

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFERİYOR AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE rt-PA VE  
STREPTOKİNAZ'IN TROMBOLİTİK ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Abdulmelik YILDIZ

**ELAZIĞ - 1996**

## TEŐEKKÜR

Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında çok büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. I. Nadi ARSLAN'a, Yrd.Doç.Dr. Erdoğan İLKAY'a, rotasyon eğitimimi aldığım sayın Dahiliye ABD ğretim elemanlarına, dostluklarını her an hissettiğim, tüm zorluklarımda yanımda gördüğüm sayın Kardiyoloji ABD asistanlarına, Dahiliye ABD asistanlarına, çalıŐmalarımda yardımlarını esirgemeyen Dr. Bilal stndağ'a, uzun ve yorucu çalıŐmalarım sırasında her zaman desteğini gördüğüm eŐime ve çocuklarıma teŐekr ederim.



## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
VAKALAR VE YÖNTEMLER.....	38
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	50
SONUÇLAR.....	62
ÖZET.....	64
KAYNAKLAR.....	65

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp hastalıkları, bilhassa gelişmiş ülkelerde yaygınlık ve ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Kalp hastalıklarından iskemik kalp hastalıkları, özellikle akut miyokard infarktüsü (AMİ) ani ölümlerde olduğu kadar, yarattığı sürekli sağlık sorunları itibariyle de kalp hastalıkları arasında ayrı bir yer tutmakta ve kalp hastalıklarına bağlı ölüm nedenlerinin ilk sırasında bulunmaktadır. AMİ yöremizde de yaygınlık ve ölüm nedenleri arasında ayrı bir önem taşımaktadır. Türkiyede geniş bir alanda yapılmış olan TEKHARF çalışması verilerine dayanarak yapılan tahmine göre, ülkemizde ani ölümler hariç, yılda 80 bin kadar kişinin AMİ geçirdiği sanılmaktadır (1). Toplumun birinci dereceden ilgilendiren bir sağlık problemi olan AMİ'nün mümkün olan en kısa zamanda tedavisine başlanması, hastalığın komplikasyonlarını önlediği gibi, mortalitenin önlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu konuda gösterilen çabaların belki de en önemlisi trombolitik tedavidir.

Trombolitik ajanlar yaklaşık 60 yıl önce keşfedilmiş olmasına rağmen, son 10-15 yıldan beri AMİ'nün tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Trombolitik ajanlar üzerine olan araştırmaların çokluğu ve karmaşıklığı trombolitik ilaç seçimi ve uygulama protokolü yönünden hekimleri klinik kararlar almada tereddütte bırakmaktadır (2). AMİ'de uygulanan tedavinin amacı, nekroz alanının küçültülmesi, iskemik miyokardın ve dolayısıyla sol ventrikül fonksiyonlarının korunması ve mortalitenin düşürülmesidir. Bu da ancak tıkanan koroner damarda kan akımının mümkün olan en erken dönemde yeniden ve yeterli miktarda sağlanmasıyla başarılabilir. İnfarktüsteki arterdeki kan akımının yeniden sağlanması sol ventrikülün remodelingini ve dilatasyonunu önlemekte, kollateral dolaşımı

uyarmakta ve aritmogenezisi azaltmaktadır. Bu amaçla çeşitli trombolitik ajanlar kullanılmakta ve bunlarla değişik oranlarda reperfüzyon sağlanabilmektedir. (3,4,5,6).

1980'li yıllarda trombolitik tedavi başlamadan önce, AMİ'deki hastane içi mortalite %10 ve takip eden her yıl için mortalite %10 civarlarındaydı. Bu gün mortalitede sağlanan % 40 civarındaki düşme hastane öncesi müdahaleye, medikal girişimlere, koroner yoğun bakım ünitelerine, yeni mekanik ve invaziv girişimlere bağlıdır. İnfarkt alanı, prognozu belirleyen önemli bir etkidir. Erken trombolitik tedaviyle sağlanan reperfüzyon, miyokard hasarını azaltabilir ve nekroz alanının küçülmesine, en azından nekroz alanının genişlemesine engel olabilir. Diğer farmakolojik ajanlarla da miyokardın oksijen ihtiyacı azaltılarak iskemik dokunun perfüzyonu düzeltilebilir. Son zamanlarda AMİ'nün trombolitik ajanlarla tedavisi alanında dramatik ilerlemeler olmuştur (4).

Anteriyor AMİ'de trombolitik tedavinin mortaliteyi azalttığı tartışılmazken, inferiyor miyokard infarktüsünde trombolitik tedavinin faydası ve hangi trombolitik ajanın seçilmesinin gerektiği ve bunların etkinliği üzerinde son yıllara kadar tartışma süregelmektedir (2,4,6). Bu çalışmada amacımız, inferiyor AMİ'de iki değişik trombolitik ajanla elde edilen sonuçları karşılaştırmaktır. Rekombinant Doku Plasminojen Aktivatörü (rt-PA) ve Streptokinaz (SK) uygulanan vakalarda klinik reperfüzyon kriterleri göz önüne alınarak sağlanan reperfüzyon oranları ve bununla ilintili olarak hastane içi komplikasyonlarındaki azalmalar incelenerek iki ilacın etkinliği karşılaştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

Koroner aterosklerotik lezyonun gelişimi tartışmalı ve kompleks bir konudur. Aterosklerozun etiyolojisi ve patogenezi bir yana bırakılırsa; plak, koroner arter lümeninde darlık oluşturur. Bir çok vakada oluşan bir trombus bu daralmayı arttırır ve total oklüzyona yol açar. Darlığın aşağısında kan akımındaki kritik azalma miyokarda iskemik injuriye yol açar. Eğer şiddetli iske mi uzun sürerse irreversibl miyokard harabiyeti gelişir ki, buna AMİ denir (4,5).

AMİ, bir çok nedene bağlı olabilmekle birlikte, sıklıkla koroner arterin bir trombusla aniden tıkanmasıyla miyokardın perfüzyonundaki bozukluğa bağlı olarak, iskemik kalması sonucu, oluşan bir nekrozdur. Bu nekroz genellikle koroner kan akımının ani olarak azalması veya miyokardın oksijenlenme ve kanlanma gereksiniminin ani olarak artması ve bu gereksinimin tıkalı koroner arter tarafından karşılanamaması sonucu gelişmektedir. AMİ'lerinin yaklaşık %80-90'ının sorumlusu aterosklerotik plaktaki yırtılma ve lezyon içine kanamaya bağlı olarak ortaya çıkan trombüstür. Transmural infarktüslerin çoğu total koroner oklüzyonun distalinde oluşur. Bununla birlikte koroner arterin total oklüzyonu her zaman miyokard infarktüsü (Mİ) ile birlikte değildir. Kollateral kan akımı ve diğer faktörler (miyokardiyal metabolizma düzeyi, diğer koroner arterlerde stenozun varlığı ve yeri, tıkanmanın gelişim hızı, tıkanan damarın beslediği miyokard miktarı) oklüzyonun distalindeki miyokard hücrelerini değişik düzeyde etkiler. Bir çok hastanın incelendiği, nekropsi ve anjiyografik çalışmalarda, Mİ geçiren hastaların %5'inden daha azında koroner damarlar normal bulunmuştur. Bu hastalarda uzamış şiddetli koroner spazm yada lizise uğramış trombus nedeniyle koroner akımdaki düşme nedeniyle Mİ oluşmakta yada tıkanan damarda rekanalizasyon zamanla normal koroner arter

görünümüne yol açabilmektedir (4).

AMİ, daha nadir olarak mitral darlığı, bakteriyel endokardit gibi hastalıklar sonucu ortaya çıkan embolilerin koroner arterleri tıkamasıyla meydana gelebilmektedir. Ayrıca vaskülit, aortit, nedeniyle koroner arter ağzlarının daralması, koroner anevrizma gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Aort darlığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, asimetric septal hipertrofi gibi miyokardın aşırı derecede kalınlaşması da miyokardın oksijen ihtiyacını aşırı düzeyde arttırarak AMİ'ne neden olabilir (4,5).

AMİ'nün büyüklüğü ve lokalizasyonu değişik faktörlere bağlıdır: 1-Aterosklerotik darlığın koronerdeki yerleşim yeri ve ağırlığı, 2-Miyokardın oksijen ihtiyacı, 3-Daralmış damarın perfüze ettiği alanın büyüklüğü, 4-Kollateral kan damarlarının gelişimi 5-Koroner arteriyel spazmin varlığı, şiddeti, yeri ve süresi 6-Nekrotik süreci modifiye edebilen doku faktörlerinin varlığı, 7-Endojen trombotik ve trombolitik süreçlerin etkisi ve aktifliği (4,5).

İnfarktüs sahasının miyokardın belirli bir katmanının nekrozuyla sınırlı kaldığı düşünülen vakalar için kullanılan "non-transmural" ve endokarddan epikardiuma kadar bütün miyokard kalınlığını içerenler için kullanılan "transmural Mİ" terimleri bu gün için terkedilmiştir. Bunların yerine, EKG'de Q dalgalarının gelişmesine veya gelişmemesine dayanarak yapılan "Q-dalgalı" ve "Q-dalgasız" Mİ terimleri daha çok kabul görmektedir (6).

#### AMİ'NÜN PATOLOJİSİ

AMİ'nün ilk 6 saati içinde miyokarda önemli bir değişiklik görülmez. Başlangıçta miyokard makroskopik olarak soluk mavimsi ve şişmiş olarak görülür. Transmural infarktüslerde 18-36 saat sonra epikardiumda serofibrinöz bir eksudasyon oluşur. 8.-10. günlerde nekrotik kasın mononükleer hücreler tarafından

çıkarılması nedeniyle infarkt alanındaki duvar kalınlığında incelme gözlenir. Bu dönemde kesit yüzeyi kırmızımsı mor renkli bir granülasyon dokusuyla çevrilir. Bu granülasyon dokusu 3-4 haftada tüm nekrotik dokuyu kapsar (4).

#### **Miyokardın histolojik ve ultrastrüktürel değişiklikleri:**

Dikkatli ışık mikroskopisi incelemesinde hücre çekirdeğinde piknosis sonra karyolisis ve küçük kan damarlarında nekroz geliştiği gözlenir. 24. saatte sitoplazma kümelenir ve çapraz çizgilenmeler kaybolur. Miyokard fiberlerinde fokal hiyalinizasyon görülür. Başlangıçta periferde daha sonra infarktın merkezinde polimorf nukleer lökositler toplanır. İlk 3 günde interstisyel doku ödematöz olur ve kırmızı kan hücreleri damar dışına çıkar. İlk 6 saat içinde mikroskopik değişikliklerden önce histokimyasal değişiklikler gözlenmiştir. Şiddetli miyokard iskemisinden 3-4 saat sonra glikojen depoları tükenir (4).

**Elektronmikroskopisi:** Deneysel infarktüslerde koroner arterin bağlanmasıdan sonra 20 dakika içinde ultrastrüktürel değişiklikler olur. Glukojen granüllerinin sayısı ve büyüklüğü azalır. İntrasellüler ödem olur. Transvers tübüler sistemde, sarkoplazmik retikulum ve mitokondrilerde distorsiyon ve şişme olur. Reversibl iskemide bu değişiklikler hafiftir. İskeminin 20 dakika - 2 saatten fazla sürdüğü zaman bazı hücrelerde irreversibl değişiklikler oluşur (4).

#### **Koroner arter anatomisi ve AMİ'nün lokalizasyonu:**

Sol ön inen koroner arter (LAD) tıkanıklığında; sıklıkla sol ventrikülün anterior, apikal bölge, septumun bir kısmı, anterolateral duvar, papiller adaleler, ve sol ventrikülün inferoapikal duvarında infarktüs gelişebilir. Sirkumfleks'in (CX) tıkanıklığı; sol ventrikülün inferoposteriyor duvarında, septumun inferiyor bölümünde, posteromedial papiller adelede ve sağ ventrikülün bir bölümünde infarktüsle sonuçlanır. Posteriyor



desending arterin çıktığı dominant sağ koroner arter (RCA) tıkanıklığında sol ventrikülün inferoposterior duvarında infarktüs oluşur. Bazen posterior desendan arter CX'den köken alabilir (sol dominant dolaşım). Toplumun %90'ında atriyoventriküler (AV) nodu ve %55'inde sinüs nodunu RCA besler. Bunlara ek olarak sağ ventrikülün kanlanması da RCA'ye bağlıdır (6). inferior MI geçiren hastaların 1/3-2/3'ünde sağ ventrikül tutulumu vardır. İzole sağ ventrikül infarktüsü, otopsilerde %3-5 vakada görülmüştür (4). Sağ ventrikül infarktüsü sıklıkla inferior miyokard infarktüsüyle birlikte nadiren ise izole olarak görülür. Sağ prekordiyal derivasyonlarda bir yada birden fazla derivasyonda (V4R, V5R, V6R) 1 mm'lik ST segment yükselmesiyle birlikte, AMİ'nün klinik bulgularının olması sağ ventrikül miyokard infarktüsünün tanısında yüksek tanısal değere sahiptir (4).

## AMİ'DE KARDİYAK FONKSİYONLAR

**1-AMİ'de dolaşımın regülasyonu:** Koroner vasküler yatakta anatomik darlık yada fonksiyonel olarak oksijen arzında azalma olduğu zaman bölgesel miyokard iskemisi gelişir. İskeminin uzun sürmesi miyokard nekrozuna yol açar. Eğer infarkt alanı büyükse sol ventrikül fonksiyonları bozulur. Sol ventrikül atım volümü düşer, dolma basıncı artar. Hemodinamik dengesizlik, AV iletim bozukluğunda, mitral yetmezliğinde veya rüptür gibi komplikasyonlar olduğu zaman daha şiddetlidir. Sol ventrikül atım volümündeki belirgin depresyon, aortik ve koroner perfüzyon basıncında düşmeye neden olur. Bu durum kısır döngü oluşturarak ciddi miyokard iskemisine yol açabilir. Sol ventrikül boşalmasındaki yetersizlik prelodun artmasına neden olur. Bu sol ventrikülün normal fonksiyonlu bölümünün dilate olmasına yol açar. Bu kompensatuar mekanizma strok volümün normal düzeyde kalmasını sağlar. Sol ventrikül dilatasyonu afterlodun

artmasıyla sonuçlanır. Laplace kanununa göre arteriyel basınçtaki hafif yükselme dilate ventrikül duvarında aşırı yükselmeye yol açar. Afterload artışı strok volümün azalmasına, miyokardiyal oksijen tüketiminin artmasına ve bölgesel miyokardiyal iskeminin ağırlaşmasına yol açar. Eğer sol ventrikülün büyük bir kısmı nekroze olmuşsa, pompa yetmezliği oluşur (4).

**2-Sistolik fonksiyonlar:** AMİ'de sol ventrikül disfonksiyonundaki temel patolojik değişiklik, miyokardın fonksiyon kaybıdır. Mİ'da kalp fonksiyonlarındaki bozulma direk olarak sol ventrikül harabiyetinin genişliğiyle ilgilidir. Kan akımının kesildiği bölgede 4 ardışık anormal kontraksiyon oluşur. 1)Senkronizasyon bozukluğu 2)Hipokinezi 3)Akinezi 4)Diskinezi. İnfarkt segmentindeki disfonksiyonla birlikte infarktli ventrikülde normal olan miyokardda hiperkinezi gözlenir. Özellikle reperfüzyon olan infarkt bölgesinde, zamanla hareketlerde düzelme oluşabilir. Yeterli miyokard miktarı iskemik injuriye uğrarsa, sol ventrikül pompa fonksiyonu deprese olur, kardiyak output, stroke volüm, kan basıncı ve pik dp/dt düşer ve sistol sonu volüm artar. Gerçekten sistol sonu völüm artışı AMİ'de mortalitenin güçlü bir göstergesidir. Rackley ve arkadaşları (7) sol ventrikül fonksiyonlarının spesifik parametreleriyle klinik semptomlar arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu gösterdiler. Anjiyografide sol ventrikülün yalnızca %8'inin etkilendiği AMİ'de çok erken olarak diyastolik kompliansta düşme görülür. Anormal segment %15'i aşarsa ejeksiyon fraksiyonu düşebilir, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve volümü artar. Anormal kontraksiyon alanları %25'i aşarsa klinik kalp yetmezliği görülür. Sol ventrikül miyokardının %40'ından fazlasının kaybı durumunda kardiyojenik şok oluşur ve sıklıkla fatal seyreder.

**3-Diyastolik fonksiyonlar:** Miyokardiyal iskemi sol ventrikül sistolik fonksiyonları gibi diyastolik fonksiyonlarında da değişikliğe neden olur. Sol ventrikülün diyastolik basınç ve volümünde artma olur. Başlangıçta sol ventrikül kompliansında artma sonra azalma gözlenir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış iki hafta içinde giderek normale döner. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesi başlangıçtaki infarkt büyüklüğüyle ilişkilidir. AMİ'den sonra sol ventrikül kompliansındaki belirgin düşme fibröz skar oluşumu nedeniyle sürer (4).

#### VENTRİKÜLER REMODELİNG

Mİ'nün sonucunda sol ventrikülün kitle, görünüm ve kalınlığında değişiklikler olur. Bu değişiklikler hem infarktüsüz segmentte hemde infarktli olmayan segmentte olmaktadır. Bu değişiklikler ventriküler remodeling olarak isimlendirilir ve ventrikül fonksiyonlarını ve prognozu etkileyebilir (4).

İnfarktın genişlemesi, ek bir Mİ olmadan infarkt alanının incilmesi ve dilatasyonu olarak tanımlanır. Şu nedenlerle oluşur:

1-İnfarkt alanında miyositlerde azalma, bağ dokusu hücrelerinde artma

2-Normal miyokard hücrelerinin bozulması

3-Nekrotik bölge içinde doku kaybı

Özet olarak, infarkt genişliğinin artması "ventriküler remodeling"i oluşturur. Bu süreç sadece infarkt alanıyla sınırlı değildir. AMİ ile başlayan bu süreç aylar yada yıllar sürer. Sonuçta ya stabil hemodinamik durum elde edilir yada ilerleme göstererek şiddetli kardiyak dekompanseasyon oluşur (4).

