

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YUKARI FIRAT HAVZASINDA KORONER ARTER
HASTALIĞI AÇISINDAN RİSK ALTINDAKİ POPÜLASYONDA
FİBRİNOLİTİK BİR AJAN OLAN STREPTOKİNAZ KARIŞI
MADDESİNDE İLERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Musa BULUT**

**TEZ YÖNETMENİ
Prof. Dr. İlgin KARACA**

**ELAZI
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. rfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

Prof.Dr. Ilgın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Ba kanı

Tez tarafımızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

Prof. Dr. Ilgın KARACA

Danı man

Uzmanlık Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Mehmet AKBULUT

Doç. Dr. Mustafa F. YAVUZKIR

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Yard. Doç. Dr. M. Necati DA LI

TE EKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandım, ki isel ve mesleki geli imime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. . Nadi ARSLAN, Prof. Dr. Iğın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Doç. Dr. Mustafa F. YAVUZKIR ve Yard. Doç. Dr. M. Necati DA LI'ya te ekkür ederim.

Uzmanlık eitimim boyunca birlikte çalıştım tüm asistan ve uzman olmu arkadaşlarıma, koroner yo un bakım ve kardiyoloji servisinde çalış an tüm hem ire, personel ve klini imiz çalış anlarına te ekkür ederim.

Bu tezin olu um a masında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Prof. Dr. Iğın KARACA'ya, biyokimyasal analizlerin yapılmasını sağlayan Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN'e ve yazım a masında katkılarından dolayı tüm hocalarıma te ekkür ederim.

Tüm hayat boyu oldu u gibi asistanlı m süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen sevgili annem, babam, e im ve karde lerime te ekkür ederim.

ÖZET

AM ; koroner kan akımının çe itli nedenlerle aniden azalması veya kesilmesine ba lı olarak geli en ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. AM den, ço unlukla damar lümenini ileri derecede tıkayan bir trombüsün sorumlu oldu u dikkate alınır, trombolitik tedavi reperfüzyonu sa lamada en kolay yöntemdir. Grubun öncül moleküllerinden biri olan Streptokinazın etkinli ini kısıtlayan önemli bir nokta; geçirilen streptokok enfeksiyonuna kar ı vucutta olu an antikorların, AM esnasında hızla verilmesi gereken streptokinazı nötralize etmesidir. Bu çalı madaki amacımız; Yukarı Fırat Havzasında (Elazı , Bingöl, Tunceli, Mu) kentsel ve kırsal alanda ya ayan, daha önce streptokinaz tedavisi almayan, koroner arter hastalı ı açısından risk altında olan gurupta streptokinaza kar ı direnci, insan vücudunda olu an antikor titrelerini ölçerek ara tırmaktır.

Çalı maya; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Klini ine yatan, ECS klavuzunda belirtilen koroner arter hastalı ı risk faktörlerine göre yapılan sınıflamada yüksek riskli kabul edilen, streptokinaz tedavisi almamı ; 40'ı kırsal, 40'ı kentsel bölgede ya ayan toplam 80 hasta alındı. Anti-Streptokinaz antikor düzeylerini belirlemek üzere Jalihal ve Morris'in fibrin platelet lysis metodu uygulandı.

Kırsal bölgede ya ayanları kentsel bölgede ya ayanlarla kar ıla tırdı ımızda streptokinaz antikor titreleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalı ma sonucunda buldu umuz streptokinaz antikor titreleri; kırsal bölgede yakla ık 160±100 bin ünite, kentsel bölgede yakla ık 80±50 bin ünite, totalde ortalama 120±100 bin ünite olarak tespit edildi. Streptokinaz antikor titresi: kırsal bölgede en yüksek 708.000 ünite, en dü ük 37.000 ünite, kentsel bölgede en yüksek 310.000 ünite, en dü ük 32.000 ünite olarak tespit edilmi tir. Kırsal ve kentsel bölgede ya ayanların streptokinaz antikor titreleri arasında anlamlı fark bulundu (yakla ık 2 kat).

Çıkan de erler daha önce yapılan çalı malar baz alındı ında dü ük bulundu. Bu durum geli mekte olan ölkemizde antibiyotik kullanımının artması ve sosyoekonomik artların iyile mesi ile açıklanabilir. Buldu umuz de erler göz önüne alındı ında; bu bölgede (Yukarı Fırat Havzası) ya ayan insanlarda, 1.500.000 ünite streptokinazın AM de kullanılabilce i kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalı ı, Trombolitik, Streptokinaz Direnci, streptokinaz antikorları.

ABSTRACT

**THE EVALUATION OF STREPTOKINASE RESISTANCE, A
FIBRINOLYTIC AGENT IN HIGH RISK PROFILE FOR CORONARY
ARTERY DISEASE LIVING UPPER FIRAT REGION**

AMI has high mortality and is caused by sudden obstruction of coronary blood flow due to some reasons. Intracoronary thrombosis is the most common reason in STEMI and because of this, thrombolytic therapy is the most easy way to establish the reperfusion. Streptokinase is the first agent in this class. Anti-streptococcal antibodies which induced by prior streptococcal infection neutralizes streptokinase and decreases its effectiveness in STEMI. We aimed to investigate the streptokinase antibody titer in people who didn't take streptokinase and high risk profile for coronary artery disease living in Upper Firat Region (Elazığ, Bingöl, Tunceli, Muş).

A total of 80 patients (40 from rural, 40 from urban areas) admitted to Firat University Medical Faculty Hospital Cardiology Clinic and have high risk criterias according to ESC guideline. Anti-SK antibody levels were determined in the plasma of patients and controls by the method used by Jalihal and Morris [4]. Briefly, SK (Sigma, USA)

Anti-Streptokinase antibody levels were significantly higher in rural areas when compared to urban areas (160 ± 100 thousand unit vs 80 ± 50 thousand unit). The maximum and minimum level of streptokinase antibody titer were 708.000 unit vs 37.000 unit in rural and 310.000 unit vs 32.000 unit in urban areas. The streptokinase antibody levels were significantly higher in rural areas ($p < 0,001$).

Antibody levels were lower when compared to prior studies. This may be explained by increasing antibiotic usage and improvements of socioeconomic level in our developing country. We conclude that 1.5 million unit streptokinase is applicable in AMI patients according to these antibody titers in this region (Upper Firat Region).

Key Words: Coronary artery disease, Thrombolysis, streptokinase resistance, streptokinase antibody.

Ç İNDEK İLER

TE EK KÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
Ç İNDEK İLER	vii
TABLO L İSTES	x
EK L L İSTES	xi
KISALTMALAR L İSTES	xii
1. G İR	1
1.1. Akut Koroner Sendrom	1
1.2. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü	1
1.2.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi	2
1.2.1.1. Endotel Disfonksiyonu	4
1.2.1.2. İnflamasyon	5
1.2.1.3. Lipid Çekirde i Olu umu	5
1.2.1.4. Fibröz Ba lık (Fibrous Cap)	6
1.2.1.5. Plak Damarlanması	7
1.2.1.6. Kararsız Plak	7
1.3. Akut Koroner Sendrom Olu umu	8
1.3.1. Plak Ruptürü ve Erozyonu	9
1.3.1.1. Plak ruptürü	9
1.3.1.2. Plak Erozyonu	9
1.3.2. Trombotik Cevap	9
1.4. Koagulasyon Sistemi ve Trombüs Olu umu	10
1.4.1. Birincil Hemostaz	10
1.4.1.1. Adezyon	10
1.4.1.2. Aktivasyon	10
1.4.1.3. Agregasyon	10
1.4.2. İncil Hemostaz	11
1.4.3. Aterotromboz	12
1.5. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tanı Yöntemleri	13
1.5.1. Klinik Bulgular	13

1.5.2. Elektrokardiyografi	13
1.5.3. Kardiyak Enzimler	14
1.5.3.1. Myoglobin	14
1.5.3.2. Kreatinin Kinaz ve zoformları	14
1.5.3.3. Kardiyak Troponinler	15
1.6. ST Yükselmeli Miyokard nfarktüsü Tedavisi	16
1.6.1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri	18
1.6.2. Farmakolojik Perfüzyon Tedavisi	20
1.6.3.1. Streptokinaz (STK)	23
1.6.3.1.1. Plazminojen Aktivasyonun Mekanizması	23
1.6.3.1.2. Streptokinazın sistemik fibrinolitik etki olu turma mekanizması	23
1.6.3.1.3. Farmakokinetik özellikler	24
1.6.3.1.4. Yan etkiler	24
1.6.3.2. Alteplaz (t-PA)	26
1.6.3.3. Reteplaze (r-PA)	26
1.6.3.4. Tenekteplaze (TNK)	26
1.6.4. Fibrinolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri	27
1.6.4.1. Koroner Anjiografi	27
1.6.4.2. A rının Kesilmesi	27
1.6.4.3. ST Segment Gerilemesi	27
1.6.4.4. Kardiyak Belirteçler	28
1.7. Fibrinolitik Tedavi Ba arısızlı ı Nedenleri	28
1.8. Streptokoklar	29
1.8.1. Genel bilgiler	29
1.8.2. Sınıflandırma	30
1.8.2.1. Hemolitik Aktivite	30
1.8.2.2. Sherman Sınıflaması	30
1.8.2.3. Lancefield sınıflaması	31
1.8.3. A grubu beta hemolitik streptokoklar (AGBHS)	31
1.8.3.1. dentifikasyon	32
1.8.3.2. Virülans faktörleri	32

1.8.3.3. Epidemiyoloji	34
1.8.3.4. AGBHS 'ın infeksiyonları	34
1.8.3.4.1. Süpüratif hastalıklar (110, 111, 119)	34
1.8.3.4.2. Nonsüpüratif poststreptokoksik infeksiyonlar	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1. Hasta Gurubu	36
2.2. Kan Ölçümleri	36
2.3. statistiksel De erlendirme	36
3. BULGULAR	38
4. TARTI MA	41
5. KAYNAKLAR	46
6. ÖZGEÇM	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ateroskleroz risk faktörleri	3
Tablo 2. Kardiyak enzim kan seviye zamanları	15
Tablo 3. Miyokard enfarktüsü Tanısı	16
Tablo 4. STEM Primer PTKA Endikasyonları	19
Tablo 5. Fibrinolitik Tedavi Endikasyonları	20
Tablo 6. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları	21
Tablo 7. Beta Grup Streptokokların Ayırımı	32
Tablo 8. Streptokokların Virülans Faktörleri	33
Tablo 9. Grupların Stk-antikor titreleri ve ASO değerleri	38
Tablo 10. Stk-antikor titresi ve ASO değerlerinin cinsiyete göre dağılımı	39

EK L L STES

ekil 1. Fibroateromun patolojik yapısı	6
ekil 2. Plak komplikasyonlarında rol oynayan hücre ve maddeler	7
ekil 3. Kararsız pla ın yapısı	8
ekil 4. kincil hemostaz ile fibrin oluşumu	12
ekil 5. Streptokinaz antikor titresi kırsal ve kentsel da ılımı	39
ekil 6. Stk antikor titresi ile ASO arasındaki ili ki	40

KISALTMALAR L STES

ACC	: American College of Cardiology
ADP	: Adenozin Difosfat
AGN	: Akut glomerulonefrit
AGBHS	: A grubu Beta Hemolitik Streptokok
AHA	: American Heart Association
AM	: Akut Miyokard infarktüsü
AKS	: Akut koroner sendrom
Aptt	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARA	: Akut romatizmal ates
CK	: Kreatinin kinaz
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
DNAase	: Deoksiribonükleaz
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu (atım hacmi)
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
E-selektin	: Endotelyal Seletin
ESC	: European Society of Cardiology
FPA	: Fibrinopeptid Apex
Gp	: Glikoprotein
ICAM-1	: Adezyon Molekülleri
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KMP	: Kardiyomyopati
KY	: Kalp Yetersizliği
LBBB	: Komplet sol dal bloku
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LV	: Sol ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül atım hacmi

MACE	: stenmeyen kardiyak olaylar
MCP-1	: Makrofaj Kemotaktik Protein-
M-CSF	: Monosit koloni uyarıcı faktör
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NO	: Nitrik Oksit
NYHA	: New York Heart Association
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör inhibitörü-
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
PTKA	: Perkütan translüminal koroner angioplasti
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme
PGI2	: Prostaglandin
PYR	: Pirohidonil aril amidaz
P-selektin	: Trombosit kaynaklı selektin
StrepTSS	: Streptokoksik toksik sok sendromu
STYMI	: ST yükselmeli miyokard infarktüsü
TAFI	: Trombin aktive fibrinoliz inhibitörü
TGF-alfa	: Transforming growth factor-
TIMI	: Koroner akım perfüzyon derecesi
TNF-alfa	: Tümör Nekrotizan Faktör- alfa
t-PA	: Doku tipi plazminojen
u-PA	: Urikinaz tip plazminojen
VCAM-1	: Adezyon Molekülleri
vWF	: Von Willebrand faktörü

1.G R

1.1. Akut Koroner Sendrom

Hassas veya yüksek riskli plakların yırtılması akut koroner sendromlarda miyokardial iskemi patofizyolojisinin en yaygın nedenidir. Hastalar kararsız angina, Q dalgasız miyokard infarktüsü (M) veya STEM ekinde çe itli klinik durumlarla ba vurabilirler. STEM tanısı ile gelen hastalarda yüksek olasılıkla infarkt nedeni olan arterde tam tıkanıklık mevcuttur. Yapılan angiografik çalı malarda trombüs, STEM hastalarında %90'dan fazla, kararsız angina veya Q dalgasız M hastalarında %35–75, kararlı angina hastalarında ise %1 olarak tesbit edilmiştir (1, 2).

Akut koroner sendrom (AKS) tanısı ile gelen hastalarda de i ik tedavi yöntemleri geli tirilmiştir. Antitrombin ve antiplatelet tedavi ST yükselme olsun olmasın tüm hastalarda uygulanır. Devam eden ST yükselme olan hastalarda tıkalı epikardial arterin hemen reperfüzyon (fibrinolitik veya kateter ile) tedavisi ile açılıp kan akımının sa lanması gereklidir. Kararsız angina veya Q dalgasız M ile ba vuran hastalarda ise klinik durumuna göre anti-iskemik tedavi ile erken girişimsel tedavi uygulanabilir.

1.2. ST Yükselmeli Miyokard nfarktüsü

STEM ölümle sonuçlanabilen bir hastalık olması, genellikle toplumun üretken ya grubunda daha sık görülmesi, akut dönem sonrası komplikasyonlarla ba lı olarak ciddi sorunlara yol açması gibi çe itli nedenlerle önemli bir toplum sa lı ı sorunudur (3, 4). Dünyada oldu u gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin ba nda iskemik hastalıklar gelmektedir. Türk Eri kinlerinde Koroner Arter Hastalı ı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalı ması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yakla ık 3.400.000'e ula acaktır. Ülkemizde her yıl yakla ık 65.000 ki i koroner arter hastalı na ba lı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. STEM tanısında temel patofizyoloji ateroskleroz ve bunun üzerine yerle en trombüstür (5). Ateroskleroz ya amın erken dönemlerinde ba lar ve hayat boyu devam eder (6). STEM hastalarının ço unda altta yatan neden aterosklerotik plak yırtılması ile açılı şık çıkan 9 trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri di er yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner içi tıkaçıcı trombüs oluşması ekinde (7-10). Subendokardiyalden subepikarda do ru geli en iskemi

giderilmedi inde ve koroner arterde açıklık ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır. infarktüs sonrası miyokard metabolizmasının süreci ve düzeyi, kollateral dolaşım, tıkanma süresi, hücre ölümü ve iskemik önkoullanma gibi birçok faktör nekroz alanının yaygınlığını ve dolayısıyla mortalite oranını etkilemektedir (11, 12).

