

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST ELEVASYONLU AKUT MİYOKARD  
ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA FARKLI  
REPERFÜZYON TEDAVİLERİNİN SERUM  
PROLİDAZ AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa POLAT

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Yusuf SEZEN

ŞANLIURFA  
2010

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST ELEVASYONLU AKUT MİYOKARD  
ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA FARKLI  
REPERFÜZYON TEDAVİLERİNİN SERUM  
PROLİDAZ AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa POLAT

DANIŞMAN


Yrd. Doç. Dr. Yusuf SEZEN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK)  
tarafından 909 proje numarası ile desteklenmiştir.

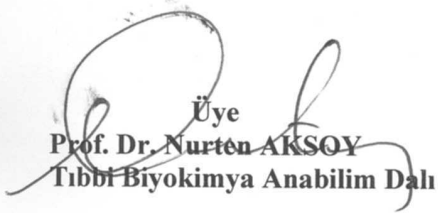
ŞANLIURFA  
2010

HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

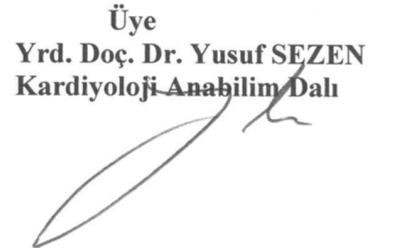
Dr.Mustafa POLAT'ın hazırladığı "ST Elevasyonlu Akut Miyokard Enfarktüsli Hastalarda Farklı Reperfüzyon Tedavilerinin Serum Prolidaz Aktivitesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı tezi 04.05/2010 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kardiyoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı  
Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ  
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı



Üye  
Prof. Dr. Nurten AKSOY  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



Üye  
Yrd. Doç. Dr. Yusuf SEZEN  
Kardiyoloji Anabilim Dalı



ONAY  
26.1.2010  
Prof. Dr. Ahmet KOÇ  
DEKAN

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarından dolayı tüm saygıdeğer hocalarıma, tez danışmanım Yrd.Doç.Dr.Yusuf SEZEN'e, asistan arkadaşlarıma, tez çalışmalarımın gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Biyokimya öğretim Üyesi Prof Dr. Nurten AKSOY ve tüm biyokimya çalışanlarına, Tez çalışmalarına sağladığı maddi desteklerden dolayı HÜBAK'a, birlikte çalıştığım hastane ve dekanlık personeline içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Anlayış ve desteklerinden dolayı aileme de ayrıca teşekkür ederim.

**Dr. Mustafa POLAT**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut koroner sendromlar	3
2.1.1. Ateroskleroz ve akut koroner sendromun fizyopatolojisi	3
2.1.2. Ateroskleroz	4
2.1.3. Ateroskleroz risk faktörleri	4
2.1.4. Ateroskleroz gelişimi	8
2.1.5. Akut koroner sendrom oluşumu	10
2.2. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü	14
2.2.1. Miyokard enfarktüsü tanımlamaları	14
2.2.2. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünün klinik özellikleri	15
2.2.3. Elektrokardiyografi	18
2.2.4. Laboratuvar	19
2.2.5. Ekokardiyografi	20

2.2.6. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünün tedavisi	21
2.2.6.1. Reperfüzyon tedavileri	21
2.2.6.1.1. Perkütan koroner girişimler	24
2.2.6.1.2. Trombolitik tedavi	27
2.2.6.2. STEMI tedavisinde verilen diğer tedaviler	30
2.2.7. STEMI'nin komplikasyonları	33
2.2.7.1. Aritmiler	33
2.2.7.2. Mekanik komplikasyonlar	36
2.3. Prolidaz	39
2.3.1. Prolidaz izoenzimleri	39
2.3.2. Prolidazın kollojen yapım ve yıkımındaki önemi	41
2.3.3. Prolidaz aktivite düzeyinin ölçülmesinde kullanılan Yöntemler	42
2.3.4. Prolidazın hastalıklarla ilişkisi	43
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. Hastalar	45
3.2. Reperfüzyon tedavi protokolü	46
3.3. Prolidaz aktivitesi ölçümü	47
3.3.1. Prolidaz aktivitesi ölçümünde kullanılan ayıraçlar	48
3.3.2. Prolidaz aktivitesi ölçüm yöntemi	48
3.3.3. Prolidaz aktivitesinin hesaplanması	49
3.4. Dışlama kriterleri	50
3.5. İstatistik inceleme	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	56
6. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI	60
7. SONUÇ	61
8. KAYNAKLAR	62

## KISALTMALAR

<b>AMİ</b>	Akut miyokard enfarktüsü
<b>AKS</b>	Akut koroner sendrom
<b>AF</b>	Atriyal fibrilasyon
<b>AIVR</b>	Akselere idiyoventriküler ritim
<b>ACE</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>ARB</b>	Anjiyotensin reseptör blokeri
<b>AV</b>	Atriyoventriküler
<b>CK</b>	Kreatin kinaz
<b>CK-MB</b>	Kreatin kinaz-miyokardiyal band.
<b>cTnT</b>	Kardiyak troponin T
<b>cTnI</b>	Kardiyak troponin I
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>ESC</b>	Avrupa kardiyoloji derneği
<b>EF</b>	Ejeksiyon fraksiyonu
<b>GP</b>	Glikoprotein
<b>HDL-K</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterolü
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>LDL-K</b>	Düşük dansiteli lipoprotein-Kolesterol
<b>LV</b>	Sol ventrikül
<b>Mİ</b>	Miyokard infarktüsü
<b>MMP</b>	Matriks metallo proteinaz

<b>MBG</b>	Miyocardiyal blush grade
<b>NCEP-ATP III</b>	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erilin Tedavi Protokolü III
<b>NSTEMİ</b>	ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü
<b>PKG</b>	Perkütan koroner girişim
<b>PPKG</b>	Primer perkütan koroner girişim
<b>r-PA</b>	Reteplaz
<b>RV</b>	Sağ ventrikül
<b>STEMİ</b>	ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü
<b>SPA</b>	Serum prolidaz aktivitesi
<b>t-PA</b>	Alteplaz
<b>TIMI</b>	Koroner akım perfüzyon derecesi
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tömür nekroz faktör alfa
<b>TNK</b>	Tenekteplaz
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Transförmasyon büyüme faktör beta
<b>TxA2</b>	Tromboksan A2
<b>UFH</b>	Unfraksiyone heparin
<b>VT</b>	Ventriküler taşikardi
<b>VF</b>	Ventriküler fibrilasyon
<b>VSR</b>	Ventriküler septal rüptür



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Akut koroner sendromların sınıflandırılması	<b>3</b>
<b>Şekil 2.</b> Ateroskleroz gelişimi	<b>9</b>
<b>Şekil 3.</b> Hassas plak ve trombüs oluşumu	<b>11</b>
<b>Şekil 4.</b> Kollojen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri	<b>42</b>
<b>Şekil 5.</b> Çalışma protokolü	<b>46</b>
<b>Şekil 6.</b> Gruplar arasındaki serum prolidaz aktivitesinin ortalama değerleri bar grafik olarak gösterilmesi	<b>55</b>

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Ateroskleroz risk faktörleri	<b>5</b>
<b>Tablo 2.</b> NCEP ATP III hedef değerleri ve tedavi için sınır değerler	<b>6</b>
<b>Tablo 3.</b> Sol dal bloğunda STEMİ kriterleri	<b>19</b>
<b>Tablo 4.</b> STEMİ hastalarının değerlendirilmesi için moleküler biyobelirteçler	<b>19</b>
<b>Tablo 5.</b> Reperfüzyon tedavisi için ESC 2008 STEMİ klavuzu önerileri	<b>22</b>
<b>Tablo 6.</b> Reperfüzyon stratejisinin seçimi	<b>23</b>
<b>Tablo 7.</b> Trombolitik tedavi kontrendikasyonları	<b>29</b>
<b>Tablo 8.</b> İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin doku dağılımları	<b>40</b>
<b>Tablo 9.</b> Çalışmaya alınan hastaların genel demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları	<b>53</b>
<b>Tablo 10.</b> Gruplara ait Serum prolidaz aktivitesinin reperfüzyon öncesi ve 4.gündeki değerleri	<b>54</b>
<b>Tablo 11.</b> Serum prolidaz aktivitesinin tüm olgulardaki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler	<b>54</b>

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü hastalar da farklı reperfüzyon tedavilerinin serum prolidaz aktivitesi üzerine etkilerininin karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya ST elevasyonlu akut miyokart enfarktüsü tanısı konulup primer perkütan koroner girişim planlanan 48 hasta (E:39, K:9, ortalama yaş:57), trombolitik tedavi verilmesi planlanan 41 hasta (E:31, K:10, ortalama yaş:56) ile herhangi bir reperfüzyon tedavisi uygulanmamış subakut fazdaki 43 hasta (E:29, K:14, ortalama yaş:60) alındı. Kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet yönünden benzer sağlıklı gönüllü 42 kişi (E:24, K:18, ortalama yaş:51) alındı. Serum prolidaz aktivitesini değerlendirmek üzere reperfüzyon tedavisi uygulanan gruptaki hastalardan tedavisi öncesi ve dördüncü günde olmak üzere iki defa, subakut akut miyokard enfarktüsü hastalardan ve sağlıklı gönüllü kişilerden de bir defa kan alındı. Prolidaz enzim aktivitesi manuel olarak fotometrik bir metod olan Modifiye Chinard Yöntemi ile çalışıldı.

**Bulgular:** ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü olan hastalar sağlıklı gönüllü grupla karşılaştırdığında akut dönemde serum prolidaz aktivitesinde artış saptandı ( $p<0,05$ ). Subakut (4. gün) dönemde ölçülen serum prolidaz aktivitesi reperfüzyon tedavisi uygulanan gruplarda sağlıklı gönüllü grubuyla ve kendi aralarında benzer iken ( $p>0,05$ ) reperfüzyon tedavisi almayan gruba göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu bulgular bize akut ST segment elevasyonu miyokard enfarktüsü olan hastalar da serum prolidaz aktivitesinin arttığını, başarılı reperfüzyon tedavisi ile aktivitenin düştüğünü göstermektedir. Buda bize kollagen turn-over'ının ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda oldukça hızlandığını ve reperfüzyon tedavisiyle de stabil hale geldiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** ST segment elevasyonlu akut myokard enfarktüsü, serum prolidaz aktivitesi, primer perkütan koroner girişim, trombolitik tedavi, reperfüzyon

## ABSTRACT

**Purpose:** We aimed to compare the effects of different reperfusion methods on serum prolidase activity of the patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation.

**Method:** We worked on three group of patients; group1 consisted of 48 patients (39 male, 9 female, mean age 57) with acute myocardial infarction with ST segment elevation whom we planned to apply primary percutaneous coronary intervention, group 2 consisted 41 patients (31 male, 10 female, mean age 56) with acute myocardial infarction with ST segment elevation whom we planned to apply thrombolytic therapy and group 3 consisted of 43 patients (29 male, 14 female, mean age 60) admitted at subacute phase though whom we planned to apply conservative medical therapy. We also included 42 people (24 male, 18 female, mean age 51) with similar demographic parameters as the control group. We worked the prolidase activity of the group 1 and 2 before and 4 days after the treatment and only once of the group 3 and the control group. Prolidase enzyme activity was determined by using a photometric Chinard method manually.

**Results:** Serum prolidase activity was found to be higher in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation compared to the healthy control group ( $p < 0,05$ ). 4th day serum prolidase activity of the first two group was similar, likewise the control group whereas significantly lower than the 3rd group ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** These findings showed that the serum prolidase activity is increased in the patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation and is lowered via a successfull reperfusion method. We may conclude that collagen turn-over increased in the patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation and has been taken undercontrol with a reperfusion treatment.

**Key words:** acute myocardial infarction with ST segment elevation, serum prolidase activity, primary percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy, reperfusion

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (1). Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2. 000. 000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400. 000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65. 000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (2).

ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü (STEMİ) olan olgular aterosklerotik plak rüptürü sonrası açığa çıkan trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri, diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile gelişen koroner içi tıkaçıcı trombüs sonucunda ortaya çıkmaktadır. Koroner arter tam tıkanıldığında yeterli kollateral dolaşım da yoksa ilerleyici hasar başlamakta ve genellikle 6–12 saat içinde nekroz gelişmektedir (3). Bu nedenle STEMİ'de reperfüzyonun mümkün olduğunca hızlı sağlanması gerekmektedir.

STEMİ'de reperfüzyon tekrar medikal (trombolitik tedavi) ya da primer perkütan koroner girişim (PPKG) ile sağlanabilmektedir. Son yirmi yılda STEMİ tedavisindeki ilerlemeler 30 günlük mortaliteyi fibrinoliz ile tedavi edilenlerde %6'nın, PPKG yapılanlarda ise %4'ün altına düşürmüştür (4). STEMİ'de uygulanan reperfüzyon tedavileri sonrasında koroner akımın yeniden sağlanması her zaman tehdit altındaki miyokart bölgesinde doku düzeyinde yeterli bir perfüzyon sağlandığı anlamına gelmez.

Miyosit düzeyinde yeterli perfüzyon sağlanamaması miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanır (5). Miyokardiyal perfüzyonun değerlendirmek için birçok teknik uygulanmaktadır. Bununla birlikte ST segment gerilemesi, kullanılabilirliği nedeni ile en çok tercih edilen yöntem olmuştur. ST segment gerilemesi epikardiyal koroner akımın restorasyonundan çok miyokardiyal perfüzyonu yansıtır (6).

Prolidaz enzimi sitozolik egzopeptidaz olup, protein katabolizmasında son basamakta oluşan prolin ve hidroksprolin C-terminalinde bulunduran dipeptidlerin (X-Prolin veya X-Hidroksprolin) yıkımında görevlidir (7,8).

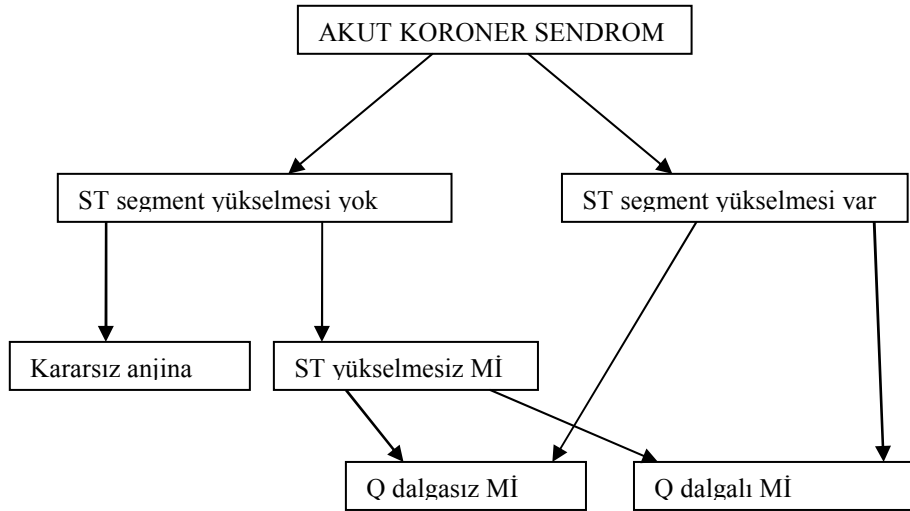
Kollojen döngüsünün devam ettiği pek çok kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıkla ve inflamasyonla ilişkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (9,10).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklarla serum prolidaz aktivitesi (SPA) arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Koroner arter hastalığının (KAH) şiddeti, mitral stenozlu hastalarda atrial fibrilasyon (AF) varlığı, hipertansiyonda (HT) sol ventrikül (LV) hipertrofisi ile serum prolidaz aktivitesi arasında ilişki olduğu görülmüştür (11-13). Bu çalışmada STEMİ sonrası SPA'daki değişikliği belirlemeyi ve farklı reperfüzyon tedavileri sonrası SPA'daki değişimleri karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut koroner sendromlar

Akut koroner sendrom (AKS), iskemik koroner arter hastalığının akut fazları için kullanılan bir terimdir. AKS, yırtılan, erezyone olan ya da çatlayan plağın üzerinde trombüs gelişmesi veya koroner embolizasyonla miyokard perfüzyonunun farklı derecelere bozulması ile karakterize klinik bir tablodur. Kollateral perfüzyon bulunmadığında, STEMİ veya ST elevasyonlu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTMİ) ile sonuçlanır (şekil 1). Her iki klinik durumlarda serumda miyokard nekrozunun duyarlı belirteçler yükselir. Miyokard hücre nekrozunu gösteren belirteçlerde yükselme tespit edilemez ise kararsız anjina terimi kullanılır (14).



Şekil 1. Akut koroner sendromların sınıflandırılması

#### 2.1.1. Ateroskleroz ve akut koroner sendromun fizyopatolojisi

Olguların çoğunda STEMİ'ye majör koroner arterlerden birinin tıkanması ve koroner kan akışındaki ciddi azalma neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akışındaki bu azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak erezyonu, yırtılması, ayrılması ya da çatlaması sonucu tam ya da kısmi tıkaçıcı trombüs oluşmasına

bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve distale mikroembolizasyon da bir ölçüde bulunabilir. Plak ayrılması riskinde; plağın bileşimi, hassasiyeti (plak tipi) ve stenoz derecesi (plak büyüklüğü) belirleyicidir (15).

Enfarktüsle ilişkili trombüslerin dörtte üçünün, yalnızca hafif ya da orta derecede stenoza neden olan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter ağacının anjiyografik ölçütlere göre normal sayılan bölümlerinde bile önemli boyutlarda ateroskleroz saptanmaktadır (16).

### **2.1.2. Ateroskleroz**

Ateroskleroz KAH'ın, en sık görülen nedenidir (17). Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak orta ve büyük arterlerde meydana gelen kronik, multifokal, immünoinflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır (18). Ateroskleroz yaşamın erken döneminde başlar ve zaman içinde ilerler, fakat ilerleme hızı öngürülemez ve oldukça değişkenlik gösterir. Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu söylenir. Bu teori, kolesterol düzeyleri yüksek olanlardaki aterosklerozu izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı. 1973'te hasara yanıt hipotezine dayanarak endotel disfonksiyonu veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücreleri proliferasyonu sonucunda, aterosklerozun geliştiği gösterildi (19). Eldeki güncel veriler, endotel disfonksiyonun ateroskleroz temelinde önemli bir rol aldığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermektedir (20).

### **2.1.3. Ateroskleroz risk faktörleri**

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, majör risk faktörleri tanımlanmış olup, bu risk faktörleri toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur (21) (Tablo 1).



**Tablo 1.** Ateroskleroz Risk faktörleri

Geleneksel Risk faktörleri		Yeni Risk faktörleri
Değiştirelemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler	
Yaş	Hipertansiyon	Homosistein
Cinsiyet	Hiperlipidemi	C-Reaktif Protein
Aile öyküsü	Sigara	Fibrinojen
	Diyabet, insülin direnci	Fibrin
	Obesite	D-Dimer
	Sedanter yaşam	Lipoprotein-a

Sigara: Sigara koroner arter hastalığı açısından, en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden bir tanesidir. Endotel fonksiyonlarını bozar, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır. Bu etkilerle protrombik bir etki oluşturur. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (22). Kan basıncı ve sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkileri miyokart oksijen teminin azalmasının ötesinde, aterotrombozu çeşitli mekanizmalar ile de etkilemektedir. Uzun süreli sigara içimi Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterolü (LDL-K) oksidasyonunu artırarak ve endotele bağlı koroner arterde vazodilatasyonu bozmaktadır. Sigara, miyokard enfarktüsü (Mİ) yanında, ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, iskemik inme riskini de artırır. Sigaranın bırakılması koroner kalp hastalığından ölümleri %36 oranında azalttığı gösterilmiştir (23).

Hipertansiyon: HT daha sinsi bir risk faktörüdür ve prelevansı giderek artmaktadır. Artık epidemiyolojik çalışmaların çoğunun sistolik ve diyastolik kan basıncının kardiyovasküler risk gelişimine birlikte katkısını fark etmesi risk saptamadaki stratejileri belirgin değiştirmiştir (24). Kan basıncının yükselmesi arteryel elastisitenin azalması ile ilişkilidir. Framingham Kalp Çalışmasında normalin üst sınırındaki kan basıncı (sistolik kan basıncı 130–140 mmHg, diyastolik kan basıncı 85–90 mmHg ) bile düşük seviyeler ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır (25).

Hiperlipidemi: Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında, kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. LDL-K en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL-K yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde sorumlu faktörlerdendir. Çok

sayıda çalışma koroner kalp hastalığının HDL-K seviyeleri ile zıt bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) hastalık ve koroner risk faktörü sayısına göre kolesterol hedeflerini ve tedavi gerekliliği belirtilmiştir (26) (Tablo 2).

