⁰⁾

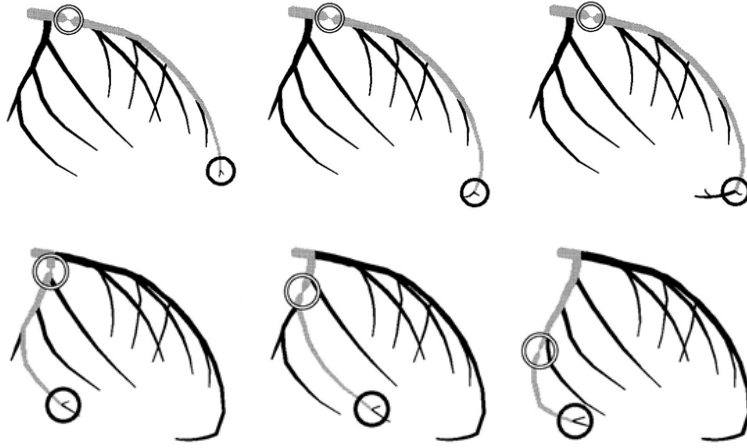
Bu nedenle özellikle TIMI 2 akım olmak üzere TIMI akım skorlama yönteminde gözlemciler arasında değerlendirme farklılıkları oluşmaktadır. İşte bu nedenlerle koroner kan akımının ölçülmesinde standart bir indeks oluşturmak amacıyla ilk defa Gibson ve ark. tarafından TIMI kare hesaplaması yöntemi (TIMI kare sayısı=TKS) tarif edilmiştir.⁽¹⁰⁾ Gibson ve arkadaşları kor laboratuvarının TIMI-4 çalışmasının anjiyografik görüntülerini inceleyerek basit, verimli, objektif ve kantitatif bir ölçüm tekniği olan bu yöntemi ortaya koymuşlardır.

TKS'yi belirlemek amacıyla opak madde verildikten sonra koroner arterin ostiumu ile distaline kadarki olan seviyenin boyandığı süre içindeki sineanjiyografik karelerin sayısı toplanır. Koroner arterin orifisinin tüm genişliğini-çeperini dolduracak şekilde ve ileriye doğru opasifikasyonun başladığı ilk anda ilk kare belirlenmiş olur.



Şekil 5: TIMI kare sayısının belirlenmesi için proksimal marker tayini

Son kare ise boyanın damar distalinde Gibson tarafından tarif edilmiş üç koroner arter için de ayrı ayrı belirlenmiş olan standart marker noktasına ilk ulaştığı an olarak belirlenir. Marker noktaları: LAD için distal bifurkasyondaki dallanma yeri (bifurkasyon yerindeki “balina kuyruğu görünümü”), Cx için lezyon sonrası arterin en uzaktaki opasifiye olduğu yerdeki distal bifurkasyondan ayrılan dalcık ve RCA için posterior desenden arter sonrası posterolateral dalcığın doluş anı olarak belirlenmiştir. LAD ve Cx için sıklıkla en iyi projeksiyon açısı RAO veya LAO-kaudal açı, RCA için LAO-kraniyal açıdır.



Şekil 6: LAD ve CX için distal noktaların belirlenmesi

Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısının (dTKS) Hesaplanması ve Etkileyen Faktörler

Gibson ve ark.'nın çalışmasında MI'lı olmayan hastalarda RCA için kare sayısı $20,4 \pm 3,0$, Cx arteri için $22,2 \pm 4,1$ ve LAD için kare sayısı $36,2 \pm 2,6$ olarak bulunmuştur ($p < 0.001$)⁽¹⁰⁾ LAD için bu farkın düzeltilmesi (damar boyu diğer arterlere göre daha uzun olduğundan) kare sayısını 1,7'ye bölerek sağlanmıştır. Böylece LAD için dTKS $21,1 \pm 1,5$ kare olarak bulunmuştur

İnfarktlı arterde ise trombolitik tedavi sonrası 90. dakikada ortalama dTKS: $39,2 \pm 20,0$ olarak bulunmuştur [RCA için $37,2 \pm 19,3$, Cx için $33,7 \pm 9,0$, LAD için $43,8 \pm 22,6$ ($p = 0.026$)].

Yine infarktlı arterde TIMI akımı derecesi 3 olduğunda ortalama dTKS: $30,2 \pm 9,3$ ($n = 148$, $p = 0.005$), TIMI akımı 2 olduğunda ise ortalama dTKS: $57,5 \pm 23,2$ ($n = 73$, $p = 0.007$) olarak bulunmuştur.⁽¹⁰⁾

Açık arterde trombolitik tedavinin 90. dakika öncesinde yapılmış olan enjeksiyon sayısı ile dTKS arasında korelasyon saptanmış, katater çapı ile de açık bir ilişki saptanmıştır. Bu hastaların bir merkezde yapılan subgrup analizlerinde; 90. dakikada dTKS ile kalp hızı, sistolik-diyastolik kan basıncı, sağ atriyum basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı, kalp debisi ve kardiyak indeks arasında korelasyon gözlenmemiştir. AMİ'li hastalar değerlendirildiğinde trombolitik uygulaması sonrası 90. dakikada dTKS; minimal luminal çap, stenoz yüzdesi, 24 saatlik CK enzimi düzeyinden doğru orantılı olarak; ancak taburcu olmadan önceki radyonüklid ventrikülografi ile enjeksiyon fraksiyonundan ters orantılı olarak etkilenmiştir. Ancak bu korelasyon zayıf düzeyde kalmıştır. İnfarktlı hastalarda her 3 koroner arterde lezyon olmasına göre değerlendirildiğinde ise sistolik kan basıncı, tedaviye başlama zamanı, referans segment çapı, minimal lüminal çap ve stenoz yüzdesi değişkenlikleri dTKS'yi etkilememiştir.⁽¹⁰⁾

2.6 Ortalama Trombosit hacmi (OTH)

Trombositler dolaşımdaki ana görevi hemostaz ile damar bütünlüğünü sağlamak olan çekirdeksiz ve şekilsiz elemanlardır. Dolaşımdaki trombosit sayısı ortalama 150.000 – 400.000 mm³'tür. Trombositler sağlam endotel varlığında inaktif durumda olup akım halindeki kanda pasif olarak ve endotel hücreleri ile temas halinde dolaşırlar. Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerin nükleusu bulunmayan sitoplazmik parçacıklarıdır. Kemik iliğinden ayrıldıktan sonra yapısal özelliklerinden dolayı ancak çok az miktarda protein sentezleme yeteneğine sahiptirler. Ortalama yaşam süreleri 7–10 gündür ve bu sürenin sonunda dalak tarafından yıkılırlar. Bu küçük hücreciklerin iki önemli özelliği vardır. İlki fizyolojik koşullarda vasküler bütünlüğü sağlamak, ikincisi ise aterosklerotik damar hastalığında direkt olarak patolojik tromboz sürecinin başlamasında ve ilerlemesinde anahtar rol oynamaktır. Tüm vasküler olaylarda olduğu gibi akut koroner sendromlarda da trombositler anahtar role sahiptir.⁽¹³¹⁾

Akut vasküler olaylarda OTH'nin önemini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri AMİ,⁽¹¹⁻¹²⁾ akut serebral inme,⁽¹³⁻¹⁴⁾ ve geçici iskemik atakta⁽¹⁵⁾ yapılmış çalışmalardır. OTH; trombosit büyüklüğünü gösterir. Yapılan çalışmalarla OTH'deki yükselme trombosit büyüklüğünde artış ile birlikte olduğu, büyük trombositlerin ise normal trombositler ile karşılaştırıldığında enzimatik ve metabolik olarak daha aktif durumda oldukları gösterilmiştir.⁽¹³²⁻¹³³⁾