Mİ sonrası ventriküler remodeling üç bağımsız faktörden

etkilenebilir (4). 1-İnfarktın büyüklüğü; Akut reperfüzyon ve miyokard nekroz gelişimini sınırlayan diğer faktörler infarktın büyüklüğü üzerinde etkilidir. 2-İnfarktta skar oluşumu; Mİ'dan sonra erken dönemde verilen glukokortikosteroidler ve nonsteroid antiinflamatuvarlar skarın incelmeye ve infarkt alanının daha büyük olmasına yol açabilir 3-Mİ sonrası erken dönemdeki sol ventrikül gerilme basıncı; bu basınç nitrogliserin veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleriyle düşürülebilir.

## AMİ'DE DİĞER ORGAN VE SİSTEMLERİN PATOFİZYOLOJİSİ

**1-Pankreas:** AMİ'da hiperglisemi ve glikoz toleransında bozulma siktir. Bu hastalardaki hiperglisemiden insülin resistansı da sorumlu olabilir. Kardiyojenik şoklu hastalarda dolaşan insülin düzeyinde azalma ve buna bağlı olarak belirgin hiperglisemi oluşur. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin ve dolaşan katekolaminlerin artması, insülin salgılanmasının inhibe olması, glikojenolizinin artması da kan şekeri artışından sorumludur. Gerçekten önceden diyabetik olmayan AMİ'lü vakalarda gözlenen hiperglisemi, kalp yetmezliği ve mortalite riskinin artışı ile birlikte (8).

**2-Adrenal Medulla:** AMİ'nün karakteristik semptom ve bulgularının bir kısmı artmış katekolamin sekresyonuna bağlıdır. Göğüs ağrısı başlamasından sonra ilk 24 saat içinde plazma ve üriner katekolamin düzeylerinde artış görülür. En fazla yükselme ağrı başlangıcından sonraki ilk saat içinde olur. Bu dolaşan yüksek katekolamin düzeyleri ile ciddi aritmi, miyokardiyal oksijen tüketimi ve dolaşan serbest yağ asitleri arasında bir korelasyon vardır (9).

### **3-Hematolojik Fonksiyonlar**

**a-Trombosit Fonksiyonları:** Trombosit agregatlarının oluşumu, koroner tromboz ve oklüzyon AMİ'nün ilk adımı olabilir. AMİ'de dolaşan trombositler hiperagregablardır. Bu hastaların 1/3'ünde trombosit ömrü kısalmıştır (4).

**b-Lökositler:** AMİ'nü takiben 2 saat içinde beyaz küre sayısı artarak 2-4 günde pik yapar ve bir hafta içinde normale iner. Bu, doku nekrozuna yada adrenal glukokortikoid sekresyon artışına bağlıdır (4).

**c-Kan Viskositesi:** AMİ'de kan viskositesinde bir artış oluşur. Bu artış, ilk bir kaç günde hemokonsantrasyona, daha sonra ise doku nekrozuna nonspesifik bir reaksiyon olarak oluşan, serum alfa-2 globülin ve fibrinojen düzeylerindeki artışa bağlıdır. Bu aynı zamanda Mİ'deki karakteristik sedimantasyon yükselmesinden de sorumludur. Yüksek kan viskosite değerleri, sıklıkla, sol ventrikül yetmezliği, kardiyojenik şok ve tromboembolizm gibi komplikasyonlu vakalarda görülmektedir (4).

**d-Koagülasyon Testleri:** AMİ'de fibrin yıkım ürünleri ve trombus oluşum ürünleri artar (Trombositler aktive olduğu zaman trombosit faktör IV ve beta globülin artar). Yine AMİ'nün erken saatlerinde yükselen fibrinopeptid-A trombozisi gösteren önemli bir parametredir (4).

**4-Böbrek Fonksiyonları:** Kardiyojenik şokta kardiyak debinin düşmesi sonucu prerenal azotemi ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. AMİ'den sonra fizyolojik kompensasyon olarak "Atrial Natriüretik Peptid"de (ANP) artış olur. Bu artış sol ventrikül yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Akut inferiyor Mİ ile birlikte sağ ventrikül tutulumu olan vakalarda ANP'de daha belirgin artış gözlenir. Bu nörohumoral anormallik sağ ventrikül infarktüs sendromundaki hemodinamik

anormalliklerin oluşumunda rol oynayabilir (10).

**4-Akciğer Fonksiyonları:** AMİ'de pulmoner gaz değişiminde bozulmayla, ventilasyon ve perfüzyon değişiklikleri oluşabilir. Sol ventrikül yetmezliği olan vakalarda pulmoner kapiller hidrostatik basınç artışı, interstisyel ödem ve hipoksemi gelişir. Ağrı ve anksiyete nedeniyle oluşan hiperventilasyon, hipokapni ve respiratuar alkalozis ile sonuçlanmaktadır. Sol ventrikül dolma basıncı artışına paralel olarak total akciğer kapasitesi, fonksiyonel reziduel kapasite, reziduel volüm ve vital kapasite düşer. Sol ventrikül yetmezliği olanlarda hemoglobinin oksijene olan affinitesi azalmaktadır (4).

**5-Beyin fonksiyonları:** Özellikle kardiyojenik şok, aritmi, AV tam blok, ağır sinüs bradikardilerinde serebral hipoperfüzyona bağlı semptomlar ortaya çıkabilir (4).

AMİ'NÜN TANISI

#### I-SEMPTOM VE FİZİK BULGULAR

AMİ geçirmiş olan hastaların %15-60'ında infarktüstün hemen önceki dönemlerde, haberci bazı semptomların geliştiği saptanmıştır. Periinfarktüs sendromunda görülen tipik göğüs ağrıları, aşırı derecede yorgunluk ve bitkinlik fiziki eforlara dayanıksızlık, hazımsızlık ve uykusuzluk gibi şikayetler bunların bir bölümünü oluşturmaktadır (4,5).

**a-Göğüs ağrısı:** AMİ'nün en belirgin semptomudur. Çoğunlukla sternumun arkasında lokalize olmakla beraber göğsün her iki tarafına, sol kola, sol omuza, boyuna, alt çeneye ve dişlere, sırtta, sol elin ulnar sinirle beslenen son iki parmağına yayılabilir. Sıkıştırıcı, baskı, basınç, ağırlık, yanma tarzında, bazan boğucu, aşırı sıkıntı yapan ve ölüm korkusu uyandıran bir karakterdedir. Ağrı daha başlangıçta çok şiddetlidir ve bir kaç dakika içinde en yüksek düzeye ulaşır. Akut atak sırasında,

hastanın görünüşü göğüs ağrısının şiddetine ve hemodinamik değişikliklerin derecesine bağlıdır. Bu dönemde hasta ağrı nedeniyle huzursuz, vücudu soğuk terle kaplı ve benzi soluk olarak görülür (4,5).

Transmural Mİ'de ve şiddetli göğüs ağrısı olan vakaların %50'sinden fazlasında bulantı, kusma görülür. Bu semptomlar sol ventrikül reseptörlerinin stimülasyonu (Bezold- Jarisch refleksi) yada vagal aktivasyon sonucu oluşabilir. Bu semptomlar inferiyor Mİ'de daha sık olarak görülmektedir. Nadiren inferiyor Mİ'lerinde diyafragmatik iritasyona bağlı dirençli hıçkırık görülebilir (4).

**b-Senkop:** Vazovagal bir atak, geçici asistoli, düşük ventrikül hız cevaplı AV blok ve buna bağlı "Adames-Stokes" sendromu, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi çok ciddi aritmiler sonucu gelişebilir (4).

**c-Kalp hızı ve kan basıncı:** İnfarktüsün erken döneminde, özellikle posteroinferiyor infarktüslü vakalarında %15-25 oranında sinüs bradikardisi saptanmaktadır. Bazı vakalarda özellikle kardiyojenik şok ve kalp yetmezliğinde ise taşikardi gözlenir. Kan basıncı geçici olarak düşmektedir. Bu düşüş birinci haftanın sonuna kadar sürebilmekte ve sonraki iki-üç hafta içindeki kan basıncı normal düzeyin altında kalabilir. Bazen AMİ başlangıç döneminde şiddetli ağrıya ve kandaki aşırı katekolaminlere bağlı olarak geçici olarak kan basıncında artma gözlenebilir. Inferiyor Mİ'lü hastaların yarısından fazlasında, başlangıçta parasempatik stimülasyona bağlı hipotansiyon, bradikardi, anterior Mİ'li hastaların yaklaşık yarısında sempatik hiperaktiviteye bağlı hipertansiyon, taşikardi gibi semptomlar saptanır. Ayrıca sempatik hiperaktivite, bütün aritmileri provake ederek prognoz üzerine rol oynayabilir (4).

**d-Vücut Isısı ve Respirasyon:** AMİ'den sonra 24-48 içinde doku nekrozuna nonspesifik bir cevap olarak ateş yükselir. Vücut



ısı 4-8 saatte yükselmeye başlar, 7-8 günde normale döner. Solunum hızında, ağrı ve anksiyete nedeniyle artma oluşabilir. Sol ventrikül yetmezliği olanlarda solunum hızıyla yetmezliğin şiddeti arasında paralellik vardır (4,5).

**e-Juguler venöz nabız:** Sağ atriyum ve sağ ventrikül diyastolik basıncını gösterir. A dalgası, sol ventrikül kompliyans bozukluğuna veya yetmezliğine sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonun önemli bir göstergesidir. Sol ventrikül infarktüsü olsun yada olmasın sağ ventrikül infarktüsü olanlarda sıklıkla juguler venöz distansiyon oluşur ve triküspit kaçağına bağlı yüksek V dalgaları görülebilir (4).

**f-Karotis nabzı:** Sol ventrikül yetmezliğini gösteren pulsus alternans saptanabilir (4).

**g-Akciğer bulguları:** Sol ventrikül kompliyansı azalan veya yetmezliği olan AMİ'lü vakalarda yaş raller duyulabilir. 1967 yılında Killip AMİ ile baş vuran hastalarda akciğer sahalarında duyulan rallerin varlığını ve şiddetini baz alarak prognostik bir sınıflama yapmıştır (11).

Klas I hastalar: Ral ve S3 yoktur.

Klas II hastalar: Akciğer sahasının %50'sinden azında hafif ral vardır. S3 olabilir yada olmayabilir.

Klas III Hastalar: Akciğer sahasının yarısından fazlasında ral vardır, sıklıkla hasta akciğer ödemi tablosu içindedir.

Klas IV Hastalar: Bu grup, kardiyojenik şok tablosunda olan hastaları temsil eder. Raller tüm akciğer sahalarında yaygın olarak duyulur.

**h-Kalp bulguları:** Komplikasyonsuz Mİ'de kalp tepe vurumunu palpe etmek güç olabilir. Birinci ve ikinci kalp sesleri normal veya vakaların bir bölümünde şiddeti azalmış olarak



bulunabilir. Vakaların büyük bölümünde presistolik pulsasyon ve eş zamanlı olarak 4. ses (atriyal gallop) duyulur. Bu sol atriyumun güçlü kasılmasına ve sol ventrikülün komplians azalmasına bağlıdır. Bu durum sol ventrikül diyastol sonu basınç artışıyla birlikte. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan vakalarda, dışa doğru erken diyastolik bir hareket palpe edilebilir eş zamanlı olarak S3 duyulur. 3. kalp sesi, AMİ'de sol ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Sıklıkla geniş infarktüslerde duyulur (4,5).

İnfarktüs nedeniyle sol ventrikül genişlemesine veya papiller kasın fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen mitral yetmezliğin pansistolik üfürümü duyulabilir (4,5).

Hastaların %7-20'sinde infarktüsün 2-3'ncü günlerinde ortaya çıkan perikard frotmanı duyulabilir (4,5).

Özellikle inferiyor infarktüslerde diyafragmatik irritasyon olur. Ağrı epigastriyumda yada sağ üst kadranda lokalize olur. Karın ağrısıyla birlikte bulantı, kusma ve rahatsızlık hissinin olması hasta tarafından hazımsızlık olarak yorumlanabilir (4).

## II-SİSTEMİK BELİRTİLER VE LABORATUVAR BULGULARI

Ateş, lökositoz ve sedimantasyonun süratlenmesi AMİ'de oluşan doku nekrozunun sistemik belirtileridir. Nekroza uğrayan dokunu miktarıyla lineer bir ilişki gösterirler. Nadiren 38° C'nin üstüne çıkan ateş 24 saat içinde yükselir, bir hafta içinde normale iner. 12-15 bin arasında seyreden orta dereceli lökositoz bir hafta sonra normale döner (4,5).

**1-Serum "Creatine phosphokinase" (CPK):** İnfarktüsün başlamasından 4-8 saat sonra serumdaki düzeyi yükselir. 18-24 saatte en yüksek düzeye ulaşır ve 72 saat sonra normale iner. CPK'nın elektroforezis ile saptanan 3 izoenzimi vardır (MM;BB;MB). CPK enziminin yalnız miyokarda bulunan MB

izoenzim düzeyinin serumda yükselmesi, AMİ'nü seçmeli olarak teşhis ettirebilmektedir. MB izoenzimi 4 saat içinde yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saat içinde normale iner. CPK'nın pik düzeyi; trombolitik tedavi uygulananlarda, erkenden spontan trombolizis gelişenlerde veya mekanik revaskülarizasyon yapılanlarda erken olur. Kalp kasında MM ve MB izoenzimleri bulunur. MB ve MM izoenzimlerinin izoformları tanımlanmıştır. İzoformlar infarktüsün başlamasından sonra bir saat içinde kana karışırlar. Bu izoformların erken olarak saptanması AMİ'nin erken tanınması ve başarılı reperfüzyonu saptamada kullanılabilir (12). Sobel ve Shell CK-MB'nin seri halde ölçümlerini yaparak infarkt alanının hesaplanmasını ortaya atmışlardır (13).

### **2-Serum "Glutamic Oxaloacetic Transaminase" (SGOT):**

İnfarktüstün 8-12 saat sonra yükselmeye başlayan bu enzim 18-36 saatte en yüksek düzeye ulaşır ve 3-4 gün sonra normale iner. 200 Ü. üstündeki değerler infarktüstün ciddi olduğunu düşündürür (4,5).

### **3-Serum "Lactic Dehydrogenase" (LDH):**

LDH enzim düzeyi infarktüstün 24-48 saat sonra yükselmeye başlamakta ve 3-6. günlerde en üst düzeye ulaşmakta ve 8-14. günlerde normale gelmektedir. LDH'nin 5 izoenzimi vardır. Kalp dokusunda bulunan ve diagnostik değeri olan LDH I izoenzimidir. Bu izoenzim total LDH'dan önce yükselir ve sıklıkla AMİ'den 8-24 saat sonra yükselmeye başlar. LDH I / Total LDH ve LDH I /LDH II oranları artmıştır. LDH I /LDH II oranının birden fazla olması AMİ için kesin sınır olarak kabul edilmiştir (4,5).

### **4-Miyoglobulin:**

Bu protein, lezyona uğrayan miyokard hücrelerinden dolaşıma karışır. AMİ'den 2 saat sonra yükselmeye başlar, 6-7 saatte pik yapar ve 24 saatte normal düzeyine iner. Bu pik CK'dan daha önce olur. Bu enzimin pik düzeyi ve yüksek kalma süresi ile klinik durum arasındaki korelasyon iyi değildir.

Serum miyoglobulin düzeyi reperfüzyondan sonra hızlı bir yükselme gösterir. Bunun ölçülmesi reperfüzyonun faydalı bir indeksi olabilir (4).

**5-Troponinler:** Miyokard hücre hasarının çok özgül göstergeleri olarak büyük ilgi çekmişlerdir. Kalp ve iskelet kasında bulunan üç ayrı proteindirler (Troponin I, C ve T). Kalp kasında özellikle bulunan troponin; Troponin T'dir. Troponin T AMİ'de 2-4 saatte yükselir, 38 saatte pik yapar ve 10-20 günde normale gelir (12).

**6-Alfa-hidroksibütirat dehidrogenaz (HBD):** AMİ'de yükselen enzimlerden biridir. Ekonomik maliyetinin yüksekliği ve teknik işlemlerinin zorluğu nedeniyle kullanımı çok sınırlıdır.

**7-Eritrosit sedimentasyon hızı:** AMİ'nin 4.-5. günlerinde alfa-2 globulin ve fibrinojendeki artışa sekonder olarak sedimentasyon hızında yükselme olur (4,5).

**8-Elektrokardiyografi (EKG):** EKG AMİ'nün tanısında ve izleminde vazgeçilmez bir tetkiktir. En az arka arakaya iki derivasyondaki anlamlı ST yükseklği AMİ tanısını koydurur. Tanıda tipik EKG değişiklikleri büyük önem taşımakla birlikte EKG'nin tamamen normal olduğu durumların da olabileceği akılda tutulmalıdır. AMİ'nün fazlarını izlemede (hiperakut, akut, subakut, kronik faz), aritmilerin takibinde, lezyonun lokalizasyonunu belirlemede, oluşan nekrozun büyüklüğünü tahmin etmede ve prognozu belirlemede EKG'nin değeri tartışılmazdır (4,5).

**9-Ekokardiyografi:** M mode ekokardiyografi, infarktüstün sonra oluşan perikardial effüzyonları saptamada faydalı olabilir. AMİ'da oluşan bölgesel duvar hareketleri anormalliklerini saptamada 2-D ekokardiyografi kullanılabilir. 2-D ekokardiyografiyle sol ventrikül anevrizma ve

psödoanevrizmaları, lokalize ventriküler septal defektler, mitral regürjitasyon, miyokardiyal, septal, korda, papiller kas rüptürleri, sol ventrikülde trombüs oluşumu saptanabilir (4).