STEM'e bağlı ölümlerin %50'si ilk bir saat içinde olmaktadır ve başta ventriküler fibrilasyon olmak üzere büyük çoğunluğu ritim bozukluklarına bağlı gerçekleşmektedir (2, 3). Son 10 yıl içinde tedavisi ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak STEM'ne bağlı ölümler %30 oranında azalmıştır. STEM'a bağlı ölümlerde hastaneye ulaşma ve hastanın tanı alıp tedaviye başlama süresi büyük rol oynamaktadır. Hastanın göğüs ağrısının başlamasından itibaren hızlı bir şekilde en yakın sağlık kuruluşuna nakli ve tedaviye en kısa sürede başlanması STEM'ne bağlı ölümleri büyük oranda azaltmaktadır (13-18).

1.2.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz koroner arter hastalığının en önemli ve en yaygın nedenidir (19, 20). Bununla birlikte tek başına ateroskleroz nadiren ölümcül olabilir. Aterosklerozun hayatı tehdit eden formu AKS'da olduğu gibi daha çok aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Bu süreç genel olarak aterosklerozun oluşturma plağın yırtılması, ülser olması veya komplike olma plak üzerine trombus birikimi nedeni ile oluşur. Bu süreçte koroner damarlarda vazokonstriksiyon gelişir ve meydana gelen bu gelişmeler sonucunda miyokardial kan akımı tıkanıklığının derecesine göre azalır (5, 19).

Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak yıllardır çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterildi (21). Bu teori, lipidleri yüksek olanlardaki aterosklerozu izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme eklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı (21).

Russel Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini yeniden düzenleyerek endotel yaralanması veya hasarına karşı, ateroskleroz damar duvarı hücreleri proliferasyonu sonucunda, ateroskleroz plağın oluşumunu gösterdiler (21). Son

çalı malar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelial disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotel, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir (22-24). Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok deneysel analizlerde risk faktörü olarak belirlenen yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM ve metabolik sendrom major risk faktörleri olarak adlandırılır ve tüm hasta gruplarındaki risk artışının %90'undan sorumludur. Ateroskleroza neden olabilecek tüm risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (24-26).

Tablo 1. Ateroskleroz risk faktörleri

Geleneksel Faktörler		Yeni Risk Faktörleri
Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Aile Hikayesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Diyabet, insülin rezistansı	Fibrinojen
	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır. Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek gelişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. Arter evrelerinde çeşitli lezyonlar birarada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyondur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artması olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yer alır. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda artış ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipid birikiminde artış ile ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler permeabilityi artırır. Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan Klamidya pnömoniyası varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkati çekmiştir (23).

1.2.1.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Endotel kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik arabirimdir. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelial dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazoaaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen karmaşık bir yapıya sahiptir (22, 24). Vasküler endotelin, kendisine yönelik bazı tehditlere karşı gösterdiği inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Normal koşullarda endotel, damarı nispeten dilate bir durumda tutmak için çalışır. Bununla birlikte, endotel, shear stres gibi birçok fiziksel uyarıya cevap verme kapasitesine sahiptir. Damarlar shear strese cevap olarak genişler (akım bağımlı dilatasyon). Bu endotel bağımlı cevap endotelden salgılanan nitrik oksit ile düzenlenir. Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu nitrik oksit üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte vazokonstriktör faktörler ile aradaki dengenin bozulması ile başlar. Nitrik oksit, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı da koruyucu etki gösterir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler (24). Endotel disfonksiyonu, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. Artmış serbest oksijen radikalleri de nitrik oksit moleküllerine bağlanarak inaktivasyonuna yol açar. Yine bir vazokonstriktör olan Anjiyotensin II, NO etkisine zıt etkiler gösterir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırır, proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa yol açar (27, 28). CRP'nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur (29, 30).

Sonuç olarak, risk faktörleri sonucunda endotel disfonksiyonun başlaması ile damar duvarında monositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlar. Endotel disfonksiyonu, koroner arter hastalığının (KAH) tüm safhalarında ve gelişen komplikasyonlarda en önemli patogenezi oluşturmaktadır (22-24).

Interlökin-6 (IL-6), inflamatuvar yanıtta önemli prokoagülan bir sitokindir. Fibrinojen, PAI-1 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini arttırarak aterosklerozun

daha hızlı ilerlemesine neden olmaktadır (24).

1.2.1.2. nflamasyon

Plazmada LDL düzeyleri yükseldi i zaman çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz oldu u için LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri de i ime u rar. Bu olasılıkla doku makrofajlarınca salınan oksijen radikallerinin LDL'e saldırısıyla gerçekleşir (31, 32). Aterojenik ve proinflatuar uyarı ile aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (ICAM-1, VCAM-1, e-selektin, p-selektin), monositlerin ve T-lenfositlerin bölgeye göçü ba lar. Proinflatuar sitokinler olan C reaktif protein (CRP), IL-1, okside LDL, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve CD40 ligand etkile imi, adezyon moleküllerini aktive eder.

Kan kaynaklı hücrelerin endotele adezyonu tek ba ına yeterli de ildir, transendotelyal göç de gereklidir. Bunun için, bir veya daha fazla kemoatraktanana ihtiyaç vardır. Deneysel çalı malara göre en önemli aterojenik kemoatraktanlar okside LDL ve makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1)' dir. Endotel hücreleri tarafından salınan adezyon molekülleri, güçlü kemokinler okside LDL ve MCP-1 monosit ve T hücrelerini güçlü bir ekilde çekerler ve endotele yapı masını sa larlar (27, 31, 32).

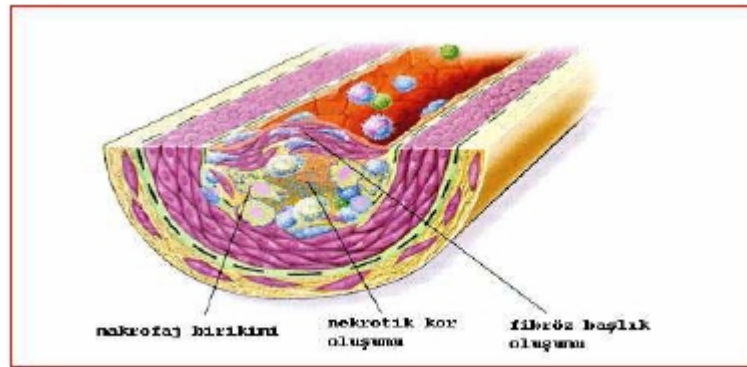
1.2.1.3. Lipid Çekirde i Olu umu

Lökosit adezyon molekülleri E-selektin (endotelyal selektin) ve P-selektin (platelet kaynaklı selektin) ateromada daha fazla lökositlerin ça ırılmasında ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında etkilidirler. Endotel yüzeyine yapı mı lökositlerin migrasyonunu, endotelden geçi ini kemokinler sa lar. Kemotaktik sitokinlerin uyarıları, mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelyal intima içerisine göçünü ba latır (28). Salgılanan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler, inflamatuvar sitokinler IL-1, TNF-alfa, CRP ile adezyon moleküllerinin salınımını artırır, endotele daha çok lökosit ve LDL ba lanmasına neden olur ve trombojenisiteyi arttırırlar (29, 30). Endotele tutunduktan sonra intimaya geçen monositler burada makrofajlara dönü ürler. Bu süreç endotel hücrelerinden salınan monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) tarafından ba latılır. Makrofajlar, okside LDL' yi fagosite ederek köpük

hücrelerine dönüştür ve ya lı çizgilenmeyi ba latırlar (31, 32). Klasik LDL reseptörü dı nda; ‘scavenger reseptör’ çöpçü reseptörler denilen moleküller, köpük hücre olu umuna neden olan çok fazla miktarda lipid alınımını sa larlar (32-34). Köpük hücreleri lipid deposu olma dı nda. proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve PDGF ile inflamasyonun ve lezyonun daha hızlı ilerlemesine katkıda bulunurlar (33, 34). Aktifle en makrofaj, TNF-alfa ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler, proteolitik enzimler ve doku faktörü salgılayarak doku yıkımı ve trombojen etkiler gösterirler. Risk faktörleri devam etti i sürece bu inflamatuvar süreç devam edecek ve aterom pla mın olu umu ile sonlanacaktır.

1.2.1.4. Fibröz Ba lık (Fibrous Cap)

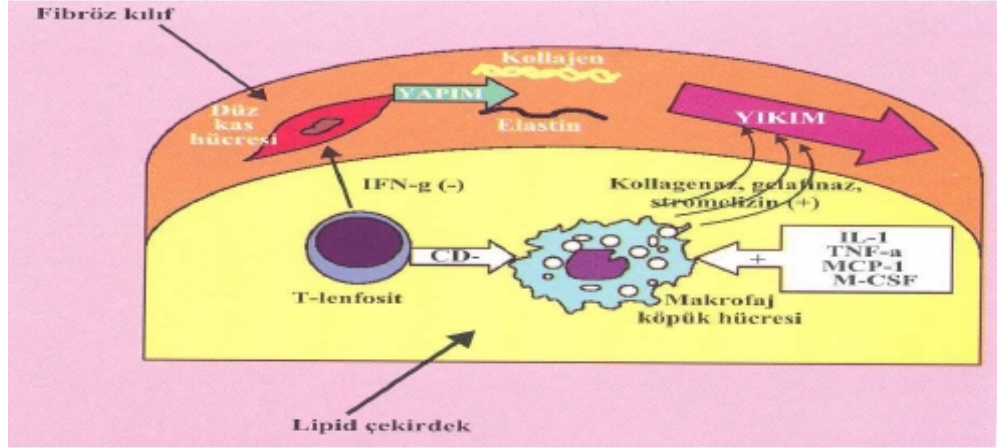
Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönü mesinde düz kas hücreleri rol oynar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralı a göç ederek bölünürler ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Aterosklerotik plak komplikasyonlarında, düz kas hücrelerinin ço alması kadar hücre sel ölümü de rol oynar. ilerlemi aterosklerotik pla mın önemli kısmını hücre dı ı matriks kısmı olu turur (31, 32, 35). Düz kas hücrelerinden fazla miktarda kollajen üretimini sa layan uyarılar PDGF ve TGF-alfa tarafından sa lanır. Hücre dı ı matriksin birikiminde de matriks moleküllerinin biyosentezinin matriks metalloproteinazlarla (MMP) yıkım dengesine ba lıdır. Hücre dı ı matriksin MMP’larla yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur (31, 32, 36). Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirde ini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir apka olu ur (ekil 1)



ekil 1. Fibroateromun patolojik yapısı

Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, pla mın zedelenebilirli ini bir ba ka deyi le komplikasyon geli imine ne kadar açık

oldu unu belirleyen esas etkidir. Fibröz ba lık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz ba lık ne kadar inceyse yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır. Aterom pla mının komplike olmasında rol oynayan hücre ve maddelerin ematik anlatımı ekil 2’de ifade edilmektedir.



ekil 2. Plak komplikasyonlarında rol oynayan hücre ve maddeler

1.2.1.5. Plak Damarlanması

Arteryal yapıda normal media tabakasında damarsal yapı yoktur. ntimal kalınlı ma meydana geldikten sonra yeni geli en damarsal yapılar adventisya tabakasından plak tabanına ula ır. Düz kas hücreleriyle birlikte endotel hücreleri de göç eder ve plakta mikrosirkülasyon ortaya çıkar. Mikrosirkülasyondaki artı pla ın daha iyi geli mesini sa lar (37).

1.2.1.6. Kararsız Plak

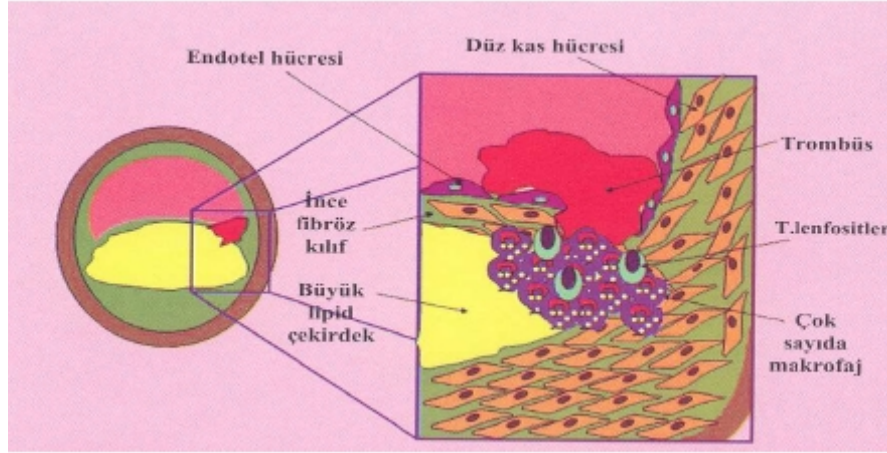
Kararlı pla m aksine kolay hasar görebilecek, bir ba ka deyi le komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plaklar olarak nitelendirilirler. Kararsız bir pla mın ortak özellikleri unlardır: (35)

- Pla mın toplam hacminin %40’ından daha büyük bir lipid çekirdek olması
- nflamasyon hücrelerinin (makrofaj ve T-lenfosit) çok olması
- Düz kas hücre ve kollajen içeri i azalmı ince bir fibröz ba lık olması
- Fibröz ba lık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma

Kararsız plak özelliklerine sahip bir pla mın ematik anlatımı sekil 3’de ifade edilmi tir.

Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20’sini olu tururken, akut koroner sendromlardan sorumlu olanların %80-90 kadarını olu turdu u

dü ünülmektedir. Bir plak komplike oldu u zaman akut koroner sendromlara sebep olaca ı gibi tamamen sessiz de kalabilir (38).



ekil 3. Kararsız pla ın yapısı

Enflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikro organizmalar inflammatuar hücreleri aktive eder. Bir yandan matris metalloproteinazları fibröz baskıyı parçalarken öte yandan sitokinler (interferon- ve TNF – alfa) düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve sentezini inhibe ettiğinden plağın onarım mekanizmasında bozulmuş olur (27, 28, 31, 32). Neticede zayıflayan fibröz baskı mekanik streslere karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz baskının hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagulan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karışılıp trombüs oluşumunu tetiklerler. Bu da akut koroner olayların gelişmesine yol açar. Bir aterosklerotik plağın komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, eğer kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenecek akut koroner sendromlara yol açabilirler (31, 32).

1.3. Akut Koroner Sendrom Oluşumu

AKS, koroner plağın incelmeye uğranan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması çoğu zaman tetikleyici bir faktör (emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon, travma) ile birlikte olmaktadır. Fakat her zaman AKS oluşumu için tetikleyici faktör bir faktör bulunmayabilir (39). Plağın hassas ve büyük olması AKS oluşumu için en önemli rolü oynar. AKS sonrası iskemik olayların tekrarlama riski sıklıkla ilk üç veya ilk altı ay içerisinde görülmektedir. Bu risk sorumlu lezyonun tekrar aktive olmasına bağlı olarak, otopsi ve klinik

çalı malarda AKS'lu kişilerde pek çok farklı damar lokalizasyonlarında hassas plaklar saptanmıştır (40)

1.3.1. Plak Ruptürü ve Erozyonu

1.3.1.1. Plak ruptürü

Plak yırtılması makrofajlardan fibröz kapsülü zayıflatan proteofibrinolitik enzimlerin sekresyonu ile başlanmaktadır. Fiziksel kuvvetler ile ilgili fibröz kapsülün en zayıf ve en ince bölümüne uyan plak ile başlı damar duvarının birleştiği noktada (plakın omuzu) meydana gelmektedir. Plak yırtılmasının başlı olduğu faktörler; çevresel duvar stressi, plakın lokalizasyonu, büyüklük, lipid içeriği ve plakın lümen yüzeyinde akımın etkileridir. Dünya genelinde yapılan 18 otopsi çalışmasında koroner trombozun nedeni ile ilgili ayrıntılı araştırmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda plak yırtılması ölümcül trombotik olaylarda (AKS, ani ölüm) en önemli etken olarak gösterilmiştir. Akut koroner trombozların %76'sından plak yırtılması sorumlu tutulmaktadır (41).