**Tablo 2. NCEP ATP III hedefleri ve lipid tedavisi için sınır değerler**

<b>Risk grubu</b>	<b>LDL hedefi</b>	<b>İlaç önerilen LDL-K düzeyi</b>
<b><u>Yüksek risk</u></b> KAH veya KAH risk eşdeğeri (10 yıl >%20 risk)	<100 mg/dl (tercihe bağlı <70)	≥100mg/dl
<b><u>Orta derecede yüksek risk</u></b> 2 veya daha fazla risk faktörü (10 yıl %10-20 risk)	<130 mg/dl	≥130 mg/dl
<b><u>Orta derecede risk</u></b> 2 veya daha fazla risk faktörü (10 yıl <%10 risk)	<130 mg/dl	≥160mg/dl
<b><u>Düşük risk</u></b> 0-1 risk faktörü	<160 mg/dl	≥190mg/dl (160-189 arası opsiyonel mg/dl)

Diyabetes Mellitus (DM) ve Metabolik Sendrom: DM ve ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir (27). Diyabetik hastalarda KAH'na bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır (28). Diyabetik hastalardaki endotel disfonksiyonu, proinflamatuvar durum, tromboza eğilim, lipoproteinlerdeki bozukluklar ve otonom disfonksiyon artmış kardiyovasküler olaylardan sorumlu mekanizmalardır (29). NCEP ATP-III klavuzuna göre belirlenen kriterlerden üçünün olması metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. (26). Bunlar; yüksek kan basıncı (>130/85 mmHg), santral obesite (kadınlarda bel çapı >88 cm, erkeklerde >102 cm), glukoz intoleransı (>100 mg/dl), hipertriglisemi (>150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl) olarak tanımlanmıştır. Metabolik

sendromun her bileşeni kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür ve bu beraberlikten doğan risk her bir risk faktörünün toplamından daha fazladır (30).

C-Reaktif Protein (CRP): İnflamasyon, aterosklerozun tüm fazlarını etkiler. Plak oluşumu ile akut rüptür arasında önemli bir fizyopatolojik bağ kurar (31). Aterogenezin en erken fazı olan yağlı çizgilerde interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) gibi enflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenme ile endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinin açığa çıkmasına bağlı olarak lökositler toplanır. Ardından enflamatuvar hücreler subendotelyal boşluğa göç eder. Bu olay için kemokinler tarafından kontrol edilen kemotaksise ihtiyaç vardır. Bu başlangıçtaki sızıntıya mononükleer hücreler daha sonra düz kas hücrelerinin gelmesi izler. Bu hücreler büyüme faktörleri salarlar. Plakların trombotik komplikasyonları genellikle hem lokal hem de sistemik inflamasyon bulguları ile ilişkilidir (32). Yeni risk faktörleri içinde hsCRP en yüksek öngörüşel değere sahiptir.

Homosistein: Homosistein, diyetle alınan metiyoninden demetilasyon ile türeyen, sülfidril içeren bir aminoasittir. Nadir kalıtsal metiyonin metabolizması kusuru olan hastalarda şiddetli hiperhomosisteinemi (plazma düzeyleri  $>100 \mu\text{mol/l}$ ) gelişebilir ve prematüre aterotromboz riski yükselmiştir. Bu etkilerden sorumlu mekanizmalar halen kesin değilse de endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün oksidasyonu, endotelden türeyen gevşetici faktörün azalması, trombosit aktivasyonu, monosit kemoatraktan proteinin ve proenflamatuvar bir yanıtı yol açan interlökin-8 miktarının artması ve oksidatif stres bu mekanizmalar arasında sayılmaktadır (33).

Fibrinojen, Fibrin ve D-Dimer: Fibrinojen trombosit agregasyonu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanması ile etkileşir ve trombin ile birlikte pıhtı oluşumunda son basmağa ve vasküler zedelenmede yanıtı aracılık eder. Fibrinojen yaş, obezite, sigara içme, diyabet ve LDL kolesterol düzeyi ile pozitif, HDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve egzersiz seviyesi ile ters bir ilişki göstermektedir (34). Yapılan çalışmalarda, fibrinojen düzeyleri ile gelecekte kardiyovasküler olay riski arasında pozitif bağlantılar bulunmuştur (35). Fibrinojen ölçüm ve standardizasyonun yetersiz olması, CRP'ye göre prediktif değerinin daha düşük olması, fibrinojenin düşürülmesinin klinik sonlanıma etkisinin araştırıldığı çalışmalarda yararının tespit edilememesi nedeniyle fibrinojen klinikte sınırlı kullanım alanı bulmuştur. D-dimer, dolaşımdaki fibrin döngüsünün genişliğini yansıtır. Klinikte D-dimer'in arteriyel trombozu

öngörmede kullanılması sınırlıdır. Şüpheli venöz tromboembolik değerlendirilmesinde güçlü klinik kullanıma sahiptir.

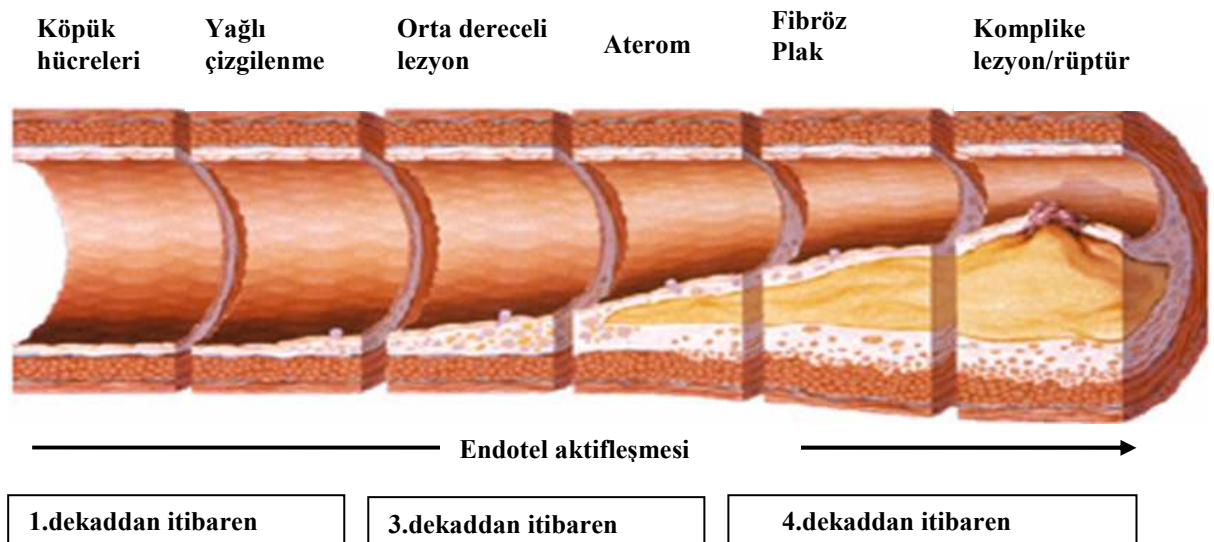
Lipoprotein-a: Lipoprotein (a) apo B-100 parçası, uzunluğu değişen, dizimi plazminojen ile homolog bir protein olan apo (a) ya bir disülfid bağı ile bağlı bir LDL parçasıdır. Lipoprotein (a)'nın biyolojik fonksiyonu halen kesin değildir. Endotel üzerinde plazminojen bağlanması ile yarışarak endojen fibrinolizi engellemektedir (36). Çok sayıda retrospektif ve çapraz kesitsel çalışma lipoprotein (a) ve vasküler risk arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca lipoprotein (a) düzeyleri iskemiden sonra ve akut yanıt ile artmaktadır. Tekrarlayan iskemik inme geçiren çocuklarda lipoprotein (a) düzeyleri yüksektir. Bu nedenle yüksek riskli kişilerde bu biyolojik belirteçlerin potansiyel kullanımı önerilmektedir (37).

#### **2.1.4. Ateroskleroz gelişimi**

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon: Aterosklerotik süreçte ilk değişiklik endotelde başlamaktadır. Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşunun yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamasyon ve antitrombotik görevleri olan dinamik bir organdır. Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezinde ilk olay endotel hasarıdır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu veya aktivasyonu gelişir. Aktive olmuş endotel hücreleri monositleri ve T lenfositlerini damar duvarına çekmektedir (38). Endotelial geçirgenliğin artışı lipoproteinler, lökositler ve diğer inflamatuvar hücre ve mediatörlerin intima tabakasına göçmesine sebep olur. Artan aterojenik lipoproteinler ve T lenfositler ve diğer inflamatuvar mediatörler intima tabakasına göçmektedir (39).

Lipid çekirdeği oluşumu: Endotele tutunduktan sonra intimaya geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerini oluştururlar. Bu bölgede düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu, artmış lökosit göçü ve inflamatuvar mediyatörlerin birikimiyle yağlı çizgiler oluşmaktadır. Sürecin ilerlemesi ile ekstraselüler lipid depozitleri ve inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri ve konnektif doku elemanları birikmektedir. Lipid çekirdek etrafında tüm bu hücre kompozisyonu ve inflamatuvar mediyatörler ekstraselüler matriks olarak tanımlanabilen bir yapı olup proaterojenik, protrombotik ve oldukça dinamik yapı göstermektedir (40).

Fibröz kılıf oluşumu: Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynamaktadır. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederek bölünürler ve ekstrasellüler matriks elemanlarını sentezlerler. İlerlemiş aterosklerotik plağın önemli kısmı hücre dışı matriks tarafından oluşturulur. Hücre dışı matriksin birikimi matriks moleküllerinin biyosentezi ve yıkım dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin matriks metalloproteinazlarıyla (MMP) yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir kılıf oluşur. Fibröz kapsülü oluşturan düz kas hücreleri ve kollojen miktarını azaltan faktörler MMP, interferon -gama gibi inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri plağın stabilitesini etkilemektedir.



**1.dekaddan itibaren**      **3.dekaddan itibaren**      **4.dekaddan itibaren**

**Şekil 2.** Ateroskleroz Gelişimi. Duyarlı plağın rüptürü veya erozyonu sonucu Akut Koroner Sendrom gelişir. Bu plakların; lipid içeriği fazla, düz kas hücresi az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar (41).

Hassas Plak: Aterosklerotik plak oluşumu yaşamın erken döneminde başlamaktadır (42) Son yıllardaki çalışmalar yağlı çizgilerin daha fetal dönemde oluşmaya başladığını göstermektedir. Yine otopsi çalışmalarında; kalp dışı nedenlerle ölen gençlerin aorta ve koroner arterlerinde yüksek oranlarda köpük hücresi ve aterom plağı tespit edilmiştir (43).

Ancak aterom plaklarının bir kısmı yaşam boyu klinik olaylara neden olmazken bazı plaklar ise erken yaşlarda klinik olaylara neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hassas plak kavramı önem kazanmaktadır. Mİ'ye sebep olabilecek plakların özelliklerine dair yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Hassa plağın yapısal özellikleri (44)

- Göreceli olarak geniş volüm
- Dışa doğru (pozitif) remodeling nedeniyle <%50 stenoz
- Büyük lipid çekirdek (plak volümünün >%40)
- Lipid çekirdeğin serbest kolesterol, kolesterol esterleri, okside LDL ve doku faktörlerince zengin olması
- Fibröz kapsül ve adventisyanın monosit-makrofaj, aktive T-lenfosit ve mast hücreleri inflamatuvar hücrelerce infiltre edilmesi
- Düz kas hücreleri ve kollojenden fakir ince kapsül
- Artmış neovaskülarisasyon parlak sarı renk ve plak içine kanama

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreler en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktifleştirir. Bir yandan MMP'lar fibröz başlığı parçalarken, öte yandan sitokinler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve sentezini inhibe ettiğinden plağın onarım mekanizması'da bozulmuş olur.

Sonuçta zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetiklerler. Bu da akut koroner olayların gelişmesine yol açar.

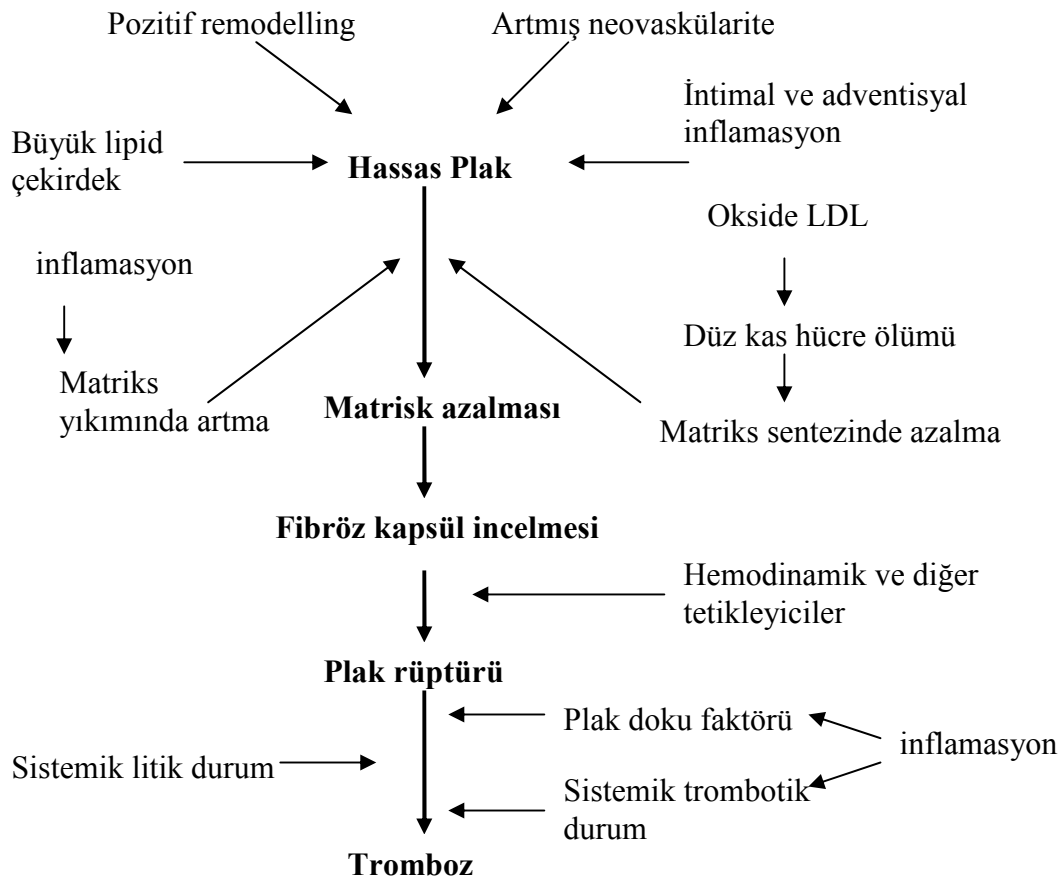
### **2.1.5. Akut koroner sendrom oluşumu**

AKS aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Altta yatan neden genellikle aterom plağının rüptüre olması ya da daha az sıklıkla yüzeyi erozyona uğraması ile gelişen akut trombozdur. Plağın hassas ve büyük olması AKS gelişimini hızlandırmaktadır.

Plak rüptürü: AKS koroner plağın, incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır.

Emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travma tetikleyici faktörler olarak rol oynayabilir. Plağın lokalizasyonu, büyüklük, lipid içeriği ve plağın lümen yüzeyinde akım etkilidir. AMİ'ye neden olan plakların yaklaşık %50-60 kadarının Mİ öncesi önemli darlık oluşturmadıkları (<%50 darlık ) bilinmektedir (44).

Hassas plakların bir özelliği de rüptüre olduklarında ciddi trombotik yanıtı neden olmalarıdır.



**Şekil 3.** Hassas plak ve trombus oluşumu (45)

Tromboz: Plak yırtılması sıklıkla plağın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda trombus oluşumu gözlenir. Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Plak trombojenitesini belirleyen en önemli faktör plağın doku faktörü içeriğinin miktarıdır. Rüptür sonrası kana karışan doku faktörü; koagülasyon, hemostaz ve trombozun majör düzenleyicisidir. Doku faktörünün sentezinde makrofajlar ve apoptotik vasküler endotel hücreleri rol oynamaktadır. Doku faktörü düşük moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein olup

ekstresek pıhtılaşma kaskadını başlatmaktadır. Ekstresek pıhtılaşma yolağının aktivasyonu trombin oluşumuna neden olmaktadır.

Doku faktörleri öncelikle faktör VIIa ile kompleks oluşturmakta sonrasında faktör IXa sentezlenmektedir. Faktör IXa hem daha fazla faktör VIIa oluşmasını sağlamakta hemde Faktör X'u aktif formu faktör Xa'ya dönüştürmektedir. Bu dolaylı etkinin yanı sıra doku faktörü faktör-VIIa kompleksi doğrudan faktör X-Xa dönüşümünde sağlamaktadır. Faktör Xa oluşumundan sonraki aşamada ise faktör Xa-faktör Va kompleksi oluşmakta ve bu kompleks de protrombini trombine çevirmektedir (46).

Trombin trombüs oluşumunda birçok fonksiyonu olan kilit bir proteindir. Trombin hem pıhtılaşma kaskadının aktif kalmasını hemde platelet agregasyonunu uyararak mural trombüsün stabilitesini sağlamaktadır. Trombin fibrinojeni fibrine çevirerek oluşan trombüsün morfolojisinde etkilemektedir. Trombüsün üzerine eklenen aktive olmuş trombositler trombüsün büyümesine yol açmaktadır. Ayrıca rüptüre plaktan salınan büyüme faktörleri ve diğer vazokonstriktör faktörlerin katkısıyla damar lümeni iyice daralmakta ve iskemik sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Trombüsün yapısı incelendiğinde; STEMI'de fibrinden zengin olduğu NSTEMI'de trombositten zengin olduğu gözlenmektedir. Trombüsün yapısı tedavinin planlanması açısından önemlidir. Trombolitik ajanların etki mekanizması fibrini parçalayıp akımı tekrar sağlamak olduğundan dolayı fibrin miktarının az olduğu trombositten zengin trombüslerin görüldüğü NSTEMI'de yeterli etkinlik sağlayamamaktadır. Hatta distal embolisasyonu arttırarak zararlı etkilere yol açabilmektedir.

Miyokard iskemisi: Miyokardın oksijen talebi ile oksijen sunumu arasındaki dengenin bozulması sonrası miyokart iskemisi ortaya çıkmaktadır. Kalp aerobik kapasitesi yüksek bir organdır. Epikardiyal dolaşımın kesintiye uğramasıyla birlikte dakikalar içerisinde metabolizma anaerobik yola kayar. Anerobik yolda glukozdan laktat elde edilirken aerobik yola göre oldukça düşük fosfat sentezlenmektedir. AMI'de iskemik alanlarda enerji metabolizmasındaki bu değişiklik kontraktıl fonksiyonları ve hücre membran potansiyelini sağlamada yeterli olmayacaktır. Glikojen deposu sınırlı olan miyokarda laktat ve hidrojen iyonlarının birikmesine bağlı olarak asidoz ile oluşan Adenozin difosfatın tekrar fosforilenmesinde azalma sonucu enerji açığı miyosit bütünlüğünü



sürdürmede zorluklara yol açmaktadır (47). Na-Ca (sodyum-kalsiyum) pompasının çalışmaması sonucu hücre içi kalsiyum miktarı artacaktır.

Hüresel düzeydeki bu iyon değışiklikleri ve enerji yoksunluğu global olarak sol ventrikül fonksiyonlarını etkilemektedir. İskeminin başlamasıyla birlikte ilk olarak diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Ventrikül esnekliğinin azalması subendokardiyal iskemiyi artırmaktadır. İlerleyen evrelerde ise sistolik fonksiyonlar da bozulmaktadır. Akinetik ve hipokinetik segment ventrikül için bir hacim yükü oluşturmaktadır. Sağlam segmentler bu hacim yükünü karşılamak için daha güçlü ve daha sık kasılmaktadır. Kasılma bozukluğu yaygınsa veya sağlam miyokardın karşılayabileceğinden fazlasıyla aşikâr sol ventrikül pompa yetersizliği ortaya çıkmaktadır. Kardiyojenik şok veya akut akciğer ödemi gibi tablolar gelişebilmektedir.

Stunning miyokart patofizyolojisinde üç temel faktör rol oynamaktadır. Bunlar; i. intraselüler kalsiyum yüklenmesi ii. serbest radikaller iii. miyoflamant kaybı ve miyoflamantların kalsiyuma olan afinitesinde azalma olarak sıralanabilir (48). Antioksidanlar stunningi (şaşırma=afallama) azaltmakla birlikte tamamen ortadan kaldıramamaktadır.

Hiberne miyokard tabiri ise kronik iskemi nedeniyle miyokart fonksiyon bozukluğunu tanımlamaktadır. Azalmış perfüzyon azalmış kontraktilite ile kompanse edilerek miyokardiyal canlılık korunmaktadır. Başka bir deyişle miyokart kış uykusuna yatarak metabolizmasını iyice azaltmaktadır. Revaskülarisasyon sonrası perfüzyonun sağlanması ile birlikte uykudan uyanmakta, hibernasyona bağlı akinetik segmentler bile düzelebilmektedir (49).

Nekroz: Geri dönüşümsüz miyokardiyal hücre ölümüne karşılık gelmektedir. 15-20 dk. ciddi iskemi sonrası nekroz ilk olarak subendokardiyal bölgede başlamaktadır. Nekroz subendokardiyal bölgeden epikarda doğru dalga şeklinde yayılmaktadır. Nekroz yayılım hızı; koroner arterlerdeki tıkanıklığın ciddiyeti, kollateral dolaşımın varlığı ve hipotansiyon gibi perfüzyonu etkileyen faktörlerce belirlenmektedir.