### III-AMİ'NÜN KOMPLİKASYONLARI

AMİ'de, nekroz küçük bir alanda sınırlanmışsa, sol ventrikül fonksiyonunun bozukluğunu gösteren kanıtlar ortaya çıkmaz. Nekroz geniş bir alana yayılmışsa klinik tablo ağır olup hayatı tehdit edici, daha ciddi ve çok önemli komplikasyonlarla seyredebilir. Ancak her zaman nekrozun yaygınlığı ile ilgili olmadan da ventrikül aritmileri, kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, perikardit, miyokardiyal, septal, papiller kas, korda rüptürleri, akut mitral yetmezliği, ventriküler trombus, sistemik ve serebral emboliler, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli, gerçek yada psödoventrikül anevrizmaları, ani ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilir (5,6).

#### A-AMİ'DE ARİTMİLER

AMİ'nün komplikasyonları arasında aritmiler, prognozla yakın ilişki içinde olduğundan ayrı bir önem taşırlar. AMİ vakalarının %72-96'sında ritm bozuklukları gözlenmiştir (4). Aritmi insidansı semptomların başlangıcından sonra ilk saatlerde daha sık görülür. Aritmilerin çoğu hastanede monitörize edilmeden önce görülür. Ventriküler fibrilasyon (VF) ve diğer malign aritmilerin insidansı miyokard infarktüsün genişliğiyle ilişkilidir (14). AMİ'nün erken döneminde hemen hemen değişmez olarak, otonom sinir sistem aktivitesinde artış görülür. Sinüs bradikardisi, atriyoventriküler (AV) blokla birlikte hipotansiyon, vagal aktivite artışına bağlı olabilir. Hipotansiyon etiyolojisi ne olursa olsun AMİ'de çok tehlikelidir. İskemik zondaki perfüzyonu bozarak bir kısır döngüye yol açabilir (4).

Atriyal ve ventriküler reseptörlerin nekrotik dokuyla, buradan

menşeyini alan metabolik artıklarla aktive edilmesi efferent sempatik aktivitenin artmasına yol açarak dolaşan katekolaminlerin artışına ve endo-myokarda sonlanan sinirlerde lokal katekolaminlerin artmasına neden olur. Bu son fenomen adrenerjik nöronlardaki iskemik harabiyetten sorumlu olabilir. Ek olarak iskemik miyokardiyum, norepinefrinin aritmojenik etkisine aşırı duyarlı olabilir. Sempatik stimülasyon iskemik purkinje liflerinde otomatistide artmaya neden olur (4).

Aritmilerde hemodinamik sonuç: Aritmiler, hemodinaminin bozulmasına yol açarak prognozu kötüleştirirler. Çalışmalar, atriyal sistolün AMİ'de end-diyastolik volüme %15, end-diyastolik basınca %29 ve atım volümüne %35 katkı sağladığını göstermiştir (15).

#### 1-SİNÜS ARİTMİLERİ

**a-Sinüs bradikardisi:** AMİ'nün erken fazında özellikle inferiyor ve posteriyor Mİ'lerinde sıktır (4). Mobil koroner yoğun bakım ünitelerinde, semptomların başlangıcından sonra ilk bir saat içinde vakaların % 25-40'ında sinüs bradikardisi gelişir, dört saat sonra bu oran %15-20 civarına düşer. Kardiyak vagal afferent reseptörlerin stimülasyonu, kalpte efferent kolinerjik stimülasyonla sonuçlanır. Daha çok inferoposteriyor infarktüslerde gözlenen bu olay vagus siniriyle idare edilir ve Bezold-Jarisch refleksi olarak ortaya çıkar. Bu fenomen özellikle sağ koroner arterdeki trombolitik reperfüzyon sırasında da görülebilir (16).

Sinüs bradikardisinin klinik önemi tartışmalıdır. AMİ'nün erken fazında repetitive ventriküler aritmiler ve hipotansiyon için predispozisyon oluşturabilir. Diğer taraftan miyokardiyal oksijen tüketimini azaltarak koruyucu bir etki yapabilir. Böylece sinüs bradikardisi olan vakalarda hastane içi ilk saatlerdeki mortalite hızı, bu ritm bozukluğu olmayanlara göre daha düşük olabilir (4).

**b-Sinüs taşikardisi:** AMİ'ünde vakaların 1/3'ünde sinüs taşikardisi gelişir ve bir kaç gün sürer. Sinüs taşikardisi anksiyete, göğüs ağrısı, sol ventrikül yetmezliği, ateş, perikardit ve atriyal infarkt nedeniyle oluşur. Koroner perfüzyon için gereken diyastolik zamanı azalttığı gibi miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Devam eden sinüs taşikardisi kardiyak fonksiyonlarda önemli bozulmaya ve miyokardiyal yetmezliğe işaret edebilir. Aynı zamanda mortalite ihtimalinin arttığını gösterebilir (4).

## 2-AV VE İNTRAVENTRİKÜLER BLOK

**a-I°-AV Blok:** Koroner bakım ünitelerine kabul edilen AMİ'lü olguların %4-14'ünde I°-AV blok oluşur. His demeti elektrokardiyografik çalışmasında iletim bozukluğunun sıklıkla His demetinin üstünde olduğu görülür. I°-AV blok spesifik bir tedavi gerektirmez (4).

### **b-II°-AV Blok**

Mobitz Tip I AV blok veya Wenckebach fenomeni: AMİ'de %4-10 oranında görülür. Tüm II°-AV blokların %90'nını oluşturur. Blok genellikle AV nodun içindedir. İnferyor miyokard infarktüsünde daha sık olarak karşılaşılan bu blok geçicidir ve genellikle 72 saatten fazla sürmez. I°-AV blok ve Mobitz Tip I blok surviyi etkilemez ve sağ koroner arterdeki oklüzyona bağlı gelişen AV nodundaki iskemiye sekonderdir (4).

Mobitz Tip II AV Blok: AMİ'de %10'den daha az görülen bu tür blok sıklıkla anterior MI'de görülür. Sıklıkla ani olarak AV tam bloka ilerler (4).

**c-III°-AV Blok (Tam Blok):** AV iletim sistemi, her iki koronerden de kan alır. Sağ koroner arterin AV dalından ve sol ön inen koroner arterin perforatör dallarından beslenir. Bu nedenle sağ veya sol koroner arter lezyonları iletim sistemi

fonksiyonlarını bozarak tam bloka neden olabilir. AMİ'de %5-8 oranında görülür. Genel olarak inferiyor Mİ'da AV tam blok intranodal yada prenodal lezyonlardan kaynaklanır. AV tam bloklu fakat sağ ventrikül infarktüsü olmayanlarda mortalite %15 iken, olanlarda mortalite iki mislidir (17). Inferiyor Mİ'de AV tam blok gelişen vakalarda genellikle hem LAD hemde RCA lezyonu vardır. Keza bunlarda infarkt alanı daha büyük ve her iki ventrikülün fonksiyonlarındaki bozulma daha önemlidir. inferiyor Mİ'de komplet AV bloku semptomların başlamasından sonra ilk 6 saat içinde gelişmişse atropin AV bloku kaldırabilir veya escape ritmin hızlanmasına yol açabilir. Böyle vakalarda muhtemelen AV blok geçicidir ve artmış vagal tonusa bağlıdır (4).

**d-Intraventriküler blok:** AMİ'lü hastaların %10-20'sinde görülür. İletim bozukluğu his purkinje sisteminde birden fazla fasikülde görülür. Sağ ana dal ve sol posteriyor fasikül hem RCA hemde LAD'den, sol anterior fasikül ise LAD'in septal perforatör dallarından kan alır (4).

Sağ dal Bloku: %2 civarında görülür. Eğer yeni oluşmuşsa sık olarak AV bloka neden olabilir. AV blok oluşmasa bile mortalite yüksektir (18).

Sol dal Bloku: AMİ'de yaklaşık olarak vakaların % 5'inde görülür (4).

Sol anterior fasikül bloku: AMİ'de % 3-5 'inde görülür. %5 olguda sağ dal blokuyla birlikte. Bu vakalarda mortalitede artma olmakla birlikte diğer iletim bloklarından farklı değildir (4).

Sol posteriyor fasikül bloku: %1-2 oranında görülür. Posteriyor fasikül anterior fasikülden daha büyüktür ve bu blok daha geniş bir infarkt oluşumuna bağlıdır. Bu nedenle mortalitede belirgin bir yükselmeye birlikte (18).

Bifasiküler blok: Sağ dal bloku ile birlikte Sol anterior veya



posteriyor fasiküllerden birinde yada sol ana dal blokuyla birlikte olması bifasiküler blok olarak bilinir. Eğer yeni bir blok oluşmuşsa komplet AV blok görülme riski oldukça yüksektir (4).

Trifasiküler Blok: Bifasiküler blok ile birlikte PR intervalinin uzamasının olduğu durumlar trifasiküler blok olarak isimlendirilir. Yaklaşık olarak bunların %40'ında komplet AV blok gelişir (4).

AV ve intraventriküler blokun gelişip gelişmemesine göre bir risk skorlaması yapılmıştır. Bu skorlama prognozu belirlemede oldukça önemlidir. I°-AV blok, Mobitz tip I ve tip II, sol anterior hemiblok, sol posteriyor hemiblok, sol dal bloku, sağ dal bloku ve komplet kalp blokunun olup olmamasına göre risk skoru 1 veya 0 alınarak yapılan değerlendirilmede; risk skorunun 0 olduğu vakalarda mortalite %1,2-6,8; risk skoru 1 iken %7,8-10,4; risk skorunun 3 olduğu vakalarda mortalite %36 veya daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

### 3-ATRIYAL ARİTMİLER

**a-Atriyal prematür kontraksiyon:** AMİ'den sonra hastaların yarısından fazlasında görülür. Atriyal erken atımlar sol ventrikülün diyastolik basıncındaki yükselmeye sekonder olarak oluşan atriyal gerginlik artışına bağlı olabilir. Daha az olarak perikardite, atriyal doku ve sinüs nodunun iskemik lezyonuna bağlı olabilir. Bu ritim bozukluğu kardiyak debiyi etkilemez, mortaliteyi arttırmaz (19).

**b-Atriyal flutter ve fibrilasyon:** Atriyal fibrilasyon, atriyal flutterden daha sık olarak görülen bir ritim bozukluğudur. AMİ'lü olguların %10-15'inde görülür (20). Atriyal flutter gibi fibrilasyonda genellikle geçicidir ve sol ventrikül yetmezliği gelişenlerde oluşma eğilimindedir. Atriyal flutter ve fibrilasyon ilk 24 saat içinde daha sık olarak görülür ve artmış mortaliteyle birlikte (18).



**c-Paroksizmal supraventriküler taşikardi (PAT):** AMİ'de % 2-11 oranında görülür(16). Ventrikül hızının artmasına bağlı olarak ventrikül performansında azalma olur. Miyokardiyal oksijen tüketiminde artma olur, mortalite artar (4).

#### 4-JUNCTIONAL ARİTMİLER

**a-AV Junctional Ritm:** kalp hızı 35-60 atım/dk'dır.

**b-Accelerated Junctional Ritm:** Kalp hızı 70-130 atım/dk'dır. Her iki ritimde Mİ'den sonra ilk 48 saat içinde oluşur ve genellikle geçicidir. Bu aritmilerin prognoza etkileri hakkında fikir birliği yoktur.

**c-Paroksizmal Junctional Taşikardi:** Kalp hızı 160-220 atım/dk'dır. Sol ventrikül yetmezliğinde, iletim sisteminin iskemisinde, daha sık olarak oluşur. Hemodinamik ve prognostik önemi PAT'a benzemekle birlikte ayrıca atriyal katkı kaybolmuştur (4).

#### 5-VENTRİKÜLER ARİTMİLER

**a-Ventriküler Erken Atım (VPS):** Ventriküler fibrilasyonun habercileri olarak kabul edilen VPS'ler şunlardır: Sık VPS (dakikada beşten fazla olanlar), multiform, multifokal yapı gösterenler, R-on-T fenomeni, salvo veya couplet VPS'lerdir (4). AMİ'nün özellikle ilk saatleri içinde sık VPS'ler olur.

**b-Akselere İdiovventriküler Ritm:** Hızı dakikada 60-110 veya 125 atım olan bir ventriküler ritimdir. "Yavaş ventriküler taşikardi" olarak da bilinir. AMİ geçiren vakaların %8-20'sinde görülen bu ritim bozukluğu ilk iki gün içinde ortaya çıkar. Bu ritim vakaların yarısında sinüs ritiminin yavaşlaması sırasında bir escape ritim olarak yada ventriküler pace makerin kademeli olarak hızlanması sonucu ortaya çıkar. Diğer yarısı ise premature atımlar tarafından başlatılır. Hızlı ventriküler taşikardinin aksine akselere idiovventriküler ritimin prognozu

etkilemediği düşünölmektedir (4).

**c-Ventriköler Taşikardi (VT):** Üç veya daha fazla ventriköler erken atımın ardarda gelmesi ve kalp hızının >120 atım/dk olması olarak tanımlanır. Ventriköler taşikardinin insidansı %20-40 olarak bildirilmiştir. İlk 24 saat içinde oluşan VT'ler benign ve geçicidir. Geç dönemde ortaya çıkan VT'ler daha çok sol ventriköl disfonksiyonu olanlarda görülür. Hemodinamiyi önemli derecede bozarak %40-50 oranında mortal seyreder. Geç hastane fazında ventriköler taşikardisi görölen hastalarda uzun dönem mortalitesi de oldukça artmıştır (4,14).

**d-Ventriköler Fibrilasyon (VF):** Koroner bakım ünitelerinde tedavi gören AMİ'lü hastaların %4-18'inde görülür. İnsidansı anterior ve inferior Mİ'lerinde eşittir. AMİ'nün seyri sırasında iki şekilde ortaya çıkabilir;

Primer VF; AMİ'nün ilk 48 saati içinde ortaya çıkan, genellikle geçici elektriki dengesizliğe bağı olan fibrilasyonlardır. Ventriköl fibrilasyonlarının %80'i primer VF'dır. VF ataklarının %60'ı semptomların ortaya çıkmasından sonra ilk 4 saat içinde ortaya çıkar. Ataklar aniden ve beklenmedik biçimde başlar. Hayatta kalanların geç dönem prognozları üzerine etkileri yoktur.

Sekonder VF'ları, AMİ'den genellikle 48 saat sonra ortaya çıkan ve sol ventriköl yetmezliğinin yada kardiyojenik şokun giderek kötüleşmesinin son fazı olarak gelişen VF'larıdır. Erken dönemde interventriköler ileti defekti, süregen sinüs taşikardisi, atriyal flutter veya fibrilasyon, ventriköler pacemaker indikasyonu olan sağ ventriköl infarktüsleri sekonder VF açısından yüksek risk altındadırlar (4,14,21).

#### B-AMİ'DE HEMODİNAMİK BOZUKLUK

Kardiyak indeks (Kalp debisinin vucut yüzeyine bölünmesiyle

elde edilen bir parametredir) 2,2 litre/dk/m<sup>2</sup> altına düşünce çoğunlukla klinik olarak hipoperfüzyon bulguları ortaya çıkar. Hemodinamik durum dikkatli bir klinik muayene ile değerlendirilebilir. Kalp hızının monitörizasyonu, ritim takibi, sistemik arteriyel basıncın ölçülmesi, akciğerlerin dikkatli ve sık dinlenerek konjesyonun ortaya çıkarılması, deri ve mukozal yapıların incelenerek perfüzyonun değerlendirilmesi, arteriyel PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve pH'ya bakarak asidoz veya hipokseminin ortaya konması, hemodinamik durumun değerlendirilmesinde önemlidir. Hastane öncesi fazda görülen bradikardi ve hipotansiyon sıklıkla artmış vagatoniye bağlıdır (4).

Rölatif veya mutlak hipovolemi, aşırı terleme, sıvı alınınının az olması, kusma veya infarktüs öncesinde diüretik kullananlarda görülebilir. AMİ'de sol ventrikül yetmezliği ve kardiyojenik şok, ya diyastolik disfonksiyon yada hem sistolik hemde diyastolik disfonksiyonla karakterizedir. Sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu, pulmoner venöz konjesyona yol açarken, sistolik disfonksiyon temel olarak kardiyak output ve ejeksiyon fraksiyondaki düşmeden sorumludur. Sol ventrikül yetmezliğinin klinik olarak ortaya çıkması sol ventrikül miyokardının geniş lezyonuna bağlıdır. Rackley ve arkadaşları (22), dolma basıncının 29 mmHg 'nin üzerinde olan hastalarda, mortalite %100, dolma basıncı 15 mmHg'nin üstünde ve kardiyak indeksin <2 Lt/dk/m<sup>2</sup> olan hastalarda mortalite %93 ve dolma basıncının 15 mmHg'nin altında, kardiyak indeksin 2 Lt/dk/m<sup>2</sup> üstünde olan hastalarda mortalitenin %63 olduğunu bildirmişlerdir. Böylece AMİ'lü benzer klinik tabloyla baş vuran hastalarda hemodinamik durum ve prognoz geniş değişkenlik gösterebilir.