1.3.1.2. Plak Erozyonu

Plak erozyonu, plak yırtılmaları gibi AKS mekanizmalarından biridir. Kadınlar, diyabetikler ve hipertansif hastalarda sık görülmektedir. Koroner lümeninde yüksek derecede darlık yapan stenozların üzerinde ve başlı koronerde lokalize stenozlarda daha sık meydana gelmektedir. Ani koroner ölümden plak erozyonu prevalansı %30 oranında bildirilmiştir; STEM 'deki prevalansı ise %25 olarak bulunmuştur ve prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (41, 42).

1.3.2. Trombotik Cevap

Plak yırtılması genel olarak plakın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda yırtılan alanda tromboz oluşumu gözlenir (43). Plak yırtılmasına karşı oluşan trombotik cevabın üç önemli belirleyicisi vardır.

Lokal Trombotik Etkenler: Aktive olmuş makrofajlar ve plak içindeki lipid çekirdeği doku faktörü salınımına neden olur (43, 44). AKS'a neden olan plak (yırtılan) diğer plaklara oranla daha fazla doku faktörü içerir (41). Ayrıca okside olmuş lipidler de trombosit agregasyonunu uyarıcı etkide bulunur.

Lokal akım bozulması: Venöz trombozun aksine, koroner tromboz oluşumunda hızlı ve stresli akımlar trombosit aktivasyonunu kolaylaştırır (42).

Sistemik trombotik yatkınlık: Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Doku faktörünün periferik kanda aktive olması lökositler tarafından sistemik salınımı, protrombotik oluşum açısından oldukça önemli rol taşımaktadır (34, 45).

1.4. Koagülasyon Sistemi ve Trombosit Oluşumu

1.4.1. Birincil Hemostaz

1.4.1.1. Adezyon

Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler endotel altında bulunan kollajen fibrillerine, kollajen reseptörleri ile yapışırlar. Bu reseptörler glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve Gp VI olup integrin ailesinin üyeleridir. Kollajene bağlanan GpVI, Fc reseptörü üzerinden trombositleri aktive eden sinyal gönderir. Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı, yapışkan özellikte bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) ile sağlam hale getirilir ve böylece damar lümeni içinde var olan yüksek makas kuvvetlerine rağmen damar duvarına bağlı halde kalabilir (46).

1.4.1.2. Aktivasyon

Trombositlerin kollajen dokuya adezyonu ile birlikte aktive olurlar ve ekilde ikli ineyişirler. Yüzeylerindeki kollajen reseptörleri uyarılır, alfa ve dense granüllerinden “salınım reaksiyonu” başlar. Bu sırada trombositlerden başlıca Adenozin Difosfat (ADP) olmak üzere birçok protein salınır (47). Burada ADP, diğer trombositleri de agregasyon oluşması için stimüle ederek lezyon bölgesine çakan faktördür. Trombosit fonksiyonlarında prostaglandinlerin de çok önemli rolleri vardır. Trombositlerin salınım ve agregasyonunda önemli ajan tromboksan A₂, siklooksijenaz enzimi varlığında tromboksan sentezi üzerinden gerçekleşmektedir. Tromboksan A₂, potent bir trombosit agregatör ve vazokonstriktördür. Prostaglandin sentezinde bir diğer son ürün prostasiklin (PGI₂) dir. Bu madde endotel hücresinde prostasiklin sentetaz varlığında endoperoksitlerden sentezlenmektedir. PGI₂ de kuvvetli bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir (47).

1.4.1.3. Agregasyon

Tromboksan A₂, PAF, ADP ve serotonin, trombosit agonistleri olarak trombositleri aktive eder ve daha fazla trombositin olay bölgesine gelmesine neden

olurlar. Bu aktivasyon, koagulasyon kaskadında oluşan trombin aracılığı ile artırılır. Trombosit agregasyonu özellikle trombosit yüzeyindeki GIIb/IIIa reseptörlerini birbirine bağlayan fibrinojen ile artarak gerçekleşir (48).

Kapillerlerde lokal vazokonstriksiyon ile birlikte trombosit agregasyonu hemostazın sağlanması için genellikle yeterlidir. Fakat daha büyük damarlarda mekanik kuvvetlerin etkisiyle trombosit tıkaçının yerden koptuğunu önlemek için fibrin ile kuvvetlendirilmesi gereklidir (48). Trombositlerin bizzat kendileri yüzeylerinde güçlü prokoagülan aktiviteler olarak tıkaçın pekişmesine katkıda bulunurlar. Trombosit agregasyonunu izleyen saniyeler içinde membran fosfolipidlerinde yeniden örgütlenme başlar. Normalde trombosit membranının iç lipid tabakasında yer alan, hidrofobik ve negatif yüklü olan fosfatidil serin ve fosfatidil kolin dışı tabakada açığa çıkar. Özellikle K vitaminine bağımlı olan bir dizi pıhtılaşma faktörü bu fosfolipidlere bağlanır (49).

Diğer pıhtılaşma faktörleri de (fibrinojen, FV, VIII ve IX) reseptörleri aracılığıyla trombositlere bağlanır. Böylece hasarlı damar bölgesinde trombositlerin yüzeyinde toplanması pıhtılaşma faktörlerinin birbirleriyle etkileşimleri kolaylaştırır. Ayrıca bir arada toplu bulunan bu pıhtılaşma faktörleri, doğal inhibitör olan antitrombin III ve protein C'nin etkisinden de korunmuş olurlar (50).

1.4.2. İkincil Hemostaz

Birincil hemostaz tıkaçının oluşumu ile eş zamanında plazma pıhtılaşma proteinleri ikincil hemostazı başlatmak üzere aktive olurlar. Pıhtılaşmanın tamamlanması için fibrinojenin trombin enziminin etkisiyle fibrine dönüşmesi ve fibrinin de F.XIII etkisiyle çapraz bağlarla katı ekilde sağlam hale gelmesi gerekmektedir. Burada anahtar nokta, trombinin oluşması olayıdır. Bu seviyeye kadar normalde inaktif olan pıhtılaşma faktörlerinin, sırayla, aktif hale gelmesi için pıhtılaşma faktörü tarafından aktif hale geçmesi gereklidir. Her ne kadar pıhtılaşma mekanizmasında iç (intrinsek) ve dış (extrinsek) kaynaklı yollar hem anlatım kolaylığı hem de laboratuvar testlerinin doğru yorumlanmasını sağlarsa da, pıhtılaşma doku faktörü tarafından başlatılır (50, 51). Bir lipoprotein yapısında olan doku faktörü hemen hemen tüm hücrelerin zarında bulunur. Ayrıca iltihabi durumlarda monositler ve endotel hücrelerince de ortaya konabilir. Zedelenen doku veya damar bölgesinden doku faktörü açığa çıkması ile pıhtılaşma başlanmaktadır.

ilerleme göstermektedir. Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaş, yaşam tarzı, maruz olduğu etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Her neyse ki, bu sürecin klinik olarak anlam taşıması için uzun yıllara ihtiyaç vardır (32). Koroner arter hastalığının ateroskleroz süreci, anjiyografik ve pato-anatomik çalışmalardan anlaşıldığı üzere iki farklı yönde gelişmektedir. Bunlardan ilki, sabit ve geri dönüşümü oldukça güç olan, uzun yıllar sonucunda (ateroskleroz) gelişen luminal daralmadır. Diğer süreç ise bu yavaş seyrin, trombüs, vazospazm gibi etkenlerle aniden hızlanması ve koroner arter tıkanmaları sonucu AKS'e neden olması ile meydana gelen aterotromboz olumu mudur (31).

1.5. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tanı Yöntemleri

1.5.1. Klinik Bulgular

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

Hastalar karımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu hastalar genel olarak genç (25–40 yaş) veya 75 yaş üzerinde, diyabetik ve bayan hastalardır (54). Ayrıca hastalar semptom tarif etmeden elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından tespit edilebilir. Framingham çalışmasında, insanların %30 oranında sessiz Mİ geçirdiği gösterilmiştir.

1.5.2. Elektrokardiyografi

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

Yeni gelişmiş bir ST segment yükselmesi ve elevasyonlu klinik STEMİ tanısı ile transmural iskemiyi gösterir. 2007 ESC/ACC/AHA/WHF Universal M

tanımlamasında ST yükselmesi V2–3 derivasyonlarda erkeklerde > 2 mm, kadınlarda >1,5 mm ve di er derivasyonlarda > 1mm ST elevasyonun görülmesi ekinde kabul edilmi tir (55). EKG’de ST yükselmesi görülmesi mortaliteyi artırır. En önemli mortalite belirteçleri yeni geli en tam sol dal blo u (LBBB) ve anterior lokalizasyonda STEM gözlenmesidir. True posterior M (V1–4 derivasyonlarda ST çökmesi, sa prekordial leadlerde uzun R ve sivri T dalgası ve V7–9 derivasyonlarda ST yükselmesi) dı ında ST depresyonu durumunda fibrinolitik tedavisinin yararı yoktur hatta kanama riskini belirgin artırır (56). nferior M hastalarında RV tutulumu açısından sa derivasyonları V4R-V5R çekilmelidir (57).

FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group) çalı masında 58600 STEM tanısıyla fibrinolitik alan hastalardan LBBB, anterior M , DM, ilk 3–4 saat, 65 ya altı hastalar fibrinolitik tedaviden belirgin yarar görmü tür. Özellikle LBBB ekinde EKG özellikleri olan hastalarda tanının gözden kaçırıldı ı ve perfüzyon tedavisinin verilemedi i gözlenmi tir (13).

1.5.3. Kardiyak Enzimler

1.5.3.1. Myoglobin

Myoglobin, kaslarda bulunan dü ük molekül a ırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden dola ıma salınır. STEM ba lamasından yarım ile iki saat sonra kanda tespit edilebilir. Kalbe spesifik de ildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulundu undan M tanısında sınırlı payı vardır. Gö üs a rısının ilk 4–8 saati içerisinde myoglobin yüksekli i di er belirteçlerle kombine edilmedikçe M lehine yorumlanmamalıdır. Son klinik çalı malar göstermi tir ki miyokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin beraber kullanımı AM ’nün erken dı lanması için kullanılabilir (58).

1.5.3.2. Kreatinin Kinaz ve zoformları

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

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. skelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1–2 oranında MB formunu da bulundurur

(59). Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur (60). CK-MB, STEM sonrası yaklaşık 2-4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner. Plazma CK-MB aktivitesi, Q dalgasız M 'de Q dalgalı M 'den daha erken zirve yapar.

CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve CK-MB1 ve CK-MB2 eklemlerinde hızla iki forma dönüşür: Çeşitli ara tırmacılar CK-MB1 / CK-MB2 oranını STEM erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve arkadaşları CK-MB2 >1 Ü/L veya 25 CKMB 2 / CK-MB1'in > 1,5 olması halinde ilk 4 saatte % 46,4'lük, ilk 6 saatte % 91,5'lik duyarlılık ile STEM te hissi konulabileceğini göstermişlerdir (61). CK-MB reinfarkt ve girişimsel olmayan reperfüzyon için çok sık kullanılan bir enzimdir.

Fibrinolitik tedavi sonrası erken CK-MB (12-18 saat) piki belirli aralıklarda reperfüzyonu gösterir. Miyokard infarktüsünde, CK-MB'si yüksek olanların normal olanlara göre prognozu daha kötüdür (10,16).

1.5.3.3. Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler (59). Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır (62).

Troponin I: Aktinle bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder.

Troponin T: Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.

Troponin C: Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

Tablo 2. Kardiyak enzim kan seviye zamanları

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

TnT ve TnI renal disfonksiyon durumunda miyokardiyal hasarı tespit etmede eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. TnI böbrek hastalarında daha spesifiktir. Son

dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda AKS olarak klinik bulgusu olmayan %15–53 hastada TnT yükselirken, TnI %10'dan daha az hastada yükselmistir. Literatür bilgilerine göre, göüs ağrısı başladıktan 3–4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12–16 saat sonra pik yaptığı ve STEM sonrası 8-12 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir (63, 64).

1.5.4. Miyokard infarktüsü Tanımlamaları

Günümüzde M tanısı için biyokimyasal de erler esas alınmaktadır. Biyokimyasal de erler ve klinik özellikler M tanısında kombine olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3. Miyokard infarktüsü Tanı Kriterleri

Miyokard infarktüsü Tanımı

1. Miyokard hasarını gösteren enzimlerin tipik çıkışı ve/veya kademeli düşmesi ve ağrıdaki miyokardial iskemiye gösteren bulgulardan en az birinin eşlik etmesi;

a. skemik semptomlar

b. skemi belirtisi olarak EKG de değişikliklerinin olması (yeni ST-T segment değişiklikleri veya yeni tam sol dal bloğu)

c. EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi

d. Görüntüleme ile geri dönüşümlü miyokardium kaybının veya duvar hareket kusurunun gösterilmesi.

Klinik ile uyumlu bulgularla birlikte

1. ST segment yükselmesinin olması; ardından 2 derivasyonda V2-V3 erkeklerde J noktasından >0,2 mV kadınlarda >0,15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda > 0,1 mV yeni gelişen ST segment yükselmesinin olması

2. Yeni gelişen LBBB varlığı

ESC/ACC/AHA/WHF (55)

1.6. ST Yükselmeli Miyokard infarktüsü Tedavisi

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

Hastaların büyük ço unlu unda miyokardial bölgelerde nekroz olu masına neden olan, infarkt nedeni olan arter tıkanıklı ın devam etmesi ekinde gözlenir. Miyokardial infarkt alanı, riskte olan miyokardium alanı, kollateral kan akımı ve koroner okluzyonun süresi ile ili kilidir. Hayvan çalı malarında okluzyon süresi 30 dk'a arsa miyonekroz ba lar. 90. dk reperfüzyon olursa risk altındaki miyokardium alanının yakla ık yarısı kurtarılır. skeminin 4–6 saatinde kollateral akım olmaz ise miyokardın küçük bir kısmı kurtarılır (12). Zamanında uygulanan reperfüzyon tedavisi, iskemik tehlike altındaki miyokardiyumun oksijen ihtiyacını temin etmekte izlenen en iyi yoldur. nfarkt nedeni olan arterin tamamıyla açılması fibrinolitik tedavi veya primer PTKA ile sa lanır. Semptomların ba lamasından itibaren tıkalı damarın açılması reperfüzyon yöntemi ne olursa olsun kısa ve uzun dönem belirteçleri olumlu etkiler.

Tipik gö üs a rısı ve ST segment yükselmesi veya yeni geli mi tam sol dal blo u tamamen tıkanmı epikardiyal koroner arteri gösterir. Tedavisi ise hızlı ve tamamen sa lanmı reperfüzyondur. STEM üphesi olan hastalarda kısa zamanda tanı konulup hastane ile ileti im konulmalıdır. En önemli yapılması gereken tanı konulur konmaz hemen kapı-i ne zamanı <30 dk olacak ekinde fibrinolitik tedavi veya kapı-balon zamanı 90 dk olacak ekinde primer PTKA yapılmalıdır (14, 66).

Fibrinolitik ajanlar, 1980 ve sonrasında birçok prospektif, randomize kontrollü çalı mada açık mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında dünya çapında geni kullanım kazanmı tır (15, 16, 66, 67). Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun ba arısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklü ü tedaviye ba lama hızı ile yakından ili kilidir.