AMI'de gros olarak ilk bir saat içerisinde miyokarda belirgin bir patoloji izlenmemektedir. 1-3 saat sonra ışık mikroskopuyla enfarktüse dair bulgular izlenmektedir. Elektron mikroskopunda ise ciddi iskemiden 20-120 dakika sonra intraselüler ödem mitokondri ve miyoflamanlarda değışiklikler gösterilebilmektedir (50).

Bu nedenle AMİ'de miyokardiyal nekrozun tam olarak yerleşmemesi için ilk üç saat ve hatta ilk iki saat çok önemli görünmektedir.

## **2.2. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü**

Son dört dekatta tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen endüstriyel dünyada STEMİ bir ana toplumsal sağlık sorunu olmaya devam etmekte, gelişmekte olan toplumlarda gittikçe daha önemli hale gelmektedir (51).

Birleşik Devletlerde'de yılda yaklaşık 1 milyon hasta Mİ geçirmekte ve 1 milyondan fazla hasta Mİ şüphesiyle koroner yoğun bakımlara yatırılmaktadır. Hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/4 kadarı daha hastaneye varmadan şikâyetleri başladıktan sonraki ilk 1 saat içinde ölmektedir. Hastaneye ulaşabilen olgularda mortalite %15'e, trombolitik tedavi ve acil revaskülarisasyonla olgularda ise %5'e kadar düşmektedir (52).

### **2.2.1. Miyokard enfarktüsü ve tanımları**

Amerikan Kardiyoloji Birliği, Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Dünya Sağlık Örgütü ortak Mİ tanımı:

1. Miyokart hasarını gösteren enzimlerin tipik çıkışı ve kademeli düşüş (troponin) veya hızlı yükselme ve düşüş (CK-MB) ile aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi;

- a- İskemik semptomlar
- b- Elektrokardiyografide (EKG) patolojik Q dalgalarının oluşumu
- c- İskemiyi gösteren EKG değişikliklerinin oluşumu (ST segment yükselmesi veya depresyonu)
- d- Yeni gelişen miyokart canlılığının kaybının veya bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüsel kanıtı

2. AMİ patolojik bulgularının varlığı

Mİ tanısı için, iki kriterden herhangi birisinin olması yeterlidir (53)

#### STEMİ tanısı

Klinikle uyumlu bulgularla birlikte;

1. Ardışık iki derivasyonda V2-V3 derivasyonlarda 0,2 mV ve/veya diğer derivasyonlarda 0,1 mV yeni gelişen ST segment elevasyonunun olması

2. Yeni gelişen sol dal bloğu

Yukarı kriterlerden herhangi birisinin olması STEMI tanısı için yeterlidir (53).

### **2.2.2. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsünün Klinik Özellikleri**

Presdispozan faktörler: STEMI'li hastaların yaklaşık yarısında bir takım predispozan faktörler söz konusudur. Kimi zaman ağır ve yorucu bir egzersiz buna neden olurken, bazende ağır bir mental stres tablonun gelişmesinde rol alabilmektedir. Miyokardın oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengenin ikincinin lehinde bozulmasına veya plak yırtılması ve ardından trombus gelişmesine neden olan durumlar tablonun gelişmesinde etkili olabilir. Kanama, hipotansiyon, enfeksiyon, taşikardi, pulmoner emboli, sıvı ve elektrolit kaybı tetikleyici nedenler arasında yer alır (54-56).

Anamnez: STEMI'nin laboratuvar testlerindeki gelişmelere karşın tanı komada hastanın hikâyesi büyük değer taşımaya devam etmektedir. En önemli semptom iskemik göğüs (anjina pectoris) ağrısıdır. Ağrı klasik anjinal ağrıya göre daha uzun sürer ve daha şiddetlidir. Kısa mesafede yürümekle ve dinlenme sırasında ortaya çıkar. Halsizlik ve aşırı derecede yorgunluk diğer prodromal semptomlar arasında yer alır. Ağrının süresi kadar yeri ve tipi de çok önemlidir. Prekordiyumda başlayan, bazen sol omuza, sol kola boyuna, alt çeneye, sırtta, epigastriyuma yayılım gösterebilir ve bu nedenle ayırıcı tanıda ağrının özelliği önemlidir. Özellikle ve sık olarak kalbin alt duvarını ilgilendiren AMİ'de epigastrik bölgede yerleşim söz konusudur ve AMİ akla getirilmezse ise gastrointestinal sisteme ait semptomları taklit ettiği için kolaylıkla atlanabilir (54,57).

Göğüs ağrısının karakteri: Retrosternal yerleşim gösteren, tüm göğse, kollara, boyuna, çeneye yayılabilen, sıkıştırıcı, ezici, geniş, künt karakterde, yanma tarzında bir ağrıdır. Ağrı; yarım saati aşar, saatlerce sürebilir, dinlenme veya nitrogliserin uygulamasına yanıt vermez. Daha önce anjinal karakterde ağrısı olan hastalar ağrının eskisine benzediğini fakat daha şiddetli ve daha uzun sürdüğünü ifade ederler.

Ağrı ile birlikte terleme, bulantı ve kusma sıkça görülen diğer semptomlardır. Vagal sinir uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kalbin alt duvarını ilgilendiren enfarktüslerde daha sık karşımıza çıkar. Bütün bunlara rağmen AMİ her zaman bu kadar tipik bir tabloyla karşımıza çıkmayabilir (56,57).

AMİ'nin atipik prezantasyonları:

-Ani şuur kaybı veya ani ölüm ile ortaya çıkabilir.

- Yeni ortaya çıkmış kalp yetersizliği tablosu ile gelebileceği gibi kompanse kalp yetersizliğinin kötüleşmesiylede gelebilir.
- Klasik anjinal ağrı veya daha az olarak atipik göğüs ağrısıyla başvurabilir.
- Sıkıntı ve huzursuzluk ile ortaya çıkabilir.
- Dispeptik yakınmalar tek veya başlangıç semptomu olabilir
- Senkop atağı ile karşımıza gelebilir.
- Sistemik arteriyel emboli tablosuyla hasta karşımıza gelebilir.
- Santral sinir sistemi bulguları (inme) ile ortaya çıkabilir.

#### Fizik Muayene:

Genel değerlendirme: STEMI hastaları sıklıkla endişeli ve belirgin sıkıntıda görünürler. Sempatik aktivite artışına bağlı olarak olarak soğuk terleme ve soluk cilt mevcuttur. Kimi hastalar huzursuzluk içindedirler ve rahatlamak için sürekli pozisyon değiştirirler. Kimi hastalar huzursuzluk içindedir ve rahatlamak için sürekli pozisyon değiştirirler. LV yetersizliği varlığında nefes darlığı, sırt üstü, düz yatamama, öksürük ve bazen de pembe köpüklü balgam çıkaran hastayla karşılaşılabilir. Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar soğuk ve soluk görünümündedir. Siyanoz görülebilir. Şuur durumu normal olabileceği gibi konfüzyon tablosu ve oryantasyon bozukluğu görülebilir (54,56).

Kalp hızı altta yatan ritme ve LV fonksiyonuna göre, bradikardi (özellikle inferior MI'de parasempatik aktivite artışına bağlı olarak) veya taşikardi (ön duvar enfarktüsünde sempatik aktivite artışına bağlı olarak), düzenli veya düzensiz (ekstrasistol veya AF), normal dolgunlukta veya zayıf olabilir. LV veya sol kalp yetersizliğine bağlı olarak pulsus alternans alınabilir. Kardiyojenik şok gelişmiş hastalarda filiform nabız bulunabilir.

Herhangi bir komplikasyonun gelişmediği STEMI'li hastalar başlangıçta normotansif olabilirler. Daha sonra ajitasyon ve anksiyetenin tetiklediği adrenarjik deşarja bağlı olarak kan basınçları yüksek bulunabilir. LV'nın, enfarktüse uğrayan kısmına, kaybedilen miyokart kitlesi yüzdesine bağlı olarak pompa gücündeki azalmayla beraber daha önce hipertansif olan hastalar normotansif, normotansif olan hastalar da hipotansif seyredebilir.

STEMI'li hastaların çoğunda doku cevabına özgün olmayan bir yanıt olarak, enfarktüsün ilk 24 ila 48 saati içinde ateş cevabı gelişir. Ateş genellikle enfarktüsten sonraki dördüncü veya beşinci günde normale döner. Solunum hızı STEMI gelişiminden sonra hafifçe yükselebilir, kalp yetersizliği olmayan hastalarda endişe ve ağrıdan

kaynaklanır, fiziksel ve psikolojik rahatsızlığın tedavisi ile normale döner. Ancak kalp yetersizliği söz konusu olduğunda yetersizliğin derecesine bağlı olarak solunum sayısı artar. Solunum sistemi muayenesi tamamen normal olabileceği gibi ağır kalp yetersizliğine bağlı akciğer ödemi bulguları da saptanabilir. LV fonksiyonundaki bozulma ve buna paralel olarak gelişebilecek akciğer muayene bulgularını değerlendirmek üzere Killip tarafından yapılmış bir sınıflama vardır. Hastalar dört kategoride değerlendirilmekte ve kategori arttıkça klinik durum ve prognoz da kötüleşmektedir (54,57).

#### Killip sınıflaması (55).

-Sınıf 1:Akciğer muayenesi normal olup kreptan ral duyulmaz, kalp muayenesinde S3 yoktur.

-Sınıf 2: Akciğerlerde hafif orta derecede kreptan raller duyulmakla beraber bu raller akciğer alanlarının %50'sinin altındaki bir alanla sınırlıdır. Kalpte S3 duyulabileceği gibi duyulmayabilir de.

-Sınıf 3:Yaş raller her iki akciğerde de ½ alanın üstüne çıkmıştır, hastalar akciğer ödemi tablosu içinde de olabilirler. Üçüncü kalp sesi duyulur.

-Sınıf 4:Hasta kardiyojenik şok tablosu içerisindedir.

#### Kardiyak Muayene:

Prekordiyumun palpasyon muayenesi normal bulgular verebilir, ancak transmural STEMI'li hastalarda sıklıkla azalmış ventrikül kompliyansına karşı şiddetli kasılan sol atriya ait duyulan dördüncü kalp sesi ile eş zamanlı bir presistolik pulsasyon alınır.

Kalp seslerinin derinden geldiği, özellikle birinci kalp sesindeki hafiflemenin nedeni genellikle LV kasılmanın azalmasıdır (55,56).

En sık duyulabilecek ek ses dördüncü kalp sesidir. Dördüncü kalp sesinin duyulmasının nedeni, enfarktüs sonrası ventrikül kompliyansının azalması ve atriyal kasılmanın olduğu presistolik dönemde (S1'den önce) ses oluşmasına neden olmasıdır.

AMİ seyrinde kardiyak oskültasyonda mitral ve triküspit kapak yetersizliklerinden kaynaklanan üfürümünler duyulabilir. Mitral yetersizliği iki nedenden dolayı gelişebilir. i. Geniş bir enfarktüs sonrası LV'nın dilate olması ve bunun sonucunda mitral kapağın kapanmasının bozulması, ii. Mitral kapak ile ilgili papiller adele veya kordaların enfarktüs alanında kalması sonucu yetersizlik gelişmesi şeklinde olabilir.

Ventriküler septum rüptüründen (VSR) kaynaklanan sistolik üfürüm sol sternal kenarda en iyi duyulur (54,56).

Perikardiyal sürtünme (Perikardiyal frotmanı) sesi STEMI'li hastalarda, özellikle de geniş transmural enfarktüs olanlarda duyulabilir. En sık enfarktüs izleyen ikinci ve üçüncü günlerinde ortaya çıkmakla beraber ilk günden üçüncü haftaya kadar değişen herhangi bir dönemde duyulabilir.

### **2.2.3. Elektrokardiyografi**

STEMI'nin EKG tanı kriterleri, V2-V3 derivasyonlarında erkeklerde 2 mm, kadınlarda 1, 5 mm ve diğer derivasyonlarda ise iki ardışık derivasyonda 1 mm ve üzeri ST segment yükselmesi ya da yeni gelişen sol dal bloğu şeklinde kabul edilmiştir (53).

Koroner arter oklüzyonunun hemen ardından iskemik bölgeyi gösteren derivasyonlarda çeşitli EKG değişiklikleri ortaya çıkar. T dalga amplitüdünde artış gibi erken evre bulguları gözden kaçabilir. T dalgaları daha belirgin, geniş tabanlı sivri hale gelir (hiperakut). Ardından ST segmentinde yükselme ortaya çıkar. ST yükselmesine neden olan net mekanizma açık değildir. Temel elektrofizyolojik çalışmalar ST segment yüksekliğinin epikardiyal ekstraselüler potasyum artışına bağlı aksiyon potansiyeli faz 2 ve faz 3'te kısalma nedeniyle geliştiğini göstermektedir (58,59).

Resiprok değişiklikler: Transmural hasarın zıt tarafındaki sol ventrikül duvarında ortaya çıkan elektriksel ayna görüntüsüdür ve AMİ tanısı için oldukça duyarlı bir belirleyicidir. ST çökmesi olan alanda iskemi olduğu anlamına gelmez. Resipok ST çökmesi daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (60,61).

Sağ ve sol dal bloğunda AMİ: Sağ dal bloğunda ST segmenti normal iletimde olduğu gibi değerlendirilebilir (62).

Sol dal bloğu varlığında AMİ tanısı oldukça zordur. Sağ ventrikül sol ventrikülden daha önce aktive olacağından enfarktüslü sol ventrikülün aktivasyonu QRS kompleksinin içinde gizlenir. Bu nedenle Q dalgaları tanı için kullanılamaz. Sol dal bloğunda AMİ tanınabilmesi için tanısal kriterler Sgarbossa ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (63).

**Tablo 3.** Sol dal bloğunda STEMI kriterleri

<b>Sol dal bloğunda AMİ kriterleri</b>	
Kriterler	Skor
1 ya da daha fazla derivasyonda $\geq 1$ mm konkordan ST yükselmesi (QRS kompleksinin pozitif olduğu derivasyonlarda)	5
1 ya da daha fazla derivasyonda $\geq 1$ mm konkordan ST depresyonu (QRS kompleksinin pozitif olduğu derivasyonlarda)	3
$\geq 5$ mm diskordan ST elevasyonu (negatif QRS komplekslerinin olduğu derivasyonlarda öncesinden gelen S dalgasının derinliğine uyumsuz ST yükselmesi)	2

Sgarbossa ve arkadaşları bu kriterlere en az üç puan alan EKG'leri AMİ için pozitif olarak kabul etmiş ve bu skorun Mİ tanısında %78 duyarlı ve %90 özgül olduğunu göstermiştir (63)

#### 2.2.4. Laboratuvar

Kardiyak hasarın serum belirteçleri tablo 4'de özetlenmiştir.

Kreatinin Kinaz (CK) ve izoformları: Kreatinin kinaz myokardiyal-band (CK-MB) 2-4. saatte salınmaya başlar ilk 24 saatte pik yapar. Ancak trombolitik tedavi ya da mekanik rekanalisasyon sayesinde reperfüze olan hastalarda pik değerler daha önce (12-18 saatte) ortaya çıkar.

Kardiyak spesifik Troponinler: Kardiyak troponin I (cTn-I) ve Kardiyak troponin T (cTn-T) nin salınım kinetikleri benzer olup her ikisi de miyokart nekrozunun başlamasından 3-4 saat içinde yükselmeye başlar ve iskeminin süregenliğine bağlı olarak semptom başlangıcından itibaren 12-48 saat içinde tepe değerine ulaşır. cTn-I 7 ila 10 gün, cTn-T 10 ila 14 gün yüksek kalır.

Miyogloblin: Miyogloblin kardiyomiyosit nekrozunda itibaren 1-3 saat içinde salınmaya başlar, 6-9 saat içinde tepe yapar ve 24 saatten kısa sürede normale döner (64,65).

**Tablo 4.** STEMI hastaların değerlendirilmesi için moleküler biyobelirteçler (66).

<b>Kardiyak enzimler</b>	<b>İlk yükselme</b>	<b>Peak zamanı</b>	<b>Normal seviye</b>
CK-MB	3-12 saat	24 saat	48-72 saat
cTn I	3-12 saat	24 saat	5-10 gün
cTn T	3-12 saat	12-48 saat	5-14 gün
Miyogloblin	1-4 saat	6-7 saat	24 saat

### 2.2.5. Ekokardiyografi

Mİ ile uyumlu göğüs ağrısı olup tanısız olmayan EKG'si bulunan hastalarda ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru olması miyokardiyal iskemiyi desteklediğinden tanıya yardımcı olabilir. Ekokardiyografi ayrıca göğüs ağrısı ve tanısız olmayan EKG'si olan aort disseksiyonu tanısında önem taşır.

Ekokardiyografi miyokart enfarktüs sonrası prognozu saptamada faydalıdır. Ayrıca, ekokardiyografinin erken kullanımı potansiyel olarak canlı ancak sersemlemiş (stunned), kontraktıl rezervi olan miyokardı provoke edebilir. İskemi ve Mİ'nin mekanik komplikasyonlarını tespitinde faydalıdır.

Ayrııcı Tanı: STEMI kaynaklı ağrıdan ayırt edilmesi gereken ağrılardan biri perikardit ağrısıdır. Ağrı aniden ortaya çıkar. Sıklıkla plörerezi eşlik ettiği için iki ağrı bir aradadır. Ağrı solunum, pozisyon, öksürükle değişim, artma ve azalma gösterebilir. Daha çok batma tarzında olan ağrı boyuna, omuza ve trapezius alanına yayılım gösterir. Plevral ağrı daha çok yan ağrısı şeklinde olup hasta hasta ağrıyı arttıracak için derin nefes almaktan kaçınır. Pulmoner emboli de göğüs ağrısıyla karşımıza gelebilir. Ağrı daha çok plöretik tarzda olup yan ağrısı şeklindedir ve beraberinde ani başlayan dispne ve takipne vardır (54,57).

Yaşamı tehdit eden diğer bir göğüs ağrısı nedeni aort disseksiyonudur. Ani başlangıçlı, başladıktan kısa süre sonra maksimum şiddetine ulaşan ve çok şiddetli bir ağrıdır. Hasta adeta yırtılır tarzda tanımladığı ağrının sırta doğru yayılım gösterdiğini belirtir. Ağrı uzun süre azalmadan devam eder. Disseksiyonun başlangıç ve yayılım yerine göre ekstremiteler arasında nabız ve arteryel basınç farkı saptanabilir. Anamnezden hastaların çoğunun hipertansif olduğu anlaşılabilir (54,57).

Kostokondral ve kondrosternal eklemlerde kaynaklanan ağrılar bölgesel kızarıklık ve şişlikle ilişkilidir, genellikle keskin, batıcı ağrı yapar ve bölgesel hassasiyetle ilişkilidir.

#### Göğüs ağrısı nedenleri (56,57 )

##### a. Kalp damar sistemi kaynaklı ağrı

-Akut koroner sendromlar

ST elevasyonsuz AMİ

Kararsız anjina

-Stabil koroner arter hastalığı



- Aort disseksiyonu
  - Perikardit
  - Miyokardit
  - Hipertrofik Kardiyomiyopati
  - Pulmoner emboli
- b. Kalp dışı nedenlerden kaynaklanan göğüs ağrısı
- Plevral kaynaklı ağrılar(Plörezi)
  - Pnömotoraks
  - Myalji
  - İnterkostal nevralji
  - İskelet sisteminden kaynaklanan ağrılar
  - Sinir basısı
  - Cilt kaynaklı ağrılar (örn. zona zoster)
  - Gastrointestinal sistem kaynaklı ağrılar  
(örn. özafajit, özafagus rüptürü)

## **2.2.6. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünün Tedavisi**

### **2.2.6.1. Reperfüzyon tedavileri**

STEMİ aterosklerotik plak rüptürü sonrası oluşan intrakorener trombüse bağlı gelişen bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (67,68). Trombüsün oluşturduğu total oklüzyon sonrası 20.dakikadan itibaren başlayan ve endokarddan epikardiyal bölgeye doğru yayılan bir miyokardiyal nekroz süreci başlamaktadır (69). Büyük oranda iskemik bölgedeki nekroz 6-12 saat içinde tamamlanmakta birlikte bu süreç hastadan hastaya değişebilmektedir. Miyokardiyal nekroz oluşumu üzerine etki eden faktörler arasında tıkanan koroner çapı, trombüste oluşan spontan lisis, kollateral varlığı ve iskemik alanın büyüklüğüdür.

STEMİ hastalarda ortadan kalkmış kan akımının yeniden sağlanması büyük önem taşımaktadır (Tablo 5). Koroner kan akımını sağlayacak tedavi yöntemleri

- 1- Fibrinolitik tedavi (farmakolojik reperfüzyon tedavisi)
- 2- Primer perkütan koroner arter girişimleri (PPKG) (mekanik reperfüzyon tedavisi)
- 3- Cerrahi yöntemler (acil koroner by-pass)

Semptomların başlangıcından sonra ilk 12 saat içinde başvuran hastalarda erken dönemde mekanik ya da farmakolojik reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Semptomların başlangıcının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa da devam eden iskemiye gösteren klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varlığında reperfüzyon tedavisi (PPKG) üzerinde durulması gerektiğine dair görüş birliği vardır (70).