**1-Kardiyojenik Şok:** Sol ventrikül yetmezliğinin çok ağır olması, kardiyojenik şok olarak adlandırılır. Bu durum sol ventrikül harabiyetinin çok yaygın olmasıyla ilgilidir. Kardiyojenik

şok, masif miyokard infarktüsü oluştuğu zaman sol ventrikül fonksiyonlarının global olarak bozulmasına bağlı olarak sistolik kan basıncının 30 dk'dan fazla 80 mmHg'dan düşük olması, kardiyak indeksin  $<1,8$  Lt/dk/m<sup>2</sup> olması ve sol ventrikül dolma basıncında belirgin yükselme olmasıyla (pulmoner kapiller wedge basıncı  $>18$  mmHg) karakterizedir. Kardiyojenik şoklu hastalarda acil hemodinamik ve anjiyografik değerlendirme gereklidir (4,5,23). Page ve arkadaşlarının (24) kardiyojenik şok nedeniyle ölen 20 vakada yaptıkları otopsi incelemelerinde sol ventrikülün en az %40'ından fazlasında nekroz olduğunu bulmuşlardır. Benzer bulgular Alanso ve arkadaşları (25) tarafından da rapor edilmiştir. Bu yazarlar kardiyojenik şok nedeniyle ölen vakalarda, sol ventrikül miyokardının ortalama %51'nin kaybının söz konusu olduğunu, oysa kardiyojenik şokta olmadan ve ani olarak aritmi nedeniyle ölenlerde, sol ventrikül miyokardının ortalama %23'ünde (%14-31) nekroz bulunduğunu bildirmişlerdir. Kardiyojenik şoktan ölen hastalarda "Piecemeal" nekroz vardır. Bunlarda nekroz iskemik zonuda içine alacak şekilde ilerler. Bu sıklıkla CK-MB'nin persistant yüksekliğiyle birlikte. Sol ventrikül fonksiyonlarındaki erken bozulma, oluşan geniş infarktüse bağlı olabilir (4,5,23).

Periinfarktüs iskemik zonunda, infarktüs gelişmesi bir kaç faktörle presipite edilebilir. Bunlar oksijen taşınmasındaki ters etkiler veya metabolik ihtiyaçlardaki ters etkilerdir. Bu ters etkili faktörler; koroner perfüzyon basıncındaki düşme, ve miyokard oksijen ihtiyacının kalpteki adrenerjik sinir sonlanmalarında salınan adrenerjik katekolaminler tarafından arttırılmasıdır. Ventriküler septum veya papiller adele rüptürüne bağlı gelişen kardiyojenik şoklarda prognoz sol ventrikül yetmezliğine bağlı gelişen kardiyojenik şoka göre daha iyidir. AMİ'de şok durumu bir kısır döngüye yol açabilir. Koroner obstrüksiyon miyokardiyal

iskemiye yol açarak miyokard kontraktilesini ve ventrikül performansını bozar. Bu durum arteriyel basınçta düşmeye, dolayısıyla koroner perfüzyon basıncında düşmeye, iskeminin daha fazla olmasına ve nekrozun genişlemesine neden olur (4).

**2-Konjestif Kalp Yetmezliği:** İnfarkt zamanı önemsenmeden sol ventrikülün %20-25'inde anormal duvar hareketlerinin olması hemodinamik olarak sol ventrikül yetmezliğine yol açar. Sol ventrikül yetmezliğinin fizik bulguları ve semptomları anormal duvar hareketi olan alanların artmasıyla orantılı olarak artar (7). Kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları; dispne, akciğer ralleri ve üçüncü kalp sesidir. AMİ'de kalp yetmezliği ile akut mortalite arasında yakın korelasyonun varlığı gösterilmiştir (11). İnferyor AMİ'de; sağ ventrikül infarktının olması, yüksek dereceli AV blok, atriyal fibrilasyon, mekanik komplikasyonların gelişmesi, kollateral sirkülasyonun yetersiz olması, önceden geçirilmiş Mİ'nün olması kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasını potansiyalize eder (4).

### C-MEKANİK KOMPLİKASYONLAR

AMİ'nün dramatik komplikasyonları, infarkt dokusunun ani olarak rüptürüdür. Rüptür; korda tendineada, papiller adelede, interventriküler septumda veya her iki ventrikülün serbest duvarında olabilir. İnfarktüs nedeniyle olan tüm ölümlerin %15'ı rüptür nedeniyle olmaktadır.

**1-Serbest duvarın rüptürü:** AMİ nedeniyle hastanada ölen vakaların %10'undan fazlasında serbest duvar infarktüsü olduğu gösterilmiştir (4).

**2-Sol ventrikül anevrizması:** Kontraktil olmayan ve sistol sırasında dışa doğru bombeleşme olarak tanımlanmıştır. AMİ geçiren ve hayatta kalan vakaların %8-15'inde anevrizma saptanmıştır. Anevrizma duvarı normal miyokarddan incedir.

Nekrotik kas sıklıkla fibröz dokudan oluşur, nadiren canlı doku taşır. Anevrizma sistol sırasında bombeleşme yaptığı için sistol sırasında sol ventrikülün strok volümünde "çalma"ya yol açar. Apeks ve anterior duvarda inferoposterior duvara nazaran 4 misli daha sık görülürler. Sol ventrikül anevrizması olan vakalarda mortalite, olmayanlara göre 6 misli daha fazladır. Bu hastalarda taşiaritmilere bağlı ani ölüm sıktır. Büyük anevrizmalarda strok volüm düşer. Diyastol sonu völüm artar. Duvar tansiyonu artar ve miyokardın oksijen ihtiyacında belirgin artış olur. Sonuçta kalp yetmezliği gelişir (4).

#### D-TROMBÜS OLUŞUMU VE ARTERİYEL EMBOLİZM

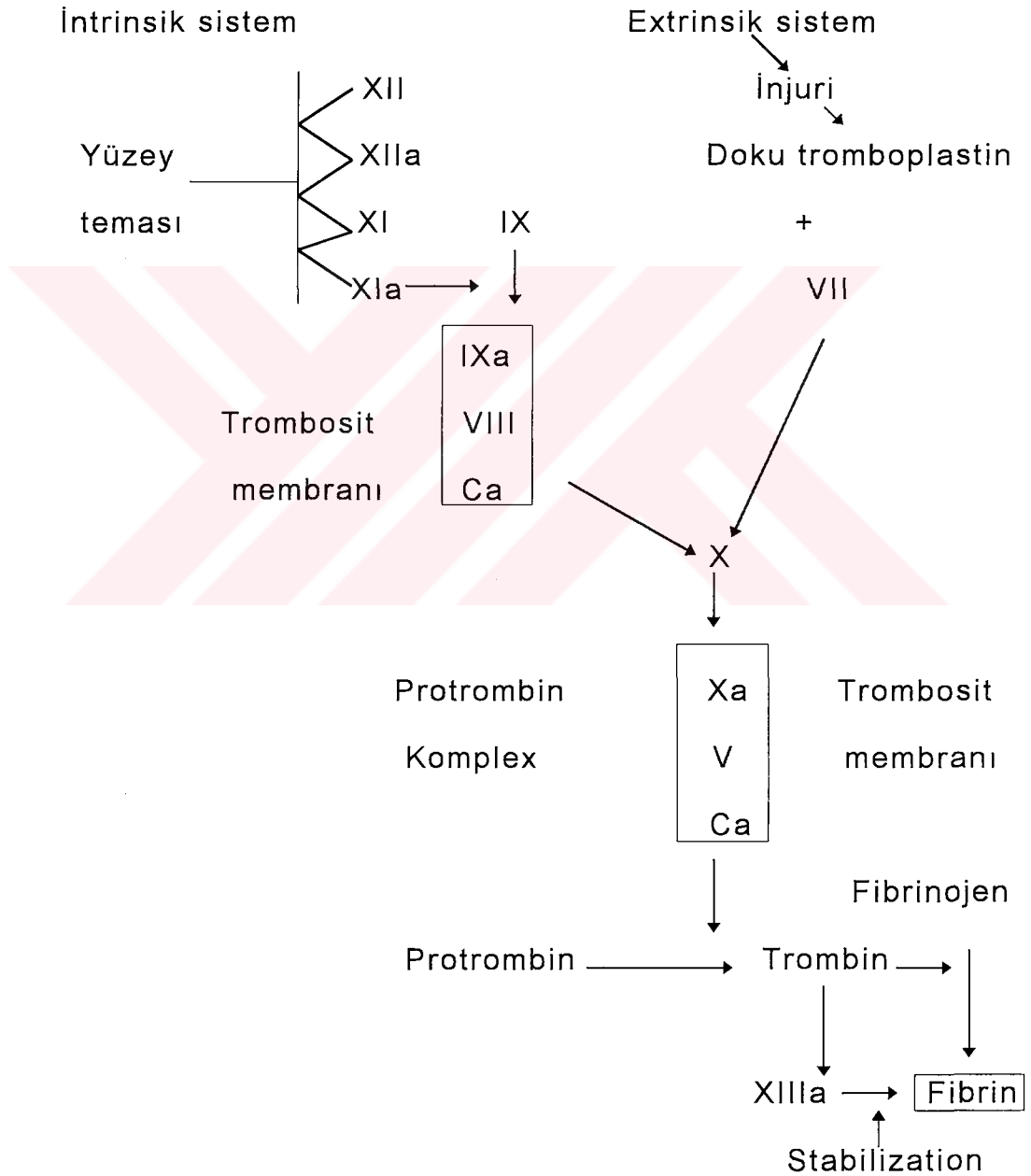
AMI'den ölen vakalarda mural trombüsa daha sık rastlanmıştır. AMI'den ölen 924 vakanın otopsi incelemelerinde %44'ünde infarktüs bölgesinde mural trombüs olduğu görülmüştür (26). AMI'da ekokardiyografik olarak saptanan mural trombusların emboliye yol açması %5 civarındadır. Prospektif çalışmalar, AMI'nün ilk 48-72 saati içinde mural trombus gelişen hastalarda prognozun oldukça kötü olduğunu göstermiştir. Trombuslar sıklıkla sol ventrikülün apeksinde oluşur. Genellikle apeks ve septumda geniş infarkt sahası olan, anevrizmatik dilatasyonlu transmural infarktüslerde trombus oluşumu apekte gözlenmektedir. Bu mural trombusun sistemik atreiyel emboliye yol açması nadir rastlanan bir durumdur (4).

#### E-PERİKARDİYAL EFFÜZYON:

AMI'den sonra hastaların %17-25'inde oluşur. Effüzyon genellikle ekokardiyografik olarak saptanır. Effüzyon yaygın, anterior infarktüslerde ve konjestif yetmezlik gelişen vakalarda daha sıktır. Effüzyonun olması perikardit olduğunu göstermez. Effüzyon olan vakaların çok büyük bir kısmında perikarditin diğer bulguları yoktur. Geçici perikardiyal frotran transmural infarktüsün ilk 48 saati içinde oluşur ve rölatif olarak transmural

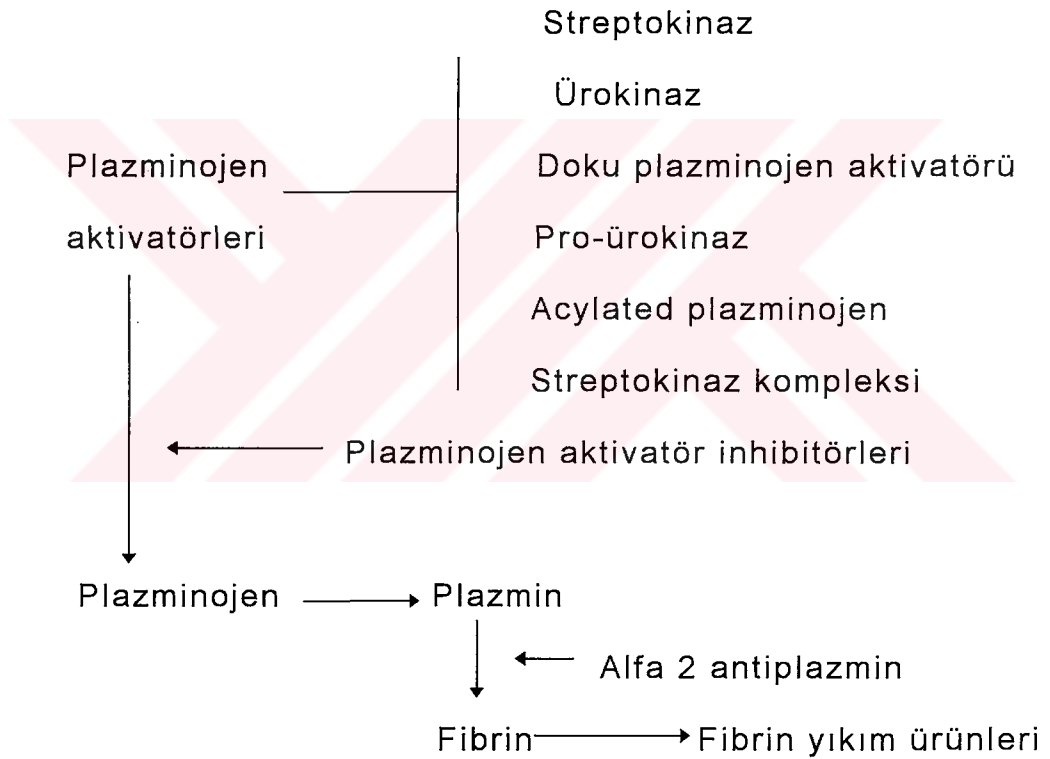
miyokard infarktüsünde sık rastlanır. Perikardit daha çok erkek, Q wave infarktüslerde ve konjestif kalp yetmezliği gelişenlerde siktir. Klinik çalışmalarda aktif perikarditin %10-20 olduğu saptanmıştır. Oysa perikarditin bulguları olmadan perikardiyal effüzyon olması daha siktir. Perikardit sıklıkla AMİ'nün 2. ve 4. günleri arasında oluşur (4).

### FİBRİN OLUŞUMU



Şekil 1: Fibrin oluşum mekanizmaları (Romen rakamları pıhtılaşma faktörlerini ifade etmektedir.)

İnsan organizmasında fibrin oluşumu, çok kompleks mekanizmaların etkileşimiyle, intrinsek ve ekstrinsek sistemlerin katkılarıyla meydana gelmektedir. Fibrin oluşumu yukarıda şematize edilmiştir (şekil 1). Trombus, trombositler ile birlikte fibrinin belirli bölgelerde toplanarak yumaklaşması sonucu oluşmaktadır. Meydana gelen fibrin ve trombosit yumağı (trombüs) fibrinolitik mekanizmaların devreye girmesiyle parçalanarak küçülebilir veya tümüyle kaybolabilir (27). Şekil 2'de fibrinolitik sistem kısaca şematize edilmiştir.



Şekil 2: Fibrinolitik sistemin kısaltılmış şeması

**FİBRİNOLİTİK SİSTEMİN ÇALIŞMASI:** Normal koroner arterler trombozis ve oklüzyona karşı korunmuşlardır. Bu, sağlam endotelin dört temel fonksiyonu ile sağlanır (4,28,29).



- 1-Prostasiklin ile antiagregan etki
- 2-Nitrik oksit ile vazodilatatör etki
- 3-t-PA ile fibrinolitik etki
- 4-Trombomodulin ile antitrombotik etki

Koroner arter lümeninde gelişen aterosklerotik plak sağlam endotelin fonksiyonlarını bozarak, trombüs gelişimine zemin hazırlar. Plaklar nekrotik bir çekirdeği saran fibröz ve rijit eksternal bir yapıdan ibaret olarak kabul edilirse fiziksel güçlerin etkisiyle rüptüre duyarlı olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Plakta oluşan rüptür yada fissür dolaşan trombositlerin aktivasyonunu ve agregasyonunu başlatarak trombüs oluşumuna yol açar. Trombosit agregasyonunu serotonin, tromboksan A2 gibi bir çok vazoaaktif maddelerin salınımı trombüs oluşumunu hızlandırır. Sonraki aşamada trombüsa fibrin, eritrositler ve lökositler de katılırlar. Trombüs oluşumuyla birlikte endojen fibrinolitik sistem aktive olarak trombüsün spontan lizisiyle ilgili mekanizmalar işlemeye başlar (4,25).

**1-Patofizyoloji:** Fibrinin ön maddesi fibrinojendir. Fibrinojen üretildiği hepatositlerden çıkar, dolaşıma karışır. Damar lezyonu olan yerde diğer koagülasyon faktörleri ile birlikte bir ağ oluşturur. Oluşan bu ağa plazminojen katılır. Komşu endotelial hücrelerden salınan t-PA plazminojene bağlanır. Plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlayarak fibrinin erimesini sağlar. Dolaşıma karışan aktif plazmin molekülleri alfa-2 antiplazmin tarafından inaktive edilir. Böylece sistemik lizis engellenir. Fibrin olmadan t-PA'nın etkisi yoktur. Ayrıca periferik dolaşıma geçen t-PA karaciğerde bir kaç dakika içinde parçalanır (28).

**2-Fibrinolitik sistemin aktivasyon mekanizması:** Fibrinolitik sistemin temel reaksiyonu proenzim olan plazminojeni aktif bir enzim olan plazmine dönüşümdür. Plazmin fibrinin

solubl degradasyonundan sorumludur. Plazmin diğer proteazlara göre daha spesifik olmasına rağmen diğer pıhtılaşma sistemi substratlarını da bozabilir. Fibrinojen, Faktör V, Faktör VIII üzerine sistemik proteolitik etki yaparak pıhtılaşma sistemi üzerine negatif etki yapabilir (28).

**3-Fibrinolitik sistemin regülasyonu:** t-PA ile plazminojen aktivasyonu endotelial hücre yüzeyinde veya fibrin varlığında olur. Adrenalin infüzyonu, venöz okluzyon, fiziksel egzersiz, vasküler endotelin uyarımı ve trombin t-PA salınımına neden olur (28).

