

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

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
STANDART REPERFÜZYON TEDAVİSİNE EK OLARAK
UYGULANAN ARTAN KLOPİDOGREL YÜKLEME
DOZLARININ REPERFÜZYON VE HS-CRP ÜZERİNE OLAN
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hatice SOLMAZ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet AKBULUT**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Iğın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Mehmet AKBULUT

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli ve saygıdeğer hocalarım; başta Prof. Dr. İ.Nadi ARSLAN olmak üzere, Prof.Dr. Iğın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr.Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR, Doç.Dr. M. Necati DAĞLI ve Doç.Dr. Yılmaz ÖZBAY' ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanması sırasında, her konuda yardımcı olan, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehmet AKBULUT'a gönülden teşekkür ederim. Tez istatistiğimin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen, birçok defa zamanını aldığım Uzman Dr. Metin ÖZGEN'e, yine bu süreçteki katkılarından dolayı, sevgili arkadaşlarım Dr.Özkan YAVÇİN, Dr.Tolga ÇAKMAK, Dr. Arzu Neslihan AKGÜN, Dr. Murat HARMAN ve Dr.Güney SARIOĞLU'na, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım diğer asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, bütün Kardiyoloji Koroner Yoğun Bakım ve servis hemşirelerine, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük katkıları olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sevgili anneme, babama ve biricik kardeşime, ailemize katılmasından büyük mutluluk duyduğumuz Aslımıza, tez yazım sürecinde manevi ve bilimsel desteğini hep yanımda hissettiğim kıymetli ağabeyime, varlıklarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince hayatıma kattığı hareket, heyecan ve mutluluk nedeniyle, her an kavuşmayı iple çektiğim canım kızım Nazlım Elama yürekten teşekkür ederim.

ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH) ve onun bir alt grubu olan akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü (ASTYMI), tüm dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası miyokardiyal nekrozun yaygınlığı, ölüm ve kötü prognozun temel nedenlerinden biridir. Bu nedendir ki, reperfüzyonun sağlanmasında kullanılan trombolitikler, perkutan girişim, cerrahi yöntemler ve trombolitik dışı ilaç tedavileri büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanım ve ulaşım kolaylığı göz önünde bulundurulduğunda en sık fibrinolitik tedavi uygulanır. Bununla birlikte klavuzlar, adjuvan tedavi olarak antitrombotik tedavi ajanlarını, kullanılması zorunlu tedavi seçeneği arasına sokmuşlardır. Reperfüzyonun sağlanmasında önemli yer tutan antitrombotik tedavi ajanlarından biri ise klopidogrel'dir. Klopidogrel, karaciğerde aktif metabolitine dönüşen, AMI' dan sorumlu patolojik süreçte önemli bir yeri olan adenosin difosfat (ADP) ile indüklenmiş trombosit aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eden, kanama zamanını uzatan ve kan viskozitesini azaltan bir ön ilaçtır. Bu noktadan hareketle, klopidogrel'in antitrombotik etkisinin konu edildiği çalışmalarda antiinflamatuvar etkinliğinin olup olmadığı da araştırılmış ve akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda miyosit hasarının kuvvetli bir inflamatuvar göstergesi olan hs-CRP seviyelerini azalttığı, klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Biz bu çalışmada, ASTYMI hastalarda standart farmakolojik reperfüzyon tedavisine ek olarak başlanan 300 mg, 450 mg ve 600 mg klopidogrel yükleme dozlarının, reperfüzyon ve akut inflamatuvar süreç üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza ASTYMI tanısıyla yatırılıp, standart farmakolojik reperfüzyon tedavisine ek olarak, 300 mg klopidogrel yüklemesi yapılan 50 hasta, 450 mg klopidogrel yüklemesi yapılan 50 hasta ve 600 mg klopidogrel yüklemesi yapılan 50 hasta dahil edildi. Bazal elektrokardiyografileri (EKG) dahil olmak üzere, fibrinolitik tedavi sonrası 90. dk ya kadar 30 dk aralıklarla EKG çekimleri yapıldı. İlk 24 saatlik süreçte CK, CK-MB düzeyinde meydana gelen değişiklikler ve 48. saat hs-CRP düzeyi incelendi.

Hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında hs-CRP düzeyleri 450 mg yükleme yapılan 2. grupta, 300 mg yükleme yapılan 1. gruba göre düşük

bulunurken, 600 mg yükleme yapılan 3. grupta ise diğer 2 gruba göre belirgin olarak daha düşük gözlendi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). CK-MB' nin zirve değeri, 600 mg yükleme yapılan 3. grupta, diğer gruplara göre belirgin olarak daha düşüktü. Ek olarak CK-MB zirve değerine 3. grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında, daha erken sürede ulaşıldı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında ST segment rezolüsyonu sağlanma süreleri karşılaştırıldığında, klopidogrel yükleme dozunun artışıyla paralel olarak, daha erken sürede rezolüsyonunun sağlandığı ve dolayısıyla ST segment rezolüsyonuna en yüksek yükleme dozu olan 600 mg grubunda, diğer gruplara göre daha kısa sürede ulaşıldığı görüldü. 300 mg yükleme yapılan 1. gruba bakıldığında, %24 hastada (n:12) ST rezolüsyonu sağlanamadı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç olarak; ASTYMI' lı hastalarda, klavuzlarda hali hazırda tavsiye edilen 300 mg klopidogrel yükleme dozunun, 450 mg ve 600 mg ile karşılaştırdığımız bu çalışmada, klopidogrel yükleme dozu arttıkça reperfüzyon göstergelerinin daha erken elde edildiğini ve hs-CRP düzeyinin daha düşük seviyelerde zirve yaptığını gördük. Bu noktadan hareketle, çalışmamızdaki en yüksek klopidogrel yükleme dozu olan 600 mg' ın herhangi bir komplikasyona yol açmadan, reperfüzyonu daha erken sağladığı ve inflamasyonu baskılamada daha etkin olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: akut myokard infarktüsü, klopidogrel, hs-CRP, reperfüzyon

ABSTRACT

IN ADDITION TO STANDART TREATMENT OF REPERFUSION, EFFECT OF APPLICATION OF INCREASING LOADING DOASES OF CLOPIDOGREL ON REPERFUSION AND HS-CRP IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Coronary artery disease and one of its subgroups, acute ST elevation myocardial infarction (STEMI), are the leading cause of the deaths in all over the world and in our country. The extend of myocardial necrosis after acute myocardial infarction (AMI) is one of main causes of death and poor prognosis. Because of this, thrombolytics, percutaneous intervention, surgical methods and non-thrombolytic drug treatments used in the providing reperfusion have great importance. When considering this purpose and the ease of handling, the most commonly fibrinolytic treatment is used. However, the guides has put anti-thrombolytic treatment agents as adjuvant therapy into use of compulsory treatment options. One of the important treatment options in the providing reperfusion is clopidogrel. Clopidogrel is a pre-drug which is converted to its active metabolite by liver and inhibits platelet aggregation and ADP-induced platelet activation taking an important place in responsible pathological process of AMI, prolongs bleeding time and reduces blood viscosity. From this point, whether anti-inflammatory activity presence of clopidogrel had been investigated in studies subjecting its anti-trombotic effect, and clopidogrel has reduced levels of hs-CRP, a strong inflammatory indicator of myositis damage, this was supported in patients with acute coronary syndrome (ACS) by clinical studies. In this study, we amied to compare effects of clopidogrel loading doses at 300 mg, 450 mg, 600 mg in patients with STEMI on reperfusion and acute inflammatory process, in addition to standart pharmacologic reperfusion therapy.

Total 150 patients with MI with acute ST elevation included in our study and they were grouped equally, according to 300 mg, 450 mg, and 600mg clopidogrel loading doses, in addition to standart pharmacological reperfusion treatment. ECG-evaluations were performed with 30 minutes intervals to 90th minutes, including basal ECG after fibrinolytic treatment. The changes were evaluated in CK, CK-MB levels of firts 24 hours period and in hs-CRP levels of 48th hour.

There was no statistically significance found between the demographic characteristics and biochemical parameters of patients. Hs-CRP levels of 2nd group loaded with 450 mg was found lower than 1th group loaded with 300 mg, while the levels of 3th group loaded with 600 mg was found significantly lower than other two groups and the difference between groups was statistically significant ($p<0.001$). CK-MB peak value of 3th group loaded with 600 mg was significantly lower than other groups. Also CK-MB peak level of 3th group was reached early period and the difference between groups was found significant ($p<0.05$). When ST segment resolution provision time was compared, it was seen that an early period resolution was achieved parallel to increase of clopidogrel loading dose and thus the highest loading doses of ST segment resolution which was the group with loaded 600 mg was reached in a less time than the other groups. The difference between groups was found significant ($p<0.001$).

As a result, when currently recommended 300 mg clopidogrel loading dose of guideds was compared with 450 mg and 600 mg loading doses in this study, we concluded that levels of reperfusion indicators were obtained earlier and the peak level of hs-CRP was found lower as clopidogrel dose was increased. Starting from this point, we believe that the highest loading 600 mg dose of clopidogrel has provided an earlier suppression of inflammation and an earlier reperfusion without causing complication in our study.