**Tablo 5.** Reperfüzyon tedavisi için Avrupa kardiyoloji dreneği (ESC) 2008 klavuzu STEMI klavuzu önerileri (70)

Öneriler	sınıf	Kanıt düzeyi
12 saatten daha kısa süredir göğüs ağrısı olan ve EKG'de devam eden ST-segment yükselmesi ve ya da yeni sol dal bloğu görülen hastalar	I	A
Klinik ve/veya EKG ile devam eden iskemiye gösteren bulgular bulunması durumunda, semptomların başlaması üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile reperfüzyon tedavisi üzerinde durulmalıdır.	IIa	C
<b>Primer PKG</b>		
İlk tıbbi temastan sonra en kısa zamanda deneyimli bir ekip tarafından uygulanabilirse tercih edilen tedavidir.	I	A
İlk tıbbi temastan sonra balon anjiyoplastiye kadar geçen süre bütün olgularda iki saatten az, büyük enfarkt ile erken başvuran (<2 saat) kanama riski düşük hastalarda hastalarda ise 90 dakikadan az olmalıdır.	I	B
Şok tablosunda ve trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan hastalarda geçikme süresi dikkate alınmadan PKG önerilir.	I	B
<b>Kurtarıcı PKG</b>		
Trombolitik tedavinin başarısız olduğu geniş enfarktli bulunan hastalarda, ağrı başlangıcından sonraki 12 saat içinde yapılabilirse kurtarıcı PKG önerilir.	IIa	A
<b>Trombolitik tedavi</b>		
Önerilen zaman dilimi içinde PPKG yapılamayan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda	I	A

**Tablo 6.** Reperfüzyon stratejisinin seçimi (71).

---

**Basamak 1:** Zaman ve riski değerlendir.

- Belirtilerin başlangıcından itibaren geçen zaman
- STEMI riski
- Fibrinoliz riski
- Gelişmiş perkütan koroner müdahale laboratuvarına nakil için gerekli zaman

---

**Basamak 2:** Trombolitik tedavi ya da invaziv strateji tercih edilmesine karar

- 3 saatten daha az sürede ve invaziv stratejide bir gecikme yoksa ise, iki strateji arasında tercih yoktur

---

**Trombolitik tedavi şu koşullarda genellikle tercih edilir**

• Erken tedavide ( belirtilerin başlangıcından itibaren 3 saatten az zaman geçmiş ve invaziv tedavi geçilecekse ise)

- Şu durumlarda invaziv tedavi bir seçenek değildir.
    - Kateter laboratuvarı meşgul ya da müsait değilse
    - Vasküler girişte zorluk yaşanırsa
    - Gelişmiş bir perkütan koroner laboratuvarına ulaşamıyorsa
    - İnvaziv stratejide gecikme
- Geç kalmış nakil  
(Kapı balon süresi- kapı iğne süresi ) 1 saatten uzunsa
- Kapı balon süresi 90 dakikadan fazla ise

---

**İnvaziv strateji şu durumlarda tercih edilir**

- Gelişmiş Perkütan koroner müdahale cerrahi destek ile beraber var ise
  - Kapı balon süresi-kapı iğne süresi 1 saatten kısa ise
  - STEMI'den kaynaklanan yüksek risk
    - Kardiyojenik şok
    - Killip $\geq$ 3
  - Fibrinoliz artmış kanama riski ve intrakraniyal kanama nedeniyle kontrendike ise
  - Geç presentasyon ( semptomların başlangıcından üç saatte fazla geçmiş ise
  - STEMI'nin teşhisi şüpheli ise
-

### **2.2.6.1.1.Perkütan koroner girişimler:**

Perkütan koroner girişimler (PKG), iyi donanımlı bir kateterisasyon laboratuvarında deneyimli bir ekip tarafından uygulandığında STEMI'li hastalarda fibrinolitik tedaviye alternatif bir tedavi yaklaşımı olmuştur.

PPKG: Daha önce veya eş zamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından ve hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. İşlemi yapacak operatörün yüksek olgu sayısına sahip bir merkezde (200 olgu/yıl) çalışması ve yılda 75'den fazla işlem deneyimine sahip olması gerekir (72). PPKG koroner arterlerin açık kalmasını sağlama ve sürdürme açısından etkili bir girişimdir ve fibrinolitikle bağlantılı kanama risklerinin bir bölümünden kaçınılmasına olanak vermektedir. Çok sayıda hastanın tedavi edildiği deneyimli hastanelerde uygulanan fibrinolitik tedaviyle, zamanında yapılan PKG'in karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalarda, deneyimli merkezlerde uygulanan PPKG ile damarların daha etkili bir şekilde açıldığı ve yeniden tıkanma olasılığının düşük, rezidüel sol ventrikül işlevinin daha iyi ve klinik sonlanımın daha olumlu olduğu gösterilmiştir (73). STEMI hastalarında rutin olarak koroner stent uygulanması hedef damarlarda revaskülarisasyon gereksinimini azaltmaktadır, ancak anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden enfarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır (74,75).

Gerek randomize çalışmalarda, gerekse kayıtlarda PPKG'ye kadar geçen sürenin uzamasının olumsuz klinik sonlanımla bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (76,77). PPKG ile ilişkili gecikme süresi ilk tıbbi temas ile balon anjiyoplasti arasından geçen süreden ilk tıbbi temas ile fibrinolitik tedavi arasından geçen sürenin çıkarılması ile hesaplanan teorik değerdir (kapı balon süresi-kapı iğne süresi). PPKG ile ilişki gecikme süresinin, PPKG'nin fibrinolitik üstünlüğünün ne ölçüde ortadan kaldırdığını sorusu birçok analize ve tartışmaya konu olmuştur. Randomize çalışma sonuçları temelinde PPKG ile ilişkili olarak mekanik girişimlerle sağlanacak yararı azaltabilecek düzeydeki gecikmenin, kullanılan fibrinolitikte bağlı olarak 60 ile 110 dakika arasında değişebileceği hesaplanmıştır (78,79).

NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) 2-4 kayıtlarındaki 192509 hastada, 114 dakikalık PPKG gecikmesinde her iki reperfüzyon stratejisinde mortalitenin birbirine eşit olduğu hesaplanmıştır. Bu çalışmada ayrıca bu gecikme süresinin yaşa,

semptom süresine ve infarkt lokalizasyonuna göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu süre semptom başlangıcının üzerinden 2 saat geçmeden başvuran anterior enfarktüsle 65 yaşın altındaki bir hastada 1 saatten daha kısayken, semptom başlangıcının üzerinden 2 saatten daha uzun bir süre geçmiş 65 yaşın üzerindeki anterior lokalizasyonlu olmayan bir enfarktüs hastasında neredeyse 3 saattir (80).

Erken başvuran ve büyük bir miyokart bölgesinin risk altında olduğu hastalarda gecikme süresi daha kısa olmalıdır. Bu hastalarda ilk tıbbi temastan sonra PPKG için geçikme süresinin en fazla 90 dakika olması gerektiği tavsiye edilmektedir (70).

PARAGUE-2 çalışmasında, ağrı başlangıcından itibaren 3 saatten daha geç gelen hastalarda PPKG'nin fibrinolitik tedaviden belirgin olarak üstün olduğu saptanırken, buna karşılık ilk 3 saat içinde gelen hastalarda her iki tedavi yaklaşımı arasında mortalite oranları benzer bulunmuştur (fibrinolitik %7,4, PPKG %7,3). İlk 3 saatte uygulanan fibrinolitik tedavi ve PPKG eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (81).

Kolaylaştırılmış PKG: Kolaylaştırılmış PKG, planlanan bir PKG gecikmesini telafi etmek amacıyla PKG öncesinde uygulanan farmakolojik reperfüzyon tedavisi olarak tanımlanmıştır. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein (GP)IIb/IIIa inhibitörüyle birlikte yarım doz litik tedavi ve tek başına GPIIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiştir. Bu ilaçlarla anlamlı klinik yarar sağlandığını gösteren hiçbir kanıt elde edilememiştir (82,83).

Litik ilaç temelli tedavilerde PKG öncesinde sağlanan damar açıklık oranları daha yüksek olmakla birlikte, mortalite açısından yarar gösterilememiştir ve kanama komplikasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. PKG öncesinde, absiksimab ile ya da tek başına bolus olarak yüksek doz tirofiban ile ulaşılan açıklık oranlarının plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda test edildiği şekliyle kolaylaştırılmış PKG önerilmemektedir (70).

Kurtarıcı PKG: Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanıklığının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemle saptanması halen zordur, klinik uygulamada fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60–90 dakika sonra göğüs ağrısının devam etmesi ve ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST-segmentteki gerilemenin %50'nin altında olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Cleveland Klinik çalışmasında, başarısız fibrinolitik tedavi sonrası kurtarıcı PKG konservatif tedavi

karşılaştırılmış ve son noktalarda (ölüm veya kalp yetersizliği) kurtarıcı PKG lehine anlamlı azalma görülmüştür (84). 427 hastanın katıldığı randomize bir çalışmada, başarısız fibrinoliz ardından kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağ kalım oranının, fibrinolitik tedavinin tekrarlanması ve konservatif yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (85).

#### PKG sonrası miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilmesi:

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) akım sınıflaması: Epikardiyal koroner tıkanıklığın giderilmesine rağmen bazı hastalarda kan akımı yavaşlayabilir veya hiç olmayabilir. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokart perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir. Bu sınıflamaya göre:

TIMI 0 akım: Lezyonun distaline kontrast madde geçişi yok.

TIMI 1 akım: Lezyonun distaline kısmi kontrast madde geçişi var fakat distal koroner yatak tam olarak dolmaz.

TIMI 2 akım: Lezyon sonrası distal koroner yatak gecikmeli olarak tam dolar.

TIMI 3 akım: Lezyon sonrasında normal koroner akım mevcuttur.

Miyokardiyal “blush grade” (MBG) yöntemi: Anjiyografide tek tek görüntülenemeyen küçük damarların opak madde ile kontrast yoğunluğuna göre görüntülenmesi değerlendirilir.

MBG 0: Kontrast tüllemesi yok.

MBG 1: Kontrast tüllemesi minimal.

MBG 2: Kontrast tüllemesi orta derecede, ancak normal bölgeden düşük.

MBG 3: Kontrast tüllemesi normal bölge ile aynı.

#### TIMI miyokardiyal perfüzyon (TMP) derecelendirme yöntemi:

TMP 0: Opak madde mikrosirkülasyona girmiyor: Miyokard kontrast tutmuyor veya çok az tutuyor.

TMP 1: Opak madde mikrosirkülasyona yavaş giriyor ancak mikrosirkülasyondan çıkmıyor: Miyokard kontrast tutuyor ve bir sonraki enjeksiyona kadar (30 sn kadar) kontrast kaybolmuyor.

TMP 2: Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı gecikmiştir: Miyokarttaki kontrast tutulumu yıkanma fazının sonrasında da devam ediyor opak madde üç siklus sonrasında da azalmıyor.

TMP 3:Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı normal bölge ile aynıdır: Miyokarttaki kontrast tutulumu yıkanma fazının sonunda kayboluyor ya da çok azalıyor.

#### **2.2.6.1.2. Trombolitik Tedavi**

Trombolitik tedavi en çok belirti başlangıcından sonraki ilk 2-3 saat içinde ve ideal olarak ilk saatte başvuran STEMI hastalarında en etkilidir (86).

Semptom başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI ya da dal bloğu ile başvuran 75 yaş ve üzerindeki 3300 hastayı kapsayan bir alt grupta trombolitik tedavi ile mortalitede anlamlı düşüş sağlanmıştır (87). Trombolitik tedavinin yararları kardiyojenik şok dışındaki tüm alt grup analizlerinde ortaya konmuştur. En büyük yarar dal bloklü, DM ve anterior MI hastalarında ortaya çıkarken, 75 yaş üzeri ve inferior MI hastalarda yararın daha az olduğu görülmüştür (88).

Trombolitik tedavinin LV fonksiyonlarının korunması, koroner kan akımının sağlanması, infarkt alanının küçülmesi, bölgesel duvar hareketlerinin korunması gibi olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. GUSTO-1'deki anjiyografik alt çalışmada trombolitik tedavi alanlarda daha iyi Ejeksiyon Fraksiyonu (EF), daha az duvar hareket bozukluğunun geliştiği gösterilmiştir (89).

#### **Trombolitik/Fibrinolitik ajanlar**

Streptokinaz: Streptokinaz hemolitik streptokoklarda elde edilen ve dolaylı olarak etki gösteren trombolitik bir ajandır. Fibrine spesifik olmaması nedeni ile trombolitik etki sistemik olarak ortaya çıkar.

Streptokinazın bakteriyel kaynaklı olması ve sahip olduğu antijenlere karşı antikor oluşması nedeni ile streptokinaz verilen bir hastaya iki yıl içinde doz tekrarı yapılamaz. Streptokinaz hipotansiyon, alerjik reaksiyonlar, serum hastalığı, döküntüler bronkospazma neden olabilir (90).

STEMI'li hastaların intravenöz streptokinazın faydalı olduğunu ilk ortaya koyan GISSI-1 çalışmasıdır (91). Bu çalışmada hastalara semptomlarının başlamasından sonraki ilk 12 saat içinde trombolitik tedavi verilmiş.1-3 saatte içinde trombolitik tedavi

verilenlerde 21.günde mortalitede %23 azalma, 3-6 saat içinde tedavi verilenlerde %17 azalma, ilk bir saatte içinde verilenlerde %47 azalma saptanmıştır. Ayrıca ilk 1 saatte trombolitik tedavi verilenlerde 1 yılın sonunda mortalitede %64 azalma olmuştur.

Streptokinazın uygulama şekli, 60 dakika içinde intravenöz 1,500000 ünite infüzyon şeklinde verilmektedir.

Alteplaz (t-PA): t-PA rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Fibrin spesifik bir plazminojen aktivatörüdür. Sadece ortamda fibrin varsa aktiftir. Fibrinin oluşturduğu yüzeyde plazminojeni etkileyerek plazmine dönüşmesini sağlar. Oluşan plazmin fibrini parçalayarak fibrinolize neden olur. Bu nedenle etkisi bölgeseldir ve sistemik litik etki göstermez. GISSI-2 çalışmasında t-PA ile streptokinaz karşılaştıran büyük bir çalışmadır. Göğüs ağrısının başlamasından sonra 6 saat içinde başvuran 12.490 hasta çalışmaya dâhil edilmiş. Mortalite oranları, enfarktüsün tekrarlama oranı ve inme oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (92).

Reteplaz (r-PA): Fibrin spesifik bir t-PA mutantıdır. Yarı ömrü daha uzundur. GUSTO-3 çalışmasında t-PA ile r-PA karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya STEMI tanısı konulan semptomların başlangıcının ilk 6 saatinde başvuran 15059 hasta alınmıştır. Her iki tedavi grubunda 30 günlük mortalite, hemorajik inme, kanama oranları benzer bulunmuştur (93). Kullanım şekli iki kez 10 milyon ünite 30 dakika arayla bolus şeklindedir.

Tenekteplaz (TNK): Reteplaz benzeri bir t-PA mutantıdır. Yapılan bazı değişikliklerle plazma klirensi azaltılmıştır. Fibrin spesifitesi artırılmış, plazminojen aktivatör inhibitör-1'e duyarlılığı azaltılmıştır. ASSENT-2 çalışmasında TNK ile hızlandırılmış t-PA karşılaştırılmıştır. 30 günlük mortalite ve oluşturduğu yan etkiler bakımından benzer sonuçlar bulunmuştur (94) Kullanım şekli tek doz intravenöz bolus olarak 0,53mg/kg (maksimum 50 mg) şeklindedir.

Trombolitik tedavi endikasyonları ve uygulanma zamanlaması: Kontrendikasyon bulunmamak şartıyla semptomların başlamasından sonraki ilk 12 saat içinde, en az birbirini destekleyen iki derivasyonda 0,1 mV ve üzerinde ST elevasyonlu veya yeni gelişmiş sol dal bloklü akut miyokard enfarktüsü hastalarda trombolitik tedavi uygulanmalıdır ( 71) (Tablo 7).

Trombolitik tedavi de geciken her dakika elde edilecek yararda bir kayıp anlamına geleceğinden hastaneye ulaştıktan sonraki 30 dakika içinde (kapı-iğne zamanı) trombolitik tedavi başlanmalıdır. Bir çalışmada trombolitik tedavinin 70 dakikadan önce



başlanması durumunda mortalite oranı %1.2 iken,70 dakikadan sonra başlanması durumunda %8.7 olarak bulunmuştur (95).

**Tablo 7.** Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (70).

---

Mutlak kontrendikasyonlar

- Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme
- Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme
- Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi
- Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/ kafa travması (son 3 hafta içinde)
- Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama
- Bilinen kanama bozukluğu
- Aort diseksiyonu
- Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)

---

Göreceli kontrendikasyonlar

- Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak
- Oral antikoagülan tedavisi
- Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum
- Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- Enfektif endokardit
- Aktif peptik ülser
- Resüsitasyona yanıt alınamaması

---

Trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun değerlendirilmesi:

Göğüs ağrısının azalması: Trombolitik tedavi sonrası göğüs ağrısının tamamen geçmesi veya %50'den fazla azalması reperfüzyon lehine değerlendirilir. Klinik pratikte kolay elde

edilen bir veri olmasının yanında subjektif bir bulgu olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bunu yanında STEMİ tedavisi sırasında kullanılan narkotik analjezikler göğüs ağrısını maskeleyebilir. Göğüs ağrısının reperfüzyonunun değerlendirilmesinde tek başına değilde, diğer kriterlerle birlikte değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

ST segment gerilemesi: ST segment gerilemesi, reperfüzyon tedavisinin başarısını değerlendirmede kullanılan kriterlerden bir tanesidir. Bu alanda yapılan çalışmaların çoğunda trombolitik tedavisi başlanmadan hemen önce çekilen EKG ile trombolitik tedavi sonrası 60-90 dakikalardaki EKG'ler karşılaştırılmıştır. Trombolitik tedavi sonrası 60-90 dakikalarda çekilen EKG'de, trombolitik tedavi başlamasından hemen önce çekilen ilk EKG'ye göre ST segmentinde %50 ve daha fazla gerileme olması reperfüzyon tedavisinin başarısını gösteren kriterlerden bir tanesidir.

Kardiyak biyobelirteçlerin erken piki: Kardiyak biyobelirteçler STEMİ tanısının yanında, reperfüzyon tedavisi sonrası infarktla ilişkili arterde açıklığın sağlanması sonrası sistemik dolaşıma hızla geçmeleri nedeniyle reperfüzyon tedavisinin başarının değerlendirilmesinde yardımcı olabilmektedirler. CK-MB enzim aktivitesinin 10 saat içinde, CK enzim aktivitesinin 12 saat içinde pik yapması reperfüzyon tedavisinin başarısı lehine değerlendirilmektedir.

#### **2.2.6.2. STEMİ tedavisinde verilen diğer tedaviler**

Aspirin: Başlıca etkisi siklooksijenaz enzimini geriye dönüşümsüz olarak inhibisyonu ile tromboksan A2 oluşumunu engellemesidir. 17187 hastanın randomize edildiği ISSI-2 çalışmasında aspirin beş haftalık mortaliteyi %23 oranında azaltmıştır (96).

STEMİ ile başvuran hastalara mümkün olduğunca erken aspirin verilmelidir. Aspirin çiğnenebilir tablet olarak oral 150-325 mg dozundan başlanılır (etkisi geç başladığı için enterik kaplı aspirin verilmemelidir) daha sonra ömür boyu oral yoldan 75-160 mg günlük dozlar halinde devam edilir (70).

Antitrombin tedavi: Koagülasyon basamaklarının aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrin ağlarının oluşumunda ve trombosit aktivasyonunda önemli rol alır. STEMİ de reperfüzyon tedavisinden bağımsız olarak koagülasyon sisteminin inhibisyonu önemlidir.

ISIS-3 ve GISSI-2 çalışmalarında subkütan unfraksiyone heparin (UFH) ve plasebo karşılaştırılmış ve 30 günlük mortalitede azalma görülmüş, total inme riskinde anlamlı olmamakla birlikte hemorajik inme ve sistemik kanama riskinde bir miktar artış görülmüştür (97,98).

Fibrin spesifik ajanlarla UFH kullanımı önerilmektedir. Alteplaz ile birlikte intravenöz UFH kullanımının enfarktten sorumlu damar açıklığı üzerine faydalı etkisinin olduğu ortaya konmuştur (99). UFH' nin alteplaz ile 48 saat aPTT 1,5-2,0 kat olacak şekilde kullanımı önerilmektedir. PKG uygulandığında ise 70-100 U/kg heparin uygulaması önerilmektedir. GpIIb/IIIa inhibitörü ile kullanılacaksa doz azaltılması önerilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ,trombolitik tedavi alan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği yoksa UFH' ye alternatif olabilmektedir. ASSENT-3 çalışmasında tenekteplaz alanlarda enoksaparin ile UFH karşılaştırılmış, 30 günlük mortalite, hastane içi reenfarkt ve tekrarlayan iskemide UFH'ye göre azalma görülmüştür (105). EXTRACT-TIMI-25 çalışmasında trombolitik verilen 20,506 hastaya en az 48 saat UFH ve enoksaparin verilmiş ölüm veya nonfatal rekürren Mİ'de enoksaparin lehine üstünlük görülmüştür fakat majör kanamalarda da artış izlenmiştir (100).