**4-Fibrin yüzeyinde t-PA ile plazminojen aktivasyonu:** t-PA fibrin yokluğunda etkisiz bir enzimdir. Fibrin varlığında t-PA'nın plazminojene afinitesi çok yüksektir. Bu nedenle t-PA fibrin pıhtısı üzerine etkili plazmada ise etkisizdir. Plazmin fibrin yüzeyinde oluştuğu zaman alfa-2 antiplazmin ile inaktivasyonu çok yavaş (yarı ömrü 10-100 sn), serbest plazmin oluştuğu zaman ise inaktivasyonu çok hızlı olur (yarı ömrü 0,1 sn). Yine t-PA'nın hücreye bağlı plazminojeni dolaşımdaki plazminojene göre 10 kat daha fazla katalize ettiği rapor etmiştir (30).

### **5-Fibrinolitik sistemde rol oynayan diğer maddeler**

**Plazminojen:** Plazmada 1,5-2 mikromol konsantrasyonda mevcut olan ve 92000 dalton molekül ağırlıklı tek zincirli bir glikoproteindir(28,30).

**Alfa antiplazmin:** İnsan plazmasında bulunan fizyolojik plazmin inhibitörüdür. Tek zincirli, molekül ağırlığı 70000 olan ve plazma konsantrasyonu 1 mikromol olan bir glikoproteindir (28).

**Plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ):** t-PA'nın insan plazmasında hızlı inhibisyonu PAİ-1 tarafından olur. Bu bir serin proteinaz inhibitörüdür. PAİ-1 sekresyonu çok düşük dansiteli lipoproteinler, trombin, lipopolisakkaritlerle uyarılır (28,30).

## **FİBRİNOLİTİK İLAÇLAR**

Meydana gelen fibrin ve trombusun eritilmesi için uzun süren çalışmalar sonucunda değişik kimyasal maddeler elde edilmiştir. Bunlar geniş bir liste oluştururlar. Bu maddeler aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar (27,30).

A-Minor fibrinolitikler (profibrinolitikler): Bunlar endojen fibrinolitik mekanizmaları aktive etme kapasitesine sahiptirler. Potent plazminojen aktivatörleri değildirler (ethyloestrenol, methenolone, methylanandrostenedione, danazol, oxymetholone gibi).

B-Majör fibrinolitikler: 1., 2. ve 3. jenerasyon trombolitik ilaçlar olarak 3 kategoriye ayrılırlar.

1. Jenerasyon: streptokinaz ,ürokinaz, stafilokinaz

2.Jenerasyon: Anistreplase (ASPAC), Tissue-type plasminogen activator (alteplase, Duteplase), Proürokinase (saruplase)

3. Jenerasyon: Antibody-targeted plasminogen activator (antifibrin Fab, 32kd scu-PA, antifibrin single chain Fv 32kd scu-PA)

Mutans

Domain-deletion (recombinant tissue-type plasminogen activator)

Site-specific

“Enhanced” plasminojen activators

Vampire bat-PA

No-s-t-PA

Ayrıca trombolitik ajanlar fibrine olan özgüllüğüne göre ikiye ayrılırlar.

**a-Spesifik olanlar:** t-PA, tek-zincir ürokinaz plazminojen (scu-PA)

**b-Nonspesifik proteazlar:** Streptokinaz (SK), Anistreplase (ASPAC) ve ürokinase (UK)

Burada çalışmamızda kullandığımız iki fibrinolitik maddeden geniş olarak bahsedilecektir.

**STREPTOKİNAZ (SK):** A grubu beta hemolitik streptokok kültürlerinden elde edilen bir proteindir. SK tek polipeptid zincirinden ve 415 aminoasitten oluşan bir moleküldür. SK direk plazminojen aktivatörü değildir. 1 molekül SK 1 molekül plazminojenle birleşerek aktivatör kompleksini oluşturur. Bu kompleks gerçek plazminojen aktivatörüdür. Oluşan bu aktivatör kompleks plazminojenin plazmine dönüşmesini sağlar. Fibrine düşük özgüllüğünden dolayı kullanımı fibrinojen azalmasıyla karakterize sistemik litik durum oluşturur. SK'ın yarılanma ömrü 23 dakikadır. SK allerjiktir ve anafilaktik reaksiyonlar oluşturabilir(27,30).

Nonspesifik fibrinolitik olan SK, sistemik olarak plazminojeni plazmine çevirir. SK yaygın olarak dolaşan fibrinojen, plazminojen, faktor V, ve faktör VIII'in azalmasına yol açar. Tipik olarak 1,5 MÜ. SK verildiğinde fibrinojen düzeylerinde tedavi öncesine göre %20 azalma olur. Fibrinojen yıkım ürünlerinde artma olur. Bir çok hastada önceden antistreptokokkal antikolar olmasına rağmen, Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)'de (31) SK verilenlerin yalnızca %4'ünde allerjik reaksiyon (ateş, titreme, kızarıklık ve ürtiker) gözlenmiştir. Anafilaktoid şok çok nadirdir. ISIS-2'de %0,5 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte hipotansiyon oldukça sık rastlanan bir yan etkidir. Ortalama sistolik kan basıncında 35 mmHg 'lık düşmeye yol açar (27). Hastaların %7-10'unda sıvı yükleme yada vazopressör destek gereklidir. Seri serolojik çalışmalar SK yada

Anistreplase verilenlerde 4 yıl veya daha fazla süreyle kalıcı IgG oluşur ve nötralizasyon titresi sürer. Bu laboratuvar parametreleriyle birlikte trombolitik etkinin azaldığını ve ciddi allerjik reaksiyonların arttığını gösteren çalışmalar yoktur. Bu konuda teorik kaygılar olmakla birlikte ikinci kez SK veya Anistreplase uygulamasıyla ilgili yeterli veriler yoktur(27).

. Standart doz; SK'ın 1,5 milyon ünite ve 60 dakikada verilme şekli Schröder (32) tarafından 1983 yılında tanımlanmıştır. Ancak SK'ı 1,5 MÜ olarak 30 dakikada verenlerde olmuştur (33). Hızlı SK infüzyonu daha fazla hipotansiyona neden olmaktadır (27).

**Doku-tipi plazminojen aktivatörü (t-PA):** Tek zincirli, molekül ağırlığı 70000 olan, 527 aa.'dan oluşan serin proteinazdır. t-PA bir glikoproteindir. İlk defa 1947'de tanımlanmıştır. Trombus oluşumuna cevap olarak vasküler endotel tarafından salgınır. Fibrine karşı yüksek bağlanma kapasitesine sahiptir. Böylece fibrine bağlı plazminojenin plazmine dönüşümünü pıhtı yüzeyinde sağlar. Dolaşımdaki t-PA'nın yarılanma ömrü 5 dakika olmasına rağmen pıhtı içerisinde 7 saate kadar sebat eder(28). Karaciger tarafından yıkıma uğratılır. t-PA antijenik değildir. Konvansiyonel t-PA dozlarına göre, hızlı t-PA infüzyonunu inceleyen alternatif rejimler incelenmiş ve bu uygulamanın erken dönemde tam açılmayı sağlamada ve reoklüzyon oranlarında düzelme sağlandığı gözlenmiştir (27). t-PA, plazminojen aktivatör inhibitörleriyle ters regüle edilir (özellikle PAI-1). Ticari olarak tek zincir versiyonu "alteplase" ve çift zincir versiyonu "duteplase" vardır (30).

t-PA'nın SK'ya göre teorik olarak majör avantajı fibrin-plazminojen kompleksine belirgin affinitesidir. Bu durum relatif olarak fibrin selektifliğini sağlar. t-PA'ya bağlı hipotansiyon görülmez (4,30).

Rölatif fibrin spesifitesi bazı avantajlar ve dezavantajlar oluşturur. Pozitif avantaj: t-PA pıhtıyı SK'dan daha hızlı erittiği deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (34). Dezavantajı: hızlı ve yüksek rekanalizasyon yüksek reoklüzyon hızıyla birlikte (27).

Ön yükleme veya akselere t-PA'ya 1989'da Neuhaus ve arkadaşları (35) tarafından başlanmıştır. Akselere doz şemasında t-PA; 15 mg intravenöz bolus , 50 mg 30 dakika içinde ve kalan 35 mg ise 60 dakika içinde infüzyon olarak önerilmiştir. Böylece daha hızlı ve daha fazla açılma sağlanmıştır. Akselere doz kullanımı GUSTO çalışmasında (36) daha geniş bir şekilde ve SK ile karşılaştırılmalı olarak kullanılmıştır.

5-Sıklıkla Kullanılan Trombolitik Ajanlardan rt-PA ve SK'ın çeşitli özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir (27,28)

Tablo 1: rt-PA ve Streptokinazın özellikleri

ÖZELLİKLER	t-PA	Streptokinaz (SK)
Kaynak	insan, rekombinant	Grup C streptokok
Metabolizma	Hepatik	Hepatik
Kanama olasılığı	Var	Var
Hipotansif etki	Yok	Var
Allerjik reaksiyon	Yok	Var
Fibrin spesifitesi	Var	Yok
Doz	100 mg / 90 dk.	1.5 mü/h
Yarılanma ömrü	3-4 dk	18-23 dk.
Sistemik proteolisis	4+	1-2+
Uygulama yolu	İV, İC	İV, İC
Moleküler ağırlık (kD)	63-70	47
Tedavi maliyeti	2200 D/ 100mg	300 D/ 1,5 MÜ.

mg: miligram, dk: dakika, mü: milyon ünite, İv: intravenöz, İC: intrakoronar, D: dolar, kD: kilodalton

## AMI'nün trombolitik tedavisi için hasta seçim rehberi

### 1-Klasik Kriterler:

Yaş<75

Göğüs ağrısı<6 saat

Ardışık iki derivasyonda ST segment yükselmesi >0,1 mV

### 2-Genişletilmiş Kriterler:

Yaş 75 yılı geçmiş olabilir.

Sol dal bloğunun olması

İnferiyor infarktüs bulunması

### 3-Kontrendikasyonlar:

#### a-Kesin:

Aktif internal kanama

6 ay içinde inme veya hemorajik inme öyküsü

2 ay içinde nöroşirürjik girişim

İntrakraniyal neoplasm, arteriovenöz malformasyon veya anevrizma

Kanama diyatezi

Ciddi sürekli, kontrol edilemeyen hipertansiyon (>200 mmHg sistolik ve/veya >120 mmHg diyastolik)

#### b-Göreceli kontrendikasyonlar:

10 gün içinde majör cerrahi veya organ biyopsisi

10 gün içinde majör gastrointestinal kanama veya genitoüriner kanama

Akut perikardit

Ciddi hepatik veya renal hastalık

Gebelik

Diabetik veya diğer hemorajik retinopati

Uzamiş kardiyopulmoner resusitasyon (>5dk) veya travmatik endotrakeal entübasyon

Kompresyon uygulanamayacak damara girilmiş olması

SK veya APSAC'a önceden allerjik reaksiyon

SK veya APSAC'ın daha önce kullanımı (12 ay içinde) (37).





## VAKALAR VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na, Mart 1993-Ağustos 1996 tarihleri arasında inferiyor AMİ tanısıyla yatırılan ve trombolitik tedavi uygulanan 13'ü kadın, 45'i erkek, 58 vaka çalışmaya alındı. Prospektif olarak Mart 1993- Mart 1995 tarihleri arasında 31 vakaya SK uygulanarak verileri toplandı. Daha sonra Ağustos 1995-Haziran 1996 tarihleri arasında 21 vakaya rt-PA uygulandı. Bu tarihler arasında inferiyor AMİ tanısıyla başvuran ancak ekonomik nedenlerle yada rt-PA'nın temin edilememesi nedeniyle SK uygulanan 6 vaka da çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptaki hastaların bazal özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Vakaların genel özellikleri

Hastaların bazal özellikleri	t-PA	Streptokinaz
Yaş	45-80 * (ort:62,1±8,71)	33-76* (ort:54,5±10,6)
Cins	7 kadın, 14 erkek	6 kadın, 31 erkek

\*P>0,05

Tüm vakalar, Türk kardiyoloji Derneğince (37) de kabul edilen "AMİ'nün trombolitik tedavisi için hasta seçim rehberi"nde belirtilen özellikler açısından dikkatle incelendi. Buna göre kontrendikasyonu olmayan vakalara trombolitik tedavi başlandı.

AMİ tanısı, Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size (MİLİS) (38) çalışma gurubunun kriterlerine göre konuldu. Buna göre; >30 dakika (dk) devam eden göğüs ağrısı, EKG'de ardışık iki derivasyonda yeni ortaya çıkan Q dalgası (30 ms'den geniş, 0,2mV'dan derin), en az iki derivasyonda yeni ortaya çıkan ST segment elevasyonu (J noktasından 0,02 sn sonra ve en az 0,1 mV yüksekliğinde), yeni ortaya çıkan sol dal

bloğu, kriterlerinden en az biri saptanan hastalara AMİ tanısı konuldu. Seri enzim takipleriyle tanı teyid edildi.

EKG'de lezyonun bulunduğu derivasyona göre lokalizasyonlar; DI, aVL, V1-6 yaygın anterior, DI, aVL, V6 lateral ve DII, DIII, aVF inferiyor olarak sınıflandırıldı. Posteriyor bölgeyi indirek olarak gösteren V1, V2 derivasyonlarında R dalgasının en az 0,04 sn genişliğinde, R/S 'in >1 olması, T dalgasının pozitif olmasıyla birlikte V7-9'da ST segment yüksekliğinin olması posteriyor infarktüs olarak, ayrıca sağ prekordiyal derivasyonlarda (V3R,V4R,V5R) 1 mm'den fazla ST segment yüksekliğinin olması sağ ventrikül infarktüsü olarak kabul edildi (39).

SK; 1,5 milyon ünite 200 cc %5 dextroz içinde 30-60 dakika içinde infüzyon olarak verildi. Tüm vakalara streptokinaz infüzyonundan önce 8 mg dexamethazone ve 10 mg chlorphenoxamine intravenöz (iv) olarak uygulandı (32,33,37).

rt-PA, 100 mg dozunda ve infüzyon yoluyla, Global Utilization of Streptokinaze and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries (GUSTO) çalışmasında (36) tanımlandığı şekilde "hızlandırılmış" olarak uygulandı. rt-PA uygulanan tüm hastalara, hemen 5000 ünite iv. puşe ve 1000 Ü/saat heparin 48-72 saat süreyle infüzyon yoluyla verildi.

Her iki gruptaki, kontrendikasyonu olmayan tüm vakalara ilk gün 15 gr, (ilk 4 saatte 7,5 gr, sonraki 20 saat içinde 7,5 gr) ikinci gün 7,5 gr magnezyum sulfat %5 dextroz içinde infüzyonla verildi. Ayrıca standart tedaviye (narkotik analjezikler, asetil salisilik asit, nitrat gibi) ek olarak kontrendikasyonu olmayan tüm vakalara beta bloker (50-100 mg/gün atenolol) verildi.

Trombolitik tedavi uygulanan hastaların taşıdıkları risk faktörleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. vakalardaki risk faktörleri ve sıklığı

Risk Faktörü	rt-PA(n:21)	Streptokinaz(n:37)
Diabet	1(%5)	5 (%13)
Hipertansiyon	8 (%38)	11 (%30)
Sigara	13 (%61)	28 (%76)
Tedaviye başlama saati	3,35±1,39	3,19±1,43
Mİ öyküsü	6(%29)	6(%16)
Tip-A kişilik	5(%23)	13(%35)
Katı yağ tüketme	19(%90)	27(%72)
Hereditör faktörler	6(%29)	6(%16)
<u>Hiperlipidemi</u>		
T. kollesterol>200mg	11 (%52)	24 (%65)*
Trigliserid>250mg	1 (%5)	10 (%27)**
HDL<40mg	13 (%62)	18 (%49)*

\* P>0,05; \*\*P<0,05, HDL: High-density lipoprotein

İnferiyör lokalizasyonla birlikte posteriyör, sağ ventrikül, lateral ve anterior infarktüsü olan vakalarda çalışmaya dahil edildi. Bununla ilgili hasta dağılımı tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. AMİ lokalizasyonları

Mİ lokalizasyonu	rt-PA(n:21)	Streptokinaz(n:37)
İnferiyör	8 (%38)	17 (%46)*
İnferoposteriyör	1 (%5)	4 (%11)*
İnferolateral	3 (%14)	4 (%11)*
İnferoposterolateral	1 (%5)	7 (%19)*
İnferiyör+Sağ V.	4 (%19)	2 (%5)*
İnferoposteriyör+SağV.	0 (%0)	1 (%3)*
İnferiyör+Anteriyör	4 (%19)	2 (%5)*

Mİ: Miyokard infarktüsü, V: Ventrikül, \* P>0,05

Hastaların ilk klinik muayeneleri göz önüne alınarak yapılan KİLLİP sınıflamasına göre vaka dağılımı tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların KİLLİP sınıflamasına göre dağılımı

KİLLİP	rt-PA	Streptokinaz
I	15 (%71)	28 (%76)*
II	5 (%24)	9 (%24)*
III	1 (%5)	0*
IV	0	0*

\*p>0,05

Trombolitik tedavi uygulanan tüm vakalar koroner yoğun bakım ünitesinde izlendi. Elektrokardiyogramlar, tek kanallı Nihon Kohden cihazında 1 mV/cm standardizasyon yapılarak ve 25 mm/sn hızda çekildi. Reperfüzyon kriterlerinin oluşup oluşmadığı dikatle incelenildi. Klinik reperfüzyon kriterleri olarak trombolitik tedaviden sonra ağrının çabuk geçmesi, ST elevasyonunda trombolitik tedaviden sonra üç saat içinde %50'den fazla azalma, reperfüzyon aritmileri ve CPK-MB'nin 12 saatten önce zirve yapması olarak kabul edildi (40,41). Tedaviden önce ve tedaviden sonra ilk üç saat içinde her saatte bir EKG çekilerek reperfüzyon kriteri olarak bilinen (40,41) ST segmentinde başlangıca göre %50'den fazla izoelektrik hata yaklaşmanın (ST'de çökme olması) olup olmadığı araştırıldı. Reperfüzyon aritmileri ve diğer tüm aritmiler merkezi monitörden izlenerek ve EKG kayıtları alınarak yada oluşan aritmileri 24 saat boyunca kaydeden monitörden incelenerek saptandı (40,41,42). Günlük enzim takibi yapılarak, enzim yüksekliğinin infarkt alanıyla olan ilişkisini gösteren çalışma (13,25) sonuçları göz önüne alınarak, infarkt alanının büyüklüğü tahmin edilmeye çalışıldı. Hastalar her gün muayene edilerek klinik durum ve oluşan tüm komplikasyonlar koroner bakım formlarına işlendi.