STEM tedavisinde primer PTKA ilk kez 1982 yılında uygulanmı tır (61). 1986 yılında Puel ve arkadaş ları giri imsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoronarstent implantasyonunu gerçekle tirmilerdir (61). 1990'lı yıllarda stentlerin uygun implantasyonu ve ikili antitrombosit tedavi sayesinde stent trombozu sorunu büyük oranda çözümlenmesiyle fibrinolitik tedavi ile kar ıla tırılmalı çalı malarda fibrinolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya ba lamı tır. Primer PTKA açısından da semptomların ba langıcı ile reperfüzyon arasındaki zaman kardiyak sonuçlar için en önemli belirteçtir. Yapılan çalı maların metaanalizinde kapı-balon zamanı ile 1 yıllık mortalite incelenmi ve kapı-balon

zamanında her yarım saatlik gecikmenin 1 yıllık mortaliteyi rölatif olarak %8 arttırdığı gösterilmiştir (14, 18).

Reperfüzyonun sağlanmasında kullanım ve ulaşım kolaylığı nedeniyle en sık fibrinolitik tedavi uygulanır. STEM hastalarında semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde uygulanan fibrinolitik tedavinin yararlı olduğu ve ne kadar erken uygulanırsa mortalitedeki azalmanın o kadar belirgin olduğu gösterilmiştir (15, 16, 66, 67). Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Endojen fibrinolitik sistem, trombüs spontan olarak lizise uğratır ve 90. dakikada %20 açıklık sağlar (51, 52).

STEM tanısı alan hastalarda fibrinolitik tedavi ölüm ve önemli KVS olaylarını anlamlı derecede azaltması, kullanımın ve ulaşımın kolay olması nedeniyle en sık kullanılan reperfüzyon tedavisidir (15, 16, 66, 67). Fakat hastalarda fibrinolitik tedavi sonrasında %35 oranında baş arısızlık gözlenmektedir (15, 16). Fibrinolitik tedavi baş arısızlığı belirgin kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle KY, rekürren iskemi ve azalmı LV disfonksiyonu ile birliktelik gösterir (68, 69). Fibrinolitik tedavi baş arısızlığında yeniden fibrinolitik verilebilir ancak major kanama belirgindir (61, 70). Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi baş arısızlığı durumunda rescue PTKA ile mortalitede ve LV fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır (71).

1.6.1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri

En iyi reperfüzyon yöntemini belirlemek için öncelikle semptomların başlangıcından itibaren geçen zaman, ölüm riski, fibrinolitik tedavi riski ve transfer olanakları değerlendirilmelidir. Zaman bağımlı olarak fibrinolitik tedavinin veya kapı-balon zamanının gecikmesi durumunda ölüm riski belirgin artmaktadır (13, 14). Fibrinolitik tedavisinin etkisi fibrinolitik ajanlarının trombüsü eritmesi ve pasajın açılmasıdır. Fibrinolitik tedavinin ilk 2 saat içerisinde uygulanması ile mortalitede belirgin azalma gözlenir. Fibrinolitik tedavinin sağlanması için gereken en geç zaman 30 dk'dır (13). Yapılan çalışmalarla hastane öncesi fibrinolitik tedavisi ile tedavinin sağlanması açısından 1 saat kazanılması ve mortalitede %17 azalma sağlanmıştır (72). Primer PTKA ile fibrinolitik tedavinin karşılaştırıldığı 23 çalışmanın meta-analizinde kısa ve uzun dönem ölüm, MI, inme, ok ve rekürren

iskemi açısından primer PTKA grubunda anlamlı azalma saptanmıştır (73).

Tablo 4. STEM Primer PTKA Endikasyonları

Clas 1

1. Kısa bir sürede yapma olanağı varsa
 - a. ST yükselmeli tüm hastalara (gerçek posterior dahil)
 - b. Yeni gelişen LBBB
2. İlk medikal temastan sonraki 90 dakika içinde yapılabilecekse
3. İlk medikal temastan sonraki 3. Saatinde kapı-balon zamanı ile kapı ilaç zamanı arasındaki fark 1 saatten az ise
4. Trombolitik kontrendikasyonu olan hastalarda
5. Semptom süresi 3 saatten fazla ise kapı-balon zamanını 90 dakikayı a mamasına çalışarak primer PTKA tercih edilir.

ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzundan alınmıştır (65)

CAPTIM ve PRAGUE-2 çalışmaları da desteklediği gibi iki tedavi yöntemi açısından ilk 3 saat içinde benzer ve etkili şekilde infarkt alanında ve mortalitede azalma sağlanır (74, 75). STOPAMI 1 ve 2 çalışmaları ilk 3 saatte dâhil olmak üzere miyokardiyal salvation index ile iki tedavi yöntemi incelenmiştir. İlk 3 saat içinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak 3 saat üzerinde ise primer PTKA lehine anlamlı olumlu fark saptanmıştır (76, 77). Bu çalışmadaki bulgulara benzer olarak zaman bağımlı olarak primer PTKA üstünlüğü PCAT meta-analizi (77), MITRA ve MIR registrylerinde istenmeyen KVS olaylarında azalma ile gösterilmiştir (78). İki tedavi yöntemini arasındaki farklardan biri de inme açısından korunmadır. 23 çalışmanın meta-analizinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre inme oranı anlamlı oranda azalmıştır (73). PCAT meta-analizinde inme oranlarında ilk 2 saat içinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre %0,7, 2 saat üzerinde %1,2 kesin risk azalması gözlenmiştir (77). Yüksek riskli hastalarda primer PTKA ön plandadır. NRMİ çalışmasında yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde killips II ve üstündeki hastalarda primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (79). Kardiyojenik şok hastalarının alındığı SHOCK çalışmasında erken dönem perkutan koroner girişim ile medikal tedavi veya geç revaskülarizasyon yapılan hastalara göre 1 yıllık

mortalitede anlamlı azalma (%53-%66) saptanmıştır (80).

1.6.2. Farmakolojik Perfüzyon Tedavisi

22 çalımanın meta-analizinde süre geçtikçe fibrinolitik tedavinin yararının ve yararının azaldığı gözlenmiştir. Özellikle ilk 3 saat içinde verilen fibrinolitik tedavi ile belirgin fayda sağlanmaktadır. Mortalitede azalma cinsiyet, DM, kan basıncı (SKB <180 mmHg), kalp hızı ve M öyküsünden bağımsızdır. Yaş ile birlikte (özellikle 75 yaş üstü) faydası azalmaya başlar (2). Mortalitede en büyük azalma sağlanan gruplar özellikle anterior STEMİ, yeni gelişen LBBB, DM, düşük kan basıncı (SKB <100 mmHg) ve yüksek kalp hızı (>100/dk) durumlarda gözlenir. Fibrinolitik tedavinin olumlu etkileri erken verilmesi ve özellikle ilk 3 saatte verilmesi ile gözlenir. Bununla beraber zaman ilerledikçe beklenen yarar azalmakla birlikte semptomların ilk 12 saati içinde de verilmesi ile yarar sağlanabilmektedir (13).

Tablo 5. Fibrinolitik Tedavi Endikasyonları

Clas I

1. Semptomların ilk %10-20 plak saati içinde ardından en az iki göğüs ve bacak derivasyonlarında 0,1 mV'dan fazla ST yükselmesi olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda
2. Semptomların ilk 12 saati içinde yeni veya tahminen yeni gelişen HBBB varlığında ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda

Clas IIa

1. Semptomların ilk 12 saati içinde tespit edilen true posterior tanısı ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda
2. Semptomların başlangıcında 12 ile 24 saat arasında olan iskemik semptomları devam eden ve ardından en az iki göğüs ve bacak derivasyonlarında 0,1 mV'dan fazla ST yükselmesi olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda

Clas III

1. Asemptomatik veya semptom başlangıcı 24 saatten fazla olan hastalarda fibrinolitik tedavi verilmemelidir.
2. ST segment çökmesinde fibrinolitik verilmemelidir.

ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzundan alınmıştır (65)

Fibrinolitik tedavinin dezavantajları:

- Komplikasyonlar olarak kanama, inme riski (%2–3)
- Hastaların 1/3'ünde uygulanamaması: kontrendikasyon, hastaneye geç gelme, tanısal olmayan EKG
- %35–40 hastada tedavi başarısızlığı ve ancak %50–60 hastada TIMI–3 akım sağlanabilmesi eklindedir (13).

Tablo 6. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Hemorajik ve nedeni belli olmayan inme öyküsü• Son 3 ay içinde olan ilk 3 saat haricinde iskemik inme öyküsü• Bilinen serebrovasküler anomaller• Bilinen kafa içi tümör• Üpüsel veya bilinen aort diseksiyonu• Aktif kanama (Adet kanaması hariç)• Kanama ve pıhtılaşma bozukluğu öyküsü• Son üç ay içinde olan kapalı kafa ve yüz travma öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Kontrol altına alınamamış kronik ciddi HT öyküsü• Başvuru esnasında kontrol altına alınamayan HT• 3 aydan daha eski iskemik inme öyküsü, demans• Kontrendikasyon içermeyen intrakranial patolojiler• Travmatik veya uzun sürmü (>10 dk) CPR öyküsü• 3 haftadan kısa zamanda yapılan major ameliyat• Yeni geçirilmiş (2-4 hafta) iç kanama• Gebelik veya postpartum ilk hafta• Streptokinaz veya diğer ajanlara alerjik reaksiyon öyküsü• Aktif peptik ülser öyküsü• Oral antikoagulan kullanımı (INR>3)

ACC/AHA 2005 STYMI Klavuzundan alınmıştır (65)

1.6.3. Fibrinolitik ilaçlar

1910 yılından bu yana STEM patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür, intrakoronar trombusun STEM sonucu mu, yoksa sebebi mi olduğu konusunda tartışmalar yapılmıştır (81). Tillet ve Garner tarafından 1933 yılında

streptokinazın fibrinolitik etkilerinin ke fi (82), 1947 yılında t-PA molekülünün izole edilmesinden sonra, 1950'li yıllarda fibrinolitik ajanlar STEM hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (83, 84). Trombüsün, STEM ' deki rolü hakkında çeli kili hipotezler olması nedeni ile bu çalı malar gereken ilgiyi görmemi tir.

1979 yılında Peter Rentrop' un STEM hastalarında, streptokinaz sonrası trombüsün eridi ini göstermesi, 1980 yılında De Wood' un STEM hastalarının %90'ında erken saatlerden itibaren infarkt arterinde total oklüzyon saptaması trombüsün rolü hakkında çeli kileri silmi ve fibrinolitik tedavinin önünü açılmı tır (8, 85).

1980'li yılların ikinci yarısından itibaren, fibrinolitik ilaçlarla geni , hasta gruplarını içeren klinik çalı malarla, ilaç uygulama ekilleri, dozları, ek ilaç uygulamaları ara tırlım , bu sonuçların revaskülarizasyondaki yeri, reinfarktüs ve ölüm üzerindeki etkileri ara tırlım tır. Streptokinazın intrakoroner uygulamasının Rentrop tarafından olumlu olarak gösterilmesinden sonra, günümüzde uygulanan 60 dakika içinde intravenöz 1.500.000 Ünite doz eması, 1983 yılında Schroeder tarafından fibrinolitik tedavi yöntemi olarak başlandı tır (86).

Bugün için bilinen fibrinolitik temelli ilaçlar aşağıda sıralanmıştır.

1.KU AK

- Streptokinaz
- Ürokinaz

2.KU AK

- Alteplaz(doku plazminojen aktivatörü)
- Anistepiaz(APSAC)
- Proürokinaz(scu-PA)*

3.KU AK

- Reteplaz(r-PA)
- Tenekteplaz(TNK-TPA)
- Lanoteplaz(n-PA)*
- Mentepiaz*
- Pamiteplaz *
- Stafilokokinaz(SAK-42D)*
- Antikor hedefli PA*
- Alfimeplaz*
- M kroplazmin*

*:Klinik kullanıma girmemi tir (87).

1.6.3.1. Streptokinaz (STK)

Klinik kullanım alanı bulan trombolitiklerden streptokinaz, gurubun öncül molekülüdür ve geni kullanım alanı bulmu tur. Streptokinaz birkaç hemolitik Streptokok su undan salgılanan bakteriyel bir proteindir. Trombolitik olarak tedavide kullanılması için non patojen grup C (lancefield) u undaki organizmadan elde edilmi tir ve orijinal olarak streptokokal fibrinolizin olarak isimlendirilmi tir. Molekül a ırlı ı 43000 olup 415 aminoasidle çok az karbonhidrat ihtiva etmektedir. Disülfid ba ı bulunmaz. 1-230 Aminoasidlerin bulundu u bölge tripsine-benzer serin proteinazlara bazı benze imler gösterir. Fakat serin kalıntılarının aktif bölümleri eksiktir (88).

Sterptokinazın hem peptidaz hem de amidaz aktivitesi bulunur. Streptokinazın ilk hazırlanan ilaçları saf olmayıp ancak %10 aktif ilaç içermekte idi. Günümüzde ise saflı ı %95 in üzerindedir (88).

1.6.3.1.1. Plazminojen Aktivasyonun Mekanizması

Streptokinaz, plazminojeni plazmine indirekt olarak aktive eden tek zincirli bir proteindir. Streptokinaz peptid ba larını do rudan ayıramamakta 3 a amalı mekanizmanın ardından STK-plazminojen kompleksi, STK-plazmin kompleksine döner ve bu da dola ımda bulunan plazminojeni plazmine dönü türür ve fibrinoliz aktivite ba lar (50, 51). Bu üç basamaklı mekanizma; önce plazminojenle süratle reaksiyona girer, streptokinaz-plazminojen kompleksi meydana getirir (1. basamak). Böylece plazminojende yapısal de i iklikler meydana gelir. Aktif bölgeleri aç ı a çıkar (2. basamak). Bu aktif bölgeler ise plazminojenin plazmine aktivasyonunu katalize eder (3. basamak). Böylece plazminojen-streptokinaz molekülü aktivatör aktivitesini muhavaza ederek plazmin-streptokinaz kompleksine çevrilmi tir (88).

Glu-plazminojenin streptokinaz-plazminojen kompleksi tarafından aktivasyonu, fibrin varlı ında 6,5 kat, fibrinojen varlı ında 2 kat artar. Ayrıca fibrin üzerinde streptokinaza kar ı özel ba lanma bölgeleri bulunmaktadır. Plazmin streptokinaz kompleksi proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilemez (88).

1.6.3.1.2. Streptokinazın sistemik fibrinolitik etki olu turma mekanizması

a) Plazmada plazminojenin aktivasyonu

- b) Hiperplazminemi
- c) Alfa-2 antitripsin tüketimi
- d) Fibrinojen, faktör V, faktör VIII yıkılımı
- e) Fibrinojenin parçalama ürünlerinin meydana gelmesi

bu mekanizmalar kanın koagülasyonunu bozarlar. Sonuç olarak aPTT, trombin zamanı ve protrombin zamanı uzar. Plazmin ayrıca ekstrasellüler matriksi de parçalar, latent doku kollojenazlarını aktive eder; interstisyel kollojenler tip-I,-II,-III veya bazal membran kollojeni tip-IV'ü parçalar (88).

1.6.3.1.3. Farmakokinetik özellikler

Streptokinaz retiküloendotelyal sistemde temizlenir. Yarılanma ömrü 18-25 dakikadır. Streptokinazın sistemik litik etkisi, fibrinojenin bazal de erlerinin %20'nin altına düşmesi ile başlar ve sistemik antikoagülan etki 72 saat devam eder (88).

1.6.3.1.4. Yan etkiler

Hipotansiyon ve Bradikardi: Histamin ve / veya bradikinin salınımına bağlı olarak streptokinaz infizyonu sırasında sıkça görülür. Streptokinazın hızla verilmesi ile olur ve infizyonun kesilmesi ile genellikle düzelir. Nadiren tedaviye ihtiyaç göstermektedir (88).

Ate : Hastaların %5-30'unda infizyon başladıktan saatler sonra meydana gelir (88).