Ayrıca hacmi artmış trombositler; daha yoğun granül içerip, kollajen ile daha çabuk aktive olan, fazla tromboksan B2 üreten, daha fazla serotonin ve beta-tromboglobulin salgılayan ve daha fazla GP Ib ve GPIIb-GPIIIa reseptörü eksprese etme kapasitesine sahiptirler, dolayısı ile trombositlerin hem subendotelial dokuya hem de birbirlerine bağlanma kapasitesi artmıştır.⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾

AKS hastalarında OTH ile yapılan bir çalışmada; AMİ'de OTH yüksekliği, ölüm ve rekürren vasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir.⁽¹³⁸⁾ Bu konu ile ilgili Yılmaz ve ark.'ları; anterior AMI geçiren, trombolitik tedavi uygulanmış ve takipte standart tedavi olarak aspirin ve heparin almakta olan, sol ventrikülde mural trombus olan ve olmayan hastalarda OTH'yi karşılaştırmışlar ve LV içinde mural trombus bulunan grupta daha yüksek saptamışlardır. (9,4±0,9 karşı 8,7±0,5 p<0,001).⁽¹³⁹⁾

Huczek ve ark.'ları⁽¹⁴⁰⁾ STEMI ile başvuran hastalara reperfüzyonu sağlamak için primer PTKA uygulamışlar, 6 aylık izlem süresinde OTH ≥10,3 olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (% 12,1 karşı % 5,1 p=0,0125).

Yine Martin ve ark.'ları AMI geçiren ve yüksek OTH olan hastaların iki yıllık izlemlerinde, OTH yüksek olan grupta reinfarktüs ve ölüm gibi kötü klinik sonuçların daha fazla olduğunu gösterdiler. ⁽¹³⁸⁾

Kiliçli Çamur ve ark.'ları kararlı angina pektoris, kararsız angina pektoris, AMİ ve normal kişileri aldıkları bir çalışmada; AMI ve kararsız angina pektoris olan grupta OTH değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. ⁽¹⁴¹⁾ AMI hastalarında OTH, kararsız hastalara göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Normal koroner arter saptanan ve kararlı angina pektoris bulunan hastalar arasında fark saptanmadı. Ayrıca hasta damar sayısı ile OTH arasında doğru orantı vardı.

Yine bir başka akut vasküler olay olan inmeli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, inme geçiren hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, OTH yüksekti (11,3'e karşın 10,1 $p<0,001$) ve trombosit sayısı inme hastalarında düşüktü (255x10⁹ karşın 299x10⁹ $p<0,01$) ⁽¹⁴²⁾

Akut vasküler olaylar dışında, Yang ve ark.'ları kararlı ve kararsız angina pektoris olan hastalarda elektif şartlarda PTKA yaptıkları ve bu hastaların periprocedürel OTH ile 6 aylık dönem içindeki restenoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Restenoz olan grupta OTH, olmayanlara göre daha yüksekti (8,75±0,99 karşın 8,04±0,74 $p<0,001$). ⁽¹⁴³⁾

Yine diyabetik hastalarda OTH, normal kişilerden daha yüksek ve özellikle tip II diyabetiklerde sürekli bir trombosit stimülasyonu olduğu gösterilmiştir. Diyabetiklerdeki kronik stimülasyonun nasıl gerçekleştiği açıklanamamıştır. ⁽¹⁴⁴⁾

Yine vasküler yapıların patofizyolojisinde büyük rol oynadığı, preeklampitik gebelerde OTH yüksek bulunmuştur. ⁽¹⁴⁵⁾ Ayrıca OTH'nin yaşla birlikte değişim gösterdiği; yeni doğanlarda düşük olup yaş ilerledikçe trombosit hacminde bir artış olduğu gözlenmektedir. ⁽¹⁴⁶⁾ Artmış OTH daha kısa kanama zamanı ile ilişkili bulunmuştur. ⁽¹⁴⁷⁾

Sonuç olarak artmış OTH; STEMI ve sonrası mortalite artışı, koroner anjioplasti sonrası artmış restenoz ile ilişkilidir. ⁽¹⁷⁾ OTH ile antitrombositer tedaviye yanıt ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Özellikle aspirinin trombosit volümünü anlamlı ölçüde etkilemediği görülmektedir. ⁽¹⁴⁸⁾ Artmış hacimli trombositler ikili antitrombositer tedavi alan stabil koroner arter hastalarında dahi artmış reaktiviteye sahiptir. ⁽¹⁴⁹⁾

Tablo 9: Ortalama Trombosit Hacmini Etkileyen Durumlar (150-151)

OTH Artıran Durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Akut koroner sendromlar• Akut iskemik olaylar (inme, GİA)• Kadınlar (PE, HRT)• Aterosklerotik hastalıklar (KAH, renal arter stenozu)• Diyabet• Hipertansiyon• Obesite• Hiperkolesterolemi• İnfeksiyon (DİK, Sepsis)• İnflamatuvar barsak hastalıkları• Hematolojik hastalıklar (FeEA, ITP, trombositopeni, aplastik anemi)
OTH Azaltan Durumlar:
<ul style="list-style-type: none">• Romatizmal kalp hastalığı• Akut poststreptokoksik glomerulonefrit• Kronik böbrek yetersizliği• Nefrotik sendrom
<p>AMİ: Akut miyokard infarktüsü, GİA: Geçici iskemik atak, PE: Preeklamsi HRT: Hormon replasman tedavisi, KAH: Koroner arter hastalığı, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, FeEA: Demir eksikliği anemisi, ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura.</p>

3. ÇALIŞMANIN AMACI

STEMI tedavisinde trombolitik tedavi başarısızlığı morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle trombolitik tedavi başarısızlığını kısa zamanda öngördürebilecek belirteçlere ihtiyaç vardır.

Trombolitik tedavi sonrası damar açıklığı sağlansa bile kan akımı ya hiç olmayabilir (no-reflow) ya da istenilen düzeyde sağlanamayabilir. Distal akım olmaması ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmış olup, bunlardan en geçerli olanı intrakoronar trombus yükünün etkin antegrad kan akımını engellemesidir.

Çalışmamızda; STEMI tanısı ile ilk 12 saatte başvuran ve trombolitik tedavi uygulanan hastalarda tedavi başarısı açısından OTH'nin bir öngördürücü olup olmadığını belirlemeyi, klinik olarak rekanalize olan hastalarda rutin olarak ilk 24 saatte yapılan koroner anjiyografi ile TIMI kare sayısını hesaplayarak yeterli perfüzyon (antegrad akım) sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasındaki OTH'yi karşılaştırmayı amaçladık.

4. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 01 Ocak 2010 – 01 Temmuz 2011 tarihleri arasında DEÜTF koroner yoğun bakıma kabul edilen ST yükselmeli akut miyokard İnfarktüsü (STEMI) tanısı konan, ESC STEMI⁽¹⁵²⁾ ve ACC/AHA STEMI⁽⁶⁾ kılavuzlarına göre klinik ve EKG kriterlerine uyan ve onam formu alınarak trombolitik tedavi uygulanmış 145 hasta dahil edildi.