Fizik muayenede, prekordiyumda S3 ve akciğer sahalarında krepitan rallerin varlığı göz önüne alınarak yapılan KİLLİP sınıflamasında (11), KİLLİP-I normal, KİLLİP-II kalp yetmezliği, KİLLİP-3 akut akciğer ödemi ve KİLLİP-IV kardiyojenik şok olarak kabul edildi. Ayrıca kardiyojenik şok tanısı, sistolik kan basıncının 80 mmHg'nin altında olması, ciltte soğukluk, solukluk, terlemenin olması, saatlik idrar volümünün 20 ml'nin altına düşmesi, serebral hipoperfüzyon bulgularının olması ve asidoz, aritmi gibi sekonder faktörlerin tedavisine rağmen şokun devam etmesiyle konuldu(4,25,29). İlk günden sonra günlük EKG çekilerek ST segmenti, atrial ve ventriküler erken atımlar, atrial fibrilasyon, sinüs düğümü disfonksiyonu, dal blokları, AV bloklar açısından değerlendirmeler yapıldı.

EKG'de PR mesafesinin 0,20 saniyeyi geçmesi I°-AV blok, PR mesafesinin giderek uzaması ve bir P'ye yanıt alınamaması mobitz tip-I, PR mesafesi sabitken bir P dalgasını QRS'in takip etmemesine mobitz tip-II, P ve QRS dalgalarının birbiriyle ilişkisiz olması AV tam blok olarak değerlendirildi (39).

AMİ'nün standart tedavisine ek olarak özel klinik durumlarda uygun tedavileri yapıldı. III° AV blokda geçici pace maker, kardiyojenik şokta santral venoz basıncı, saatlik idrar volümü, saatlik tansiyon arteriyel takibi, pozitif inotropik ajanların kullanımı vs, kalp yetmezliğinde pozitif inotropik ajanlar uygun diüretik ve AMİ'den 72 saatten sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanıldı. Ayrıca sağ ventrikül infarktüslerinde gerekli sıvı infüzyonu yapılarak intravasküler volüm yüksek tutuldu ve venodilatasyondan kaçınmak amacıyla nitrat verilmedi (4,5,29).

## İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ

Trombolitik tedavi verilen gruplarda elde edilen bulgular ve klinik özellikler arasındaki farklılıkların karşılaştırmalarında “İki yüzde arasındaki farkın anlamlılık testi” ve “Student-t testi” kullanıldı. Gruplara ait veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Anlamlılık düzeyi olarak  $P < 0.05$  alındı (43).



## BULGULAR

### Hastaların bazal özellikleri:

Her iki tedavi grubunda yaş ortalaması açısından benzerlik mevcut olmasına karşın rt-PA grubunda kadın hasta oranı %33, SK grubunda ise %16 idi. SK grubunda diabetik hasta oranı daha fazla saptanmıştı (%5'e karşın %13). Daha önce Mİ geçirme oranı bakımında vakalar incelendiğinde rt-PA grubunda önceki Mİ daha sık olduğu gözlemlendi. Ancak saptanan bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. AMİ ile uyumlu göğüs ağrısı başladıktan sonra trombolitik tedaviye başlayıncaya kadar geçen süre her iki grupta aynıydı (istatistiksel fark yoktu). Diğer risk faktörleri bakımından vakalar benzer özellik taşımakla birlikte özellikle tereyağı ve kavurma gibi katı yağlarla beslenme alışkanlığının oldukça fazla olduğu gözlemlenmiş, hastalardan yattıkları süre içinde herhangi bir günde 16 saat açlıktan sonra alınan kan numunelerinde yapılan lipit analizlerinde sırasıyla rt-PA grubunun %62'sinde, SK grubunun %49'unda HDL'nin 40 mg dan düşük, kolesterol değerlerinin rt-Pa grubunun %52'sinde, SK grubunun %65'inde 200 mg'ın üstünde olduğu ve rt-PA'da vakaların %4'ünde, SK grubunda ise vakaların %27'sinde trigliserid düzeyleri 250 mg'ın üstündeydi. (HDL'nin 40 mg'dan düşük olması, kolesterolün 200 mg'dan ve trigliseridin 250 mg'dan yüksek olmasının koroner ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinmektedir.) Bu farklılık, vakalardan değişik zamanlarda kan nümunelerinin alınmış olması ve bu süre içinde uygulanan tedaviyle ilişkili olabilir. Tüm hastaların lipit profili ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Tablo 6'da hastaların lipit profilleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Vakaların lipit profilleri

	rt-PA grubu	Streptokinaz grubu
Kolesterol (mg)	209,9±46,0*	237,7±63,1*
Trigliserid (mg)	151,2±67,8*	232,4±136,6*
HDL (mg)	39,7±2,5*	39,3±2,8*

\* p>0,05, HDL: High-density lipoprotein

#### KLİNİK REPERFÜZYON KRİTERLERİ

1-Reperfüzyon Aritmileri: Ağrının başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde gelişen akselere idioventriküler ritm (AİVR), ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF), sık ventriküler erken atım (VEA) ve sinüs bradikardisi (SB) alındı (41,42). Trombolitik tedavi sırasında yada sonrasında gelişen reperfüzyon aritmileri (VEA, VT, VF, SB) tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Reperfüzyon aritmileri

Reperfüzyon aritmisi	rt-PA(n:21)	SK(n:37)
VEA	10(%47)	11(%29)
VT	1(%5)	2(%5)
AİVR	2(%10)	2(%5)
SB	7(%33)	12(%32)
Toplam	20*(%96)	27*(%73)

\* p<0.05, VEA: Ventriküler Erken Atım, VT: Ventriküler Taşikardi, AİVR: Akselere İdioventriküler Ritim, SB: Sinüs Bradikardisi

Tabloda görüldüğü gibi sıklıkla karşılaştığımız reperfüzyon aritmeleri sık VEA ve SB idi. Klinik reperfüzyon kriterlerinden biri olan aritmiler toplu olarak ele alındığında, rt-PA grubunda bu aritmilerin daha sık oluştuğu ve saptanan bu farkın istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) olduğu görülmektedir.



2-ST segmenti elevasyonunda azalma: Trombolitik tedaviden sonra ilk üç saat içinde her saat başı çekilen EKG'larda ST segmentinin progresyonu incelendi. rt-PA uygulanan vakaların %95'inde, SK uygulanan vakaların %59'unda ST elevasyonunda %50'den fazla azalma saptandı. Saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P<0,05$ ).

3-Göğüs ağrısının çabuk geçmesi: Ağrının subjektif bir şikayet olması, uygulanan narkotik analjezikler ve diğer terapötik ajanlarla geçmesi, ağrının klinik reperfüzyon kriteri olarak güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle biz bu kriteri değerlendirme dışı bırakmanın uygun olacağını düşündük.

4-CPK-MB'nin 12 saatten önce zirvedüzeyine ulaşması veya CPK-MB en yüksek değerleri ortalamaları: Çalışmamızda CPK-MB'nin pik değerinin saptamak için çok sık aralıklarla kan almayı gerektirdiğinden, bir parametre yerine bu enzimin her iki gruptaki en yüksek değerlerin ortalamaları alındı. CPK ile birlikte LDH, SGOT ve SGPT enzimlerinin zirve değerlerinin ortalamaları alındı. Enzim değerlerinin infarkt alanı büyüklüğüyle paralellik gösterebileceği göz önüne alınırsa rt-PA uygulanan vakalardaki pik enzim değerlerinin, SK uygulanan vakalardan daha düşük olduğu ( $p<0,05$ ) ve bu durumun infarkt alanının daha iyi sınırlandırılmasından kaynaklanmış olabileceği açıktır. Enzimatik pik değer ortalamaları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Enzim değerlerinin pik ortalamaları

ENZİM	rt-PA	SK
SGOT	221,8±133,8*	234,4±105,5*
SGPT	62,9±28,5*	97,2±45,4*
CPK	1473,7±1031,7*	1628±715,6*
LDH	1337,9±452,9**	1525,6±478,5**

\*  $P<0,05$  \*\*  $P>0,05$

(SGOT: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase, SGPT: Serum Glutamic pyruvic transaminase, CPK: Creatine Phosphokinase, LDH: Lactic Dehydrogenase)

#### KOMPLİKASYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI:

1-Hipotansiyon: SK'ın hipotansif etkisinin olduğu ve bu etkinin infüzyon hızıyla orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Ortalama sistolik kan basıncında 35 mmHg'lik bir düşmeye yol açtığı ve hastaların %7-10'unda vazopressör destek yada sıvı infüzyonu gerektirdiği bilinmektedir (27). SK uyguladığımız vakaların %35'inde rt-PA uygulananların ise %14'ünde ( $p<0,05$ ) hipotansiyon gelişti.

2-Reinfarktüs: Hastanın yattığı süre içinde EKG'da aynı bölgeden yada değişik lokalizasyonda reinfarktüs geçirmesi olarak alındı. Reinfarktüs tanısı, tipik göğüs ağrısı ve seri enzim takipleriyle teyit edildi. t-PA uygulanan grupta hiç reinfarktüs görülmezken SK grubunda 5 vakada (%13,5) reinfarktüs gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0,05$ ) bulundu.

#### 3-İletim Bozuklukları

Atrioventriküler ve intraventriküler bloklar: Atrioventriküler (AV) tam blok, mobitz tip II blok, 4:1, 3:1 blok, sol dal bloğu, sağ dal bloğu rt-PA grubunda hiç görülmezken SK grubunun %32,4'ünde ( $p<0,05$ ) bu iletim bozukluklarından her hangi biri oluştu. Özellikle artmış mortalite hızıyla birlikte olan AV tam blok SK uygulananlarda anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksek bulundu. trombolitik tedavi sırasında veya sonrasında gelişen iletim bozuklukları tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Trombolitik tedavi sırasında yada sonrasında gelişen atrioventriküler ve intraventriküler bloklar

İletim bozukluğu	rt-PA	SK
AV Tam blok	0*	6*
I° AV blok	3	5
Sol dal bloğu	0	1
Sol posterior hemiblok	0	1
Sağ dal bloğu	0	1
4:1, 3:1 blok	0	2
Mobitz tip II blok	0	1
Mobitz Tip I blok	1	1
TOPLAM	4(%19)*	18(%49)*

\* p<0,05 AV: Atrioventriküler

4-Kardiyojenik Şok: AMİ'de kardiyojenik şok gelişmesi prognozun kötü olduğunu gösteren önemli bir klinik tablodur. Kardiyojenik şok tanısı yukarıda anlatılan parametreler göz önüne alınarak konuldu. rt-PA uygulanan vakalarda kardiyojenik şok tablosu gelişmezken, SK uygulanan 3 vakada (%8) görüldü. Bu fark istatistiksel olarak (p>0,05) anlamlı değildi.

5-Konjestif Kalp Yetmezliği: Hastanın kliniğe kabulünde yapılan ilk muayenesinde KİLLİP II (kalp yetmezliği) olan olgu sayısı rt-PA grubunda 5 (%23,8), SK grubunda ise 9 (%24,3) ken, hastane çıkışında kalp yetmezliği rt-PA grubunda 3 (%14,2), SK grubunda 6 (%16,2) vakada mevcuttu (p>0,05).

6-Mortalite: Mortalitede sağlanan düşüşün istatistiksel önem arz etmesi için çok daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerektiği açıktır. Bizim çalışmamız bir mortalite çalışması olmamakla birlikte, rt-PA uygulanan 21 vakada mortalite yoktu, SK uygulanan 37 vakada hastane içi mortalite %10,8 (4 vaka) olarak saptandı.

7-Kanama: Trombolitik tedavi uygulanan her iki grupta da transfüzyon gerektiren majör kanama (gastrointestinal kanama, üriner sistem kanaması vs.) yada intrakraniyal kanama görülmedi. rt-PA uygulanan vakalarda infüzyon yerinde lokalize yumuşak doku içine hafif kanama iki kişide, diş eti kanaması bir kişide görülürken SK uygulananlardan sadece bir kişide burun kanaması görüldü ( $p<0,05$ ). rt-PA uygulanan ilk vakalarımızda gördüğümüz infüzyon yerindeki lokalize kanamalar intraket çekildikten sonra sıkı bandaj uygulanarak sonraki vakalarda bu komplikasyonun oluşması engellendi.

8-Diğer Komplikasyonlar: Trombolitik tedavi uygulanan her iki hasta grubunda atrial fibrilasyon, sık atrial erken atımlar, sinüs duralaması, sinüs taşikardisi, perikardit görülme sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu. Anafilaktik şok tablosuna rastlanmadı.

## TARTIŞMA

Trombolitik tedavi 1933 yılında Tillet ve Garner'in (44) Beta Hemolitik Streptokoklarda trombolitik aktivitenin olduğunu göstermeleriyle başlamıştır. 1948 yılında fibrinoz plevral effüzyonu eritmek için yapılan terapötik girişimler trombolitik tedavi için yol gösterici olmuştur (45).

Bu gün AMİ'de intravenöz trombolitik tedavinin faydası tartışmasızdır. 1980'lerde plasebo kontrollü randomize çalışmalar, erken trombolitik girişimlerin mortalitede yaklaşık %30 düşme sağladığını ortaya koymuştur (27). Çeşitli çalışmalardan derlenen veriler, plaseboya karşın, trombolitik tedavi gören inferiyor miyokard infarktüsülü hastalarda mortalite oranı %22 azalma göstermiştir (46).

60 binden fazla hastanın incelendiği Gruppo Italiano Per lo Studio Della Sopravivenza Nell' Infarto Miocardico (GISSI-2) (47) ve Third International Study of Infarct Survival (ISIS-3) (48) çalışmalarında, SK ve t-PA uygulanan gruplar arasında mortalite açısından farklılık yoktu. Ancak her iki çalışmada da t-PA akselere rejimle değil, 3 saat içinde standart rejimle verilmiş, ek tedavi olarak heparin verilmemişti. t-PA'nın hızlı infüzyonla verilmesi ve hemen sonra başlanan heparin tedavisinin önemi, GUSTO çalışmasıyla (36) ortaya konuldu. t-PA ilk olarak 1984'de, konvansiyonel (standart) t-PA dozunda 100 mg (Alteplase) 3 saatte verildi. Standart doz şemasında; 6 mg'ı bolus olmak üzere 60 mg'ı ilk saatte, kalanı ise 2 saat içinde ve 20 mg/saat olarak verildi (27,30,46). 3 saat içinde 150 mg olarak verilen t-PA'nın daha fazla damar açıklığı sağlamakla birlikte, intrakraniyal kanama riskini önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (27). Anjiyografik çalışmalarda standart t-PA ile 60. dk'da açıklık hızı %62, 90. dk'da açıklık hızı %70 olarak bulunmuş ve bu değerler SK verilenlerde sağlanan açıklık oranlarıyla benzer

olduğu görülmüştür. 24. saatteki damar açıklık yüzdesi %84 ve 5-7. günlerde ise %80 olarak bulunmuştur (31,48).

Randomize direk olarak akselere (Hızlandırılmış) t-PA ve Standart t-PA'yı karşılaştıran çalışmalarda, hızlandırılmış t-PA'nın bazı üstünlüklerinin olduğu ortaya konmuştur (27,49). Değişik çalışmalarda, hızlandırılmış doz rt-PA ile tedavi uygulananlarda 60. dk'daki reperfüzyon hızının, standart doz rt-PA uygulananlara göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Rapid Administration of Alteplase in Acute Myocardial Infarction (RAAMI) çalışmasında (49) hızlandırılmış rt-PA ile 60. dk. açıklık hızı %76, standart rt-PA'da %63 olarak bulunmuştur. TIMI grade 3 indeks olarak alındığında; hızlandırılmış dozda rt-PA uygulananlarda standart doz rt-PA uygulananlara göre %22-33, SK verilenlere göre (90.dakikada) %21-25 daha fazla TIMI grade 3 akım sağlanmıştır (27,49-52).

Plasebo, SK ve t-PA ile yapılan çalışmalarda (27) koroner reperfüzyon oranında farklılıkların olduğu gözlenmiştir. Toplu sonuçlara göre, trombolitik tedaviden 90 dakika sonra erken reperfüzyon, anjiografik olarak plasebo ile %21, SK ile %51, t-PA ile % 70 ve akselere t-PA ile %84 olarak saptanmıştır (27). Aynı şekilde hızlı t-PA uygulamasıyla 60. dk'da elde edilen açıklık oranları da daha fazla bulunmuştur. RAAMI çalışmasında (49), 60 dk'daki açıklık hızı hızlandırılmış t-PA'da %76, standart t-PA uygulamasıyla %63 bulunmuştur.