Alerjik reaksiyonlar: Streptokinaz insanda antijenik olup ciddi alerjik reaksiyonları provoke edebilir. Bunlar; ürtiker, bronkospazm, akciğerde interstisyel ödem, anjionörotik veya periorbital ödem olabilir. ISIS-3'de alerjik reaksiyonların insidansı %3.6 bulunmuş olup, anafilaktoid reaksiyonlar ise çok nadirdir (%0,3). Streptokinaz infizyonu sırasında veya hemen sonra yaklaşık %10 hastada titreme, üşüme, terleme, döküntüler, kızarma ve kas-iskelet sistemine ait ağrılar bildirilmiştir. Serum hastalığı semptomları çok nadirdir (88).

İddetli alt karın ve alt sırt ağrısı: Streptokinaz infizyonu sırasında veya sonrasında görülmüştür. iliopsoas adalesine kanama gösterilmiştir (88).

Kanama: Streptokinazın en önemli komplikasyonudur. Çoğunlukla transfizyon ihtiyacı olmayan (%3-5) minör kanamalardır. İnjektion yerinde mikroskopik hematüri, kanlı balgam ve kanlı kusmuk sıkça görülür. Hayatı tehdit

eden veya transfüzyon ihtiyacı gerektiren majör kanama sıklıkla bildirilmiştir (%0,4-10). ISIS-3'de %1 oranında görülmüştür. Birlikte antikoagülan ve / veya ASA kullanılması kanama sıklığını arttırmaktadır. Serebral kanama en önemli komplikasyondur. İnsidensi %0,1-0,5 oranındadır. Ayrıca AM'de streptokinaz infüzyonu sırasında %0,8-1,5 sıklıkta iskemik inme bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda streptokinazın uygulandı 1 gün, hemorajik veya diğer inmelerde artış görülmüştür. Diğer günlerde ise bu komplikasyonun görülme sıklığı çok az olup placebo grubundan farklı bulunmamıştır (88).

Birçok anjiyografik çalışmada (PRIMI, TEAM2, PAIMS, TIMI-1, ECSG2) STK ile açıklık ve rekanalizasyon oranları incelenmiştir, 90 dakikalık damar açıklık oranı %50 ve TIMI-3 akım oranı %35 şeklindedir. Uygulanma ekli 30-60 dk içinde 1,5 milyon ünite infüzyon şeklindedir (3).

GISSI-1 çalışmasında STEM tanısı ile başvuran 11806 hasta, semptomların ilk 12 saatinde STK verildiğinde placeboya göre 21. günde ölümden %18 anlamlı azalma saptanmıştır. En büyük azalma %47 ile semptom başlangıcının ilk saatinde tedaviye başvuran grupta izlenmiştir (15).

ISIS-2 çalışmasında STEM tanısı alan 17187 hasta, ilk 24 saatinde STK verildiğinde ölümden placeboya göre %25 anlamlı azalma gözlenmiştir. ASA ile birlikte streptokinaz alan grupta ölüm %42 daha anlamlı azalma saptanmıştır (67).

ST elevasyonlu AM'de fibrinolitik amaçlı streptokinaz verilmesinden birkaç gün sonra anti streptokokal antikorlar serumda hızla artar ve yaklaşık 4 yıl boyunca yüksek seviyede kalır. Bu nedenle re-enfaktüs durumlarında streptokinazın 4gün-4yıl aralığında 2. kullanımı etkisizdir. Bu yüzden tekrar kullanılmamalıdır (88).

ST elevasyonlu AM tedavisinde hayati önem taşıyan fibrinolitik tedavi seçeneklerinden biri olan streptokinazın etkinliğini kısıtlayan önemli bir nokta; geçirilen streptokok enfeksiyonuna karşı vücutta oluşan antikorların, ST elevasyonlu AM esnasında hızla verilmesi gereken ve koroner kan akımının restorasyonunu sağlayacak olan streptokinazı nötralize etmesidir. Avrupa kaynaklı çalışmalarda geçirilmiş B hemolitik streptokok enfeksiyonu sonucunda oluşan anti streptokinaz antikorlarının yaklaşık 350.000 Ü streptokinazı anında nötralize ettiği bildirilmiştir (sıklıkla ki ilerin %95'de). Nadiren 25.000 U ve 3.000.000 U streptokinaza eşdeğer düzeyde streptokinaz antikorları bulunabilir (88).

1.6.3.2. Alteplaz (t-PA)

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

Alteplaz ile 90. dakika damar açıklık oranı %75 ve TIMI–3 akım oranı %54 olarak bulunmuştur (3). Fibrinojen seviyelerini hafif şekilde düşürür. İntravenöz (IV) olarak kullanılır. Uygulama ekli 15 mg bolus sonrası ilk 30 dk 0,75 mg/kg (toplam 50 mg geçmeyecek şekilde) sonraki 60 dk ise 0,5 mg/kg (toplam 35 mg geçmeyecek şekilde) infüzyon eklinindedir. TIMI - 1 çalışmasında t-PA (%60) ile streptokinaza (%35) göre 90.dakika TIMI 2–3 akım oranlarının daha iyi çıkması üzerine GISSI–2 ve ISIS-3 çalışmalarında t-PA ile daha yüksek reperfüzyon sağlanmasının ölüme etkisi araştırılmıştır. Bu iki büyük çalışmada üç saatlik t-PA infüzyonu ile STK arasında ölüm yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hayal kırıcı sonuç t-PA'nın üç saatlik yavaş infüzyon eklinde verilmesine ve tedaviden sonra yaklaşık 24 saate kadar APTT seviyelerini yükseltmeyen ciltaltı heparin uygulanmasına bağlanmıştır (89, 90).

1.6.3.3. Reteplaze (r-PA)

T-PA molekülünün tek zincirli nonglikolize delesyon türevidir. Fibrine bağlanma oranı 5 kat daha fazladır ve r-PA ile 90. dakika damar açıklık oranı %75 ve TIMI–3 akım oranı %60 olarak bulunmuştur. Fibrinojen seviyelerini orta seviyede düşürür. Kullanım ekli 2 kez 2 dk'da verilmek üzere 30 dk arayla 10 milyon ünite eklinindedir. GUSTO–3 çalışmasında ilk 6 saatte STEM tanısı alan 15059 hastada r-PA ile t-PA'ya göre daha hızlı TIMI–3 akım sağlanmasının mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada da 90. dk'da damar açıklık oranı r-PA ile daha yüksek olmasına rağmen 30 günlük ölüm, hemorajik inme ve kanama benzer bulunmuştur (91).

1.6.3.4. Tenekteplaze (TNK)

Tenekteplaze (TNK) t-PA'dan genetik olarak üretilen fibrinolitik ilaçtır. 3 bölgede yapılan aminoasit de i ikli i molekülün yarı ömrünün uzamasına, fibrin spesifitesinin artmasına ve PAI-I'e karşı direncin artmasına neden olmuştur.

TNK ile 90. dakika damar açıklık oranı %75 ve TIMI-3 akım oranı %63 olarak bulunmu tur. Kullanım ekli 0,53 mg/kg (max 50 mg) bolus eklindedir.

Tenekteplazın güvenilirli i ve etkinli i TIMI 10B ve ASSENT-1 çalı malarında gösterilmi tir. ASSENT-2 çalı masında ilk 6 saatte STEM tanısı alan 19650 hastada TNK ile hızlandırılmı t-PA ile kar ıla tırılmı tır. 30. gün ölüm açısından 2 grup arasında fark saptanmamı tır fakat apılan alt grup analizlerde, semptomların ilk 4 saati içinde tedavi alan hastalar kar ıla tırıldı ında ise TNK alan hastalarda ölüm oranları daha dü ük bulunmu tur (TNK - %7, t-PA - %9,2) (92).

1.6.4. Fibrinolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyon Kriterleri

Fibrinolitik tedavi sonrası reperfüzyonun meydana gelip gelmedi ini belirlemede kullanılan giri imsel yöntemler koroner anjiyografi (KAG) ve giri imsel olmayan yöntemler ise a rının kesilmesi, EKG'de ST segment gerilemesi, kardiyak belirteçler ve kombine yakla ımlardır.

1.6.4.1. Koroner Anjiyografi

TIMI akım sınıflaması koroner kan akımının damarı doldurma ve yıkanma hızlarının normal damarlar ile kar ıla tırılması mantı ına dayanmakta ve esas olarak epikardiyal koronerlerdeki kan akımı hakkında bilgi vermektedir. Dezavantajı her hastanede yapılamaması, yapılan hastanelerde her zaman yapan ekibin hazır bulunmaması ve giri imsel bir i lem olmasıdır.

1.6.4.2. A rının Kesilmesi

A rının tamamen kesilmesi veya % 50' den daha fazla azalması reperfüzyon lehine bir durumdur (93). Klinikte elde edilmesi genellikle kolay bir veri olmakla beraber, a rının esas itibariyle subjektif bir veri oldu u unutulmamalıdır. Ayrıca infarktüs tedavisinde a rının geçirilmesi rutin bir tedavi amacı oldu undan, narkotik analjezik verilmi olan hastalarda a rının geçmesi reperfüzyon kriteri olarak alınamaz. A rının reperfüzyon kriteri olarak tek ba ına kullanılmasından çok kombine olarak di er reperfüzyon parametreleri ile kullanılması daha uygundur.

1.6.4.3. ST Segment Gerilemesi

ST segment gerilemesi, yükselmi ST segmentinin belirli bir zaman dilimindeki bazale dönü ü olarak tanımlanabilir. Konuyla ilgili çalı maların ço unlu unda fibrinolitik tedavinin başlamasından hemen önce çekilen EKG (0. dakika EKG) ile fibrinolitik tedavinin başlangıcından 60-90 dk sonra çekilen EKG

ile kar ıla tırlımı tır. Fibrinolitik tedavi ba langıcından 60–90 dk sonra çekilen EKG’de %50’den fazla ST segment gerilemesi fibrinolitik tedavinin ba arısını test etmede tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, ucuz ve 36 kolay bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır. nfarktla ilgili koroner arter açıklı ının (TIMI 2–3) güvenilir bir göstergesidir, pozitif prediktif de eri %90’ın üzerindedir (16, 69, 94-96). ST segment gerilemesi ile LV fonksiyonlarında düzelme, infarkt alanının azalması, prognozun düzelmesi ve ölüm oranlarında anlamlı azalma gözlenir (8, 16, 94-96).

1.6.4.4. Kardiyak Belirteçler

Kardiyak belirteçler miyokard infarktüsünde tanı amacı ile uzun zamandır kullanılmaktadır. Ayrıca fibrinolitik tedavi sonrası infarktla ili kili arterde açıklı ın sa lanması sonrası, sistemik dola ıma daha hızlı geçmeleri nedeni ile reperfüzyonu de erlendirmek amacı ile de çalı malarda de erlendirilmi tir. Kardiyak belirteçlerin örne in CK aktivitesinin 12 saat içinde, CK-MB aktivitesinin 10 saat içinde, miyogloblin düzeyinin 5 saat içinde pik yapması çe itli reperfüzyon i aretleri olarak bulunmu tur (97-99). Ancak bu geriye dönük bir veri olaca ından hangi hastaların invazif giri ime alınaca ı konusunda zamanında bilgi vermez (95). Bundan dolayı son zamanlardaki çalı malar, fibrinolitik tedavi ba arısızlı ını önceden tahmin edebilecek ve öncelikle ilk saatler içinde artı gösterecek biyokimyasal belirteçler üzerine yo unla mı tır. Yapılan çalı malarda fibrinolitik tedavi sonrası TnT, CK-MB ve myoglobin düzeylerinin fibrinolitik tedavisinin ba langıç de erine bölünmesi bulunan de erin fibrinolitik ba arısını göstermede yetersiz olarak bulunmu tur (100, 101).

1.7. Fibrinolitik Tedavi Ba arısızlı ı Nedenleri

STEM tedavisinde fibrinolitik tedavi ile anlamlı oranda ölüm ve istenmeyen KVS olaylarda azalma saptanmaktadır. Fakat hastaların %35–40 kadarında fibrinolitik tedavi ba arısızlı ı gözlenmektedir (66). Fibrinolitik tedavi ba arısızlı ı prognozda belirgin kötüle me, kalp yetersizli i, rekürren iskemi, LV disfonksiyonunda ve mekanik komplikasyonlarda artı gösterir (66, 68, 69).

Fibrinolitik tedavi alan bazı hastalarda fibrinolitik tedavinin neden ba arısız oldu u net de ildir. Yapılan çalı malarda fibrinolitik rezistans veya fibrinolitik mekanizmasında yetmezlik, ki iler arasındaki fibrinojen, lipoproteinler, trombin veya anti-trombin düzeyleri farklılıkları neden olabilecek faktörler arasında

dü ünülmü tür (102-105). Nedenler arasında mekanik faktörler de sayılabilir. Oklüde trombüsün proksimalinde arterial basınç düzeyi, miyokardial duvar gerilimi, trombüs yükü, lezyonun kompleks olu u, subintimal hemoraji nedenler arasında olabilir (106, 107). Ayrıca trombin aktivitesinin artması ile protrombotik süreç ve fibrinolitik tedavinin sonucu ile distale emboli mikrovasküler tıkanmaya neden olarak fibrinolitik ba arısızlı ı olarak kar ımıza gelebilir. A ırkı miyokardial hasar, miyokardial ödem, lökositöz ve inflamatuvar doku düzeyinde perfüzyonun ileri derecede bozulması yine kar ımıza fibrinolitik ba arısızlı ı olarak gelebilir (108). Fibrinolitik tedavinin gecikmesi de önemli ve önlenebilir etkenlerin ba ında gelir. Di er önemli faktör ise fibrinolitik ajanlar arasındaki farklılıktır.

Ba arısız litik hemen tanınıp, semptomların ba langıcından itibaren ilk 3–6 saat içinde koroner kan akımı sa lanmalıdır. Ba arısız litik tedavi tanınsa bile rescue PTKA içinde sınırlıklar vardır. Bunlardan ilk olarak koroner oklüzyon 3 saatten fazla uzun sürmesi durumunda ciddi miyokardial nekroz olu maktadır. Rescue PTKA geciktirildi i zaman miyokardium için gerekli faydayı sa layamamaktadır. İkinci olarak da rescue PTKA yapılan %10 hastada akım sa lanamamakta ve %20 civarında yeniden tıkanma gözlenmektedir. Üçüncü olarak ba arısız rescue PTKA yüksek ölüm oranları ile ili kilidir (68, 69). Fibrinolitik ba arısızlı ı öngördürmede ST elevasyonunda %50'den fazla rezolusyonu, çe itli çalı malarda gösterilen en iyi göstergedir (94, 95, 109). 60. dk ba arısız reperfüzyonu %100 gösteren non-invaziv bir bulgu mevcut de ildir.

Fibrinolitik ilaçlardan streptokinazın ba arısızlık nedenleri arasında daha önce geçirilmi streptokok enfeksiyonuna ba lı vucutta olu an streptokinaz antikorlarının, ilacı nötralize etmesi unutulmamalıdır.

1.8. Streptokoklar

1.8.1. Genel bilgiler

Streptococcaceae ailesi içinde yer alırlar. Gram pozitif genellikle zincir olu turan, bazen çiftler halinde görülen kok ekinde, sporsuz ve hareketsiz bakterilerdir. Birço u fakültatif anaerop olup CO₂ varlı ı üremelerini artırır. Üremeleri için zengin besiyeri gereklidir. Streptokoklar hyalüronik asit yapısında kapsüle sahiptirler. Kanlı agarda kapsül özelli inden dolayı mukoid, mat veya parlak 1-2mm çapında, beyaz gri koloniler yapabilirler. Koloni etrafında alfa, beta

veya gama hemoliz görülebilir (110).

1.8.2. Sınıflandırma

Gram pozitif kokların DNA-RNA hibridizasyonları, 16S-rRNA sıralarının analizi ve hücre duvar yapılarının incelenmesi yöntemleri ile yapılan sınıflandırma çalışmaları sonucu; 1991'de Bentley ve arkadaşları, daha sonra da Kawamuro ve arkadaşlarının modifiye ettiği şekilde Streptococcaceae ailesi gram pozitif koklar; Streptococcus, Enterococcus ve Lactococcus cinsi olarak ayrılmıştır. Streptococcus cinsi de 7 gruba ayrılmıştır (110).