Fondaparinuxs bir faktör Xa inhibitörüdür. ESC 2008 STEMİ klavuzu PPKG uygulanan hastalarda fondaparinuxs kullanımını önermezken, Trombolitik tedavi olarak streptokinaz uygulanan hastalarda sınıf IIa olarak kullanılmasını önermektedir (70).

Bivalirudin doğrudan trombini inhibe etmektedir. ESC 2008 STEMİ klavuzu PPKG uygulanan hastalarda bivalirudini sınıf IIa olarak önermektedir (70).

Tienopridinler: Trombositlerin ADP aracılığıyla uyarılmasını inhibe ederek antitrombositler etki göstermektedir. Klopidoğrel klinikte sık kullanılan bir tienopridin türevidir. 45852 akut miyokart enfarktüs hastanın alındığı COMMIT çalışmasında aspirine ek olarak klopidoğrel verilmesi durumunda ölüm, tekrar enfarktüs geçirme ve inme oranlarında plaseboya göre anlamlı düşüş görülmüştür (102). Klinik uygulamada PPKG yapılan hastalara ortalama 300 mg tercihen 600 mg yükleme dozu ardından günlük 75 mg klopidoğrel verilmesini önerilmektedir. Ayrıca Trombolitik tedavi verilen hastalarda 75 yaşın altında olanlara 300 mg yükleme dozu ardından günlük 75 mg idame şeklinde, 75 yaşın üstünde olanlara yükleme yapılmadan günde bir defa 75 mg şeklinde verilmesi önerilmektedir. (70). Prasugrelde ADP reseptör antagonisti olup tienopridin grubunda olup son zamanlarda yapılan çalışmalarla klavuz önerilerine girmiştir. PPKG

uygulanacak STEMI'li hastalarda 60 mg yükleme daha sonra 10 mg günlük idame doz şeklinde önerilmektedir (70).

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri: Bu ilaçlar trombosit GPIIb/IIIa reseptörlerine bağlanırlar ve trombosit agregasyonunu önlerler. STEMI hastalarında GPIIb/IIIa antagonistlerinin rolünün incelendiği çalışmaların çoğunda absiksimab üzerinde durulmuş, bu ailenin diğer iki üyesi olan tirofiban ve eptifibatid daha az araştırılmıştır. Birkaç randomize çalışmada bu hastalarda girişimle bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulamasına ek intravenöz absiksimab uygulamasının yararı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların incelendiği bir derlemede absiksimab ile 30 günlük mortalitenin %32 azaldığı, buna karşılık kanamalı inme ve majör kanama riskinin yükselmediği gösterilmiştir (103).

On-TIME 2 çalışmasında hastane öncesinde aspirin, klopidogrel ve heparin ile birlikte bolus yoluyla yüksek doz tirofiban başlatılmasıyla ST-segment yükselmesinde plaseboya göre daha fazla gerileme olmuştur, ancak buna enfarkt damarının daha fazla açık olması ya da anlamlı düzeyde net klinik yarar eşlik etmemiştir (83). ESC 2008 STEMI klavuzu PPKG uygulanan STEMI hastalarına absixmab verilmesini sınıf Ila endikasyon olarak önerirken, tirofiban ve eptifibatidi sınıf Iib endikasyon olarak önermektedir (70).

Oksijen: STEMI hastalarından hipoksemi olabileceğinden erken dönemde oksijen verilmesi standart tedavinin bir parçasıdır. Oksijen tedavisi istirahatte arteriyel satürasyonu > %90 olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Analjezik tedavisi: STEMI hastalarında şiddeti göğüs ağrısı görülür. Ağrının giderilmesi hasta konforu açısından başlı başına bir hedef olmakla birlikte eşlik ettiği anksiyete ve adrenerjik deşarjın hafiflemesine yönelik fayda da sağlamaktadır. Bu amaçla opioid ajan olarak morfin 4-8 mg başlangıç dozu ile intravenöz kullanımı önerilmektedir. Bu doz beklenen yanıt alınamaz ise 5-15 dakikalık aralıklarla 2 mg ek dozlar tekrarlanabilir.

Nitrat tedavisi: STEMI hastalarında nitrat kullanımıyla ilgili mortalitede azalma gösteren bir çalışma verisi olmamakla birlikte birçok hastada nitrat tedavi sonrası anjina semptomatik iyileşme sağlar. Nitratlar hem kardiyak ön yükü hem de art yükü azaltarak koroner damarlarda vazodilatasyon gösterirler ki bunlar koroner kan akımını ve miyokard oksijen sunumunu arttırırlar. Nitratlar, hipotansif, sağ ventrikül enfarktüs olan hastalara verilmemelidir.

Beta-Blokerler: STEMİ sırasında sempatik aktivitede belirgin artış yaşanmaktadır. Erken dönemde başlanılan beta-bloker ajanlar kalp hızını ve kan basıncını düşürerek miyokart iş yükünde ve göğüs ağrısında azalmaya yol açarlar. Ayrıca beta-blokerler STEMİ zemininde gelişebilecek aritmi sıklığında azalmaya neden olurlar. 29000'den fazla hastanın dahil olduğu 30 randomize klinik çalışmanın özetinde, beta-bloker tedavisinin kontrol grubuna göre 7 günde mortalitede %13 azalma sağladığı gösterilmiştir (104). Dolayısıyla kılavuzlarda STEMİ tedavisinde beta-blokere erken başlanması ve yan etki görülmediği sürece kullanmaya devam edilmesi gerektiğini önermektedir (70).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri(ARB): Erken dönemde STEMİ'li hastalara oral ACE inhibitörü tedavisi başlanması ve özellikle sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda uzun süreli devam ettirilmesi gerekmektedir. Ayrıca sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmayan normotansif STEMİ hastalarda uzun süre ACE inhibitörü tedavisi verilebilir. STEMİ'de ACE inhibitörlerine alternatif ARB'lerin değerlendirildiği VALIANT çalışmasında, valsartan kaptopril ile karşılaştırılmış ve sonuçlar olumlu bulunmuştur. Buna dayanarak ACE inhibitörlerini tolere edemeyen ve klinik kalp yetersizliği bulguları saptanan ve/veya EF≤40 olan hastalarda bu çalışmada uygulanan dozlarda valsartan tedavisi ACE inhibitörü tedavisine bir alternatif oluşturmaktadır. (70).

Lipid düşürücü tedavi: Lipid düşürücü ajanların koroner arter hastalığında etkinlikleri çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Fonarow ve arkadaşlarının 300.000'i aşan sayıda hastada retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada akut miyokart enfarktüs tanısından sonraki 24 saat içinde statin başlanan grupta başlanmayan gruba göre mortalitede yaklaşık %15 azalma görülmüştür (105). Lenderink ve arkadaşlarının yaptığı benzer retrospektif bir çalışma da ilk 24 saat içinde başlanan statin tedavisinin mortalite üzerine olumlu sonuçları görülmüştür (106). En son klavuzlar LDL kolesterolün 100 mg/dl altına, yüksek riskli hastalarda 80 mg/dl altına düşürülmesi ve statin tedavisinin mümkün olduğunca erken başlanılmasını önermektedir (70).

## **2.2.7. STEMİ Komplikasyonları**

### **2.2.7.1. Aritmiler**

İskeminin ilk bulgusu ventriküler taşikardi(VT), Ventriküler fibrilasyon(VF) ve atriyoventriküler (AV) blok gibi yaşamı tehdit edici nitelikte bir aritmi olabilir. Akut

iskemik sendrom gelişen hastalarda bildirilen ani kardiyak ölümlerin çoğundan aritmilerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. STEMI ile başvuran hastalarda VF ya da sürekli VT bildirilme oranı %20'ye ulaşmaktadır (107). Akut iskemi sırasında gelişen aritmilerin mekanizması kronik stabil iskemik kalp hastalığı sırasında görülenlerden farklı olabilir. Çoğu zaman aritmiler iskemi, pompalama yetersizliği, anormal potasyum düzeyleri, otonom dengesizliğin, hipoksi ve asit-baz dengesizliğinin belirtisidir.

Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon: STEMI başlangıcını izleyen 48 saat içinde gelişen VF insidansının, reperfüzyon ve  $\beta$ -bloker uygulamalarının artmasıyla, giderek azalmaktadır(108). Ventriküler taşikardi (VT) Mİ vakalarının %10-40'ında oluşur. Erken VT (genellikle ilk 24 saat içinde) genellikle geçicidir ve zararsızdır. Geç oluşan VT transmural enfarktüs, sol ventriküler (LV) disfonksiyon, hemodinamik kötüleşme ve hem hastanede hem de uzun dönemde belirgin olarak yükselmiş mortalite ile ilişkilidir. STEMI hastalarında devamlı olmayan VT (30 saniyeden kısa süren), erken VF açısından güvenilir bir tahmin göstergesi değildir. Bu nedenle, profilaktik antiaritmik tedavi gerektirmez. Diğer yandan devamlı VT'de ve/veya hemodinamik bozukluğa yol açan VT'de baskılayıcı tedavi uygulanması gerekir. Nabızsız VT ve VF ise resüsitasyon klavuzlarına uygun olarak tedavi edilmelidir.

Ventriküler ektopik ritimler: Ventriküler ektopik vurular ilk evrede sık görülür. Bunların VF açısından tahmin göstergesi olarak rolleri tartışmalıdır. Bunlar özgül tedavi gerektirmez.

Akselere İdyoventriküler Ritim: Akselere idyoventriküler ritim (AIVR) normal ventriküler kaçış hızı olan 30-40 atım/dakikadan daha hızlı ama VT'den daha yavaş olan üç ya da ardışık ventriküler atımdan oluşan bir ritimdir. Başlangıç ve bitiş kademelidir ve izoritmik disosiasyon sıklıkla vardır. AIVR Mİ vakalarının %10-40'ında bildirilmiştir. Her zaman olmasa da özellikle erken reperfüzyon ile ilişkilidir.

Supraventriküler aritmiler:

Sinüs bradikardisi AMI sonrasında erken saatlerde en sık oluşan aritmimidir ve inferior ve posterior enfarktüslerin %40'a varan kısmında oluşur

Sinüs Taşikardisi

Prematüre Atriyal Kontraksiyonlar

Atriyal fibrilasyon (AF)

Yeni atriyal fibrilasyon Mİ hastalarının %10-20'ye varan kısmında oluşur ve genellikle geçicidir. Atriyal ya da sinus nodu iskemisine, ilişkili sağ ventrikül enfarktüsüne, kalp yetmezliğine ya da atriyal basınçta artmaya bağlı olabilir

Artriyonventriküler (AV) blok: Geniş kapsamlı dört randomize çalışmanın verileri STEMI olgularının neredeyse %7'sinde AV blok, %5,3'ünde ise ısrarcı dal bloğu geliştiği göstermiştir (109,110).

Birinci Derece Blok; Mİ hastalarının %5-10'unda peri enfarktüs periyodun bir noktasından birinci derece blok oluşur. Neredeyse hepsinde supra-Hisian iletim anormallikleri vardır. I.derece blok atriyoventriküler iletimi uzatan ilaçlarla ilişkili olabilir.

İkinci Derece, Mobitz Tip I Bloğu (Wenckebach); Wenckebach Mİ vakalarının %10'a varan kısmında tipik olarak inferiyor enfarktüslerde görülebilir ve vagal tonus artışına ya da iskemiye bağlıdır. İletim defekti genellikle AVN'dedir ve Mİ seyrinde erken bir dönemde görüntülendiğinde genellikle atropine cevap verir. Çok nadiren Wenckebach kalıcı pacing gerektiren daha ileri derecede bloğa ilerler.

İkinci Derece, Mobitz Tip II Bloğu: Mİ vakalarının %1'de oluşur ve anterior MI sonrasında daha sıktır. Ventriküler asistol ile birlikte ani tam kalp bloğunun aralarında olduğu daha yüksek derecelerdeki bloğa ilerlemesi riski yüksektir. Peri enfarktüs periyotta Mobitz tip II bloğun ilk bulgusuyla hastalara profilaktik olarak geçici bir pacing yerleştirilmelidir. İletim defektlerinin infranodal olması olasılığı Mobitz tip I bloğa göre daha fazladır ve çoğu hasta kalıcı pacing ile tedavi edilir.

Üçüncü Derece (Tam) Blok: Tam kalp bloğu anterior ya da inferiyor bir Mİ ile oluşabilir. İnferyor enfarktüslerde iletim defekti olasılıkla AVN'dedir, 40mm/dakikayı aşan kaçış ritimleri vardır ve dar QRS kompleksi görülür. Anterior Mİ'da iletim defekti infranodaldır, kaçış ritmi (eğer varsa) genellikle 40 atım/dakikadan azdır ve geniş QRS kompleksi vardır. Tipik olarak anterior Mİ ile birlikte görülen tam kalp bloğu öncesinde progresif fasiküler demet ya da Mobitz tip II bloğu vardır. İnferyor Mİ ile ilişkili tam kalp bloğunda hasta hemodinamik olarak kararsızsa geçici pacing gerekebilir. Anterior enfarktüsleri olan hastalarda progresif ya da tam kalp bloğu varsa geçici pacing her zaman kullanılmalıdır.

Dal Bloğu: Yeni dal bloğu (bundle branch block; BBB) Mİ vakalarının yaklaşık %15'de bildirilmiştir ve tam kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok,

ventriküler aritmiler ve ani ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. En sık sağ dal bloğu görülür, sol dal bloğu ve alterne dal bloğu daha nadirdir.

### **2.2.7.2.Mekanik komplikasyonlar**

Kardiyojenik şok: Kardiyojenik şok sistolik kan basıncının 90 mmHg düzeyinin altında, santral dolum basıncının da (kama basıncı) 20 mmHg düzeyinin üzerinde olmasıyla ya da kardiyak indeksin 1.8 L/dak/m<sup>2</sup> düzeyinin altına inmesiyle ayırt edilen, canlı miyokart dokusunun çok azalmasına bağlı gelişen bir klinik hipoperfüzyon durumudur. Hipovolemi, vazovagal reaksiyonlar, elektrolit bozuklukları, farmakolojik yan etkiler, tamponad ya da aritmiler gibi diğer hipotansiyon nedenleri dışlanan hastalarda kardiyojenik şok tanısı konulmalıdır. Bu durum genellikle yaygın LV hasarıyla ilişkilidir, ancak sağ ventrikül enfarktüsünde de gelişebilir. LV işlevi ve bununla bağlantılı mekanik komplikasyonlar acil olarak iki boyutlu Doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilmelidir. Dolum basıncının (pulmoner kama basıncı) en az 15 mmHg, kardiyak indeksin de dakikada 2 L/kg değerinin üzerinde olması hedeflenmelidir. Bazı kardiyojenik şok olgularında inotrop ilaç tedavisi ile ilerleyici hemodinamik kollaps riski altındaki hastalarda stabilizasyon sağlanabilir ya da bu tedavi sonraki kesin tedaviye kadar yaşamın sürdürülmesini sağlayan bir köprü oluşturabilir. Böbrek işlevini iyileştirmek için, dakikada 3 µg/kg dozunun altında dopamin uygulanabilir. Hemodinamik durumu iyileştirmek ya da stabilize etmek için, daha yüksek dozlarda dopamin ya da dakikada 5–20 µg/kg dobutamin uygulanabilir. Mekanik girişimlere kadar yaşamı sürdürücü köprü oluşturmak amacıyla, balon pompası ile destekleyici tedavi tavsiye edilmektedir. Acil PKG ya da cerrahi girişim ile erken evrede mekanik vaskülarizasyon sağlanmalıdır. Bu hayat kurtarıcı olabilir (111). Eğer mekanik revaskülarizasyon yapılamıyorsa trombolitik tedavi uygulanmalıdır.

Akut serbest duvar rüptürü: Bu durum kardiyovasküler kollaps ve buna eşlik eden elektromekanik disosiasyonla, bir başka deyişle elektriksel aktivite sürerken kardiyak debi ve nabzın yok olmasıyla ayırt edilir. Genellikle birkaç dakika içinde ölümle sonuçlanır ve standart kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermez. Hastaya ameliyata alacak kadar zaman pek az olguda vardır.

Subakut serbest duvar rüptürü: Serbest duvar rüptür olgularının %25'i subakut şekilde görülür. Trombüs ya da adezyonlar rüptürü kapatmıştır, bu da girişime kadar zaman



kazandırır. Ağrının yinelenmesi ve yeniden ST-segment yükselmesi nedeniyle, klinik tablo yeniden enfarktüs oluşumunu taklit edebilir, ancak daha sık olarak ani hemodinamik bozulma ve geçici ya da kalıcı hipotansiyon gelişir. Klasik kardiyak tamponad bulguları vardır ve bu ekokardiyografi ile doğrulanabilir. Ekokardiyografiyle rüptür yerinin gösterilmesi her zaman mümkün olmamakla birlikte, perikarddaki sıvı ve varsa tamponad bulguları gösterilebilir. AMİ ardından görece sık görüldüğü için, tek başına perikardda sıvı saptanması subakut serbest duvar rüptürü tanısı için yeterli değildir. Tipik bulgu perikard boşluğunda pıhtıyla uyumlu ekodens kitle görülmesidir (hemoperikard). Acil cerrahi girişim üzerinde durulmalıdır.

Ventriküler septal rüptür (VSR): Hastanın klinik durumunun aniden kötüleşmesi nedeniyle kuşkulanan VSR tanısını doğrulamak, güçlü bir sistolik üfürüm gelişmesiyle, ekokardiyografiyle ve/veya sağ ventrikülde oksijen saturasyonunda artış saptanmasıyla mümkündür. Ekokardiyografi ventriküler septal defektin yerini ve büyüklüğünü ortaya koyar; soldan sağa şant renkli Doppler ile saptanabilir ve daha sonra pulse Doppler tekniğiyle ölçülebilir. Kardiyojenik şok yoksa nitroglicerine gibi vazodilatörlerle farmakolojik tedavi uygulanarak belli ölçüde düzelme sağlanabilir, ancak hasta ameliyata hazırlanırken dolaşım desteğini sürdürmede en etkili yöntem intraaortik balon pompası uygulamasıdır. Kardiyojenik şokla seyreden enfarktüs sonrası ventriküler septal defekte yegâne sağkalım şansı acil cerrahi girişimle mümkündür (112,113).

Hemodinamik dengesizlik olmasa bile, defekt büyüyebileceği için cerrahi girişimin genellikle erken uygulanması gerekir. Bununla birlikte, kırılğan nekrotik doku koşullarında erken cerrahi onarımın güç olması nedeniyle, optimal cerrahi onarım zamanı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Defektin perkütan yoldan başarıyla kapatılabildiği bildirilmiştir, ancak bu yaklaşımın tavsiye edilebilmesi için daha fazla deneyime gereksinim vardır.

Mitral yetersizliği: Mitral yetersizliği yaygın bir bulgudur ve genellikle 2–7 gün sonra gelişir. Bu koşullarda akut mitral yetersizliği gelişmesinde üç mekanizma rol oynar: (i) LV dilatasyonu ve işlev bozukluğu sonucunda mitral kapakta anulus dilatasyonu; (ii) genellikle inferiyor Mİ sonucunda papiller kas işlev bozukluğu; (iii) papiller kas gövdesinde ya da ucunda rüptür. Hastaların çoğunda akut mitral yetersizliği, rüptürden çok papiller kas işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Papiller kasta en yaygın kısmi ya da tam rüptür nedeni, sağ ya da sirkumfleks koroner arterden beslenen posteromedial

papiller kasta küçük bir enfarkt gelişmesidir. Papiller kas rüptürü tipik olarak ani hemodinamik bozulmayla kendini belli eder. Sol atriyum basıncındaki ani yükselmeye bağlı olan üfürüm genellikle zayıftır. Telekardiyografide pulmoner konjesyon görülür (tek taraflı olabilir). Mitral yetersizliğinin varlığı ve şiddeti en iyi renkli Doppler ekokardiyografisiyle değerlendirilebilir. Başlangıçta hiperdinamik bir LV gözlemlenebilir. Genellikle sol atriyum normal boyutlardadır ya da biraz büyümüştür. Bazı hastalarda kesin tanı için transözofageal ekokardiyografi gerekli olabilir. Hastanın tedavisine yön vermede pulmoner arter kateteri yararlı olabilir; pulmoner kapiller kama basıncı izlendiğinde geniş V dalgaları görülebilir. Akut mitral yetersizliği gelişen hastaların çoğunda tablo ansızın ağırlaşabileceği için, erken cerrahi girişim öncelikle düşünülmelidir. Şiddetli mitral yetersizliği ile birlikte kardiyojenik şok ve pulmoner ödem bulunması acil cerrahi girişim gerektirir. Koroner anjiyografi ve cerrahi girişime hazırlanırken, hastaların çoğuna intraaortik balon pompası takılması gereklidir.