Hastaların laboratuvar bulguları, hemogram analizleri, sigara kullanımı, obezite, HT, DM, aldığı ilaçlar değerlendirildi.

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

Dahil edilme kriterleri;

1. STEMI tanısı ile ilk 12 saatte başvuran 18 yaş üstü hastalar
2. Trombolitik kontrendikasyonu olmayan hastalar

Hariç tutulma kriterleri;

1. 18 yaş altı STEMI hastaları
2. Trombolitik kontrendikasyonu olan hastalar
 - a. Ciddi kontrolsüz hipertansiyon
 - b. Önceden hemorajik serebrovasküler olay geçiren hastalar
 - c. Son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler olay geçiren hastalar
 - d. Aktif kanaması olan hastalar
 - e. Kafa içi tümör, coumadin tedavisi alanlar
 - f. Yakın zamanda travma kaza geçiren hastalar
 - g. Malignitesi olan hastalar
3. Trombosit hastalığı olanlar
4. Koroner by-pass öyküsü olan hastalar
5. Ciddi eş yan hastalık, kanser

Acil servis kabulünde periferik antekubital ven yolu ile kan örnekleri EDTA (Ethylenedinitro tetraacetic acid)'lı standart tüplere alındı ve alınan kan örnekleri 1 saat içinde Beckman Coulter LH 780 Anylazer cihazı ile çalışıldı. STEMI tanısı konan ve koroner yoğun bakımda trombolitik tedavi uygulanan hastaların hemoglobin, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değerleri acil serviste başvuru anında alınan ve rutin olarak bakılan hemogram sonuçlarından alındı.

Trombolitik tedavi protokolleri esas alınarak, kontrendikasyon saptanmayan 145 hastaya; 1,5 milyon ünite streptokinaz %0,9 sodyum klorür içerisinde 60 dk. sürede veya 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, MI öyküsü, aile öyküsü, hipertansiyon, HL, DM, sigara, yandaş ciddi hastalıklar ve kullanmakta oldukları ilaçlar hakkında bilgi edinildi

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

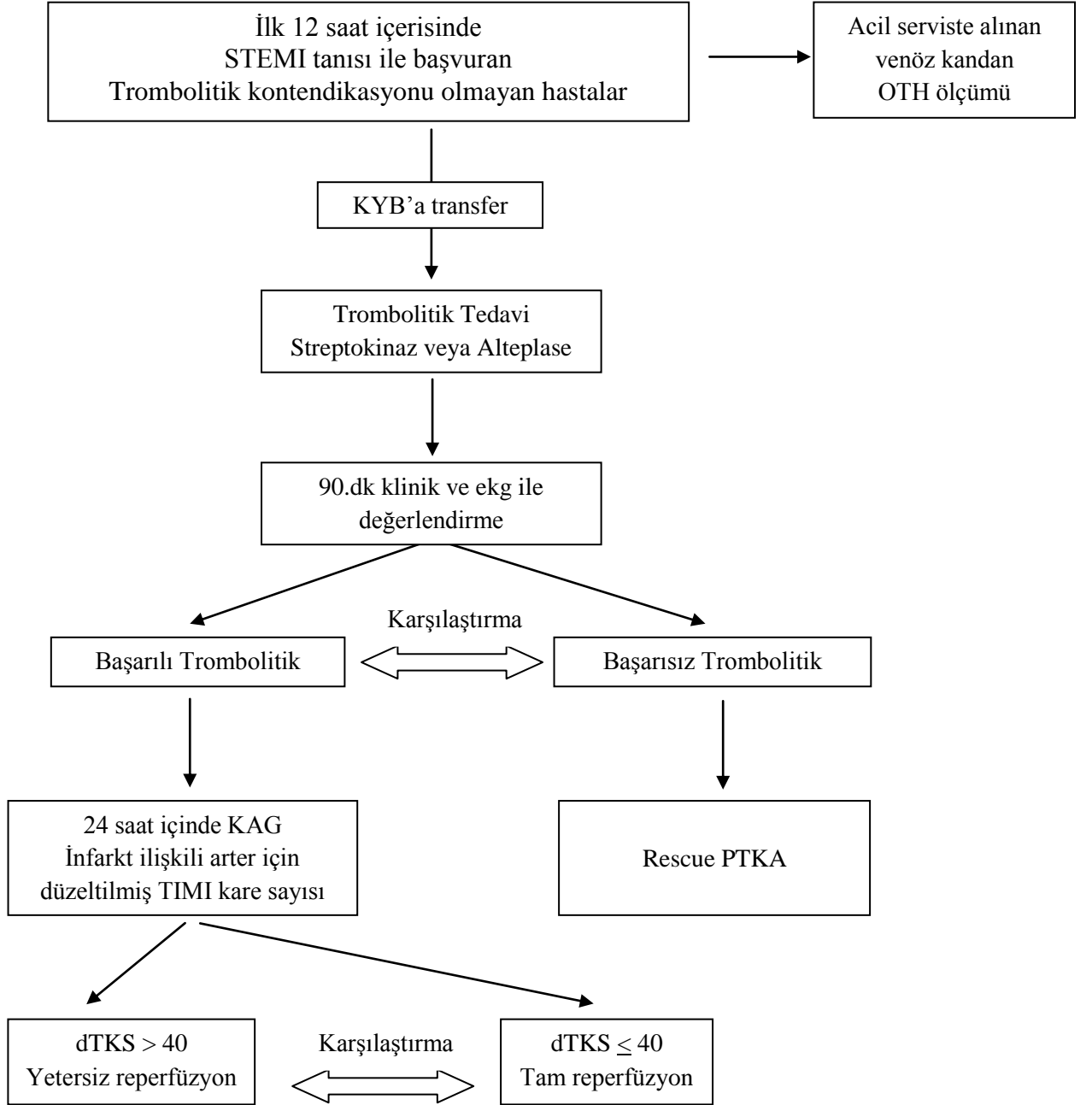
Hastaların, trombolitik tedavinin 90. dakikasında klinik ve ekg kriterine göre rekanalize olup olmadığı değerlendirildi. Rekanalize olan grup ile olmayan grup arasında OTH açısından karşılaştırılma yapıldı. Rekanalize olmayan grupta; komplikasyon gelişmeyen ve uygun olan hastalara rescue PTKA yapıldı. Trombolitik tedavi sonrası rekanalize olarak kabul edilen hastalara 24 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı ve sonucuna göre PTKA, medikal tedavi ve KABG (koroner arter by-pass greftleme) tedavisi uygulandı.

Koroner Anjiyografi femoral yoldan ve standart Judkins tekniği ile yapılarak infarktla ilgili arter ve hedef lezyon görüntülendi. Dijital anjiyogramlar bağımsız iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. TIMI kare sayıları 30 (frame/sn) kare/sn hızda kayıt yapılarak hesaplandı. Koroner arter başından itibaren kan akımı değerlendirilerek damar distalindeki Gibson tarafından belirlenmiş markerlere göre TIMI kare sayıları hesaplandı. İlk kare olarak arter lümeninin antegrad akımla ilk kolonun tamama yakın veya en az %70'inin dolduğu an, son kare olarak da arterin distal sonlanım noktasına opağın vardığı an kabul edildi. İki nokta arasındaki kare değerlerinin farkı TIMI kare sayısı olarak hesaplandı. LAD için hesaplanan TIMI kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş TIMI kare sayısı hesaplandı. Gibson ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre infarktli arterde trombolitik tedavi sonrası 90. dakikada ortalama dTKS: 39,2±20,0 olarak bulunduğu için [RCA için 37,2±19,3, Cx için 33,7±9,0,

LAD için $43,8 \pm 22,6$ ($p=0.026$) TIMI kare sayısının >40 olması yetersiz reperfüzyon, ≤ 40 olması ise tam reperfüzyon olarak tanımlandı.⁽¹⁰⁾

Hastalar TIMI kare sayısı temel alınarak TIMI kare sayısı ≤ 40 (tam reperfüzyon) ve TIMI kare sayısı >40 (yetersiz reperfüzyon) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve başvuru anındaki OTH ve diğer hasta özellikleri açısından iki grup karşılaştırıldı.