Piyojen koklar adı altında Lancefield A, B, C grubu streptokoklar da filogenetik olarak birlikte değerlendirilmiştir, klasik olarak piyojen bir patojen olan S. Pneumoniae genetik olarak daha yakın olduğu viridans streptokoklar içinde yer almıştır. Aerococcus, Leuconostoc, Pediococcus, Gemella, Alloiococcus, Vagococcus, Tetragenococcus, Globicatella ve Helcococcus gibi türler “Streptokok Benzeri Mikroorganizmalar” grubu içine alınmıştır (110).

Sınıflandırma için temel olarak 3 yöntemden yararlanılır.

1.8.2.1. Hemolitik Aktivite

Streptokokların kanlı besiyerinde ürerken eritrositler üzerinde gösterdikleri hemoliz özelliklerine göre ilk defa Brown tarafından bu sınıflandırma yapılmıştır.

- Beta hemolitik streptokoklar: Bu grubun kolonileri kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen parçalamakta hemoglobin serbest hale geçmekte ve seffaf hemoliz bölgeleri oluşmaktadır.
- Alfa hemolitik streptokoklar: Bu gruptaki koloniler ise kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen parçalamamakta ve hemoglobin kısmen serbest hale geçmektedir ve yeşil renkli hemoliz bölgeleri oluşmaktadır.
- Non-hemolitik (Gama Hemolitik) streptokoklar: Bu gruptaki koloniler hemolizin salgılamaz ve kanlı agarda hemoliz oluşurmazlar. Burada özellikle beta hemolitik olan streptokoklar infeksiyonlar oluşmaktadır ve günümüzde hemoliz ile ayırım hala kullanılan yararlı bir sınıflandırmadır.

1.8.2.2. Sherman Sınıflaması

Bu sınıflamada streptokoklar üreyebildikleri ısı derecelerine, bazı biyokimyasal özelliklerine, hemolitik aktivitelerine ve antijen yapılarına göre 4

gruba ayırımı tır.

- Piyojenik streptokoklar: hepsi beta hemolitikdir ve Lancefield sınıflamasında A, B, C, D, E, F, G ve H grupları bu gruptadır.
- Viridans streptokoklar: alfa hemolitik streptokoklardır ve nazofarinks gingiva, gastrointestinal sistem ve kadın genital sistemlerinde yerler. Bu grup bakteriler sellülit, menenjit, safra yolları, karın içi infeksiyonları, dental hastalıklar, subakut bakteriyel endokardit gelişiminden sorumlu olabilmektedir.
- Laktik streptokoklar: Endüstride önemli bakterilerdir
- Enterokoklar: Genellikle hemoliz yapmazlar ve Lancefield D grubunda yer alırlar.

1.8.2.3. Lancefield sınıflaması

Bu sınıflama streptokokları hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda erir C karbonhidratının antijenik özelliklerine göre A, B, C...V olarak gruplara ayırımı tır. A, B, C, D, F ve G grubu streptokoklar insanda genellikle hastalık yaparken E, K, L, P, U ve V grupları ise insanda oldukça seyrek olarak rastlanmaktadır.

Serolojik sınıflandırma daha çok beta hemolitikleri sınıflandırmak için yapılmı tır. 16S rRNA dizi analizlerine göre streptokoklarda 6 ana grup belirlenmi tir (111, 112).

- 1- Piyojenik grup: *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, *S.equi*, *S. dysgalactiae*, *S.uberis*, *S.parauberis*, *S.iniae*, *S.canis*, *S.porcinus* *S.intestinalis* *S.phocae*
- 2- *S. bovis* grubu: *S.bovis*, *S.equinus*, *S.alactolyticus*
- 3- *S. mitis* grubu: *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. pneumoniae*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. parasanguis*
- 4- *S. mutans* grubu: *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. cricetus*, *S. macacae*, *S. rattus*, *S.downeii*, *S. ferus*
- 5- *S. salivarius* grubu: *S. salivarius*, *S. thermophilus*, *S. Vestibularis*
- 6- *S. milleri* grubu: *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*.

1.8.3. A grubu beta hemolitik streptokoklar (AGBHS)

Gram pozitif, zincir yapımı kok ekinde bir bakteriler olup beta-hemoliz olu turur. Kanlı agarda yaptıkları karakteristik beta hemolizden bakterinin oksijene

dayanıklı streptolizin S'i sorumludur. Oksijene duyarlı streptolizin O ise yalnızca anaerob koşullarda üretilen u lar tarafından oluşturulur. Hemolizler bakterinin ürettiği bölgede kırmızı kan hücrelerini tamamen eritir ve bakteri kolonisinin etrafında beta-hemoliz veya tam hemoliz denilen effaf bir alan oluşmasını sağlar (111, 113).

Tablo 7. Beta Grubu Streptokokların Ayırımı

Lancifield grup	Koloni	Türkler	PYR	VP	CAMP
A	Büyük	S.pyogenes	+	-	-
	Küçük	Anginosus grup	-	+	-
B		S.Agalactiae	-		+
C	Büyük	S.dysgalactiae	-	-	-
	Küçük	Anginosus grup	-	+	-
G	Büyük	S.dysgalactiae	-	-	-
	Küçük	Anginosus grup	-	+	-
Gruplanamayan	Küçük	Anginosus Grup	-	+	-

PYR: Pyrolidonyl Aryl Amidase

VP: Voges-Praskauer

CAMP: Christie-Atkins-Munch-Peterson Testi

1.8.3.1. İdentifikasyon

AGBHS'lerin katalaz negatif, basitrasine duyarlı, pyrolidonyl arylamidase (PYR) pozitif olmaları identifikasyonda en önemli ayırıcı özellikleridir. AGBHS infeksiyonları tanısında kültür en duyarlı methoddur. Son yıllarda klinik örnekten direkt antijeni saptamaya yarayan testlerin de tanıda yararlı olduğu bildirilmiştir. Direkt antijen saptama testlerinin özgüllüğü oldukça yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür (111, 113, 114).

1.8.3.2. Virülans faktörleri

Anti-streptolizin O (ASO) Streptolizin O kuvvetli bir immunojendir ve buna karşılık gelişen antikorların (ASO) ölçümü streptokok farengiti nedeniyle ortaya çıkan romatizmal ateş ve glomerulonefritin do rulanma nda pratikte kullanılmaktadır. Bu antikorlar bakteriyle temastan 3-4 hafta sonra ortaya çıkar ve kalıcıdır. Ancak streptolizin O'nun C ve G grubu streptokoklar tarafından da oluşturulması nedeniyle, ASO testinin A grubu streptokok infeksiyonu için spesifik olmadığı unutulmamalıdır. Todd 'un hasta serumunda ASO varlığını göstermesi streptokok hastalıklarının immunoloji ve epidemiyolojisi için önemli bir gelişme olmuştur

(111, 113, 114).

A grubu beta hemolitik streptokokların olu turdu u deoksiribonükleaz (DNaz)'ın A, B, C ve D olmak üzere dört de i ik antijenik varyantı vardır. u ların büyük kısmı B tipi DNaz olu tururlar. Anti-DNaz B antikorumları hem deri hem de solunum infeksiyonlarından sonra ortaya çıkarlar (113, 115). ASO ve anti-DN'az B geçirilmi streptokok infeksiyonlarının tanısında rutin laboratuvarlarda kullanılan testlerdir.

Tablo 8. Streptokokların Virülans Faktörleri

Faktör	Yeri	Etki ve Patofizyoloji
Hiyalüronik asit	Kapsül	Ba dokusu, Fagositoza direnç
M proteini	Hücre duvarı	Kolonizasyon ve fagositoza direnç
Lipoteikoik asit	Hücre duvarı	Kolonizasyon
DNase B	Enzim	Yayılma
Streptokinaz	Enzim	Fibrinolizin, yayılma
Hiyalüronidaz	Enzim	Yayılma
Proteinaz	Enzim	Doku nekrozu
Pirojenik Ekzotoksin A-C	Enzim	TNF, IL-1 uyarıcı, Kızıl ve toksik ok sendromu

Epidemiyolojik, co rafik ve demografik özellikler ASO ve anti- DN'az B titrelerini etkileyen faktörlerdir. Yurdumuzda ASO ve anti-DN'az B titrelerinin geometrik ortalama ve normalin üst sınırlarının ara tırıldı ı bir çalı mada okul dönemini kapsayan ya aralı nda (5-19) ve kırsal kesimlerde oldukça yüksek de erler saptanmı tır (116).

Streptokinaz (fibrinolizin)

Fibrin pıhtılarını hidrolize eder. Lezyon çevresindeki fibrinbariyerinin mikroorganizmalar tarafından aşılmasına yardımcı olur. Streptokinaz kandaki plazminojene ba lanarak bunu plazmine dönü türür ve fibrinolitik aktivite ortaya çıkar. Streptokinaz-plazminojen kompleksi komplemanı alternatif yoldan aktive eder. Koroner arterlerdeki pıhtıları eritmek için kullanılabilir. S pyogenes'den ba ka C ve G grubu streptokoklar tarafından olu turulurlar. nsan kaynaklı streptokoklar insan fibrinini hayvan kaynaklı streptokoklar da hayvan fibrinini eritir. mmünolojik olarak A ve B olmak üzere iki çe it streptokinaz bilinmektedir. Streptokinazlara kar ı antikor olu ur. Fakat serumda fibrinin

erimesini inhibe eden çe itli nonspesifik maddeler ve enzimler oldu u için streptokinazlara kar ı olu an antikorların tanıda pratik bir önemi yoktur. Streptokinazlar enfeksiyonun yayılmasını kolayla tırarak enfeksiyonu a ırla tırırılar (117, 118).

1.8.3.3. Epidemiyoloji

AGBHS farenjit ve tonsillit etkeni olarak her ya ta hastalı a sebep olmakla birlikte en sık 5-15 ya arası çocuklarda etkendir. İnsan A grubu beta hemolitik streptokokların kayna ıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu olanlar ve ta ıyıcılar hastalı ı yayarlar. Akut tonsillofarenjitlerin % 15-25'inde etken AGBHS'dur. Sıklıkla hava yolu ve yakın temasla bula ır, ayrıca deri lezyonlarından da bula abilir (111). Aile içi bula ma yanında, özellikle k ı la, kre gibi toplu ya am yerlerinde bula ma yaygındır. Üç ya ından küçük ve 15 ya ından büyüklerde daha az rastlanır. Cinsiyetler arasında görülme sıklı ı farklı de ildir. Sosyo-ekonomik düzeyi dü ük toplumlarda ve kırsal kesimlerde daha siktir. Bakteriyel farenjitler sıklıkla insanların toplu halde ya adı ı k ı aylarında görülür ve çevreye damlacıklar ile yayılabilir. Okullar, çocuk yuvaları, yeni do an üniteleri hastalı ın epidemiyolojisinde önemlidir.

1.8.3.4. AGBHS 'ın enfeksiyonları

1.8.3.4.1. Süpüratif hastalıklar

- **Farenjit:** A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) bakteriyel farenjitlerin en sık nedenidir. Streptokok farenjitleri kendini sınırlayıcı olmasına ra men poststreptokoksik komplikasyonları önlemek için antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (110). AGBHS tedavisinin amacı ARA gelişmesini, süpüratif komplikasyonları ve AGBHS yayılmasını önlemek ile birlikte klinik iyileşmeyi sağlamaktır (111).
- **Kızıl:** Streptokoksik farenjit tablosu eritrojenik toksin salgılayan bir A grubu streptokok tarafından olu turulmu sa ve hastada nötralizan antitoksik antikorlar yoksa kızıl ortaya çıkar (110).
- **Piyodermi:** Derinin primer pürülan enfeksiyonudur (110).
- **Erizipel:** Derinin lenf yollarını da etkileyen akut bir enfeksiyonudur (110).
- **Sellülit:** Travma sonrası gelişen deri ve deri altı

dokuların akut inflamasyonudur (110).

- **Nekrotizan fasiit:** Deri altı dokuları ve fasyaların gangrenidir (110).
- **Streptokoksik toksik sok sendromu: (StrepTSS)** Hastalığın etkeni eritrojenik toksin salgılayan özellikle hiyalüronik asit kapsülü olan A grubu streptokoktur (111). StrepTSS genellikle bir deri hastalığından sonra ortaya çıkar, farengitiden sonra nadirdir (119).
- **Bakteriyemi:** StrepTSS, nekrotizan fasiit gibi tabloların ardından özellikle V uyu turucu kullananlarda AGBHS bakteriyemisi sıktır (110).

1.8.3.4.2. Nonsüpüratif poststreptokoksik infeksiyonlar

Akut romatizmal ate (ARA): AGBHS'ın üst solunum yolu infeksiyonundan yaklaşık 3 hafta sonra ortaya çıkan nonsüpüratif sekelidir. İnfeksiyondan romatojenik etkenler sorumludur. ARA'ın en önemli sekele kardittir. En sık mitral ve aort kapakları tutulur (110).

ARA tanısı için Jones kriterleri kullanılır (110, 111, 120).

- **Major kriterler:** Kardit, Poliartirit, Kore, Eritema marginatum, Subkutan nodüller.
- **Minör kriterler:** Ateşi, atralji, Sedimentasyon, CRP artışı.

ARA tanısı için en az bir majör, iki minör veya iki majör ve geçirilmiş A grubu streptokok infeksiyon kanıtları olmalıdır. ASO yüksekliği, diğer streptokoksik antikorlarda artışı, pozitif boğaz kültürü geçirilmiş infeksiyonun kanıtıdır.

Akut glomerulonefrit (AGN): AGBHS'ın deri ve farinks infeksiyonlarından sonra gelişebilir. Nefritojenik etkenler sorumludur. Nefritojenik AGBHS izolatlarına karşı oluşan antikorların böbrek dokusu ile reaksiyona girerek glomerül hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Özellikle impetigo gibi deri infeksiyonundan sonra gelişir. AGN AGBHS'ın farinks infeksiyonundan 10 gün sonra deri infeksiyonundan ise 3 hafta sonra ortaya çıkar (110, 120).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Gurubu

Çalı maya; Haziran 2008- mayıs 2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Klini i yatan, koroner arter hastalı ı risk faktörlerine (DM, HT, Sigara, Aile hikayesi, obezite, dislipidemi vs) göre yapılan Avrupa Kardiyoloji Derne i sınıflamasında yüksek riskli olarak kabul edilen; daha önce AM geçirmemi ve streptokinaz tedavisi almamı ; 40 si kırsal, 40 si kentsel bölgede ya ayan toplam 80 hasta alındı.

2.2. Kan Ölçümleri

Tüm hasta gruplarından sabah aç karnına ve oturur vaziyette, sesiz bir odada sa brakial venden anjiyoket yardımı ile 5er ml kan örne i alınacak. Bu alınan kanlar %3.8 sodyumsitrat içeren tüplere 1:10 oranında eklendi ve 5000 devirde 15 dakika santrifüje edilerek elde edilecek 2cc serum toplu olarak çalı ılaca ı güne kadar epondorflarda -60 °C' de saklandı..