Perikardiyal efüzyon ve Perikardit: AMİ sırasında akut dönemde perikard inflamasyonu gelişebilir ve büyük ölçüde enfarktüse komşu perikarda lokalize olabilir ya da gecikmiş ve daha jeneralize bir inflamatuvar sendrom olarak (Dressler sendromu gibi) ortaya çıkabilir. Akut enfarktüsle görülen perikardit, eşlik eden inflamasyonla birlikte kalbin epikardiyal yüzey, ne yayılan enfarktüsten kaynaklanmaktadır. Perikardit göğüs ağrısı tipik olarak boyna, omuzlara ve sırtta yayılan ve inspirasyon ve uzama ile artan keskin, şiddetli, substernal ağrıdır. EKG’de çok sayıda derivasyonda ST segment elevasyonları görülebilir. Ekokardiyografide efüzyon bulunabilir ya da bulunmayabilir.

Perikardiyal efüzyon AMİ sırasında nispeten sık görülür. Geniş enfarkt ve kalp yetersizliği varlığında daha sık görülmektedir. Tipik olarak asemptomatiktir. Tamponadın gelişmesi durumunda genellikle serbest duvar rüptürü ya da perikard içine kanama nedeniyle meydana gelir.

Sol ventrikül anevrizması: Enfarkt alanındaki bölgesel yayılma, ayırık diyastolik ve sistolik bombeleşme ile sonuçlanır ve reperfüzyon ya da diğer uygulamalar ile geri dönüştürülemeyen kronik, gerçek sol ventrikül anevrizmasının oluşmasına neden olur. Gerçek anevrizmaların aksine psödoanevrizmalar perikard tarafından kapatılan ve daha sonra daralan bir boyun ile farklı anevrizmal çıkıntı şeklinde gelişir rüptür riski yüksektir. Psödoanevrizmanın duvarında perikard, enfarkte olmamış miyokart ve skar dokusu bulunmaktadır. Psödoanevrizmanın boynu, gerçek anevrizmalara göre dardır.

Sol ventriküler trombüsü: Herhangi bir bölgedeki miyokart nekrozuna bağlı olarak meydana gelen endokard inflamasyonu sonucunda tabakalı, mural trombüs oluşabilmekte ancak en sık trombüs oluşumu ise endokard inflamasyonu ve staz kombinasyonu nedeniyle apekteki yayılım ya da anevrizmal dilatasyonun bulunduğu anterior infarktlerde görülmektedir. Sistemik embolisasyon riski yüksektir. Antikoagülan tedaviyle sol ventrikül trombüs ve embolisasyon insidansı azaltılır.

### **2.3.Prolidaz**

Prolidaz hidrolazlar sınıfına ait bir enzimdir (114). Uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. Hidrolazlar çeşitli bağlantıların hidrolizini katalize ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağını da içeren bazı bazlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler.

1937 yılında Bergmann ve Fruton glisin-prolinin önceden bilinen peptitazlardan farklı, intestinal mukozal bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamışlardır (115). O tarihten itibaren prolidaz adı verilen bu enzimin pek çok memeli dokusunda varlığı gösterilmiştir (116,117). Ancak biyolojik sistemlerdeki önemi ve hastalıklarla ilişkisi ancak son 25 yılda yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır (118).

Prolidaz enzimi birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösterir. Doğal, sitoplazmik, homodimerik bir metaloenzimdir.  $Mn^{+2}$  prolidaz enzimi aktivitesini 5-10 kat artırmaktadır.  $Mn^{2+}$  a ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik amino asit artıklarının olması gerekir (119).

Proteazlar hep monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterirler ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterirler (120). Prolidaz enziminin aktif merkezinde tiyol grubu yer alır ve bu grup bloke edilirse aktivite düşer. Bu da sisteinin enzimin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Doğal enzim için optimum pH:7,6-7,8'dir ve izoelektronik nokta pH:4,4-4,5 olarak saptanmış olup bu değer yapıdaki asidik amino asitlerin varlığını belirtmektedir (119).

#### **2.3.1. Prolidazın İzoenzimleri:**

Dietilaminoetil selüloz dizi kromatografisi ile kültürlü deri fibroblastları ve normal insan eritrositlerinden ayrıştırılan prolidazın 2 izoenziminin olduğu gösterilmiştir. Bunlar

Prolidaz I ve Prolidaz II olarak isimlendirilmiştir (Tablo 8). Bu iki enzim substrat spesifitesi ve bazı kimyasal özellikleri bakımından farklılık gösterir (121). Prolidaz I'in molekül ağırlığının 112 kDa olduğu ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56kDa) bulunmuştur (121,122). Prolidaz II'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa olduğu ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) meydana geldiği gözlenmiştir (123,124). Prolidaz I tüm insan dokusunda bulunur. Yapılan çalışmalarda prolidaz I'in tüm imminodipeptitlerle reaksiyona girmesine rağmen gly-pro dipeptidini tercih ettiği bulunmuştur. Cosson ve arkadaşları 1992'de prolidaz II'nin glisin-prolin (gly-pro) dipeptidine karşı düşük aktivite gösterdiğini ve bu izoenzimin plazmada bulunmadığını kaydederek preinkübasyonun uzaması ile aktivitenin önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir (125). Prolidaz II'nin en yüksek aktiviteyi gly-pro yerine metiyonin-proline karşı gösterdiği saptanmıştır (121).

**Tablo 8.** İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin doku dağılımları (%) (Cosmos ve Myara 1992)

	Prolidaz I	Prolidaz II
Karaciğer	53	47
Böbrek	62	38
İleum	53	47
Jejenum	53	47
Duodenum	42	58
Pankreas	22	78
Mide	42	58
Dalak	52	48
Beyin	36	64
Beyincik	44	56
Kalp	37	63
İskelet kası	34	66
Eritrositler	51	49

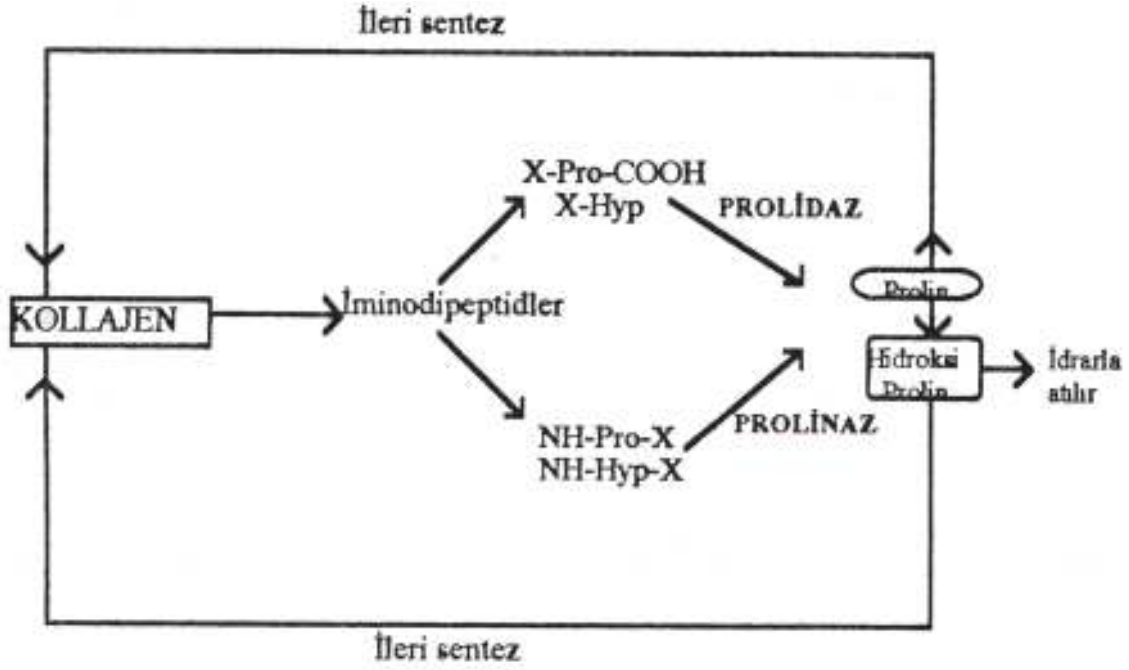
### **2.3.2. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi:**

Kollojenin yaklaşık %25'ini oluşturan prolin ve hidroksiprolin en önemli amino asitlerdir. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanaklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha düşük peptitlerin veya serbest amino asitlere yıkılmaktadır (126).

Prolin ayrıca kreps ve üre döngüsüyle metabolik olarak bağlantılıdır.  $\Delta$ -prolin-5-karboksilik asit prolin metabolizmasında iki döngüyü birbirine bağlayan bir pozisyondadır. Prolin karbon zincirinden Kreps döngüsüne geçişi, tüm dokularda bilinen klasik yoldan 2-oksaglutarik asit metabolizması ile olur (127).

Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa-Pro dipeptitlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde amino asidi prolin ve hidroksiprolin olan dipeptitleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (128,129).

Kollajen dokudaki amino asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır (130). Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır (7,131). Enzim için substrat kaynağı kollajen olup immunopeptitler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır (132). Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın şekil 4'de görülmektedir.



**Şekil 4.** Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri (Myara ve Myara) (130)

### 2.3.3. Prolidaz enzim aktivite düzeyinin ölçümünde kullanılan yöntemler:

Alparslan ve arkadaşları 1993’de viral hepatit, kronik aktif hepatit ve sirozlu hastaların serum prolidaz aktivitesini Chinard metoduyla ölçmüşlerdir. Bu hastaların serum prolidaz aktiviteleri bu metodla ölçülmüş ve değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur. 1989 yılında yapılan bir çalışmada ise prolidaz eksikliğinin moleküler analizi yaptıkları çalışmada prolidaz aktivitesini fare monoklonal IgG’leri ile hazırlanmış agaroz kullanarak immün presipitasyon yöntemiyle saptamışlardır. Radzicka ve grubu ise prolidaz inhibitörleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, pH:6’da K±MES (4-morfolino etanosülfürik asidin monopotasyum tuzu) tamponunda 222 nM’de Gly-Pro dipeptidin kromor grubunun kaybolması temeline dayanan devamlı spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemi Mock ve arkadaşları da, N-açıl prolinin prolidaz ile parçalanmasındaki pH’ın rolünü araştırdıkları çalışmada kullanmışlardır (133,134). Başka bir çalışmada ise deri fibroblast kültürü ile elde edilen prolidazın aktivitesi kapiller elektroforez ile saptanmıştır. Ayrıca sonuçlar kalorimetrik bir yöntem olan Chinard ile tekrarlanmıştır (135).

#### 2.3.4. Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi:

Prolidaz beslenme ile alınan proteinler ve vücuttaki depo kollajeninden iminoasitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar. Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptit bağı bulunduran bileşiklerin hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulma ile sonuçlanır.

Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksi prolin üre ile dışarı atılır. İminopeptitler gibi amino asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptitüri aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat immunopeptitüri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir. Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokularındaki anormallik sendromu ile sonuçlanır (136,137). Bu nadir görülen prolidaz eksikliği otozomal ressesif özellik gösterir (138).

Prolidaz geni başka bir kalıtsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile de ilgilidir.

Prolidaz eksikliğinde kronik deri ülserleri, tekrarlayan enfeksiyonlar, zihinsel engellik, splenomegali karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar, yassı burun, düz alın, kalın dudaklar, hipertelorizm) gibi çeşitli klinik bulgular görülmektedir. İlk defa 1968'de Goadma tarafından tanımlanmıştır. 1974'de Powell ve arkadaşları prolidaz eksikliği olduğunu gösterilmiştir.

Kardiyak matriks başlıca tip I ve tip III kollajen içerir. Kollajen yapımı enflamatuar hücrelerin bu alana göçü ve salgıladıkları sitokinlere (transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ))'ya bağlı olarak uyarılır ve kardiyak dokuda fibrozis gelişimi ile sonuçlanır. Kardiyak ileti sistemindeki yapısal değişiklikler ise iletim bozukluklarına neden olmaktadır (139-141).

Yukarıda belirtildiği gibi kollajen tip I ve tip III kardiyak matrikste en yoğun bulunan ekstrasellüler matriks proteinleri olup total kollajen miktarının yaklaşık %80-90'nı oluştururlar. Kollajen yapısındaki amino asitlerin %25'ni prolin ve hidroksiprolin oluşturmaktadır. Miyokardial fibrozis hipertrofi ve enfarktüse bağlı kardiyak hasar durumunda tip I/III kollajen oranındaki değişiklik, matriks yapısının değişmesine ve sonuçta miyokardiyal işlev bozukluğuna neden olmaktadır (142). Kollajen ard arda birkaç reaksiyonla immunopeptitlere ve bunlar da serbest amino asitlere ayrılır. Bu amino asitler

genel sistemik amino asit havuzuna katılmadan tekrar kollajen yapımına girer. Prolin ve hidroksiprolinin her biri kollajendeki amino asitlerin %10'nu oluşturur. Fakat hidroksiprolin kollajen sentezine katılmaz ve Polipeptit zincirinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu prolinin hidroksillenmesi ile ortaya çıkar. Kollajenindeki amino asitlerin %20 kadarının prolinden oluşturduğu kabul edilmektedir (143). Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol oynamaktadır. Normal serum prolidaz değerleri 1000 U/L'nin altındadır. 1500 U/L'yi aşan değerler kronik karaciğer hastalıklarında görülür. Diyabetiklerde serum prolidaz aktivitesinin oldukça düşük olduğunu saptamıştır (10). Siroz hastalarında serum prolidaz seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. Kollajen turnoverinin karaciğerinde siroz gelişimi ile değişmesi, prolidaz aktivitesinin bu dejenaratif karaciğer hastalığında kollajen metabolizmasının bozukluklarını yansıtabilecektir (144). Kronik etanol ve selenyum verilen sıçanların karaciğerinde prolidaz I aktivitesi kontrollere oranla artmış bulunmuştur. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental retardasyon, tekrarlayan enfeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize klinik tablolarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (145,146).

Prolidaz eksikliği olan kişilerde prolidaz I aktivitesinin deri fibroblast kültürlerinde ve kan hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. Prolidaz aktivitesi birçok dokuda ve amniotik sıvıda belirlenmiştir (147,148). Kemik hastalıklarında hiçbir zaman yüksek prolidaz değerlerine rastlanmamıştır (149). Kronik yara iyileşmesinde prolidaz enzim değerlerinin yaradan alınan sıvı örneklerinde ve blister oluşan hastalıklarda blister içi sıvı örneklerinde arttığını bildirmişlerdir (150).



### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hastalar:**

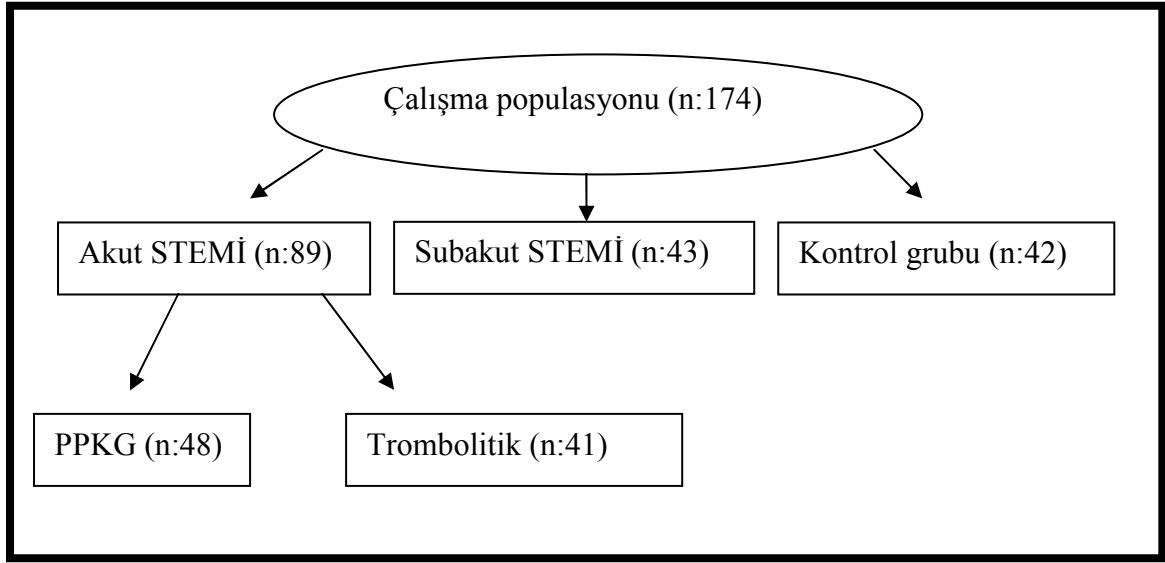
Hastalar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine başvuran ya da başka merkezden sevk edilenler arasından seçildi. Kontrol grubu olarak ta benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren sağlıklı gönüllü hasta yakını alındı.

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı.

Kapı-balon süresi 90 dakikanın üzerinde olacak şekilde gecikecek hastalar ile PPKG kabul etmeyen hastalara kontrendikasyonu yoksa trombolitik verildi. Kapı-balon süresi 90 dakikanın altında olan PPKG kabul eden hastalara PPKG uygulandı. Hastanemize subakut fazda sevk edilen ya da ağrı başlangıcı 12 saati geçen hastalar trombolitik ya da PPKG ile tedavi edilmedi. Tüm hastalara standart olarak asetilsalisilik asit, betablokör, klopidogrel, heparin H2 reseptör blokörleri kullanıldı. ACE inhibitörü GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri ve statinler hastanın ihtiyacı gözetilerek verildi.

Akut STEMİ hastalarında tedavi öncesi ve taburculuk öncesi olmak üzere iki defa, Subakut STEMİ hastalarından taburculuk öncesi bir defa ve yine sağlıklı gönüllülerde bir defa, serum prolidaz aktivitesini değerlendirmek amaçlı 5 cc venöz kan örneği alındı.

Heparinli tüplere alınan kan örnekleri 1 saat dinlendirildikten sonra Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek plazma kısmı ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri -80<sup>0</sup>C’de çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklandı.



Şekil-5 Çalışma protokolü

### 3.2. Reperfüzyon tedavisi protokolü

Trombolitik ajan olarak Streptokinaz 1 500 000 ünite intravenöz bir saatte verildi. Hastalarda reperfüzyon kriterleri olarak göğüs ağrısının %50 ve daha fazla azalması ve 90. dakikadaki elektrokardiyografide ST segment gerilemesinin %50 ve daha fazla oranda olması, enzimlerin beklenenden erken pik yapması olarak değerlendirildi.

Akut STEMI tanısı ile hastaneye başvuran PPKG için uygun olan ve onay veren hastalar katater laboratuvarına alındı. Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim femoral perkutan yolla Judkins tekniği ile gerçekleştirildi. Sorumlu lezyon tespit edildikten sonra guiding katater ile uygun bir şekilde koronere oturuldu. 0,0014 inch kavuz telle lezyon geçildi. Balon anjiyoplastide TIMI III koroner akım ve %50'den az rezidüel darlık kalması amaçlandı. Gerekli durumlarda balon anjiyoplastiyi takiben veya direkt koroner stent uygulandı. Bu durumda ise rezidüel darlığın %30'dan daha az olması amaçlandı. PPKG sonrası sorumlu arterin rekanalisasyonu anjiyografi ile teyid edilmiştir. TIMI III koroner akım elde edildikten sonra 60. dakikada kontrol EKG çekildi. Bu şekilde başarılı reperfüzyon sağlanan hastalar bu gruba alınmıştır. Ayrıca tüm hastalara güncel klavuzlara uygun olarak diğer medikal tedavileri uygulandı.

Çeşitli tanımlar

Akut STEMI tanısı: Göğüs ağrısının başlamasını müteakiben ilk 6 saat içinde hastaneye başvuru, elektrokardiyografide ardışık en az ardışık iki göğüs derivasyonunda  $\geq 2$  mm veya ekstremiteler derivasyonlarından aynı bölgeyi gösteren iki derivasyonda  $\geq 1$  mm ST segment yükselmesi olan hastalara akut STEMI tanısı konulup çalışmaya alındı.

Subakut STEMI tanısı: Göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 12 saatten uzun süre geçen ya da başka bir sağlık merkezinde reperfüzyon tedavisi verilmeden takip edilen EKG ve enzim özellikleri ile STEMI ile uyumlu ancak akut fazı geçmişler ise subakut STEMI tanısı konulup çalışmaya alındı.

Diyabet tanısı: Daha önce diyabet tanısı konulup ilaç tedavisi alan veya bakılan açlık kan glukozu  $\geq 126$  mg/dl, tokluk kan glukozu  $\geq 200$  mg/dl olan hastalar diyabet olarak kabul edildi.

Hipertansiyon tanısı: Daha önce hipertansiyon tanısı konulup ilaç tedavisi altında olan veya bilinen bir tansiyon yüksekliği olmayan ancak ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üzerinde olması, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi.

### 3.3. Prolidaz aktivitesinin Ölçümü:

Substrat olarak glisil-prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe renk) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçülür. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.