Çalışma Planı



Şekil 7: Çalışma planı

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler SPSS 16.0 paket programına girildi. Parametrik olma koşulunun sağlanması için n'in her grupta 30' un üstünde olması yanında Kolmogorov Smirnov analizi de yapılarak grupların homojen olup olmadığı test edildi. İstatistiksel analizlerde gruplar arasında parametrik değişkenlerin analizi için Student t test, non parameterik değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Ki- Kare testi kullanıldı. Fark saptanan parametreler için sürekli değişkenler için Pearson korelasyon analizi, kategorik değişkenlerin korelasyonu için ise Phi analizi uygulandı. P <0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi. Roc curve analizi Med-Calc Version 12.0.1 kullanıldı.

6.BULGULAR

Çalışmamıza; ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı ile merkezimize başvuran ve trombolitik tedavi uygulanan, yaş ortalamaları 59,6 (minimum:22, maksimum:86 SD=11,75) yıl olan 113 (%78) erkek, 32 (%22) kadın olmak üzere toplam 145 hasta dahil edildi. Risk faktörü dağılımı ise; hastaların %11'inde (n:17) koroner arter hastalığı öyküsü, %55'inde (n:80) hipertansiyon, %22'sinde (n:32) diyabet, %27,6'sında (n:40) hiperlipidemi, %63'ünde (n:92) sigara, %20'sinde (n:29) ailede koroner arter hastalığı öyküsü vardı

Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri

Özellik	Sayı	Yüzde (%)
Erkek	113	78
Kadın	32	22
Koroner arter hastalığı	17	11
Hipertansiyon	80	55
Diyabet	32	22
Hiperlipidemi	40	27,6
Sigara	92	63
Aile öyküsü	29	20

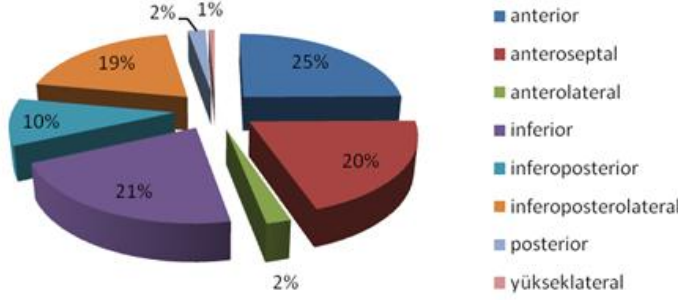
Acil servis başvurusu sırasında alınan kandan bakılan hemogramlarında; ortalama hemoglobin değeri $14,03 \pm 1,56$ gr/dl, trombosit sayısı $226,69 \pm 61,17$, ortalama trombosit hacmi $8,48 \pm 0,98$ (fl) idi

Tablo 11: Hastaların acil servis başvurusunda hemogram bulguları

	Ortalama \pm SD
Hemoglobin (gr/dl)	$14,03 \pm 1,56$
Trombosit sayısı /mm ³ * 1000	$226,69 \pm 61,17$
Ortalama trombosit hacmi (fl)	$8,48 \pm 0,98$

Ekg ve klinik bulgulara göre hastaların %25'ine Anterior, %21'ine İnferior, %20'sine Anteroseptal, %19'una İnferoposterolateral, %10'una İnferoposterior Miyokard İnfarktüsü tanısı kondu.

Hastaların MI Lokalizasyonlarının Dağılım Grafiği



Şekil 8: Hastaların MI lokalizasyonuna göre dağılımı

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, hastalar acil servise başvurduktan ve STEMI tanısı konduktan ortalama $26,82 \pm 9,35$ dk sonra trombolitik tedavi başlandı. Kapı-iğne zamanı ≤ 30 dk olan hasta sayısı 120 (%83) idi.

Ortalama göğüs ağrısı süresi $3,23 \pm 1,94$ saat saptandı. Hastaların %61'inde göğüs ağrısının başlaması ile hastane başvurusuna kadar geçen süre 3 saatten daha uzundu. %39 hasta ilk 3 saat içerisinde başvurmuştu.

Tablo 12: Kapı-iğne ve göğüs ağrısı süreleri

Kapı-iğne zamanı (dk) (Ortalama \pm SD)	$26,82 \pm 9,35$
Kapı-iğne zamanı > 30 dk	n:25 (%17)
Kapı-iğne zamanı ≤ 30 dk	n:120 (%83)

Göğüs ağrısı süresi (saat) (Ortalama \pm SD)	3.23 ± 1.94
Göğüs ağrısı süresi > 3 saat	n:89 (%61)
Göğüs ağrısı süresi ≤ 3 saat	n:56 (%39)

Hastaların %97'sine (n:141) alteplase (t-PA), %3'üne (n:4) streptokinaz (STK) infüzyonu verildi. 123 hastanın (%85) rekanalize olduğu, 22 hastanın (%15) rekanalize olmadığı saptandı. %4 oranında major kanama komplikasyonu (1 hastada GİS kanama, 2 hastada intrakraniyal kanama, 1 hastada vajinal, 1 hastada da zygomatik kemik üzerinde hematoma) izlendi ve bu komplikasyonların hepsi trombolitik başarısız olan grupta idi. Bu

hastalardan 2 tanesi exitus oldu. Trombolitik tedavinin başarısız olduğu 18 hastaya rescue PTKA yapıldı.

Trombolitik tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplar arasında; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara ve aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13)

Ortalama trombosit hacmi; trombolitik başarılı grupta $8,4 \pm 0,9$ iken, trombolitik başarısız olan grupta $8,5 \pm 1,0$ olarak bulundu, istatistiksel olarak farklı değildi (p:0,700)

Trombolitik tedavinin başarılı olduğu grupta ortalama kapı-iğne zamanı $26,6 \pm 9,4$ dk iken başarısız olduğu grupta $27,5 \pm 9,2$ dk idi ve istatistiksel olarak farklı değildi (p: 0,713)

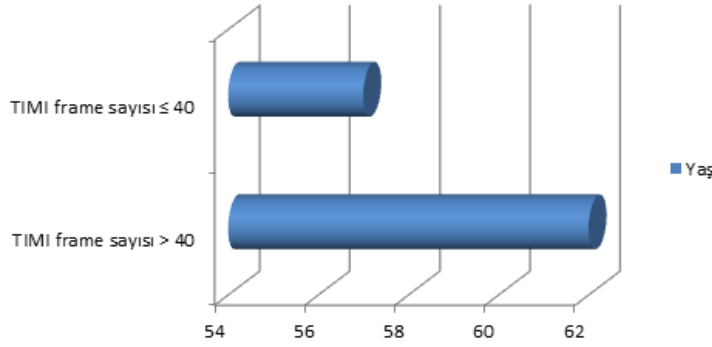
Trombolitik tedavinin başarılı olduğu grupta göğüs ağrısı süresi $2,9 \pm 1,7$ saat, başarısız olduğu grupta $5,0 \pm 2,0$ saat olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (p:<0,001) 3 saatten daha uzun süreli göğüs ağrısı ile başvuran hasta oranı; trombolitik tedavinin başarılı olduğu grupta %32,5 iken, başarısız olduğu grupta %72,7 olarak bulundu. İstatistiksel olarak fark anlamlı idi (p:<0,001)