Anti-Streptokinaz antikor düzeylerini belirlemek üzere Jalihal ve Morris in fibrin platelet lysis (Lancet 1990) metodu uygulandı (121). Bu metotta özetle Streptokinaz; normal SF ile dilüe edilecek ve 100-10.000Ü/ml dilüsyonlar sa landı. Her Streptokinaz dülüsyonununun 0,01ml si, hasta plazmasınının 0,1ml sine ilave edildi. Bu karı ıma daha sonra taze olarak hazırlanan sı ır trombini (Sigma,USA,100Ü/ml) nin 0,01ml si eklendi. Elde edilen bu karı ım bekletilmeden 37 derece 10 diskinetik su banyosuna konuldu ve pıhtılarda çözülme olup olmadığı gözlenmeye ba landı. 10dk içinde pıhtılarda lizise yol açan en dü ük Streptokinaz konsantrasyonu not edildi ve tüpteki final Anti-Streptokinaz titrasyonu a a ıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

Formül:

- **STK nötralizasyon titresini (Ü/ml) = Dilüsyonda olu an pıhtıyı eriten STK miktarı / 10 (dilüsyon faktör)**
- **Hastanın plazma volümü(ml)= A ırlık(kg) x Hematokrit x 75**
- **Total plazma Streptokinaz nötralizasyon kapasitesi= Stk nötralizasyon titresini x Plazma volümü**

2.3. statistiksel De erlendirme

statistiksel inceleme SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences)

programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Bu çalı ma Yukarı Fırat Havzasında (Elazı , Bingöl, Tunceli, Mu) kentsel ve kırsal alanda ya ayan, daha önce streptokinaz tedavisi almayan, koroner arter hastalı ı açısından risk altında olan grupta streptokinaza kar ı direnci, insan vucudunda olu an antikor titrelerini ölçerek ara tırdık.

Çalı maya kırsal bölgede ya ayan 40 hasta [ya ortalaması 58,3±11 yıl; %55' si (n=22) kadın; %45' i (n=18) erkek] ve kentsel bölgede ya ayan 40 hasta [ya ortalaması 56±10 yıl; %55' si (n=22) kadın; %45' i (n=18) erkek] olmak üzere toplam 80 olgu alındı.

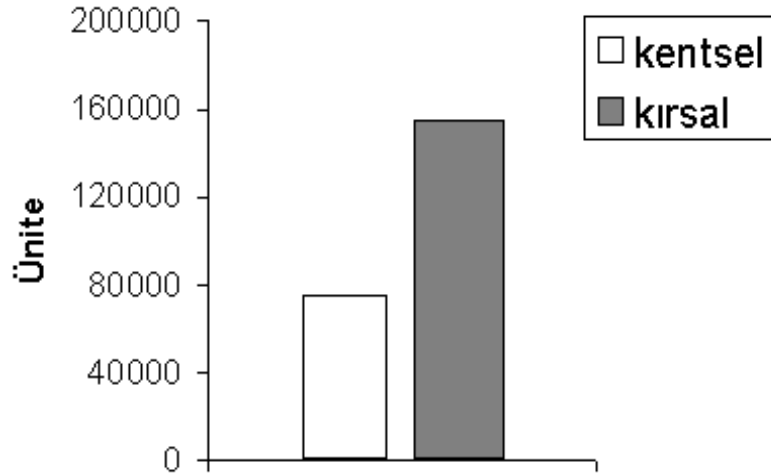
Tablo 9. Grupların Stk-antikor titreleri ve ASO de erleri

	GRUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error		Minimum	Maximum	P
					Mean	Minimum			
TITRE	Kent	40	79665.0	50625.0	8004.5	32540.0	312187		
	kırsal	40	160998.7	100510.9	20635.5	37050.0	708750	<0,001	
	Total	80	120331.8	106530.3	11910.4	32540.0	708750		
ASO	Kent	40	90,0	48.25	7.6	48.0	240		
	Kırsal	40	204.4	200.58	31.7	53.0	1070	0,001	
	Total	80	147.2	155.96	17.4	48.0	1070		

Çalı ma sonucunda buldu umuz streptokinaz antikor titreleri tablo 8 de görüldü ü gibidir. Streptokinaz antikor titreleri kırsal bölgede yakla ık 160±100 bin ünite, kentsel bölgede yakla ık 80±50 bin ünite, totalde ortalama 120±100 bin ünite

olarak tespit edildi. Tablo 9’da görüldü ü üzere streptokinaz antikor titresi: kırsal bölgede en yüksek 708.000 ünite, en dü ük 37.000 ünite, kentsel bölgede en yüksek 310.000 ünite, en dü ük 32.000 ünite olarak tespit edilmi tir.

ASO de erleri kırsal bölgede ortalama 204 ± 200 , kentsel bölgede ise ortalama 90 ± 48 olarak tespit edildi.



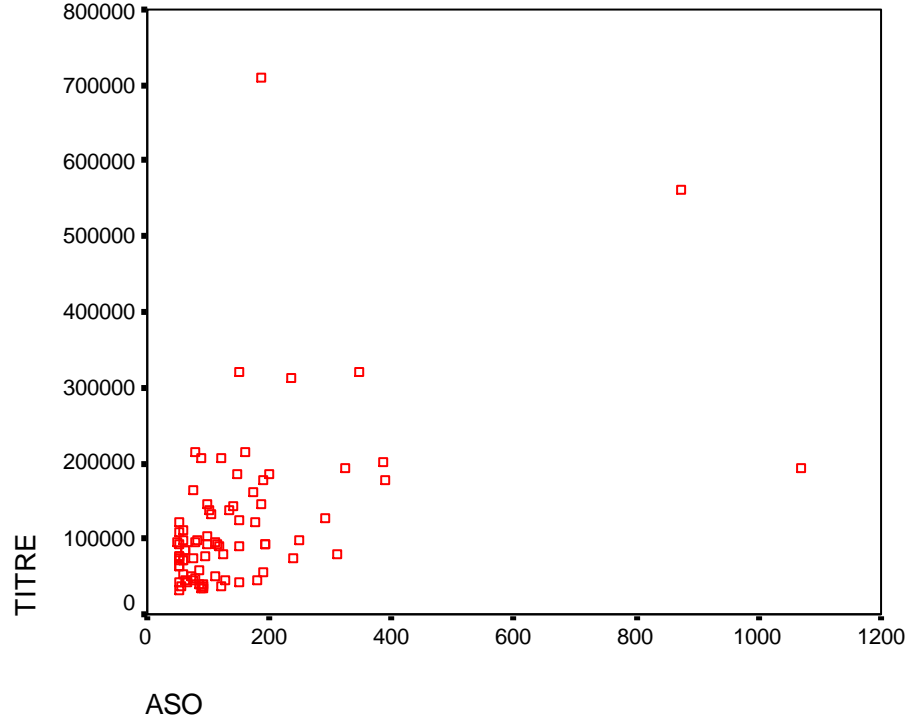
ekil 5. Streptokinaz antikor titresi kırsal ve kentsel da ılımı

Stk-antikor titreleri ve ASO de erleri, tablo’10 da görüldü ü üzere erkek hastalarda, kadınlara göre daha yüksek bulunmu tur.

Tablo 10. Stk-antikor titreleri ve ASO de erlerinin cinsiyete göre da ılımı

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Titre						
1.00	36	141444.55	138094.78176	23015.79	41625.00	708750.0
2.00	44	103057.84	68185.12425	10279.29	32540.00	321750.0
Total	80	120331.86	106530.32347	11910.45	32540.00	708750.0
aso						
1.00	36	182.2778	212.68080	35.44680	53.00	1070.00
2.00	44	118.6364	77.50742	11.68468	48.00	385.00
Total	80	147.2750	155.96462	17.43737	48.00	1070.00

Ayrıca Stk antikör titreleriyle ASO arasında korelasyon tespit edildi (ekil 6).



ekil 6. Stk antikör titresi ile ASO arasındaki ili ki

4. TARTI MA

AM koroner kan akımının çe itli nedenlerle aniden azalması veya kesilmesine ba lı olarak geli en, arterin besledi i miyokard dokusunda iskemik nekrozla sonuçlanan ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Etyolojide hastaların çok büyük bir kısmında ateroskleroz yer almaktadır. Ateroskleroz ya amın erken dönemlerinde ba lar ve hayat boyu devam eder (6). Aterosklerotik pla ın fissürü veya rüptürü sonucu geli en trombüs tıkaçı; kan akımını engeller. Koroner arterde açıklık ile akım sa lanamadı ı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmakta ve dolayısıyla mortalite oranını etkilemektedir (11, 12).

STEM ölümle sonuçlanabilen bir hastalık olması, genellikle toplumun üretken ya grubunda daha sık görülmesi, akut dönem sonrası komplikasyonlara ba lı olarak ciddi sorunlara yol açması gibi çe itli nedenlerle önemli bir toplum sa lı ı sorundur (3, 4). Dünyada oldu u gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin ba nda iskemik hastalıklar gelmektedir. Türk Eri kinlerinde Koroner Arter Hastalı ı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalı ması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yakla ık 3.400.000'e ula acaktır. Ülkemizde her yıl yakla ık 65.000 ki i koroner arter hastalı na ba lı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. STEM tanısında temel patofizyoloji ateroskleroz ve bunun üzerine yerle en trombüstür (5).

ST elevasyonlu AM de ço unlukla rüptüre olmu plak üzerinde yerle en ve damar lümenini ileri derecede veya tamamen tıkayan bir trombüs oldu u dikkate alınırsa trombolitik tedavi, reperfüzyonu sa lamada en kolay yöntemdir. Teorik olarak mükemmel olan bu tedavi yakla ımının günlük hayatta geçerlili i GUSTO-I (16), ISIS-III (90) gibi büyük ölçekli çalı malarda ispatlandıktan sonra, ST elevasyonlu AM tedavisinde büyük bir adım atılmı tır. Birçok metaanalizde gösterildi ki trombolitik temelli tedavi geleneksel tedaviye oranla hastane mortalitesinde %20-25 oranında azalma sa lamı tır (122).

ST elevasyonlu AM de trombolitik ilaçların etki mekanizması; kanın fibrinolitik sisteminin pro-enzimi olan plazminojeni preolitik bir enzim olan plazmine çevirmektir. Plazmin ise trombüsteki fibrini çözer ve trombüsün lize u ramasını sa layarak tıkanan koroner kan akımının restorasyonunu sa lar (88).

Klinik kullanım alanı bulan trombolitiklerden streptokinaz, gurubun öncül

moleküllerindedir ve geni kullanım alanı bulmu tur. Streptokinaz birkaç hemolitik Streptokok su undan salgılanan bakteriyel bir proteindir. Trombolitik olarak tedavide kullanılması için non patojen grup C (lancefield) u undaki organizmadan elde edilmi tir ve orijinal olarak streptokokal fibrinolizin olarak isimlendirilmi tir. Streptokinaz plazminojeni plazmine indirekt olarak aktive eder ve fibrinolizisi ba latır (88).

ST elevasyonlu AM tedavisinde hayati önem ta ıyan fibrinolitik tedavi seçeneklerinden biri olan streptokinazın etkinli ini kısıtlayan önemli bir nokta; geçirilen streptokok enfeksiyonuna kar ı vucutta olu an antikorların, ST elevasyonlu AM esnasında hızla verilmesi gereken ve koroner kan akımının restorasyonunu sa layacak olan streptokinazı nötralize etmesidir (88).

ST elevasyonlu AM de fibrinolitik amaçlı streptokinaz verilmesinden birkaç gün sonra anti streptokokal antikorlar serumda hızla artar ve yakla ık 4 yıl boyunca yüksek seviyede kalır. Bu nedenle re-enfaktüs durumlarında tavsiye edilen streptokinazın 4gün-4yıl aralı nda 2. kullanımı etkisizdir. Bu yüzden tekrar kullanılmamalıdır (88).

Streptokokal enfeksiyon sıklı ının, sosyokültürel-ekonomik faktörler ile direk ili kili oldu u bilinmektedir (88). Bölgemizde streptokokal enfeksiyona ba lı olu an antistreptokokal antikor seviyesi ve bunların streptokinaz tedavisine olan olumsuz etkilerinin düzeyi bilinmemektedir. Bu çalı mada Yukarı Fırat Havzasında (Elazı , Bingöl, Tunceli, Mu) kentsel ve kırsal alanda ya ayan, daha önce streptokinaz tedavisi almayan, koroner arter hastalı ı açısından risk altında olan gurupta streptokinaza kar ı direnci, insan vucudunda olu an antikor titrelerini ölçerek ara tırdık.

Çalı ma sonucunda buldu umuz streptokinaz antikor titreleri kırsal bölgede yakla ık 160 ± 100 bin ünite, kentsel bölgede yakla ık 80 ± 50 bin ünite, totalde ortalama 120 ± 100 bin ünite olarak tespit edildi. Tablo 9 da görüldü ü üzere streptokinaz antikor titresini: kırsal bölgede en yüksek 708.000 ünite, en dü ük 37.000 ünite, kentsel bölgede en yüksek 310.000 ünite, en dü ük 32.000 ünite olarak tespit edilmi tir. Kırsal bölgede ya ayanlardaki streptokinaz antikor titreleri, kentsel bölgede ya ayanlara oranla yakla ık 2 kat yüksek bulundu.

Buldu umuz de erlerin AM de $1.500.000$ ünite olarak kullandı ımız

streptokinazın etkinli ini de i tirmed i Kazmi ve ark. (123) Pakistan merkezli yaptı ı benzer çalı mada gösterilmi tir. Bu çalı mada AM ile yo un bakıma yatırılan hastalardan, streptokinaz vermeden önce kan alınıp, tedavi ba arısı ile streptokinaz antikor titreleri arasında korelasyon ara tırılmı . Çıkan sonuç; en dü ük antikor titresi 40.000 ünite, en yüksek antikor titresi ise 1.000.000 ünitedir. Tedavinin ba arılı oldu u grupta ortalama 210.000 ünite, tedavinin ba arısız oldu u grupta ise 250.000 ünite tespit edilmi tir. Ara tırma sonucunda bulunan de erlerin 1.500.000 ünite streptokinaz tedavisini etkilemedi i kanaatine varılmı . Fakat bu çalı maya daha önce ciddi bo az enfeksiyonu geçirmi hastalar alınmamı (hastalara trombolitik olarak streptokinaz verilece i için).

Kırsal ve kentsel bölgede ya ayan hastaların antikor titreleri arasında anlamlı bir fark olmasına ra men, çıkan de erler daha önce yapılan çalı malar (ngiltere, Pakistan, Hindistan, Avustralya yerlileri) baz alındı nda dü ük bulundu. Jalihal ve ark. (121) ngiltere merkezli yaptıkları bir ara tırmada anti-streptokinaz antikor seviyesi ortalama 160.000 ünite tespit edilmi tir. Buna kar ın Alexander ve ark. (124) Hindistan merkezli yaptı ı bir çalı mada anti-streptokinaz antikor seviyesi ortalama 370.000 ünite çıkmı tır. Bu durum, batıda ve geli mi ÷lkelerde streptokokal enfeksiyonun ve buna kar ı olu an streptokinaz direncinin daha az oldu unu açıklar.

Geylani ve ark. (125) yaptı ı bir çalı mada, anti-streptokinaz antikor seviyeleri ile streptokinazın etkinli i arasında fark olmadı ı kanısına varılmı . Aynı ekilde Fears ve ark. (126) yaptı ı bir çalı mada streptokokal enfeksiyon açısından anti-streptokinaz immunoglobulin G ile streptokinaz etkinli i arasında bir ba lantı kurulamamı tır.

Shaila ve ark. (127) streptokokal enfeksiyon açısından endemik olan bir bölgede yaptı ı çalı mada, AM olan hastalara streptokinaz verilmi ve tedavi ba arısı ara tırılmı tır. Tedaviye %48 vakada tam yanıt, %28 vakada kısmi yanıt, %28 vakada da yanıt alınamamı tır. Hogg ve ark. (128) endemik bölgede yaptı ı çalı mada ise streptokinaza 90 dakika sonra yanıt %53 olarak bulunmu tur. Görüldü ü üzere bu yüzdeler streptokinaz tedavisini kısıtlayacak düzeydedir.

Blackwell ve ark. (129) Avustralya da yaptı ı bir çalı mada; Akut koroner sendrom tanısıyla yatırılan ve streptokinaz verilen hastalarda, anti-streptokinaz

antikorları EL SA yöntemi ile ölçülmü ve Avustralya yerlilerinde %75 oranında pozitiflik, yerli olmayanlarda da %25 oranında pozitiflik saptanmıştır. Bu değerler, ölçülen ASO de erleri ile korelasyon göstermiştir. Streptokinaz verilen yerli hastalarda mortalitenin yüksek olması nedeniyle çalışmaları sonlandırılmış ve endemik bölgede yaşayan yerli hastalara streptokinaz uygulanmaması sonucu çıkarılmıştır. Fakat Hindistan merkezli bazı bir çalışmada, streptokokal enfeksiyonun yaygın olduğu endemik bölgede, anti-streptokinaz antikor varlığının streptokinaz tedavisini etkilemediği kanaatine varılmıştır (127).