Intrakoroner SK lokalizasyona bağımlı olmayan ve eşit düzeyde görülen bir rekanalizasyon etkinliği göstermektedir. Western Washington Randomized Trial of Intracoronary Streptokinase (WWICS) çalışmasında (53) infarkt lokalizasyonu belirtilmeden açıklık hızını %68-72 arasında olduğu, daha erken intrakoroner tedavinin bağlandığı Netherlands çalışmasında (54) inferior infarktüste %88, anterior infarktüste %83 açıklık hızı

saptanmıştır. Açıklık hızı intravenöz trombolitik tedavide, özellikle SK tedavisinde azalmaktadır ve bu azalma inferiyor infarktüste anteriora göre daha belirgin olmaktadır. Inferiyor AMİ'de intravenöz SK uygulamasıyla sağlanan koroner açıklık oranı İSAM (55) çalışmasında %34, TIMI-I (56) çalışmasında %35 bulunmuştur. İSAM çalışmasında CK-MB izoenzim pik düzeyi inferiyor infarktüsli vakaların %34'ünde, anterior infarktüsli vakaların %48'inde 9 saatten önce görülmüştür. Bu değerler anterior infarktüste reperfüzyon hızının daha yüksek olduğunu ima etmektedir. Anjiyografik değerlendirmenin yapıldığı TIMI-I çalışmasında inferiyor infarktüste reperfüzyon hızı SK ile %35 ve rt-PA ile %53 bulunmuştur. (Bu çalışmada 80 mg rt-PA 3 saat içinde verilmiştir) Inferiyor infarktüste rt-PA dozunu daha yüksek tutulduğu ve tedavinin daha erken başladığı TAMI-1 çalışmasında (57) %68 reperfüzyon sağlanmıştır. Erken intrakoroner SK ve intravenöz rt-PA'nın, intravenöz SK'a göre inferiyor infarktüste, reperfüzyonu sağlama bakımından çok daha efektif olduğu görülmektedir. Inferiyor infarktüste intravenöz tedaviyle düşük düzeyde reperfüzyon sağlanması, sağ koroner arterde daha büyük trombüs volümüne bağlı olabilir. Sağ koroner arterde dallanmanın az olması, kollateral sikülasyon ihtiyacının fazla olması, tortiositenin fazla olması, sağ ventriküler perfüzyon rezistansın düşük olması ve vagal tonusun artması infarkt-ilintili arterde kan akım hızının düşük olmasını açıklamaktadır. Bu durum staz ve tromboz oluşumu için uygun ortam oluşturarak reperfüzyon hızının daha düşük olmasına neden olmaktadır (58).

Trombolitik tedavide SK ve rt-PA'nın etkinlik düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmalarda rt-PA'nın daha etkili olduğu görülmüştür. SK etkinliğinin az olmasının bir nedenini de, önceden streptokok enfeksiyonuna maruz kalanlarda yüksek ölçüde streptokinaz direncinin olduğu ve bu nedenle SK'a

terapotik cevabı tehlikeye düşürebileceği hipotezidir (59). Streptokok enfeksiyon sıklığı ve ASO titreleri ile ilgili çalışma sonuçları, SK ile trombolitik tedavi yapılan ve 90. dk ile 24. saatte yapılan koroner anjiyografilerde, TIMİ 0 ve 1 akım olan hastalarda, TIMİ 3 akım sağlananlara göre daha yüksek bir streptokinaz direnç titresinin olduğu ortaya konulmuştur (60). GUSTO anjiyografik çalışmasında (61), 30 gün sonra mortalite 90. dk'da normal koroner akımı olan hastalarda (TIMİ 3 akım) en düşük oranda (%4,4), hiç akım olmayan hastalarda (TIMİ 0, 1) ise en yüksek olduğu (%8,9) bildirilmiştir. İV olarak verilen SK, streptokok enfeksiyonundan sonra oluşan "Antistreptolizin O" (ASO) antikor titresine bağımlı olarak nötralize olabilir. ASO titreleri, yaşa, coğrafi bölgeye ve streptokok enfeksiyonlarının sıklığını etkileyen diğer etmenlere bağlıdır. Sosyoekonomik koşulların kötü olmasının Beta Hemolitik Streptokok enfeksiyonlarına zemin hazırladığı bilinmektedir. Özellikle kalabalık aile yapısı streptokok enfeksiyonları için predispozisyon oluşturmaktadır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde streptokok enfeksiyon sıklığının gelişmiş ülkelere göre daha fazla olduğu açıktır. İleri yaşlarda azalmakla birlikte, ülkemizdeki streptokok enfeksiyon sıklığını göstermesi açısından Gürdal ve arkadaşlarının (62) ilkökul çocuklarında yaptıkları tarama yol gösterici olabilir. 8-14 yaş grubu 925 öğrencinin %15,03'ünde boğaz kültürlerinde Beta hemolitik Streptokok izole edilmiş ve %64,6'sında ASO titreleri yüksek bulunmuştur. Bu bilgilerin ışığı altında, ülkemizde özellikle de bölgemizde, AMİ'de SK uygulamasıyla elde edilen sonuçlar ile gelişmiş ülkelerde elde edilen sonuçlar arasında paralellik olmayabilir. Bu durum, çalışmamızda SK ile sağlanan başarıyı olumsuz etkileyen parametrelerden biri olabilir.

GUSTO araştırmacıları (61), infarktüse yol açan arterde,



koroner kan akımının çabuk ve tam restorasyonunun ventrikül performansında gelişme ve daha düşük mortaliteyle sonuçlandığı hipotezini test etmek için yaptıkları anjiyografik alt çalışmada; 90. dk'da infarktüse yol açan arterin açıklık oranı, hızlandırılmış dozda t-PA ve heparin verilen grupta en yüksek %81, SK ve subkutan heparin verilen grupta ise anlamlı olarak daha düşük %54 bulundu. t-PA tedavisinin SK tedavisine göre erken dönemde daha yüksek bir açıklık oranı sağladığı ilk olarak TIMI araştırmacıları (56) ve European Cooperative Study Group (63) tarafından gösterilmiştir. t-PA ön yüklemeli biçimde verildiği zaman enfarktüse yol açan arterin daha erken dönemdeki açıklığı Neuhaus (35) ve diğer araştırmacılar (64) tarafından da gösterilmiştir. GUSTO çalışmasında (36), hızlandırılmış t-PA'nın 3 saat süre içinde verilen standart t-PA tedavisine kıyasla daha hızlı ve daha etkili arter açıklığı sağladığı gösterilmiştir. AMİ'de koroner anjiyografi kontrendike olmamakla birlikte erken dönemde yapılması risklidir. Aynı zamanda erken dönemde reperfüzyonu gösterebilmek için kateter laboratuvarınının 24 saat açık ve invaziv girişimler için ekibin hazır olması gereklidir. Bu nedenle çalışmamızda klinik reperfüzyon kriterlerini kullandık. Bu kriterlerden ST elevasyonundaki düşüşün reperfüzyonu belirlemedeki duyarlılığı çeşitli çalışmalarda %60-%93, özgüllüğü %43-%100 (40,65) arasında bildirilmiştir. Enar ve arkadaşları (23) EKG, enzim ve ağrıyı birlikte ele alarak, bu üç kriterin reperfüzyonu saptamadaki duyarlılığını %82,7, özgüllüğünü %46,1 ve pozitif prediktif değerinin %77,4 olarak bildirdiler. Aynı çalışmada aritmilerin reperfüzyonu belirlemedeki duyarlılığı %48,1, özgüllüğü %85,7 ve pozitif prediktif değeri %86,7 olarak bildirilmiştir. Hohnloser ve arkadaşları (65), EKG+enzim değerlerine bakarak duyarlılığı %97, özgüllüğü %90 ve prediktif değeri %95 olarak saptamışlardır. Bizim çalışma sonuçlarımız da yukarıda adı geçen çalışma sonuçlarıyla uygunluk

göstermektedir. Çalışmamızda, bu kriterlerden, reperfüzyon aritmileri olarak bilinen VT, AİVR, SB ve VEA'lar rt-PA grubunda anlamlı ( $P<0,05$ ) olarak daha fazla gözlemlendi. Yine ST segmentinin 3 saat içinde %50'den fazla normale yaklaşması rt-PA grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu. Enzim pik ortalamaları SK grubunda LDH hariç daha yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). Bu kriterler, rt-PA uygulananlarda reperfüzyonun daha fazla olduğunu göstermekte ve koroner anjiyografiyle gösterilen daha hızlı ve daha fazla açıklıkla uyum göstermektedir.

Sağ koroner arter oklüzyonunun olduğu inferiyor AMİ'lerinde reperfüzyonla birlikte Bezold-Jarisch refleksi yoluyla hipervagatoni oluşturarak indirek olarak hipotansiyona yol açabilir. İSİS-2 araştırmasında (31), SK ile tedavi edilen vakaların %10'unda hipotansiyon gelişmiştir. GUSTO çalışmasında (36), hipotansiyon t-PA'da %10.1, SK'da %13.3 olarak bildirilmiştir ( $P<0,001$ ). Çalışmamızda SK ile çok yüksek oranda hipotansiyon gelişmesinin muhtemel nedenleri; 1-Tüm hastalara ilk 4 saat içinde 7,5 gr magnezyum sülfat infüzyonu yapılması, 2-Transdermal, oral yada sublingual nitrat verilmesi, 3-Ağrıyı geçirmek için yapılan narkotik analjezikler (Morfin Sülfat), 4-SK öncesinde allerjik reaksiyon oluşumunu engellemek için yapılan chlorphenoxamine, 5-SK'ın 30-60 dakika içinde genellikle hızlı infüzyonla (45 dakika) verilmesi olarak sıralanabilir. SK'ın infüzyon hızına paralel olarak hipotansif etkisinin arttığı ve ortalama sistolik kan basıncında 35 mmHg düşmeye yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca Bezold-Jarisch refleksi nedeniyle de hipotansiyon potansiyalize olmaktadır. Özellikle inferiyor AMİ'de hipervagatoniye bağlı gelişen bradikardi, AV bloklar ve refleks mekanizmalar hipotansiyon gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Hipotansiyonun koroner perfüzyonu bozarak miyokard nekrozunu genişlettiği ve bu nedenle

kaçınılması gereken bir klinik durum olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda, rt-PA uygulananlarda hipotansiyon SK'a göre anlamlı olarak ( $P<0,05$ ) daha az görüldü. SK uygulananlarda oluşan ciddi hipotansiyonun nekroz alanının genişlemesine katkıda bulunduğunu ve komplikasyonların daha fazla olmasında bir etken olabileceğini düşünmekteyiz.

İnferiyor infarktüste uzun dönem sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri olan reoklüzyon yada reinfarktüs, anterior infarktüsten daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Netherland çalışmasında (54), inferiyor infarktüsünde reoklüzyon hızı bir yılda %19, anterior infarktüste ise %8 olarak bildirilmiştir. ISAM çalışmasında (55), SK tedavisi uygulanan hastalarda 4 hafta içinde sağ koroner arterde reoklüzyon %20, sol ön inen koroner arterde %9 bulunmuştur. TAMİ-1 çalışmasında (57), rt-PA uygulanan vakalarda bir hafta sonra sağ koroner arterde %21, sol ön inen koroner arterde %12 ve sirkumfleksde %5 reoklüzyon saptanmıştır. İSİS-3 çalışmasında (48), t-PA uygulanmış hastalarda SK uygulanan hastalara göre reinfarkt daha az (%3,6'ya karşı %3,1) gelişmiştir. GİSSİ-2 (47) ve İSİS-3'de (48) subkutan heparinin trombolizisten saatler sonra verilmiş olması (GİSSİ-2'de 12 saat sonra, İSİS-3'de 4 saat sonra) tenkit edilmiştir. Çünkü infarktla etkilenmiş damarda pıhtı erimesinin yeri rekanalizasyondan sonra saatlerce trombojenik kalır ve antitrombotik tedavinin hemen başlatılması retrombozisi önleyebilir. GİSSİ-2 ve international çalışmalarda (47,66), heparin verilmeden konvansiyonal Alteplase, İSİS-3 (48) heparin verilmeden Duteplase kullanılmıştır. GUSTO çalışmasında (36) reinfarktüs gelişmesi açısından gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Trombolizisten sonra, olasılıkla trombosit agregasyonunun güçlenmesinden kaynaklanan rebound antifibrinolitik etki eşlik edebilir. Özellikle sistemik litik etkinin

belirgin olduğu durumlarda rebaund hiperfibrinojenemi gelişebilir. Bu olay bazı hastalarda görülen reoklüzyonun kısmi bir nedeni olabilir (4,27,28). GUSTO anjiografik alt çalışmasında (61), reoklüzyon, t-PA için %5,9; SK ve subkutan heparin için %6.4 bulunmuştur. (GUSTO) (61) çalışmasında, hızlandırılmış rt-PA'nın uygulandığı geniş kapsamlı bu çalışmada, reoklüzyon ve kanama komplikasyonları artmaksızın, vakaların büyük kısmında infarktla ilişkili olan damarda hızlı bir açılma sağlanmıştır. Bütün çalışmanın belki de en önemli bulgusu damar açıklığı ile 90. dakika sol ventrikül fonksiyonları ve mortalite hızı arasında kurulan ilintidir. GISSI araştırması ile başlayan ve GUSTO çalışmasının yayınlandığı Eylül 1993 tarihine dek bu konuda kilometre taşı kabul edilen beş klinik araştırma mevcuttur (67). Bu çalışmaların bir çoğu onbinlerce hastayı kapsayan büyük klinik araştırmalardır. Bazıları ise daha küçük , mütevazi amaçlı ancak eşit düzeyde önemli konu ve mekanizmalara ışık tutmuşlardır. Her yayın ile bilmecenin bir parçası yerine oturmuş, bu tür araştırmalar ile AMİ tedavisinde trombolitik tedavi "köşetaşı" haline gelmiştir (68).

AMİ'de ölümlerin %60'ı ilk bir saat içinde olmakta ve sıklıkla ventrikül fibrilasyonu sonucu gelişmektedir (4). inferiyor AMİ, anterior AMİ'ne göre daha iyi bir prognoza sahip olmasına karşın, AV bloklu hastalarda mortalite daha yüksektir. Blok, sağ ventrikül infaktüsüyle birlikte ise mortalite daha da artmaktadır (17,69). Aynı şekilde, prekordiyal derivasyonlarda ST segment çökmesinin olması da kötü prognozun bir göstergesidir (69). AV bloklu vakalarda ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu, hipotansiyon, akciğer ödemi gibi komplikasyonlara daha sık rastlanmaktadır (70). AV blok, inferiyor AMİ'de daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Çetin ve arkadaşları (71), AV blok oranını inferiyor AMİ'de %16, anterior AMİ'de ise %1 olarak

bildirmişlerdir. Başar ve arkadaşlarının (72) çalışmasında, inferiyor AMİ'de, SK verilenlerde, AV blok gelişmesi %1,7 trombolitik tedavi uygulanmayanlarda %19 olarak saptanmıştır. GUSTO çalışmasında (36), II° ve III° AV blok gelişme sıklığı t-PA uygulananlarda %7,3; SK uygulananlarda %9,5 (P<0,001) bulunmuştur. Yine SK verilenlerde Blok en geç 24 saat içinde düzelirken, verilmeyenlerde 1-7 günde düzelmeye gözlenmiştir. SK uygulanan grupta mortalite görülmezken, trombolizis uygulanmayan blok gelişen vakaların (geçici pacemaker konulmasına rağmen) %32'de mortalite olduğu bildirilmiştir. AV bloğun infarktüs alanının genişliğini gösteren iyi bir kriter olduğu bildirilmiştir (69). İnferyor AMİ'de AV blok oluşumunda iki temel mekanizma sorumlu tutulmuştur. 1- AV nodunun kan akımının aniden kesilmesi, 2-Bezold Jarisch refleksi sonucu vagal tonus artışıdır (69). Son zamanlarda hücre içi elektrolitler (69) ve endojenöz iskemik bir metabolit olan adenozinin rolü üzerinde de durulmaktadır (73). AV blokun gelişimindeki temel mekanizma iskemi ve onun tetiklediği bir takım patofizyolojik olaylar, erken ve etkili reperfüzyonun sağlanmasıyla AV blokun gelişmesi engellenebilir, oluşan blokun geçici olmasını sağlanabilir. Belki de reperfüzyonun hızlı ve etkili bir şekilde sağlanması (t-PA'nın erken reperfüzyonu sağlamada SK'dan üstün olduğu bir çok anjiyografik çalışmada gösterilmiştir) iskemik bir metabolit olan adenozinin artışı ve hücre içi elektrolit (özellikle potasyum) dengesizliğini azaltarak, aynı zamanda nekroz alanını sınırlandırarak AV blok gelişmesi engellenmekte ve AV blokun birlikte getirdiği komplikasyonların önüne geçilmektedir (66). Çalışmamızda, SK grubunda AV tam bloka rastlanma sıklığı literatür bilgileriyle uyumludur. AV tam bloklu vakalarda mortalitenin çok daha yüksek olduğu açıktır. rt-PA uygulananlarda AV tam bloka rastlanmaması, rt-PA ile sağlanan hızlı ve tam (TIMİ 3) reperfüzyona bağlı olarak nekroz alanının

küçük olmasına bağlı olabilir.