Tablo 13: Trombolitik tedavinin başarılı ve başarısız olduğu grupların özellikleri

	Trombolitik Başarılı Grup (n:123)	Trombolitik Başarısız Grup (n:22)	P değeri
Yaş (ortalama \pm SD*)	60,0 \pm 11,0	57,4 \pm 15,1	0,21
Cinsiyet (Erkek n; %)	93; 75,6	20; 90,9	0,11
Diyabet varlığı (n; %)	24; 19,5	8; 36,0	0,07
Hipertansiyon varlığı (n; %)	67; 54,5	13; 59,1	0,68
Sigara kullanımı (n; %)	80; 65,0	12; 54,5	0,34
Hiperlipidemi varlığı (n; %)	31; 25,2	9; 40,9	0,12
KAH için pozitif aile öyküsü (n; %)	25; 20,3	4; 18,2	1,0
Hemoglobin değeri (g/dl) (ortalama \pm SD)	14,0 \pm 1,5	14,1 \pm 1,9	0,73
Trombosit sayısı (mm³) (ortalama \pm SD)	255800 \pm 58.700	231.000 \pm 74.000	0,98
OTH (fl) (ortalama \pm SD)	8,4 \pm 0,9	8,5 \pm 1,0	0,87
Kapı iğne zamanı (dakika) (ortalama \pm SD)	26,6 \pm 9,4	27,5 \pm 9,2	0,69
Kapı iğne zamanı >30dk (n; %)	20; 16,3	5; 22,7	0,46
Kapı İğne zamanı \leq30dk (n; %)	103; 83,7	17; 77,3	
Ağrı süresi (saat) (ortalama \pm SD)	2,9 \pm 1,7	5,0 \pm 2,0	<0,001
Ağrı süresi >3 saat (n; %)	40; 32,5	16; 72,7	
Ağrı süresi \leq 3 saat (n; %)	83; 67,5	6; 27,3	<0,001

Trombolitik tedavinin başarılı olduğu 123 hastaya, ilk 24 saat içerisinde koroner anjiyografi yapıldı. TIMI kare sayıları, TIMI akımları, infarkt nedeni olan arter ve çok damar hastalığı belirlendi. Hastalar TIMI kare sayısı ≤ 40 olan (tam reperfüzyon) 57 hasta, TIMI kare sayısı > 40 olan (yetersiz reperfüzyon) 66 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Yetersiz reperfüzyon sağlanan hasta grubunda yaş ortalaması $62,0 \pm 11,7$ yıl, tam reperfüzyon sağlanan grupta $57,6 \pm 9,8$ yıl olarak tespit edildi, yetersiz reperfüzyon sağlanan gruptaki hastalar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yaşlıydılar ($p:0,026$)



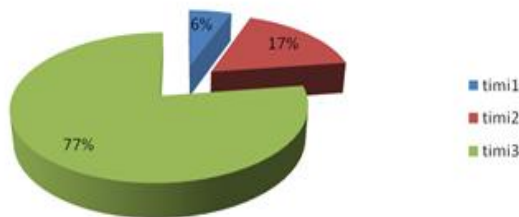
Şekil 9: TIMI kare sayısı ve yaş arasındaki ilişki

İki grup arasında; cinsiyet, kapı iğne zamanı, risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Göğüs ağrısı süresi, yetersiz reperfüzyon grubunda ($3,04 \pm 2,03$) tam reperfüzyon grubuna ($2,75 \pm 1,34$ saat) göre daha uzundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p:0,352$)

Tam reperfüzyon grubunda; infarktten sorumlu arter %49,1 LAD, %12,3 CX, %38,6 RCA, yetersiz reperfüzyon grubunda %45,5 LAD, %16,6 CX, %37,9 RCA olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0,781$)

İnfarkt sorumlu arterde ortalama TIMI kare sayısı; yetersiz reperfüzyon grubunda $54,2 \pm 12,6$, tam reperfüzyon grubunda $31,5 \pm 5,5$ olarak ölçüldü. Çok damar hastalığı açısından iki grup arasında fark saptanmadı. ($p:0,286$)

**Rekanalize Olan Hasta Grubunda
TIMI Akımlarının Oranı**



Şekil 10: Trombolitik tedavi sonrası TIMI akımları

Trombolitik tedavi sonrası hastalar toplam olarak değerlendirildiğinde, %77 oranında TIMI 3 akım saptandı. Yetersiz reperfüzyon grubunda TIMI 1 akım oranı %10,6, TIMI 2 akım oranı %31,8, TIMI 3 akım oranı %57,6 olarak saptandı. (p:<0,001) Tam reperfüzyon grubunda ise tüm hastalarda TIMI 3 akım vardı (%100). TIMI akımları tam reperfüzyon grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyiydi (p:<0,001)

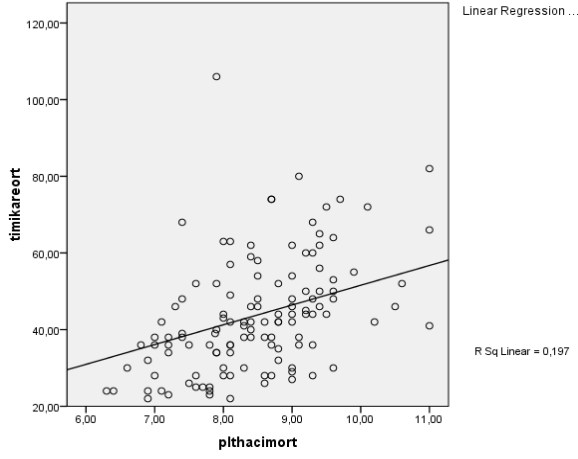
Trombosit sayısı; yetersiz reperfüzyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (p:0,038)

Yetersiz reperfüzyon grubunda; ortalama trombosit hacmi $8,93 \pm 0,87$ (fl), tam reperfüzyon grubunda $7,92 \pm 0,80$ (fl) olarak saptandı ve yetersiz reperfüzyon grubunda OTH'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü (p:<0,001)

Tablo 14: TIMI frame sayısına göre tam perfüzyon ve yetersiz perfüzyon saptanan gruplar arasındaki özellikler