Deney 3 basamaktan oluşur:

1. Enzim aktivasyonu için; Numunenin Tris-HCl ve  $\text{MnCl}_2$  ile preinkübasyonu
2. Örnek ile glisil - prolinin inkübasyonu
3. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi

### 3.3.1. Prolidaz aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar:

1. Ön inkübasyon çözeltisi : pH:7'de 50 mmol/L Tris HCl tamponu içerisinde, 1 mmol/L GSH , 50 mmol/L MnCl<sub>2</sub> çözdürüldü.
2. Substrat çözeltisi: Öninkübasyon çözeltisi içerisinde 144 mmol/L glisil-prolin dipeptidi çözdürüldü. Ancak substrat çözeltisi için pH:7.8'lik Tris HCl tampon kullanıldı.
3. Tepkimeyi durdurma çözeltisi : 1 mL glasiyal asetik asit kullanıldı.
4. Ninhidrin çözeltisi (modifiye (optimize) chinard çözeltisi) : 0.5 mol/L'lik ortofosforik asit içerisinde 3 g/dL olacak şekilde ninhidrin manyetik karıştırıcı ve ısı yardımıyla 70 °C'de eritildi.
5. Prolin standardı : 5 mg L-prolin bir miktar deiyonize su içerisinde çözdürülüp son hacmi 100 mL ye tamamlandı.

### 3.3.2. Serum Prolidaz aktivitesi Ölçüm Yöntemi:

a-) Yöntemde, 100 µL serum ile 100 µL serum fizyolojik karıştırılıp bu karışımdan 25 µL alınıp, 1 mmol/L GSH ve 50 mmol/L MnCl<sub>2</sub> pH 7 'de 50 mmol/L Tris HCl tampondan oluşan ön inkübasyon solüsyonundan 75 µL alınarak 37 °C' de 30 dakika inkübe edildi.

b-) Karışımın üzerine 144 mmol/L Gly-pro içeren substrat çözeltisinden (pH 7.8) 100 µL eklenerek 37 °C' de 5 dakika inkübe edildi.

c-) Daha sonra inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüpleri hazırlandı. İnkübasyonlu tüplere inkübasyonun sonunda 1mL glasiyal asetik asit ilave edilerek reaksiyon durduruldu. İnkübe edilmemiş örnek bulunan sıfır zaman tüplerine de aynı hacimde glasiyal asetik asit ilave edilip reaksiyon durduruldu.

d-) İnkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüplerin üzerine 300uL Tris-HCl tamponu (pH:7.8) ve 1 mL Ninhidrin çözeltisi eklendi.

<u>Ayıraçlar</u>	<u>Kör</u>	<u>Standart</u>	<u>İnkübasyonlu</u>	<u>İnkübasyonsuz</u>
- Ön işlemden geçen çözelti	-	-	1.2	1.2
<b>toplam hacmi (mL)</b>				

- Glasiyal asetik asit (mL)	1	1	1	1
- Tris HCL pH 7.8 (µL)	300	300	300	300
<b>- Ninhidrin çözeltilisi</b>				
<b>(modifiye(optimize) chinard</b>				
<b>çözeltilisi) (mL)</b>	1	1	1	1
- Standart (µL)	-	1	-	-

e-) Yukardaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı kapatılarak 90 °C' de su banyosunda 20 dakika bekletildi. Daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup beklenmeden 515 nm'deki absorbanlar substratın katılmadığı örnek körüne karşı okutuldu. Ölçülen prolin derişimleri standart olarak kullanılan 5 mg/dL'lik L-prolin ile karşılaştırılarak hesaplandı. Prolidaz enzim aktivitesi birimi olarak, enzimin Gly-Prolin substratını parçalayarak prolin oluşturduğu basamaktaki 1 dakikada oluşan umol/L cinsinden prolin olarak tanımlandı. Ninhidrin tepkimesindeki prolinin molar absorban katsayısı 27.2'dir (156-160).

### 3.3.3. Prolidaz aktivitesinin Hesaplanması:

Prolidaz aktivite düzeyi :  $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$

S

A: İnkübasyon tüpü absorban değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorban değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (µmol/L)

S: Standart absorban değeri

Faktör: Dilüsyon değerleri/inkübasyon peryodu

Prolidaz aktivite düzeyi :  $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$  : 1 litrede 1 dakikada oluşan S µmol prolin miktarı

**Serumda aktivite tanımı :** 1µmol substratı 1 dakikada değışikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/L olarak tanımlanmıştır.

### **3.4. Dışlama Kriterleri:**

Akut-kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, otoimmün hastalığı, neoplastik hastalık, osteoporoz, enfeksiyonlar, son 3 ay içinde geçirilen majör ve 1 ay içinde geçirilen minör cerrahi uygulananlar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.5.İstatistiksel İnceleme**

Nümerik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değışkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edilmişlerdir. Kolmogorov-Smirnov testi ile değerdendirilen ve eşit dağılım gösterdiği görülen veriler için gruplar arası karşılaştırmalar. ANOVA testi ile yapıldı. Kategorik değışkenler Ki-kare testi ile değerdendirildi. Alt grup karşılaştırmaları için Bonforoni testi kullanıldı. SPA'nın tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Paired-T testi ile yapıldı. Serum prolidaz aktivitesi ile ilişkili faktörler Pearson korelasyon analiziyle değerdendirildi. Bu parametrelerin bağımsız ilişkili olduğu parametreleri tespit etmek için, ikili analizde anlamlı korelasyon gösteren parametreler ile çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. İstatistikî anlamlılık için  $p<0,05$  kabul edildi. Tüm analizler SPSS 11,5 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) paketi kullanılarak yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Her iki gruba ait genel klinik, antropometrik ve biyokimyasal bilgiler tablo 9'da gösterilmiştir. Gruplar VKİ, nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı, TG değeri yönünden benzerdi (hepsi için  $p>0,05$ ). Gruplar yaş, cinsiyet, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-Kolesterol ve HDL-Kolesterol yönünden anlamlı düzeylerde farklılık göstermekteydi (hepsi için  $p<0,05$ ).

Mİ yerleşimi yönünden bakıldığında gruplar arasında anterior, inferior ve diğer bölgelerde Mİ görülmesi yönünden anlamlı fark yoktu (tümü için  $p>0,05$ ). Kardiyovasküler majör risk faktörlerinin varlığı yönünden gruplara bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (tüm gruplar için  $p<0,05$ ). Diyabet sıklığı en fazla trombolitik tedavi uygulanan grupta (%34), en az ise subakut Mİ'li (%7) grupta tespit edildi. Hipertansiyon ise en sık subakut Mİ grubunda(%51) en az trombolitik tedavi verilen grupta (%7) gözlemlendi. Hiperlipidemi varlığı ve sigara içiciliği en fazla PPKG yapılan grupta (sırası ile %69, %71) en az sağlıklı gönüllü grubunda (sırası ile %31, %21) izlendi. Aile öyküsü pozitifliği ise en sık Trombolitik tedavi alan grupta (%46) en az ise sağlıklı gönüllü grubunda (%17) idi.

Tüm olgulara ait serum prolidaz aktiviteleri tablo 10'da özetlenmiştir. SPA normal kontrollere göre gerek akut Mİ hastalarında ve gerekse de reperfüzyon tedavisi almamış subakut Mİ gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti(hepsi için  $p<0,05$ ). Buna karşılık reperfüzyon tedavisi alan ve tedavi başarılı olan gruplarda subakut evrede SPA düzeyleri sağlıklı gönüllülerle benzer düzeylerde idi ( $p>0,05$ ) (şekil 6).

SPA ile HT, HL, inferior ve anterior-inferior dışındaki Mİ yerleşim yerleri ve serum üre değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu ilişki HT ile negatif diğer

parametreler ile pozitif idi (Tablo 11). Çoklu regresyon analizinde SPA'nın bu parametrelerin hiçbirisi ile anlamlı ilişkisinin olmadığı saptandı (tümü için  $p>0,05$ ).



**Tablo 9.** Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları

	SG (n=42)	SAMİ (n=43)	PPKG 1 (n=48)	TR 1 (n=41)	P Değeri
Cinsiyet (Erkek, %)	57	67	83	78	<b>0,017</b>
Yaş (yıl)	51±9*	60±12*	57±9*	56±7	<b>&lt;0,0001</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27±4	27±6	26±2	26±3	0,241
Nabız (atım/dak)	74±8	79±12	77±9	74±10	0,092
Sistolik KB (mmHg)	122±21	126±24	119±15	121±17	0,328
Diastolik KB (mmHg)	79±13	78±12	73±10	73±11	0,072
Diyabetes mellitus (%)	14	7	23	34	<b>0,012</b>
Hipertansiyon (%)	33	51	8	7	<b>&lt;0,0001</b>
Hiperlipidemi (%)	31	33	69	68	<b>&lt;0,0001</b>
Sigara (%)	21	47	71	66	<b>&lt;0,0001</b>
Aile öyküsü (%)	17	24	40	46	<b>0,01</b>
Açlık kan şekeri (mg/dL)	98±21 <sup>β</sup>	144±83 <sup>β</sup>	111±32	118±30	<b>0,005</b>
Total kolesterol (mg/dL)	169±36 <sup>α</sup>	197±48 <sup>α</sup>	175±34	179±35	<b>0,039</b>
LDL-Kolesterol (mg/dL)	104±27 <sup>¶</sup>	132±46 <sup>¶</sup>	112±27	115±32	<b>0,012</b>
HDL-Kolesterol (mg/dL)	40±9 <sup>§</sup>	41±11 <sup>§</sup>	34±9 <sup>§</sup>	34±8 <sup>§</sup>	<b>0,001</b>
Trigliserit (mg/dL)	126±89	155±70	143±90	156±58	0,319
Üre (mg/dL)	34±8 <sup>BB</sup>	40±19 <sup>BB</sup>	38±11 <sup>BB</sup>	46±17 <sup>BB</sup>	<b>0,001</b>
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,2 <sup>‡</sup>	0,89±0,3 <sup>‡</sup>	0,85±0,2 <sup>‡</sup>	0,90±0,3 <sup>‡</sup>	<b>0,008</b>
Anterior Mİ (%)	-	53	44	51	0,649
İnferior Mİ (%)	-	39	54	42	0,169
Diğer Mİ (%)	-	32	19	32	0,250

Cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri ve miyokard enfarktüs yerleşim yerlerinin dağılımı yüzde; yaş, VKİ, nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserid, üre ve kreatinin değerleri eğerleri ortalama ± standart sapma olarak belirtildi.

P değeri yaş, VKİ, nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserid, üre ve kreatinin değerleri için One-Way anova testi; Cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri ve miyokard enfarktüs yerleşim yerleri için ki-kare testi ile hesaplandı.

HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, KB; Kan basıncı, LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, Mİ; Miyokart enfarktüsü, VKİ; Vücut kitle ineksi.

\*p<**0,001** (NKA ve SAMİ); **0,026** (NKA ve PPKG1); >0,05 (diğer gruplar).

<sup>α</sup>p=**0,030** (NKA ve SAMİ); >0,05 (diğer gruplar).

<sup>¶</sup>p=**0,006** (NKA ve SAMİ); >0,05 (diğer gruplar).

<sup>§</sup>p=**0,023** (NKA ve PPKG1); **0,011** (NKA ve TR1); **0,032** (SAMİ ve TR1); >0,05 (TR1 ve PPKG1).

<sup>β</sup>p<**0,0001** (NKA ve SAMİ); **0,009** (SAMİ ve PPKG1); >0,05 (diğerleri).

<sup>BB</sup>p=**0,001** (NKA ve TR1); **0,037** (PPKG1 ve TR1); >0,05 (diğerleri).

<sup>‡</sup>p=**0,042** (NKA ve SAMİ); **0,012** (NKA ve TR1); >0,05 (diğerleri).

**Tablo 10.** Gruplara ait serum prolidaz aktivitesinin reperfüzyon öncesi ve 4. gündeki değerleri

Karşılaştırma	SPA değeri (U/L)	SPA değeri (U/L)	P değeri
SG-SAMİ	685,37±13,09	699,93±30,90	<0,0001
SG-PPKG1	685,37±13,09	698,75±8,38	0,001
SG-PPKG2	685,37±13,09	683,41±8,27	1,000
SG-TR1	685,37±13,09	702,57±11,17	<0,0001
SG-TR2	685,37±13,09	684,47±8,44	1,000
SAMİ-PPKG1	699,93±30,90	698,75±8,38	1,000
SAMİ-PPKG2	699,93±30,90	683,41±8,27	<0,0001
SAMİ-TR1	699,93±30,90	702,57±11,17	1,000
SAMİ-TR2	699,93±30,90	684,47±8,44	<0,0001
PPKG1-PPKG2	698,75±8,38	683,41±8,27	<0,0001
PPKG1-TR1	698,75±8,38	702,57±11,17	1,000
PPKG1-TR2	698,75±8,38	684,47±8,44	<0,0001
PPKG2-TR1	683,41±8,27	702,57±11,17	<0,0001
PPKG2-TR2	683,41±8,27	684,47±8,44	1,000
TR1-TR2	702,57±11,17	684,47±8,44	<0,0001

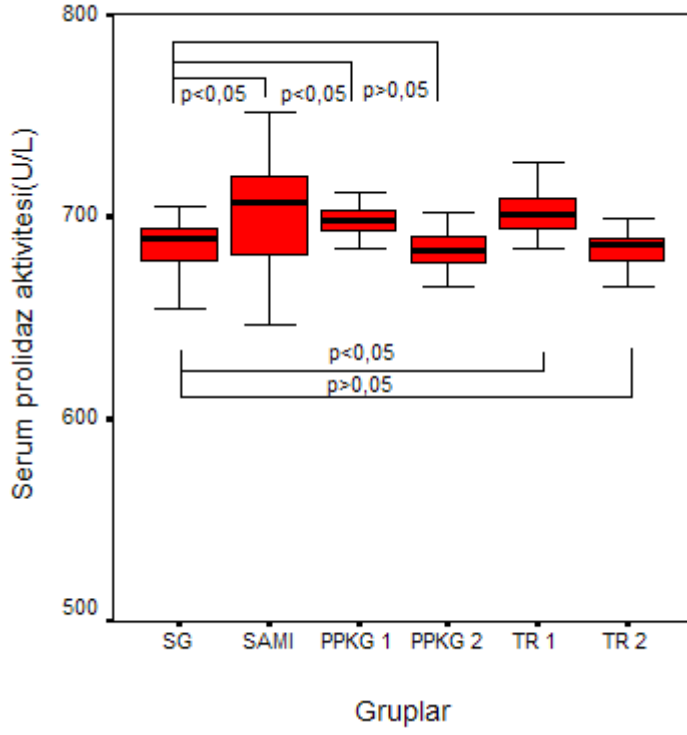
Tablo Paired-t testinden elde edildi. 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar: SPA; Serum Prolidaz aktivitesi, SG; Sağlıklı gönüllü, PPKG1; Primer perkütan koroner girişim tedavisi öncesi, PPKG2; Primer perkütan koroner girişim tedavisi sonrası TR1; Trombolitik tedavi öncesi, TR2; Trombolitik tedavi sonrası, SAMİ; Subakut miyokard enfarktüsü

**Tablo 11.** Serum prolidaz aktivitesinin tüm olgularda ki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler

SPA (U/L)	Pearson Korelasyon Katsayısı	P değeri	Çok değişkenli $\beta$ regresyon katsayısı	P değeri
HT	-0,153	0,044	-0,048	0,559
HL	0,172	0,023	0,123	0,130
İnferior MI	0,202	0,007	0,052	0,568
Diğer Mİ	0,190	0,012	0,105	0,237
Üre	0,157	0,048	0,099	0,220

HT; Hipertansiyon, HL; Hiperlipidemi, Mİ; Miyokard enfarktüsü, SPA; Serum Prolidaz aktivitesi



**Şekil 6.** Gruplar arasında ortalama serum prolidaz aktivitesinin ortalama bar grafik olarak gösterilmesi

## 5.TARTIŞMA

Biz bu çalışmada STEMİ’de SPA ve STEMİ tedavisinde uygulanan farklı reperfüzyon tedavilerinin SPA üzerine etkilerini karşılaştırdık. Çalışma sonucunda;

1- STEMİ’de serum SPA’nın sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğu,

2-Başarılı bir şekilde reperfüzyon tedavisi alanlarda SPA’nın sağlıklı gönüllülerdeki ile benzer olduğu,

3- Farklı reperfüzyon tedavisi alanlarda SPA’nın benzer olduğu görülmüştür.

Prolidaz aktivitesi kollajen turnover hızı ile direkt ilişkilidir. Kardiyak matriks başlıca tip I ve tip III kollajen içerir. Kollajen yapımı enflamatuvar hücrelerin bu alana göçü ve salgıladıkları sitokinlere (TGF  $\beta$ -1 ve IL-1 $\beta$ ) yanıt olarak uyarılır ve kardiyak dokuda fibrozis gelişimi ile sonuçlanır. Kardiyak ileti sistemindeki yapısal değişiklikler ise iletim bozukluklarına neden olmaktadır (139-141).

Yukarıda belirtildiği gibi kollajen tip I ve tip III kardiyak matrikste en yoğun bulunan ekstrasellüler matriks proteinleri olup total kollajen miktarının yaklaşık %80-90’nı oluştururlar. Kollajen yapısındaki amino asitlerin %25’ni prolin ve hidroksprolin oluşturmaktadır. Miyokardial fibrozis hipertrofi ve enfarktüse bağlı kardiyak hasar durumunda tipI/III kollajen oranındaki değişiklik matriks yapısının değişmesine ve sonuçta miyokardiyal işlev bozukluğuna neden olmaktadır (142).

Yapılan çalışmaların çoğu kronik fibrotik süreçlerle seyreden hastalıklarla ilgilidir. Bu konuda akut patolojilerle yapılmış bir çalışma yoktur. İyidoğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum prolidaz aktivitesinin klinik laboratuvarlarda kemik yapım ve yıkımının bir göstergesi olabileceğini tespit etmişlerdir (9).

Yıldız ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, koroner arter hastalığının şiddeti ile artmış serum prolidaz aktivitesi arasında ilişki olduğu gözlenmiştir (11).

Çalışmamızda akut STEMİ hastalarında SPA normal kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durumda hasta Mİ’nin henüz başlangıç evresindedir. Bu evre iskemi fazına ve kısmen de nekroz fazına denk gelmektedir (151). Bu evrede yüksek olan SPA başlamış olan miyokardiyal nekrozun bir göstergesi olabilir.

Miyokardiyumda başlamış olan nekrotik doku hasarı kollajen proteininin de yıkımına neden olmakta, sonuç olarak kollajen turnoverı hızlanmakta ve SPA değerleride yükselmektedir. Ayrıca kollajen yapımı nekrotik proses esnasında enflamatuar hücrelerin nekroz alanına göçü ilede başladığı, bu hücrelerden salınan sitokinler (TGF- $\beta$ 1 ve IL-1 $\beta$ ) tarafından uyarıldığı ve uzun dönemde kardiyak dokuda fibrozis gelişimi ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (139-141).

Bu artış akut iskemi nedeni ile de olabilir. Nitekim yapılan bir çalışmada hipoksiyle indüklenebilir faktör (HIF-1 $\alpha$ ), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve glukoz transporter-1 (Glut-1) artışının, prolidaz over ekspresyonu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (152).

Koroner tıkanma plak çatlaması, erezyonu kırılması üzerine trombosit adezyon ve agregasyonu ile seyreden bir süreçtir. Bu süreç içinde trombosit kökenli mediatörlerin önemli yeri vardır. Özellikle de Tromboxan A<sub>2</sub> (TX-A<sub>2</sub>) potent bir vazokonstriktör ve trombosit agregatörüdür. Yapılan bir çalışmada safra kesesi ligasyonunu müteakiben verilen TX-A<sub>2</sub>'nin karaciğerde erken fibrozise hem direkt hem de endotelin aracılığı ile sebep olduğu belirlenmiştir. Dolayısı ile TX-A<sub>2</sub>'nin SPA artışına bir katkısı olmuş olabilir. Ayrıca yine bir çalışmada trombinin kollojen yapımı ve serum prolidaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (153).

Plak çatlaması ve erezyonu plak tabanındaki kollojeni açığa çıkarır. Açığa çıkan kollojen trombositler ve fibrin için bir yapışma bölgesi olmanın yanında serum prolidaz aktivitesinin artışı ile sonuçlanabilir. Ayrıca tıkanan koroner arter sadece miyokardı değil destek dokuyu da etkilemektedir. Dolayısı ile bu SPA artışı destek doku fibroblastları tarafından salınan mediatörlere de bağlı olabilir.

Önceki çalışmalardan KAH'ta SPA'nın yüksek olduğu gösterilmiştir (11). Burada asıl artış nedeni aterosklerozun son zamanlardaki alevlenmesi ve kollojen döngüsünün bir göstergesi de olabilir.

Trombolitik tedavi ve PPKG son yirmi yılda 30 günlük hastane içi mortaliteyi fibrinoliz ile tedavi edilenlerde %6 ya da altına PPKG yapılanlarda ise %4 ya da altına düşürmüştür (4).

Uzun yıllardır hangi reperfüzyon tedavisinin seçileceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Trombolitik tedavi en çok semptomların başlangıcından sonraki ilk 2-3 saat

içinde, ideal olarak altın 1 saat içinde verildiğinde en fazla yarar sağlamaktadır (86). Trombolitik/Fibrinolitik tedavi araştırmacıları fibrinoliz ya da kontrole randomize edilen 9 çalışmadaki 58.600 hastayı gruplanmış analiz yapmıştır ve semptomların başlamasından sonraki ilk 1 saat içinde trombolitik tedavi verilen her 1000 hasta için 39 ve belirtilerin başlamasından sonraki 2-3 saat içinde trombolitik tedavi verilen 1000 hasta için 30 yaşamı kurtardığını göstermişlerdir. Trombolitik tedavi semptomların başlangıcından 12 saat sonra verildiğinde mortaliteye anlamlı faydası olmamıştır. (88). CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction) çalışmasında belirtiler başladıktan sonra 2 saat içinde hastane öncesinde verilen fibrinoliz mortalitede azalma yönünde bir eğilim göstermiştir. (%2,2'ye karşılık %5.7) (154). Trombolitik tedavi ile infarkt arterinde 90. dakikada TIMI-3 akım yaklaşık %50-60 olguda sağlanabilmektedir (89). Trombolitik tedavinin en korkulan komplikasyonu yaklaşık %1 olguda görülen intrakraniyal kanamadır.