AMI'de sol ventrikül fonksiyonları çok büyük oranda, tedavinin başlangıç zamanına ve koroner arterde sağlanan reperfüzyona bağlıdır. GUSTO çalışmasında (36) sol ventrikül fonksiyonları ile 90. dk damar açıklığı oranları arasında paralellik olduğu, ventrikül fonksiyonlarının t-PA ve heparin verilen grupta en iyi korunduğu ve bölgesel duvar hareketlerinin daha az baskılandığı saptanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu %45'in üstünde olanlarda mortalite %3,9; ejeksiyon fraksiyonu %45'e eşit veya altında olanlarda mortalite %14,7'idi. Bu çalışma, sağ kalım oranındaki artışın, daha yavaş bir aktivatör olan SK'a göre hızlı reperfüzyon oluşturduğu bilinen t-PA'nın hızlandırılmış dozda kullanımıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Hızlandırılmış doku tipi plazminojen aktivatörü ile tedavi SK'a göre mortalitede %15'lik bir azalma sağlamaktadır. Son çalışmalarda da, hızlandırılmış doz şemasıyla t-PA uygulananlarda infarktla ilişkili olan arterde daha etkili ve daha hızlı açıklık sağladığı ortaya konmuştur(61,49). GUSTO çalışması (36), hızlandırılmış rt-PA verilen grupta özellikle allerjik reaksiyonlar, anafilaksi, sol ventrikül disfonksiyonu, kardiyojenik şok ve aritmilerin (ventrikül fibrilasyonu ve asistol) daha az olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok t-PA'da sırasıyla %15,2 ve %5,1 SK'da %17,5 ve %6,9 olarak ( $P<0,001$ ) bulunmuştur. Çalışmamızda rt-PA uygulanan olgularda kardiyojenik şok tablosuna rastlanmadı. SK uygulanan vakalardan 3'ünde (%8) kardiyojenik şok gelişti. Ancak kardiyojenik şok ve konjestif kalp yetmezliği tablosu görülme sıklığı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmalar, hızlandırılmış doz şemasıyla uygulanan alteplaz+iv heparin tedavisinin hem 24 saatlik hem de 30 günlük mortaliteyi azaltmak bakımından istatistik anlam sahip ( $p<0,04$ ) bir avantaj

sağladığını göstermiştir (30 günlük mortalite oranları; hızlandırılmış doz şemasıyla uygulanan alteplaz grubunda, anterior lokalizasyonda %8,6; SK grubunda %10,5; diğer lokalizasyonlarda sırasıyla %4,7 ve %5,3 bulunmuştur) (36). Bizim çalışmamızda, rt-PA grubunda mortaliteye rastlanmazken, SK grubunda 4 (%10,8) vakada görülen mortalite (vaka sayısının azlığı nedeniyle) istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $P>0,05$ ). Çalışmamız, mortalite çalışması olmamakla birlikte sonuçlar toplu olarak değerlendirildiğinde, reperfüzyonun rt-PA grubunda daha fazla olduğu, komplikasyonların daha az geliştiği ve sonuç olarak mortalitede düşme olduğu görülmektedir.

Netherlands çalışmasında (54) hızlı reperfüzyon sağlananlarda enzimatik olarak saptanan infarkt alanında %31 azalma saptanmıştır. ISAM çalışmasında (55) düşük reperfüzyon hızında sağlanan infarkt alanı azalması %14 olarak hesaplanmıştır. Enzim yüksekliği genellikle infarkt alanının genişliğiyle paralellik göstermektedir. Çalışmamızda SK uygulananlarda enzim pik değerlerinin ortalamaları rt-PA grubuna göre daha yüksek bulundu. LDH hariç tutulursa diğer enzim ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P<0,05$ ).

GİSSİ-2 çalışmasında (47) major kanama sıklığı SK'da t-PA'ya göre önemli ölçüde daha fazlaydı (%1'e karşılık %0,5 ). Bunun yanında minör kanama sıklığı rt-PA grubunda daha sıklı (%8'e karşılık %6,9). Benzer bulgular GUSTO çalışmasında da bildirilmiştir. Bu çalışmada t-PA uygulanan vakalarda hemorajik inmeye daha sık rastlanmış, fakat ölüm veya sakat bırakıcı inmenin veya her ikisinin birden ortaya çıkması t-PA uygulananlarda, SK uygulananlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu durum, SK'a bağlı sistemik litik etkiye ve bu etkinin uzun zaman sürmesine bağlı olabilir. t-PA'nın plazmada



çok kısa süre içinde PAİ ile nötralize edilmesi belkide kanamaların küçük olmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda her iki grupta major kanamaya rastlanmadı. rt-PA uygulanan iki vakada infüzyon yerinde (antekübital bölge), bir vakada ise (infüzyon gerektirmeyen) burun kanaması görüldü. SK grubunda ise bir vakada diş eti kanaması oldu.





## SONUÇLAR

Amacımız, inferiyor AMİ'de rt-PA ve SK'ın etkinliğinin karşılaştırmak ve trombolitik tedavinin etkinliğini göstermekti. Elimizdeki verilerden çıkardığımız sonuçlar;

1-Klinik olarak reperfüzyonu gösteren kriterler, rt-PA uygulananlarda daha sık olarak ortaya çıktı.

a-Reperfüzyon aritmileri olarak bilinen AİVR, VEA, VT ve SB, rt-PA grubunda daha sık ( $P<0,05$ ) ortaya çıktı.

b-Yine reperfüzyon kriteri olan ST segmentinde (3 saat içinde  $>50\%$ ) izoelektrik hata yaklaşma, rt-PA grubunda anlamlı olarak fazla ( $P<0,05$ ) bulundu.

c-Enzim pik değerlerinin ortalamaları, SK grubunda daha yüksekti ( $P<0,05$ ).

2-AMİ'nün seyri sırasında görülen komplikasyonlara, SK grubunda daha sık ( $P<0,05$ ) olarak rastlandı.

a-SK uygulananlarda belirgin ve (istatistiksel olarak) anlamlı hipotansiyon geliştiği görüldü.

b-Reinfarktüs, SK uygulanan grupta ( $P<0,05$ ) daha yüksek bulundu.

c-Atrioventriküler ve intraventriküler bloklar (özellikle III°-AV blok), SK grubunda daha sık ( $P<0,05$ ) olarak ortaya çıktı.

d- rt-PA grubunda kardiyojenik şok ve mortaliteye rastlanmazken, SK grubunda kardiyojenik şok sıklığı %8, mortalite %10,8 olarak bulundu. Ancak bu değerler istatistiksel anlama ulaşmadı ( $P>0,05$ ).

e-Ciddi, transfüzyon gerektiren kanama yada inmeyle sonuçlanan beyin kanamalarına rastlanmadı. İnfüzyon yerinde lokalize kanama veya burun kanaması rt-PA grubunda daha sıklıkla

( $P>0,05$ ).

f-Konjestif kalp yetmezliği, sık atriyal erken atım, atriyal fibrilasyon ve flutter, perikardit görölme sıklığı açısından grublar arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak, inferiyor AMİ'de rt-PA, SK'a göre daha iyi bir reperfüzyon sağlamakta ve komplikasyonların daha az olmasını sağlamaktadır.



## ÖZET

AMI'de trombolitik tedavinin etkinliğinin lokalizasyona göre değiştiği bilinmektedir. Anteriyor AMI'de trombolitik tedavinin etkisi tartışılmazken, inferiyor AMI'de trombolitik tedavinin etkinliği üzerindeki tartışmalar son yıllara kadar süregelmiştir. Bazı çalışmalarda (43,74) inferiyor AMI'de, SK uygulananlarda plasebodan istatistiksel olarak farklı sonuçların elde edilememesi ve bizim daha önceki çalışma (75) sonuçlarımızın da bu doğrultuda olması bizi bu konuda değişik trombolitik ajanları kullanmaya yöneltti. Bu amaçla, rt-PA uyguladığımız 21 vaka ve SK uyguladığımız 37 vakadan elde ettiğimiz sonuçları değerlendirmeye aldık. Klinik reperfüzyon kriterlerini tek tek karşılaştırdık. AMI'nün seyri sırasında ortaya çıkan bütün komplikasyonları koroner bakım formlarına işledikten sonra elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırdık. rt-PA uygulananlarda daha fazla klinik reperfüz kriterleri oluştuğunu, komplikasyonların daha az olduğunu müşahade ettik. SK uygulanan vakalarda belirgin hipotansiyon geliştiğini, reinfarktüsün daha fazla olduğunu, atrioventriküler ve intraventriküler blokların daha fazla olduğunu ( $P<0,05$ ), ayrıca istatistiksel öneme ulaşmamakla birlikte kardiyojenik şok ve mortalitenin daha sık olduğunu gözlemledik.

Sonuç olarak; inferiyor AMI'de rt-PA daha fazla reperfüzyonu sağlamak ve komplikasyonların daha az olmasını sağlamaktadır.

#### KAYNAKLAR:

- 1-TEKHARF alışması Marmara Bölgesi kohortunun 4- yıllık takibinde ölüm ve koroner olayların oranı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 23:168,1995
- 2-Cole PL. Thrombolytic therapy: then and now. Heart and Lung 20:542,1991
- 3-Gore JM, Dalen JE. Cardiovascular Disease. JAMA 271:1660,1994
- 4-Braunwald. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1200-1291,1992
- 5-zcan R. Kalb Hastalıkları. Bayda Basım-Yayın-Dağıtım A.ř. İstanbul 552-619,1983
- 6-Erman M, Arıcı M. Akut miyokard infarktüsü tedavisi. İlaç ve Tedavi Dergisi 8(1):9-16,1995
- 7-Rackley C E, Russel R O, Mantle J A, et al. Modern approach to the patient with acute myocardial infarction. Curr Prob Cardiol 1:49,1977
- 8-Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. Am J cardiol 64:885,1989
- 9-Opie L. H. Metabolism of free fatty acids, glucose, and catecholamines in acute myocardial infarction: Relation to myocardial ischemia and infarct size. Am J Cardiol 36:938,1975
- 10-Robalino B D, Petrella R W, Jubran F Y, et al. Atrial natriuretic factor in patients with right ventricular infarction. J AM Coll Cardiol 15:546,1990

11-Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two- year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20:457,1967

12-Topol EJ. *Current Opinion in cardiology*. 4:12,1995

13-Sobel B E, and Shell W E. Serum enzyme determinations in the diagnosis and assesment of myocardial infarction. *Circulation* 45:471,1972

14-Volpi A, Cavalli A, Franzosi M G,et al. One year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 63:1174,1989

15-Rahimtoola S H, Ehsani A, Sinno M Z, et al. Left atrial transport function in myocardial infarction: Importance of its booster function. *Am J Med* 59:686,1975

16-Wei J Y, Markis J E, Malagold M, and Braundwald E. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 67:796,1983

17-Marvic z, Zaputovic L, Matana A, et al. Prognostic significance of complete atrioventricular blok in patients with acute myocardial infarction with and without right ventricular involvement. *Am Heart J* 119:823,1990

18-Mullins C B, Atkins J M. Prognoses and menagement of ventricular conduction blocks in acute myocardial infarction. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 45:129,1976

19-Berisso M Z, Carratino L, Ferroni A, et al. Frequency, characteristic and significance of supraventricular tachyarrhythmias detected by 24 hour electrocardiographic recording in the late hospital phase of acute myocardial

infarction. Am J Cardiol 65:1064,1990

20-James T N. Myocardial infarction and atrial arrhythmias. Circulation 24:761,1961

21-Toffler G H, Stone P H, Muller J E, et al. Prognosis after myocardial infarction complicated by ventrikular fibrillation. Circulation 74(suppl. II):304,1986

22-Rackley CE, Satler LF, Pearle DL, et al. Use of hemodynamic measurements for management of acute myocardial infarction. In Rackley CE. (ed.): Advances in Critical Care Cardiology. Philadelphia, F.A. Davis Co. 3,1986

23-Enar R, Pehlivanoğlu S, Enar S, Ersanlı M, Yazıcıoğlu N. Akut miyokard infarktüsünde kardiyojenik şok: 1981-1985 ve 1991-1993 yıllarındaki sıklık ve mortalitesi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 23:431,1995

24-Page D.L, Cauldfield J. B, Kastor J.A,et al. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. N Engl J Med 258:133,1971

25-Alonso DR, Scheidt S, Post M, and Killip T. Pathophysiology of cardiogenic shock; quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlation. Circulation 48:588,1973

26-Hellerstein HK, Martin JW. Incidence of thromboembolic lesions accompanying myocardial infarction. Am Heart J 33:443,1947

27-Topol EJ. Textbook of interventional cardiology. W.B. Saunders Co, Philadelphia 68-103,1994

28-Agnelli G. The pharmacological basis of thrombolytic therapy. In: Agnelli G, ed. Thrombolysis Yearbook. Amsterdam: Excerpta Medica 2-54,1994

29-Gök H. Klinik Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 137-171, 1996

30-Topol EJ. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. In: Agnelli G, ed. Thrombolysis Yearbook. Amsterdam: Excerpta Medica 64,1995.

31-ISIS-2: (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 2:349,1988

32-Schröder R, Biamino G, Leitner E-RV, et al. Intravenous short term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. Circulation 67:536,1983

33-White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Effect of streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction N Engl J med 317:850,1987

34-Topol EJ, Ciuffo AA, Pearson TA, et al. Thrombolysis recombinant tissue plasminogen activator atherosclerotic with thrombotic occlusion. J Am Coll Cardiol 5:85,1985

35-Neuhaus KL, Feurer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue- type plasminogen activator. J Am Coll Cardiol 14:1566,1989

36-The GUSTO Investigators: An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 329:673,1993

37-Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği 1-12,1996

38-Rude RE, Poole WK, Müller JE, Braunwald E, and the MİLİS study group: Electrocardiographic and clinical criteria for

recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. Am J cardiol 52:936,1983

39-Uçak D. Elektrokardiyografi. cerrahpaşa Tıp Kitapevi, 1994

40-Hogg KJ, Harnung HS, Howie CA,et al. Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic therapy after acute myocardial infarction: Use of the ST segment as a non invasive marker. Br Heart J 60:275,1988

41-Enar R, Baltay A, Yazıcıoğlu N. Streptokinaz uygulanan akut miyokard infarktüsülü hastalarda reperfüzyon kriterlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 3:144,1994

42-Gorgels S, Greenspon A, Urban P, Letsch IS, et al. Reperfusion arrhythmia: a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. Am Heart J 105:26,1983

43-Sümbüloğlu K., Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Ankara. Çağ Matbaası, 1987

44-Tillet WS, Garner RI. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J Exp Med 58:485,1933

45-Tillet WS, Sherry S: The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. J Clin Invest 28:173,1949

46-Figuero VM, Amidon TM, Wolfe CL. Thrombolysis after acute myocardial infarction Postgraduate Medicine 8:96,1994.

47-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 12490 patients with acute myocardial infarction. Lancet



336:65,1990

48-ISIS-3: (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 339:753,1992

49-Carney RJ, Murphy GA, Brandt TR, Daley PJ, Pickerin E, White HJ, McDonough TJ, Vermilya SK, Teicman SL, for the RAAMI study investigators: Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 20:17,1992

50-Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76:142,1987

51-Neuhaus KL, Von Essen R, Tebbe U, et al. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front loaded administration of alteplase: Results of the t-PA-APSAC patency study. (TAPS). *J Am Coll Cardiol* 10:479,1987

52-Anderson JL, Sorensen SG, Moreno FL, et al. Multicenter patency trial of intravenous anistreplase compared with streptokinase in acute myocardial infarction. The TEAM-2 Study Investigators. *Circulation* 83:126,1991

53-Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, et al. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 309:1477,1983

54-Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. A randomized trial conducted by the Interuniversity

Cardiology Institute in the Netherlands. Lancet 2:578,1985

55-Schröder R, Neuhaus K-L, Linderer T, et al. Risk of death from recurrent ischemic events after intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Results from the Intravenous Streptokinase in Myocardial Infarction (ISAM) Study. Circulation 76(suppl 11):11,1987

56-The TIMI Study Group. The thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. N Engl J Med 312:932,1985

57-Topol EJ, Califf RM, Kereiakes DJ, et al. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) trial. J AM Coll Cardiol 10:65B,1987

58-Bates E R. Reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 12:44A,1988

59-Iew AS, Neer T, Rodriguez L, Greff IL, Shah PK, Ganz W. Clinical failure of streptokinase due to an unsuspected high titer of antistreptokinase antibody. J AM Coll Cardiol 4:183,1984

60-Gemmill J D, Hogg K J, Dunn F G, Rae A P, Hillis W S: Pre-dosing antibody levels and efficacy of thrombolytic drugs containing streptokinase, Br Heart J 72:222,1994

61-The GUSTO Angiographic investigators. The effect of Tissue Plasminogen Activator, Streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 329:1615,1993

62-Gürdal H, Ang Ö, Uyar A, et al: İstanbulun değişik semtlerindeki 925 ilkökul öğrencisinde streptokok enfeksiyon taraması. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 3:64,1994

63-Verstraete M, Bernard R, Bory M, et al. Randomised trial of intravenous recombinant tissue type plasminogen activator

versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Lancet* 1:842,1985

64-Carny R, Brandt T, Daley P, et al. Increased efficacy of rt-PA by more rapid administration: The RAAMI trial. *Circulation* (abstr) 82 (suppl II-III):538,1990

65-Hohnloser S, Zabel M, Kasper W, et al. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy accurate prediction utilizing the combined analysis of three non invasive markers. *JACC* 18:44,1991

66-The international Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 336:71,1990

67-Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 343:311,1994

68-Holmes DR, Califf RM, Topol EJ. Lessons we have learned from the GUSTO trial *J Am Coll Cardiol* 25:10S,1995

69-Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction: high risk subgroups. *Circulation* 81:401,1990

70-Clemmensen P, Bates ER, Califf RM, et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am J cardiol* 67:225,1991

71-Çetin S, Başar E, Özbakır Ö. Akut miyokard

infarktüsünde geçici pacemaker uygulaması ve olgulardaki sonuçlarımız. Erciyes Tıp Dergisi 10:249,1988

72-Başar E, Çetin S, Kahraman I, Köker A. Akut inferiyor miyokard infarktüsünde streptokinazın atrioventriükler bloklar üzerine etkisi. Türkiye Klinikleri 4:258,1993

73-Wesley RC, Lerman BB, DiMarco JP, et al. Mechanism of atropine-resistant atrioventricular block during inferior myocardial infarction, possible role of adenosine. J Am Coll Cardiol 8:1232,1986

74-Kennedy JW, Martin GV, Dabis KB; et al. The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial Circulation 77:345,1988

75-Karaca I, Özdemir F, Yıldız A, Arslan N. Akut miyokard infarktüsünde lokalizasyona göre trombolitik tedavinin etkinliğindeki değişiklikler. (poster), XI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi (Özet Kitabı) 230,1995