Keywords: acute myocardial infarction, clopidogrel, hs-CRP, reperfusion

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Ateroskleroz ve İnflamasyon	1
1.2. C Reaktif Protein (CRP)	8
1.2.1. Kardiyovasküler Açından HS-CRP	8
1.3. ST Yükselmeli Myokard İnfarktüsü	10
1.3.1. Tanım	11
1.3.2. Klinik	12
1.3.4. Elektrokardiyografi	13
1.3.5. Laboratuvar	14
1.3.5.1. Laktat dehidrogenaz	14
1.3.5.2. Kreatin Kinaz (CK) ve izoformları	14
1.3.5.3. Kardiyak troponinler	14
1.3.5.4. Miyoglobin	15
1.3.6. Diğer Laboratuvar Ölçümler	15
1.3.6.1. Aspartat Aminotransferaz	15
1.3.6.2. Kan şekeri	16
1.3.6.3. Hematolojik bulgular	16
1.3.7. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüs Tedavisi	16
1.3.7.1. Reperfüzyon Tedavisi ve Kriterleri	17
1.4. Klopidoğrel	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Hasta Grubu	22

2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması	22
2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	22
2.4. Kan Ölçümleri	23
2.5. Elektrokardiyografi	23
2.6. İstatistiksel Değerlendirme	23
3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA	29
6. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Ateroskleroz risk faktörleri	2
Tablo 2. Hs-CRP ve kardiyovasküler risk	9
Tablo 3. Grupların demografik özellikleri	24
Tablo 4. Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri	24
Tablo 5. Gruplar arasında 0-24. saat arası CK değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 6. Gruplar arasında 0-24. saat arası CK-MB değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 7. Gruplara göre ST segment gerilemesi sürelerinin karşılaştırılması	27
Tablo 8. Gruplara göre hs-CRP seviyelerinin karşılaştırılması	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ateroskleroz nedenleri, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon	4
Şekil 2. Okside LDL'nin intimaya göçü ve köpük hücre oluşumu	5
Şekil 3. Lipid kor oluşumu	6
Şekil 4. Gruplar arasında 0-24 saat CK değerlerinin karşılaştırılması	25
Şekil 5. Gruplar arasında 0-24 saat CK-MB değerlerinin karşılaştırılması	26
Şekil 6. Gruplara göre ST segment gerilemesi sürelerinin karşılaştırılması	27
Şekil 7. Gruplara göre hs-CRP seviyelerinin karşılaştırılması	28

KISALTMALAR LİSTESİ

ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
ADP	: Adenozin Difosfat
AHA/CDC	: American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut myokard infarktüsü
AST	: Aspartat aminotransferaz
ASTYMI	: Akut ST yükselmeli myokard infarktüsü
AT II	: Anjiyotensin II
bFGF	: Fibroblast büyüme faktörü beta
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CK	: Kreatin kinaz
CRP	: C reaktif protein
cTnT	: Kardiyak troponin T
cTnI	: Kardiyak troponin I
DM	: Diyabetes Mellitus
EDHF	: Endotelin Derived Hypertrophic Factor
EKG	: Elektrokardiyografi
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
ET-1	: Endotelin-1
GIIb/IIIa	: Glikoprotein 2b/3a
5-HT	: 5 hidroksi triptamin
IFN- α	: İnterferon alfa
İL-6	: İnterloklin-6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan basıncı
KYBÜ	: Koroner yoğun bakım ünitesi
LBBB	: Sol dal bloğu
LDH	: Laktik dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein

MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
M-CSF	: Macrophage Colony-Stimulating Factor
MI	: Myokard infarktüsü
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
oxLDL	: Okside düşük dansiteli lipoprotein
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PGI2	: Prostaglandin I2
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PTKA	: Perkutan translüminal koroner anjioplasti
ROP	: Reaktif Oksijen Partikülleri
RV	: Sağ ventrikül
SRA	: Scavenger reseptör A
STYMI	: ST yükselmeli myokard infarktüsü
TF	: Doku faktörü
TK	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör- α
tPA	: Doku plazminojen aktivatör
TXA2	: Tromboksan A2
VCAM-1	: Vasküler hücre kaynaklı adezyon molekülü-1

1. GİRİŞ

1.1. Ateroskleroz ve İnflamasyon

Ateroskleroz, koroner arter hastalığının (KAH) en önemli ve en yaygın nedeni olup (1), plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine cevap olarak gelişen, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar, değişen büyüklükte büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan, fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2, 3).