PKG ile olguların %90'dan fazlasında TIMI-3 akım sağlanmakta, tekrar tıkanma ve intrakraniyal kanama komplikasyonları çok daha az görülmektedir (155). PPKG ile koroner anatomi ve sol ventrikül fonksiyonu hakkında erken bilgi sağlanmakta, hastanede kalış süresi kısaltılmakta, spazm, spontan koroner arter koroner arter disseksiyonu veya aort disseksiyonu gibi trombolitik tedavinin etkisiz kalacağı veya kontrendike olduğu durumlar saptanabilmektedir. PPKG 'nin en önemli engeli katater laboratuvarının ve deneyimli ekibin 7 gün 24 saat hazır bulunmasıdır. PPKG ve trombolitik tedavinin karşılaştırıldığı 2600 hastayı içeren 10 randomize çalışmanın sonuçlarının meta analizinde hem mortalitede hemde mortalitede/nonfatal reenfarktüs yönünde PPKG daha üstün bulunmuştur (156). Keeley ve arkadaşları PPKG ya da fibrinolize randomize edilen 7739 hastayı içeren 23 randomize çalışmayı havuz yapıp analiz etmiştir. PPKG lehine daha düşük ölüm (%7 karşı %9), tekrar reenfarktüs (%3 karşılık %7) ve inme (%1 karşılık %2) oranları görülmüştür (73). Buna karşın PRAGUE 2 (Primary angioplasty in Patients Transported from General Community Hospitals to Special PTCA Units with or without Emergency Thrombolysis) çalışması, PPKG'nin ancak semptomların başlangıcından sonra 3 saatten fazla bir süre geçmiş ise trombolitik tedaviye üstün olduğunu, semptom başlangıcı ilk 3 saat içinde olduğunda 30 günlük mortalitenin PPKG ve trombolitik tedavi arasında benzer olduğunu göstermiştir (81). Trombolitik tedavi ile PPKG karşılaştıran 23 randomize kontrollü çalışma ile 32 gözlemsel çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada;

ölüm, reenfarktüs ve inmede randomize kontrollü çalışmalarda kısa ve uzun dönemde PPKG lehine anlamlı azalmalar görülürken, gözlemsel çalışmalarda uzun dönemde iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (157).

STEMİ'de infarkt ile ilişkili koroner arterde akımı normal hale getirmek için yoğun uğraşılmasına rağmen STEMİ'li hastalarda asıl amaç infarkt bölgesindeki miyokard perfüzyonunun sağlanmasıdır. Miyokardiyal perfüzyonun yeterliliğini değerlendirmek için birkaç teknik kullanılmıştır. Elektrokardiyografik ST segment rezolüsyonu STEMİ'li hastalarda sonucun güçlü bir göstergesidir. Fakat infarkt ile ilişkili arterin açıklığından çok oklüzyonun daha iyi habercisidir (6). Anjiyografik olarak başarılı bir PPKG'den sonra erken ST rezolüsyonunun olmaması durumunda, muhtemelen infarkt bölgesinde mikrovasküler hasardan dolayı sol ventrikül disfonksiyon ve ölüm riski artmıştır. Böylece, 12 derivasyonlu EKG infarkt bölgesindeki miyositlerde biyolojik bütünlüğün bir belirteçidir. TIMI 3 akımının varlığında bile, yetersiz miyokardiyal perfüzyonu yansıtabilir (158,159). Pratik sınırlılıklar devamlı ST monitörisasyonun yaygın kullanımını önlemiştir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografide perfüzyon defekt paternleri bölgesel duvar hareket bozuklukları ve dobutamin stres ekokardiyografide miyokardiyal canlılığın görülmemesi ile koreledir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografideki, intravenöz olarak verilebilen yeni eko-kontrast ilaçlarının varlığına rağmen, eko kontrast için intrakoroner enjeksiyon gerekliliğidir.

Bu anlamda yapmış olduğumuz çalışma reperfüzyon başarılı olduğu takdirde her iki tedavi stratejisinde kollojen döngüsünün belirteci olan SPA benzer şekilde subakut fazda azaldığını göstermiştir. Bu iki tedaviden herhangi birisini almayan hastalarda tedavi alanlardan farklı olarak kollojen döngüsünün belirteci olan SPA yüksek olarak kalmaya devam etmiştir. Bu bulgu iki tedavi stratejisinin başarılı olduğu takdirde doku kaybı yönünden benzer oranda yararlı olduğunun bir göstergesi olabilir. Ayrıca sonuçlarımız her iki tedavinin mukayesesi ve başarı oranlarını göstermesinin yanısıra, SPA değerlerinin miyokardiyal zedelenmenin iyileşmesini yansıtabileceğini göstermesi açısından da değer taşımaktadır.

## **6. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI**

1-Hasta sayısı azlığı

2-Hastaların ağrı başlangıcından itibaren 6 saat içinde herhangi bir saatte alınması

3-Hastaların takip süresince tüm günlere ait SPA takibinin yapılmaması

4-Hastaların Mİ geçirdiği miyokard kitlesinin bilinmemesi



## 7. SONUÇ

SPA STEMI'de yüksek olup bu yükseklik benzer şekilde 4. günde de devam etmektedir. Başarılı bir reperfüzyon tedavisi alan hastalarda normal seyirden farklı olarak 4. günde SPA kontrollerle aynı seviyeye inmektedir. Çeşitli nedenlerle tedavi almamış hastalarda SPA yüksek kalmaya devam etmektedir. Bu sonuç bize başarılı reperfüzyon sonrası SPA'nin düşeceğini göstermektedir. Ayrıca SPA değerleri tedavi başarısını ve etkinliğini göstermesi ve kliniksel açıdan STEMI'de miyokardiyal doku hasarının iyileşmesini yansıtması açısından rutin bir parametre olarak kullanılabilirliğini de işaret etmektedir. Fakat, SPA değerlerinin rutin bir kardiyak parametre olarak kullanılabilirliğini teyit etmek için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 8.KAYNAKLAR

1. Callow AD. Cardiovascular disease 2005-the global Picture. *Vascul Pharmacol* 2006; 45:302-7.
2. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul, 2000.
3. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, fifth ed. *Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B.Saunders Company 1997:1185-9.
4. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Textbook*. third ed. Mayo Clinic Scientific Pres. 2007;843
5. Gibson CM. Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? *Circulation*. 2003; 108:504-7
6. Krucoff MW, Johanson P, Baeza R, Crater SW, Dellborg M. Clinical utility of serial and continuous ST-segment recovery assessment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: assessing the dynamics of epicardial and myocardial reperfusion. *Circulation*. 2004; 110:e533-9.
7. Myara I, Cosson C, Moatti N, Lemonnier A. Human kidney prolidase-purification, preincubation properties and immunological reactivity. *Int J Biochem*.1994; 26: 207–214.
8. Özcan Ö, Gültepe M, İpçioğlu OM, Bolat B, Kayadibi H. Prolidazın Mutlak Aktivitesini Değerlendirmede Fotometrik Enzim Aktivitesi Ölçüm Metodunun Optimizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2007; 32:12–6.
9. İyidoğan YÖ, Gürdöl F, Öner P: Serum prolidaz I aktivitesinin kemik yapım-yıkım indeksi olarak değerlendirilmesi. *İst.Tıp Fak. Mecmuası*. 1999; 62:2.
10. Aksoy N, Çelik H, Selek Ş, Güzel S, Aslan M, Elçi K. *Turk J Biochem*. 2005; 30:1-172.
11. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altiparmak IH, Akyol S, ve ark. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2008; 19:319-25.

12. Rabus M, Demirbag R, Yildiz A, Tezcan O, Yilmaz R, Ocak A R, ve ark. Association of prolidase activity, oxidative parameters, and presence of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis. *Arch Med Res.* 2008; 39:519-24
13. Demirbag R, Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Elçi K, Aksoy N. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clin Biochem.* 2007; 40:1020-5.
14. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21:1502-13.
15. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:937–54.
16. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, et al. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J.* 2006; 27:1921–7.
17. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, New York: McGraw-Hill. 2004:1123–39.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420:868-74.
19. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature.* 1993; 362:314–488.
20. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002; 91:281–95.
21. Framingham Heart Study, National Heart, and Blood Institute, update: December 2002.
22. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA.* 2001; 286:436-41.
23. Critchley JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA.* 2003; 290:86-97.
24. Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, et al. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 2002; 39:105-10.

25. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001; 345:1291-7.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110:227-39.
27. Gu K, Cowie C, Harris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.* 1999; 281:1291-7.
28. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21:1414-31.
29. Boyacı A, Boyacı B. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem. *Türk Kardiol Sem.* 2003; 3:116-28.
30. Haffner S, Cassells HB. Metabolic syndrome-a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5:359-70.
31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105:1135-43.
32. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med.* 2002; 347:5-12.
33. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 338:1042, 1998.
34. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population--relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost.* 1998; 80:805-10.
35. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation.* 1999; 100:736-42.
36. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98:2980-7.

37. Sharp RJ, Perugini, Marcovina SM, McCormick SP: A synthetic peptide that inhibits lipoprotein (a) assembly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:502-7.
38. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multisept paradigm. *Cell.* 1994; 76:301-14.
39. Nakashima Y, Plump AS, Rames EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:133-40.
40. Werb Z, Banda MJ, Jones PA. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins, and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J Exp Med.* 1980; 152:1340-57.
41. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92:1355-74.
42. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G et al: Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997; 100:2680-90.
43. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:1307-15.
44. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995; 92:657-71.
45. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:15-22.
46. Enar R. Akut koroner sendromlarda protrombotik ve antitrombotik mekanizmalar. Akut myokard enfarktüs trombokardiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri Ltd. 2004:105-24.
47. Kern JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* 7th ed. Philadelphia USA Elsevier Saunders. 2005:1103-27.
48. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: An NHLBI workshop. *Circulation.* 1998; 97:1848-67.

49. Elsasser A, Schlepper M, Klovekon WP, Cai WJ, Zimmermann R, Müller KD, et al: Hibernating myocardium: An incomplete adaptation to ischemia. *Circulation*. 1997; 96:2920-31.
50. Vargas SO, Sampson BA, Schoen FJ. Pathologic detection of early myocardial infarction: a critical review of the evolution and usefulness of modern techniques. *Mod Pathol*. 1999; 12:635-45.
51. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA et al: Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000 36:2056-63.
52. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, American Heart Association. 2003.
53. ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation*. 2007; 116:2634-53.
54. Ertaş FS, Oral D. Akut Myokard İnfarktüsü. Editör: Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji*. Ankara. Anı Tıp Yayınları. 2002:690-713.
55. Antman EM, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. Ch 46. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease 7th ed*. Philadelphia: Elsevier&Saunders. 2005:1141-65.
56. Alexander RW, Pratt CM, Ryan TJ, Roberts R. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Clinical Presentation, Diagnostic Elevation, and Medical Management. Ch 52 In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA eds. *Hurst's The Heart 11th ed*. New York: McGraw-Hill. 2004:1277-350.
57. Ural E, Komşuoğlu B, Koroner kalp hastalıkları. Editör: Komşuoğlu B. *Klinik Kardiyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Yayınları. 2004:511-83.
58. Lukas A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current. *Circulation*. 1993; 88:2903-15.
59. Sclarovsky S. The Role of modern myocardial electrocardiology in acute myocardial ischemic syndromes. *IMAJ*. 2003; 5:286-8.

60. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999; 281:707-13.
61. Peterson ED, Hathaway WR, Zabeki KM, Pieper KS, Granger CB, Wagner GS, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: results in 16,521 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28:305-12.
62. Smith SW, Whitwam W. Acute Coronary Syndromes. *Emerg Med Clin North Am*. 2006; 24:53-89.
63. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagatea A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, for the GUSTO-1 investigators. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *New Engl J Med*. 1996; 334:481-7.
64. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 1987; 16:851-6.
65. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J*. 1992; 68:462-8.
66. JE Adams et al: Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990? *Circulation* 1993;88:750-63.
67. DeWood MA, Spores J, Notsdke R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med* 1980;303:897-902.
68. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985; 53:363-73.
69. Libby P. Current concepts of the pathogenesis acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104:365-72.
70. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: *Eur Heart J*. 2008; 29: 2909-45.

71. Elliott M, Antman et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:588-636.
72. Silber S, Alberts P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005; 26:804-47.
73. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361:13–20.
74. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341:1949–56.
75. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 346:957–66.
76. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:991–7.
77. Nallamothu B, Fox KA, Kannelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2007; 93:1552–5.
78. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003; 92:824–6.
79. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2005; 95:100–1.



80. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006; 114:2019–25.
81. Widimsky P, Budesinnsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary anjioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart. J* 2003; 24:94-104.
82. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative revireview of randomised trials. *Lancet*. 2006; 367:579–88.
83. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:537–46.
84. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with eralu failure of thromboliysis for acute anterior myocardiyal infarction *Circulation* 1994; 90:2280-4.
85. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005; 353:2758–68.
86. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Textbook*, third ed. Mayo Clinic Scientific Pres. 2007:844.
87. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000; 356:2028–30.
88. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994; 343:311-22.
89. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*. 1993; 329:1615-22.
90. Konkle B, Shafer AI. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Banow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart disease*,

a textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005:2067-99.

91. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986; 1:397-402.

92. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990; 336:65-71.

93. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 337:1118-23.

94. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators: Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G. et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999; 354:716-22.

95. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993; 270:1211-6.

96. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2:349-60.

97. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992; 339:753-70.

98. GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990; 336:65-71.

99. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66:1412-7.

100. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358:605-13.
101. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354:1477-88.
102. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1607-21.
103. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005; 293:1759–65.
104. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl*. 1993; 11:61-73.
105. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, et al; National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005; 96:611-6.
106. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2006; 27:1799-804.
107. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. The GUSTO Investigators. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. *Circulation*. 1998; 98:2567–73.
108. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J*. 2006; 151:806–12.

109. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 2005; 149:670–4.
110. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation.* 1996; 94:2424–8.
111. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al: SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999; 341:625–34.
112. Cummings RG, Califf R, Jones RN, Reimer KA, Kong Y-H, Lowe JE. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 1989; 47:824–30.
113. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am j Cardiol* 1992;70:147–9.
114. Dolenga M, Hechtman P. Prolidase Deficiency in Cultured Human Fibroblasts: Biochemical Pathology and Iminodipeptid Enhanced Growth. *Pediatr Res.* 1992; 32:479-82.
115. Bergmann M, Fruton J S. On Proteolytic enzymes: XIII. Synthetic substrates for chymotrypsin. *J Biol Chem.* 1937; 118:405-15.
116. Davis NC, Smith EL: Purification and Some Properties of Prolidase of Swine Kidney. *J.Biol Chem.* 1957; 244:261-275.
117. Boright A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet.* 1989; 44:731-740.
118. Alparslan S, Gültepe M: Serum Prolidase Activity: Its Value as an Indicator of Collagen Accumulation in Chronic Liver Diseases. *Biyokimya Dergisi.* 1993;18:1-9.
119. Phang JM, Yeh GC, Scriver: Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (7th Ed) ScriverRC, Blandet al, Sly WS, (Eds), Mc Graw Hill, Montreal. 1995;1125-41.

120. Mock WL, Zhuang H. Chemical Modification Locates Guanidinyl and Carbonyl Groups Within The Active site of prolylase. *Biochem biophys Res Com.* 1991; 180:401-6.
121. Sugahara K, Ohno T. The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptidase in prolylase deficiency. *Eur J clin-Chem Clin Biochem.* 1993; 31:317-22.
122. Ohhashi T, Ohno T. Characterization of prolylase I and II From erythrocytes of a control, a patient with prolylase deficiency and her Mother. *Clin Chim Acta.* 1990; 187:1-10.
123. Cheng TC, DeFrank JJ, Rastogi VK. Alteromonas prolylase for organophosphorus G-agent decontamination. *Chem Biol Interact.* 1999; 455:119-120.
124. Bielawska A, Bielawski K, Chrzanowski K, Wołczyński S. Prolylase-activated prodrug for cancer chemotherapy cytotoxic activity of proline analogue of chlorambucil in breast cancer MCF-7 cells. *Farmaco.* 2000; 55:736-41.
125. Yaron A, Naider F. Proline-Dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit. Rev. Biochem Mol Biol.* 1993; 28:31-81.
126. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara. 2002.
127. Scriver CR. Disorder of proline and hydroxyproline Metabolism. In: the metabolic Basis of Inherited Disease (4th Ed. ).1978:336-361.
128. Milligan A, Brown G. Prolylase Deficiency: a Case Report and Literature Review. *Brit J. Dermatol.* 1989; 121:405-9.
129. Radzicka A, Wolfenden R. Analogues of Intermediates in the Action of Pig Kidney Prolylase. *Biochemistry.* 1991; 30:4160-4.
130. Myara I, Myara A. Plasma prolylase activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin Chem.* 1984; 30:211-5.
131. Cesson C, Myara I. Only prolylase I Activity is present in human plasma. *Int. J Biochem.* 1992; 24:427-32.
132. Berardesca E, Fidell D. Blood transfusions in the therapy of case of prolylase deficiency. *Brit J Dermatol.* 1992; 126:193-5.
133. Mock WL, Green PC. Mechanism and Inhibition of prolylase. *J Biol Chem.* 1990; 265:19606-10.

134. Radzicka A, Wolfenden R. Analogues of Intermediates in the Action of Pig Kidney Prolidase. *Biochemistry*. 1991; 30:4160-4.
135. Zanaboni G, Viglio S. Direct Monitoring of Prolidase Activity in Cultured Skin Fibroblasts Using Capillary Electrophoresis. *J Chromatogr*. 1997; 695:77-84.
136. Endo F, Matsuda I: Human eritrosite Prolidase and prolidase deficiency. *Pediatr Res*. 1982; 16:227-31.
137. Ogata A, Tanaka T, Tomoda E, Murayama F, Endo F, Kukuchi I. *Arah. Dermatol*. 1981; 117:687-97.
138. Tanoue A, Endo F, Kitano A, Matsuda I. A single nucleotide change in the prolidase gene in fibroblasts from two patients with polypeptide positive prolidase deficiency. Expression of the mutant enzyme in NIH 3T3 cells. *Clin in vest*. 1990; 86:351-5.
139. Caufield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest*. 1979; 40: 364-72.
140. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2001; 49:1023-8.
141. Shultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int J Radiat* 1992; 61:149-60.
142. Hein SSchaper J. The extracellular matrix in normal and diseased myocardium. *J Nucl Cardiol*. 2001; 8:188-96.
143. Rojkind M, Gatmaitan Z. Connective tissue biomatrix in rat hepatocytes. *J. Cell. Biol*. 1980; 87:255-6.
144. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut Ş. *Turk J Biochem* .2005; 29:1-172.
145. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM. A prolidase deficiency in man with iminopeptidurea. *Metabolism*. 1974; 23:505.
146. Arata J, Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N. Prolidase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. *Arch Dermatol*. 1979; 115:62.
147. Gürdöl F, Genç S, Yalçın Ö, Gültepe M. The presence of prolidase activity in amniotic fluid and its evaluation as a maturity test. *Biol Neonate*. 1995; 67:34.

148. Hui KS, Lajtha A: Prolidase activity in brain: Comparison with other organs. *J Neurochem.* 1978; 30:321.
149. Zuyderhoudt FM, Brugman AM, Smit JJ, de Jong L. Plasma prolidase in the rat: no index of liver fibrosis. *Clin Chem.* 1985;31:662.
150. Oono T, Fujiwara Y, Yoshioka T, Arata J. Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. *J Dermatol.* 1997; 24:626-9.
151. Enar R. Akut miyokart infarktüsü. *Trombokardiyoloji, İkinci baskı. Nobel Tıp Kitapevleri.* 2004;151-5.
152. Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, Whiteside MA, Salnikow K, Liu Y, et al. Extracellular matrix and HIF-1 signaling: the role of prolidase. *Int J Cancer.* 2008; 122:1435-40.
153. Surazyński A, Sienkiewicz P, Wołczyński S, Pałka J. Differential effects of echistatin and thrombin on collagen production and prolidase activity in human dermal fibroblasts and their possible implication in beta1-integrin-mediated signaling. *Pharmacol Res.* 2005; 51:217-21.
154. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003; 108:2851-6.
155. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira LG, Gasquez A, Amino JG, et al. Randomized trial of directcoronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:376-80.
156. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronaryangioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA.* 1997; 278:2093-8.
157. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchicalmeta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009; 119:3101-9
158. Davies CH, Ormerod OJ. Failed coronary thrombolysis. *Lancet.* 1998; 351:1191-6.

159. Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: The future is here and now. *Circulation*. 2003; 107:2533-7.