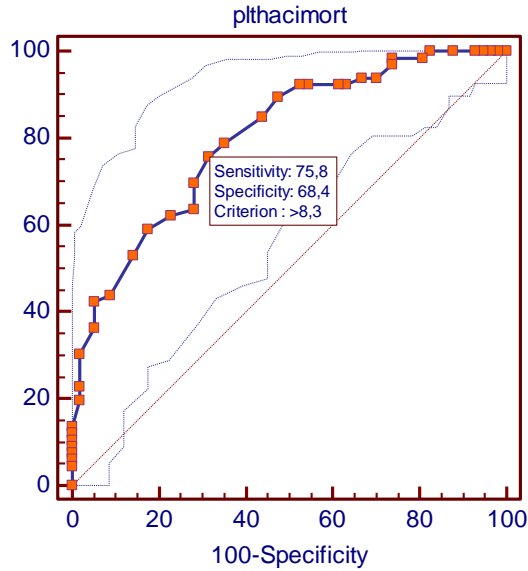
	TIMI frame sayısı ≤ 40 (n:57)	TIMI frame sayısı >40 (n:66)	P değeri
Yaş (ortalama \pm SD*)	57,6 \pm 9,8	62,0 \pm 11,7	0,02
Cinsiyet (Erkek n; %)	43; 75,4	50; 75,8	0,96
Diyabet (n; %)	9; 15,8	15; 22,7	0,33
Hipertansiyon (n; %)	28; 49,1	39; 59,1	0,26
Sigara kullanımı (n; %)	38; 66,7	42; 63,6	0,72
Hiperlipidemi (n;%)	15; 26,3	16; 24,2	0,79
Aile öyküsü (n;%)	12; 21,1	13; 19,7	0,85
Hemoglobin değeri (g/dl) (ortalama \pm SD)	14,1 \pm 1,2	13,8 \pm 1,6	0,28
Trombosit sayısı (mm³) (ortalama \pm SD)	237,610 \pm 56,220	215,620 \pm 59,450	0,03
OTH (fl) (ortalama \pm SD)	7,92 \pm 0,80	8,93 \pm 0,87	<0,001
Kapı iğne zamanı (dakika) (ortalama \pm SD)	27,22 \pm 8,15	26,24 \pm 10,40	0,56
Kapı iğne zamanı >30dk (n;%)	11; 19,3	9; 13,6	
Kapı İğne zamanı ≤ 30dk (n; %)	46; 80,7	57; 86,4	0,39
Ağrı süresi (saat) (ortalama \pm SD)	2,7 \pm 1,3	3,0 \pm 2,0	0,35
Ağrı süresi >3 saat (n;%)	19; 33,3	21; 31,8	
Ağrı süresi ≤ 3 saat (n; %)	38; 66,7	45; 68,2	0,85
Çok damar hastalığı	14; 24,6	22; 33,3	0,28
Ortalama TIMI kare sayısı	31,5 \pm 5,5	54,2 \pm 12,6	<0,001
TIMI 1 akım	0; 0	7; 10,6	
TIMI 2 akım	0; 0	21; 31,8	<0,001
TIMI 3 akım	57; 100	38; 57,6	
LAD lezyonu	28; 49,1	30; 45,5	
CX lezyonu	7; 12,3	11; 16,6	0,781
RCA lezyonu	22; 38,6	25; 37,9	

Kolerasyon analizinde; TIMI kare sayısı ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. OTH arttıkça, TIMI kare sayısının arttığı görüldü (p:<0,001 – r:0,461)



Şekil 11: TIMI kare sayısı ile OTH arasındaki korelasyon analizi

ROC analizleri kullanılarak elde edilen koordinat değerlerinde OTH için sınır değer 8,3 fl (sensitivitesi %75,8 ve spesifitesi %68,4, Negatif prediktif değeri %70,9 ve pozitif prediktif değeri ise %73,5) olarak bulundu.



Şekil 12: OTH ile TIMI Kare Sayısı Arasındaki İlişki, Roc Analiz Eğrisi (AUC:0,801; Standart sapma: 0,038; %95 CI 0,72-0,86; p<0,0001)

7. TARTIŞMA

Akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisinde trombolitik tedavi uygulamasının amacı erken reperfüzyonu sağlayarak miyokardın canlılığı ve fonksiyonunun korunmasıdır. Trombolitik tedavi ile arter açıklığı sağlansa da, tam reperfüzyon yanıtı hastaların yaklaşık %50-60'ında sağlanmaktadır. ⁽¹²⁶⁾

Çalışmamızda tüm dünya verilerinden belirgin daha iyi olarak kapı – iğne zamanı ortalama 26,8 dakika ve hastaların %83'ünde kapı-iğne zamanı 30 dk altında tesbit edilmiştir. GRACE 1999–2006 registry verilerinde ortalama kapı-iğne zamanı 34-40 dk ve hastaların %52'sinde kapı iğne zamanı 30 dk üstünde bulunmuştur. ⁽¹⁵³⁾ NRMI 1999–2002 registry verilerinde ortalama kapı-iğne zamanı 34,3 dk bulunmuş ve hastaların %54'ünde kapı iğne zamanı 30 dk üstünde bulunmuştur. ⁽¹⁵⁴⁾

GUSTO-I çalışmasında diyabetik hasta grubunda %64,9 oranında fibrinolitik tedavi başarısızlığı daha fazla görülmüştür. ⁽⁷⁰⁾ Bizim çalışmamızda; diyabet dahil trombolitik tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplar arasında; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Zaman bağımlı olarak trombolitik tedavinin veya kapı-balon zamanının gecikmesi durumunda ölüm riski belirgin artmaktadır. ^(61,74) CAPTIM ve PRAGUE–2 çalışmalarının da desteklediği gibi iki tedavi yöntemi açısından ilk 3 saat içinde benzer ve etkili şekilde infarkt alanında ve mortalitede azalma sağlanır. ⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾ Ancak 3 saat üzerinde ise primer PTKA lehine anlamlı olumlu fark saptanmıştır. ⁽⁸⁶⁾ Her ne kadar trombolitik tedavi Class I endikasyonla ilk 12 saat içerisinde kullanımı önerilse de, 3 saatten daha uzun süreli göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda trombolitik tedavinin yararı azalmaktadır ⁽⁶⁾

Çalışmamızda iki grup arasında en belirgin fark, göğüs ağrısı süresi açısından saptandı. Trombolitik tedavinin başarılı olduğu grupta göğüs ağrısı süresi $2,9 \pm 1,7$ saat, başarısız olduğu grupta $5,0 \pm 2,0$ saat olarak izlendi. Trombolitik başarısız olan hastaların %72,7'si üç saatten daha fazla süren göğüs ağrısı ile acil servise başvurmuştu. Bizim verilerimizde de çalışmalarla benzer olarak geç başvuran hastalarda klinik yarar azalmış olarak bulundu. Major kanama komplikasyonları ve exitus olan hastaların tamamı, hastaneye geç başvuran, trombolitik tedavinin başarısız olduğu hastalardı.

Çalışmamızda trombolitik verilen 145 hasta değerlendirildiğinde, 123 hastanın klinik ve ekg kriterlerine göre rekanalize olduğu görüldü. 123 hasta KAG ile değerlendirildiğinde; (%96'sına t-PA verildi) 95 hastada TIMI 3 akım saptandı. Tüm hastalara bakıldığında başlangıçtaki 145 hastanın %65'inde TIMI-3 akım saptandı. Daha önceki yapılan litik tedavi çalışmalarında t-PA ile sağlanan %50-60 TIMI-3 akım oranına göre benzer sonuçlar elde ettik.