Urdahl ve ark. (130) Avustralya yerlileri (aborjin) üzerinde yaptıkları bazı bir araştırmada anti-streptokinaz antikor seviyeleri ile streptokinaz direnci arasındaki korelasyon tespit edilmiştir. 30 aborjin hastanın 29 unda yüksek derecede anti-streptokinaz antikor düzeyleri tespit edilmiştir, 30 hastanın yedisinde çıkan de erin (450ü/ml), 1.500.000 ünite streptokinazı nötralize edebileceği anlaşılmıştır. EL SA ile ölçülen bu de erin streptokinazı tamamen nötralize ettiğini Brugerman ve ark. (131) yaptıkları çalışmayla göstermiştir. Bu oran hastaların %23 üne tekabül etmektedir.

Lynch ve ark. (132) yaptığı bir çalışmada anti-streptokinaz antikorlarının AM de tedavi amaçlı verilen streptokinazın etkisini nötralize ettiğini gösterilmiştir.

Gemill ve ark. (133) yaptığı bir çalışmada AM tanısıyla yoğun bakıma yatırılan hastalara streptokinaz tedavisi uygulanmış ve anjiyografi ile damar tıkanıklığının, anti-streptokinaz antikoruyla korelasyonu gözlemlenmiştir. Streptokinaz sonrası koroner arter tıkanıklığı devam eden hastalarda, anti-streptokinaz antikor seviyelerinin yüksek olma e iliminde olduğu sonucuna varılmıştır.

Buchalter ve ark. (134) yaptığı bir çalışmada daha önce streptokinaz tedavisi alan hastalarda fibrin lizisi streptokinaz almayanlara göre düşük bulundu. ASO seviyeleri yüksek olup daha önce streptokinaz almamış hastalarda, daha önce streptokinaz almış hastalara benzer şekilde fibrin lizisi düşük seviyede bulundu. Bu da daha önce streptokokal enfeksiyona maruz kalmanın, streptokinaz rezistansı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak; kırsal ve kentsel bölgede yaşayanların streptokinaz antikor titreleri arasında anlamlı fark bulundu (yaklaşık 2 kat). Bu de erlerin streptokok

enfeksiyonu geçirme kanıtı olan ASO ile korele oldu u tespit edildi çıkan de erler daha önce yapılan çalı malar (ngiltere, Pakistan, Hindistan, Avustralya yerlileri) baz alındı nda d k bulundu. Sonuçlar ngiltere’de yapılan çalı mayla korele bulundu (bu çalı manın 1990 yılında yapıldı ı unutulmamalıdır). Bu durum, geli mekte olan lkemizde antibiyotik kullanımının artması ve sosyoekonomik artların iyile mesi ile açıklanabilir. Buldu umuz de erler göz önüne alındı nda; bu bölgede (Yukarı Fırat Havzası) ya ayan insanlarda 1.500.000 ünite streptokinazın AM de kullanılabilce i kanısına varıldı.

5.KAYNAKLAR

1. de Feyter PJ, van den Brand M, Serruys PW, Wijns W. Early angiography after myocardial infarction: what have we learned? *Am Heart J* 1985; 109: 194-199.
2. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-858.
3. The TIMI Study Group. The thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-933.
4. Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 365-366.
5. Saffitz JE, Schwartz CJ. Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin* 1987; 5: 21-30.
6. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001 ;103: 2705-2710.
7. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
8. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
9. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.
10. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-1632.
11. Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation* 1995; 92: 710-719.

12. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-794.
13. 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: 311-322.
14. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-1225.
15. Maggioni AP, Franzosi MG, Farina ML, Santoro E, Celani MG, Ricci S, et al. Cerebrovascular events after myocardial infarction: analysis of the GISSI trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Bmj* 1991; 302: 1428-1431.
16. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
17. Cadwell M. Prehospital delay time in acute myocardial infarction: An exploratory study on relation to hospital outcomes and cost. *Am Heart J* 2000; 139: 788-796.
18. 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: 991-997.
19. Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA, Edwards EH. Thrombosis and the development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 189-195.
20. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
21. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362: 314-488.

22. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-291.
23. Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, Petrucca A, Piro M, Angiolillo DJ, et al. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 3015-3017.
24. Libby PR, PM. Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48-78.
25. TEKHARF. Türk Eri kinlerinde Kalp Sa lı Risk Profili ve Kalp Hastalı ı. stanbul: Ohan Matb Ltd ti; 2000.
26. Framingham Heart Study, National Heart, and Blood Institute, update: December 2002.
27. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 842-851.
28. Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
29. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
30. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
31. Hansson G. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
32. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-3488.

33. Kunjathoor V, Febbraio M, Podrez E. Scavenger receptors class A- I/ II and CD-36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem.* 2002; 277: 4982–4988.
34. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, Steinberg D, Quehenberger O. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochem J* 1998; 334: 9-13.
35. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, Grines CL, Griffin J, Clemson BS, et al. Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1895-1900.
36. Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001; 107: 255-264.
37. Moulton KS, Heller E, Konerding MA, Flynn E, Palinski W, Folkman J. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999; 99: 1726-1732.
38. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353: 5-9.
39. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 369-380.
40. Falk E. Widespread targets for friendly fire in acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 4-6.
41. Falk E, Shah P, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw-Hill, pp.1123–1139.
42. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-1275.

43. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420-426.
44. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass men. *Surgery* 1996; 119: 76-80.
45. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1227-1234.
46. Ashby B, Daniel JL, Smith JB. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 1-26.
47. Walsh PN. Platelet coagulation-protein interactions. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 461-471.
48. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-965.
49. Carvalho A. Hemostasis and thrombosis. *Hematologic pathophysiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998: 161–244.
50. Björn D. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627–1632.
51. Broze GJ, Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol* 1992; 29: 159-169.
52. Colman R, Salzman E, Hirsh J. Colman RW, Salzman EW, Hirsh J et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 81–93.
53. Hutton R, Laffan M, Tuddenham E. Normal hemostasis. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate haematology*. Butterworth Heinemann, Oxford, 1999: 550–580.
54. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Maynard C, Eisenberg MS, et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. The MITI Project Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 657-762.

55. ESC/ACC/AHA/WHF. Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation* 2007; 116: 2634–2653.
56. Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 275-283.
57. Matetzky S, Freimark D, Chouraqui P, Rabinowitz B, Rath S, Kaplinsky E, et al. Significance of ST segment elevations in posterior chest leads (V7 to V9) in patients with acute inferior myocardial infarction: application for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 506-511.
58. Adams JE, 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88: 750-763.
59. Newby L, Ohman E, Christenson R. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acut Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001: 329–332.
60. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976; 22: 173-175.
61. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez JL, Lancelin B, Morice MC, et al. [Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987; 80: 1311-1312.
62. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans* 1979; 7: 346-357.
63. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 326-330.

64. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Wybenga DR, Fischer GA, Grudzien C, Gibson CM, et al. Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin-I to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A. *Am Heart J* 1997; 134: 622-630.
65. Elliott M, Antman. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2004. 7. 14.
66. Fibrinolytic Therapy Trialists'(FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1994; 343: 311–312.
67. Randomized 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. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 3-13.
68. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046-1053.
69. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 287-296.
70. Meyer J, Merx W, Schmitz H, Erbel R, Kiesslich T, Dorr R, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66: 905-913.
71. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-2284.

72. 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: 1211-1216.
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. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-2856.
75. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
76. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Pache JJ, Dirschinger J, et al. Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from the STOPAMI 1 and 2 trials): Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 341-343.
77. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-57.
78. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Heer T, Gottwik M, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. MIR and MITRA Study Groups. Myocardial Infarction Registry. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 782-785.
79. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1389-1394.

80. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, McKinlay SM, Sanborn T, Col J, et al. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. The SHOCK Trial Study Group. *Am Heart J* 1999; 137: 313-321.
81. Herrick J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 59: 2015–2020.
82. Tillet W, Garner R. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1952; 95: 449–463.
83. Astrup P, Permin P. Fibrinolysis in the animalorganism. *Nature* 1947; 759: 681–682.
84. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase herapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958; 71: 287-296.
85. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Kosterling H, Oster H, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354-363.
86. Schroder R, Biamino G, von Leitner ER, Linderer T, Bruggemann T, Heitz J, et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536-548.
87. Yıldırım A. Yeni fibrinolitik ilaçlar ve fibrinolitik tedavinin gelece i. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 364-373.
88. Enar R. Trombolitik Tedavi. Enar R (ed). *Akut Miyokard nfarktüsü (Trombokardiyoloji)*. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 209-212.
89. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI–2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65–71.

90. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs. anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-770.
91. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–1123.
92. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT–2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354: 716–722.
93. Corbalan R, Prieto JC, Chavez E, Nazzari C, Cumsille F, Krucoff M. Bedside markers of coronary artery patency and short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Am Heart J* 1999; 138: 533-539.
94. Sutton AG, Campbell PG, Grech ED, Price DJ, Davies A, Hall JA, et al. Failure of thrombolysis: experience with a policy of early angiography and rescue angioplasty for electrocardiographic evidence of failed thrombolysis. *Heart* 2000; 84: 197-204.
95. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 422-430.
96. Shavelle DM, Salami A, Abdelkarim M, French WJ, Shook TL, Mayeda GS, et al. Rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 214-220.
97. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 44-49.
98. Shell W, Mickle DK, Swan HJ. Effects of nonsurgical myocardial reperfusion on plasma creatine kinase kinetics in man. *Am Heart J* 1983; 106: 665-669.

99. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993; 87: 1542-1550.
100. de Lemos JA, Antman EM, Morrow DA, Llevadot J, Giugliano RP, Coulter SA, et al. Heart-type fatty acid binding protein as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 2000; 298: 85-97.
101. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM, Wybenga DR, Fischer GA, Grudzien C, et al. Myoglobin, creatine-kinase-MB and cardiac troponin-I 60-minute ratios predict infarct-related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction study (TIMI) 10B. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 739-747.
102. Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, et al relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 935-940.
103. Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M, Jost S, Rafflenbeul W, Daniel WG, et al. Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Relevance for the success of therapy. *Circulation* 1991 ;83: 937-944.
104. Scharfstein JS, Abendschein DR, Eisenberg PR, George D, Cannon CP, Becker RC, et al. Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. TIMI-5 Investigators. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. Am J Cardiol* 1996; 78(00): 503-510.
105. Sinkovic A. Prognostic role of plasminogen-activator-inhibitor-1 levels in treatment with streptokinase of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000; 23: 486-489.
106. de Belder MA. Coronary Disease: Acute myocardial infarction: failed thrombolysis. *Heart* 2001; 85: 104-112.

107. Mattfeldt T, Schwarz F, Schuler G, Hofmann M, Kubler W. Necropsy evaluation in seven patients with evolving acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 530-534.
108. Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart* 2000; 83: 122-126.
109. Shah A, Wagner GS, Granger CB, O'Connor CM, Green CL, Trollinger KM, et al. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. Reexamining the "gold standard" for myocardial reperfusion assessment. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 666-672.
110. Koneman E, Allen S, Janda W, William M, Schreckenberger P, Winn W. The Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and the Streptococcus -like Bacteria n: Koneman E, Allen SD, Janda WM, William MJ, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5.Ed. Philadelphia: Lippincott; 1997: 577-597.
111. Söyletir G, Çerikçioglu N, Över U, Büke M, Büke Ç. Streptokokların genel özellikleri, Beta Hemolitik Streptokoklar. Topçu A.W, Doganay M. *nfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 1.baskı stanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2002; 1467-1493.
112. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 613-630.
113. Öngen B. A Grubu Streptokok nfeksiyonlarında Tanı. *Ankem Derg* 2004; 18: 45-50.
114. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. *Diagnostic microbiology. Streptococci and Related Genera*. 9 th Edition St.Louis: Von Hoffman Pres, 1994.
115. Uzel N. Streptokok antikor testlerinin kullanımı ve yorumu. *Ankem Derg*. 2004; 18: 51-53.
116. Eren A, Çıragil P, Sur H, Çapan N, Gül M. Degisik Ya Gruplarında anti-Streptolizin-O ve Anti-deoksiribonükleaz B titrelerinin karşılaştırılması. *nf Derg*. 2004; 18: 417-420.
117. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji (Özel Bakteriyoloji ve Bakteri nfeksiyonları)*,10. Baskı s.271-316, Fakülteler Kitabevi, zmir 2000.

118. Howard B, Klaas J, Rubin S, Weissfeld A, Tilton R. *Clinical and Pathogenic Microbiology*, p:245-60, Mosby Company 1987.
119. Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 3-12.
120. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005; 85: 9-23.
121. Jalihal S, Morris GK. Antistreptokinase titres after intravenous streptokinase. *Lancet* 1990; 335: 184-185.
122. Kom uo lu B, Ural E. Koroner Kalp Hastalıkları. Kom uo lu B, Ural E, Ural D. *Klinik Kardiyoloji. stanbul. Nobel Tıp Kitabevleri*, 2004: 543-544, 561.
123. Kazmi KA, Perwaiz Iqbal M, Rahbar A, Mehboobali N. Anti-streptokinase titers and response to streptokinase treatment in Pakistani patients. *Int J Cardiol* 2002; 82: 247-251.
124. Alexander T, Krishnaswami S, Khanduri U. Anti-streptokinase levels in Indian patients. *Int J Cardiol* 1991; 32: 361-364.
125. el Gaylani N, Davies S, Tovey J, Kinnarid T, Duly E, Buchalter MB. Systemic lytic state is not a predictor of coronary reperfusion in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996; 57: 45-50.
126. Fears R, Hearn J, Standring R, Anderson JL, Marder VJ. Lack of influence of pretreatment antistreptokinase antibody on efficacy in a multicenter patency comparison of intravenous streptokinase and anistreplase in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 124: 305-314.
127. Shaila G, Chandrashekhar YS, Kumar N, Ganguly NK, Anand IS. Antistreptokinase antibodies before and after streptokinase therapy in patients with acute myocardial infarction from areas endemic for streptococcal infection and influence on reperfusion rates. *Am J Cardiol* 1994; 74: 187-189.

128. Hogg KJ, Gemmill JD, Burns JM, L0000ifson WK, Rae AP, Dunn FG, et al. Angiographic patency study of anistreplase versus streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 335: 254-258.
129. Blackwell N, Hollins A, Gilmore G, Norton R. Antistreptokinase antibodies: implications for thrombolysis in a region with endemic streptococcal infection. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1005-1007.
130. Urdahl KB, Mathews JD, Currie B. Anti-streptokinase antibodies and streptokinase resistance in an Aboriginal population in northern Australia. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 49-53.
131. Brugemann J, van der Meer J, Born V, van der Schaaf W, de Graeff P. Anti-streptokinase antibodies inhibit fibrinolytic effects of anistreplase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 462-464.
132. Lynch M, Pentecost BL, Littler WA, Stockley RA. The significance of anti-streptokinase antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 427-431.
133. Gemill J, Hogg K, Dunn F. Pre-dosing antibody levels and efficacy of thrombolytic drugs containing streptokinase. *Br Heart J* 1994; 72: 222-225.
134. Buchalter MB, Suntharalingam G, Jennings I, Hart C, Luddington RJ, Chakraverty R, et al. Streptokinase resistance: when might streptokinase administration be ineffective? *Br Heart J* 1992; 68: 449-453.

6. ÖZGEÇM

1978 Yılında Elazı 'ın Karakoçan ilçesinde doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Elazı 'da tamamladım. 1997 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun oldum. Kasım 2004 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesinde Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.