Trombolitik tedavi sonrası arter açıklığı sağlanan hastalarda antegrad akım ile yeterli perfüzyon olup olmadığı, invaziv yöntemlerle değerlendirilebilir. Koroner anjiyografi yapılarak infarkt ilişkili arterde TIMI akımı veya TIMI kare sayısı hesaplanabilir. TIMI kare sayısı, reperfüzyonun değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir. TIMI kare sayısının >40 olması yetersiz perfüzyon olarak kabul edilmektedir.⁽¹⁰⁾ Trombolitik tedavi sonrası TIMI kare sayısının >40 olması ile, hastane içi mortalite ve önemli kardiyak olaylar daha yüksek oranda görülmüş, kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁶⁾

Trombolitik tedavi sonrası hastalar, rekanalize olarak değerlendirilseler de, antegrad akımın TIMI akım ve TIMI frame sayısı ile belirlenmesi her zaman mümkün olmayacağı için, yüksek riskli hastaları öngördürmede klinik ve biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulabilir. Çalışmamızda, OTH ile perfüzyon yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda ortalama trombosit hacminin mortalite ve prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.⁽¹⁴⁰⁾ Akut koroner sendromda trombositlerin hızla tüketilmesi, olgunlaşmamış trombositlerin periferde artması, dolayısıyla ortalama trombosit hacmi artmış olan trombositlerin dolaşıma salınmasına neden olur. Ortalama trombosit hacmi artmış olan trombositler daha aktiftir. Bunun nedeni, büyük hacimli trombositlerde depolanmış olan mediyatörlerin daha fazla olmasıdır. Dolayısıyla, bu trombositler tromboz süresini etkiler.⁽¹⁵⁷⁾ Bu durum trombolitik tedavinin etkinliği açısından da önem taşır. Trombosit aktivasyonunun fazla olması trombolitik etkinin azalmasına, dolayısıyla trombolitik tedaviye yanıtın yetersiz olmasına neden olabilmektedir.

Çalışmamızda, ortalama trombosit hacminin trombolitik tedavi başarısını öngördürücü değeri olup olmadığını değerlendirdik. OTH; trombolitik başarılı grupta $8,4 \pm 0,9$ iken, trombolitik başarısız olan grupta $8,5 \pm 1,0$ olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Trombolitik tedavi sonrası distal antegrad akım ile perfüzyonun değerlendirilmesinde ise; yetersiz reperfüzyon yanıtı görülen hasta grubunda (TIMI kare sayısı >40) ortalama trombosit hacminin 8,93, tam reperfüzyon sağlanan (TIMI kare sayısı ≤40) hasta grubunda ise 7,92 olduğunu gözlemledik. (İki grup arasında istatistiksel fark vardı p<0,001) OTH artışı ile miyokardiyal perfüzyonun kötüleştiğini korelasyon analizi ile gösterdik. Roc analizinde ise, OTH için sınır değeri 8,3 fl (sensitivitesi %75,8 ve spesifitesi %68,4, Negatif prediktif değeri %70,9 ve pozitif prediktif değeri ise %73,5) olarak bulundu.

Başvuru anındaki ortalama trombosit hacmi ile yetersiz reperfüzyon yanıtı arasında lineer ilişki görülürken, trombosit sayısı; yetersiz reperfüzyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Malley ve ark'nın yaptığı bir çalışmada da benzer olarak, inme geçiren hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, OTH yüksek, trombosit sayısı daha düşük tespit edildi.⁽¹⁴²⁾

Yetersiz reperfüzyon sağlanan hasta grubunda yaş ortalaması $62,0 \pm 11,7$ yıl, tam reperfüzyon sağlanan grupta $57,6 \pm 9,8$ yıl olarak tespit edildi, yetersiz reperfüzyon sağlanan gruptaki hastalar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yaşlıydılar (p:0,026)

Çalışmamızda, yeterli reperfüzyon yanıtını belirleyen faktörlerin yaş ve ortalama trombosit hacmi olduğunu gösterdik. Yaş ve ortalama trombosit hacmi arttıkça, trombolitik tedavi sonrası perüzyonun daha kötü olduğunu gördük.

Sonuç olarak, trombositler AMI seyrinde ve sonrasındaki tedavi rejiminin etkinliğinde önemli rol oynamaktadır. Ortalama trombosit hacminin yüksek olması, trombolitik tedavi başarısını öngördürücü bir belirteç olmasa da; arter açıklığı sağlanan hastalarda yetersiz doku perfüzyonu ve yetersiz antegrad akım ile ilişkilidir.

8. KAYNAKLAR

- 1- Onat A, Keleşi, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, EryonucuB, Sansoy V. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 8–19.
- 2- American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, American Heart Association, 1998.
- 3- Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function humans. *Circulation* 1995;92:710–719.
- 4- 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.
- 5- *European Heart Journal* (2008) 29, 2909-2945 doi:10.1093/eurheartj/ehn416.
- 6- Elliott M. Antman, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2004.07.014.
- 7- Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 1 01: 570–80.
- 8- Hamm CW, Heeschen C, Goldman B, et al. for the CAPTURE Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623–9.
- 9- *European Heart Journal* (2008) 29, 2909-2945 doi:10.1093/eurheartj/ehn416.
- 10- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al for the TIMI-4 Study Group. TIMI frame count a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879–888.
- 11- Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J*. 1983; 287:449–451.
- 12- Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost*. 1984; 52:167–171.
- 13- Erasmo E, Alberti G, Celi FS, Romagnolie E, Veici E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med*. 1990; 227, 11–14.
- 14- Toghi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke*. 1991; 22:17–21.

- 15- Erasmo E, Acca M, Pisani D, Spagna G, Volpe M. Acute platelet changes in transient ischemic attacks and in stroke. In: Program and abstracts of the international stroke meeting; May 1993; Geneva, Switzerland Abstract.
- 16- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size :mesaurement , physiology and vasculer disease . Blood Coagul Fibrinolysis 1996 ;7: 157-6113.
- 17- S.G. Chu, R.C Becker , P.B Berger, D.L. Bhatt, J .W Eikelboom , B. Konkle, E:R Mohler, M.P Reilly and J.S Berger. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systemic review and meta-analysis J Thoromb Haemost 2010 ;8.148-56.
- 18- Ross R., Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), N Engl J Med 1976 295;369–377.
- 19- Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA. Thrombosis and development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. Semin Thromb Hemost 1988;14.189 –195.
- 20- 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.
- 21- Saffitz JE, Schwartz CJ. Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. Cardiol Clin. 1987; 521–530.
- 22- Murat EM Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. Circulation. 2001 Jun 5;103(22): 2705–2710.
- 23- 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.
- 24- 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.
- 25- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Nature 1993;362: 314–488.
- 26- Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res 2002; 91: 281–295.
- 27- 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.
- 28- Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. J Am Coll Cardiol 2006; 48–78.
- 29- Nakashima Y, et al. Upregulation of VCAM–1 and ICAM–1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium Arterioscler Thromb Vasc Biol.

- 30- Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998; 83; 338: 436–448.
- 31- 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.
- 32- 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.
- 33- Hansson GK, Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
- 34- Libby P, Pathophysiology of coronary artery disease *Circulation* 2005; 111: 3481–3498.
- 35- 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.
- 36- Libby P: Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002);868–874. 6. Burke A.P., Kolodgie F.D., et al.: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002 105;297–303.
- 37- Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–1695. 6. Burke A.P., Kolodgie F.D., et al.: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002 105;297–303.
- 38- Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., et al: Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 20;1262–1275.
- 39- Kolodgie F.D., Burke A.P. et al: The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes, *Curr Opin Cardiol* 2001 16; 285–292.
- 40- Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A.: Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 2002 15;439–446.
- 41- Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ, Chesebro JH. Acute coronary syndromes. *Lancet* 1999;353(suppl II): 5–9.
- 42- 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.
- 43- Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 369–380.

- 44- Falk E. Widespread targets for friendly fire in acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:4–6.
- 45- 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.
- 46- Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847- 858.
- 47- 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.
- 48- Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265–268.
- 49- Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420–426.
- 50- Tabardel Y, Duchateau J, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119: 76–80.
- 51- Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227–1234.
- 52- Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4: 1–26.
- 53- Walsh PN. Platelet - coagulation interactions. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30: 461–471.
- 54- Hoffman M, et al. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85: 958–965.
- 55- Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. *Hematologic pathophysiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998:161–244.
- 56- Björn Dahlback. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355:1627–1632.
- 57- Broze GJ. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Sem Hematol* 1992; 29: 159–169.
- 58- Colman RW, Salzman EW, Hirsh J et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 81–93.
- 59- Hutton RA, Laffan MA, Tuddenham EGD. Normal hemostasis. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate haematology*. Butterworth Heinemann, Oxford, 1999:550–580.
- 60- The TIMI Study Group. The thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312: 932–933.
- 61- Fibrinolytic Therapy Trialists'(FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1994;343:311–312.

- 62- 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.
- 63- (ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation* 2007;116;2634–2653.
- 64- Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21: 275–283.
- 65- 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.
- 66- 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.
- 67- 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.
- 68- Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22: 173–174.
- 69- 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.
- 70- 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.
- 71- Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans* 1979;7: 346–357.
- 72- 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.
- 73- 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.

- 74- 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.
- 75- 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.
- 76- 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.
- 77- 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.
- 78- 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.
- 79- 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.
- 80- 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.
- 81- Ellis SG, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis. *Circulation* 1994;90: 2280-2284.
- 82- 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.
- 83- 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.
- 84- 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.

- 85- 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.
- 86- 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.
- 87- 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.
- 88- 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.
- 89- 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.
- 90- 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.
- 91- Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59: 2015–2020.
- 92- Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1952 95: 449–463.
- 93- Astrup P, Permin PM. Fibrinolysis in the animal organism. *Nature* 1947;759: 681–682.
- 94- 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.
- 95- Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354–363.
- 96- 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.

- 97- Schroeder, Biamino G, et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536–548.
- 98- 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.
- 99- 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.
- 100- Neuhaus KL, VonEssen R, Tebbe U, et al. Results of the rt-PA-APSAC Patency Study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 885–891.
- 101- 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.
- 102- 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.
- 103- 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.
- 104- 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.
- 105- Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: A metaanalysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–430.
- 106- Shavelle DM, Salami A, Abdelkarim M, et al. Rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;637:214–220.
- 107- 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.
- 108- Shell W, Mickle DK, Swan HJ. Effects of nonsurgical myocardial reperfusion on plasma creatinekinase kinetics in man. *Am Heart J* 1983;106: 665–669.

- 109- 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.
- 110- 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.
- 111- 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.
- 112- 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.
- 113- 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.
- 114- De Belder M. Acute myocardial infarction: failed thrombolysis. *Heart* 2001;85: 104–112.
- 115- 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.
- 116- Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart* 2000;83: 122–126.
- 117- 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.
- 118- 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.
- 119- Sinkovij A *Am Heart J*. 1998 Sep;136(3):406–411.
- 120- 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.
- 121- B. Amasyali et al. Soluble P-selectin and the success of thrombolysis in acute myocardial infarction *International Journal of Cardiology* 79 (2001) 223–229.

- 122- Pekka Vuotikkaa et al. Serum myoglobin/ carbonic anhydrase III ratio marker of reperfusion after myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 91 (2003) 137–144.
- 123- 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.
- 124- White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left Ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44–51.
- 125- Vanderschueren S, Van De Werf F. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The open artery and tissue reperfusion. In: Topol EJ. *Acute Coronary Syndromes* New York, Marcel Dekker: 173–191.
- 126- The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronaryartery potency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary arteries) Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–1622.
- 127- Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR JR, et al. Link between angiographic sub study and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1923–1928.
- 128- Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary potency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 8: 1–8.
- 129- Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaguhn WK, Perry JM, Virmani R, Friesinger GC. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 1256–1262.
- 130- Bogaert J, Maes A, Van de Werf F, et al. Functional recovery of subepicardial myocardial tissue in myocardial infarction after successful reperfusion. *Circulation* 1999; 99: 36–43.
- 131- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med*. 1986; 314:488–500.
- 132- Corash L, Chen HY, Levin J et al. Regulation of thrombopoiesis effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987; 70: 177

- 133- Butkiewicz A, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J: Betathromboglobulin and platelets in unstable angina. *Cardiol Pol* 2003; 58: 449–55.77,78.
- 134- Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, Marco JP, Paulus WJ. *Cardiology*. Elsevier Science, 2001; 13,1–13.19.
- 135- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge *Clin Chem*, 1972; 18: 499–502.
- 136- International Council for Standardization in Hematology. Recommendations of the International Council for Standardization in Hematology for Ethylenediaminetetra-Acetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. International Council for Standardization in Hematology. Expert Panel of Cytometri. *Am J Clin Pathol*, 1993; 100: 371–72.
- 137- Threatte GA: Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*, 1993; 13:937–50.79–83.
- 138- Martin J, Bark PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991; 338:1409–1411.
- 139- Yilmaz M B, Ozeke O, Akin Y, Guray U, Biyikoglu SF, Kisacik HL, Korkmaz S. Platelet aggregation in left ventricular thrombus formation after acute anterior myocardial infarction: mean platelet volume. *International Journal of Cardiology* 90 (2003) 123–125.
- 140- Huczek Z, Kochman J, Krzysztof J, Grzegorz J. Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46.284–290.
- 141- Kiliçli-Çamur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit*, 2005; 11(8): CR387–392.
- 142- Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet Size in Stroke Patients. *Stroke*. 1995; 26.995–999.
- 143- Alexander Yang, Luciano Pizzulli, Berndt Lüderitz. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thrombosis Research* 2005; 49,1–7.

- 144- Paul F, Jason Y, Stephen C, Jeremy J, Steve G, Jack G. Chronic expression of platelet adhesion proteins is associated with severe ischemic heart disease in type 2 diabetic patients Chronic platelet activation in diabetic heart patients. 2003;17:269–278.
- 145- Konijnenberg A, Joris AM, Ben W, Marianne CL, Lazarov R, Otto P, Boer K,Sturk A. Can flow cytometric detection of platelet activation early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia? Am J Obstet Gynecol. 1997; 177:434–442.
- 146- Faustini M, Bronzo V, Maffeo G, Russo V, Munari E, Vigo D. Reference Intervals and Age-related Changes for Platelet Count, Mean Platelet Volume and Plateletcrit in Healthy Pre-weaning Piglets in Italy. J. Vet. Med. A 50, 466–469 (2003).
- 147- Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. Thromb Res 1983; 32: 443-60.
- 148- Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans . Acta Haematol. 1999; 101(3):140-144.
- 149- Guthinkonda S, Alviar CL, Vaduganathan M et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 743-9.
- 150- Kir-Young Kim, Kyu-Earn Kim and Kee Hyunck Kim. Mean Platelet Volume in the Normal State and in Various Clinical Disorders. Yonsei Medical Journal 1986; 27:219–226.
- 151- Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract. 2005, 59, 8, 981–982.
- 152- ESC Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST elevation guidelines. European Heart Journal (2003) 24, 28–66154.
- 153- 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.
- 154- 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.
- 155- Tan WA, Moliterno DJ. TIMI flow and surrogate end points: what you see is not always what you get. Am Heart J 1998;136:570-3.
- 156- Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic

administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation* 1999;99:1945-50.

157- Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:672-9.