Ateroskleroz, yangısal bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Aterosklerozun en erken evresi olan ve genellikle yenidoğanlarda ve çocuklarda görülen yağlı çizgilenme (4), aslında sadece makrofaj ve T lenfositlerden oluşan, katıksız bir yangısal lezyondur. Bugün elimizde inflamasyonun aterosklerozun başlangıç evresi olan yağlı çizgilenmeden, akut koroner sendromların büyük bir kısmının sebebi olan plak rüptürüne kadar ki bütün evrelerinde çok önemli bir rolünün olduğuna dair birçok kanıt vardır (5).

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları, kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının tüm dünyada giderek artması nedeniyle, yıllardan beri araştırılmaktadır. Rudolf Virchow (6) 1856'da aterosklerozun arter duvarında plazma komponentlerine bağlı inflamatuvar yanıt ortaya çıktığı zaman geliştiğini belirlemiştir. Rokitansky (7) ise, aterosklerotik lezyonun, arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştür. Aterosklerozun esas lezyonu olan aterom plağı, ondokuzuncu yüzyılda Osler (8) tarafından, arterleri etkileyen kaçınılmaz dejeneratif bir süreç olarak tanımlanmıştır. Anitschkow (9) tarafından, kolesterolden zengin beslenme ile aterosklerotik plak gelişimi arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve yirminci yüzyıl ortalarında lipid hipotezinin ortaya atılmasıyla beraber, ateroskleroz patofizyolojisi daha iyi anlaşılmasına başlamıştır. Ateroskleroza ait günümüz anlayışı, "hasara yanıt" hipotezinden doğmuştur. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz patofizyolojisi arasındaki benzerlikleri gözlemleyen Ross ve Glumet (3), 1976 yılında 'hasara yanıt' hipotezini öne sürmüşlerdir. Yıllar içerisinde bu hipotezin bazı yönleri değişmiş ve endotel disfonksiyonunun, aterom plağına ilerleyen süreçte en önemli

noktalardan birini oluşturduğu görülmüştür (10). Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotel, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir (11-13).

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak belirlenen yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM ve metabolik sendrom major risk faktörleri şeklinde adlandırılır ve tüm hasta gruplarındaki risk artışının %90'ından sorumludur. Ateroskleroza neden olabilecek tüm risk faktörleri Tablo 1.'de gösterilmiştir (13-15).

Tablo 1. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Geleneksel faktörler		Yeni faktörler
Sabit faktörler	Modifiye edilebilir faktörler	
Yaş	Sigara	CRP
Cinsiyet	Hipertansiyon	Homosistein
Aile hikayesi	Hiperlipidemi	Lipoprotein A
Etnik köken	Diyabet	Fibrinojen
Vasküler hastalık	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Depresyon	

Aterosklerotik sürecin gelişiminde, çok sayıda risk faktörünün tetikleme ve beraberinde kişinin genetik eğiliminin de mevcudiyeti ile proinflamatuvar süreç başlatılır. Sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörleri ile endotel hücreleri aktive edilir, genel inflamatuvar bir yanıt ve aynı zamanda endotelyum kaynaklı bir sinyal süreci başlatılır (16) ve sistemik akut faz reaktanları aktive olur. İnflamasyonu tetikleyen bu sinyal trafiği ile aterogenez başlar, ileri evrelerde çeşitli lezyonlar birarada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyondur. Zamanla plak büyür ve yine bu sinyal trafiğinin etkisiyle rüptüre olur (17).

Hasar-yanıt hipotezine göre, endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogeneziindeki ilk ve temel basamaktır. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu, kan ile potansiyel trombojenik subendotelyal dokular arasında, tromborezistan bir tabaka oluşturur. Endotel, aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve

mekanik uyarılara vazoaaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen, karmaşık bir yapıya sahiptir. 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). Vasomotion diye de adlandırılan vasküler reaktivite, damarların spontan ve sürekli olarak vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yapmaları demektir. Tüm vücut arterlerinde olan bu aktiviteyi, özellikle endotelden salınan ve birbirine zıt etkili mediatörler sağlar. Vazodilatasyon; Nitrik oksid (NO), Prostaglandin I₂ (PG I₂), EDHF (Endotelin Derived Hypertrophic Factor), siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden, vazokonstriksiyon ise endotelin 1 (ET-1), anjiyotensin II (AT II), tromboksan A₂ (TXA₂), platelet aktive edici faktör (PAF), Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP), 5 hidroksi triptamin (5-HT) ve Norepinefrin (NE) etkisi ile gerçekleşir. NO, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı da koruyucu etki gösterir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler (13).

Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu, NO üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte, vazokonstriktör faktörler ile aradaki dengenin bozulması ve okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (oxLDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. oxLDL, Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enziminin kompetitif inhibitörü olan Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)'nin endotel hücresine girişini arttırarak, NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikalleri de NO moleküllerine bağlanarak inaktivasyonuna yol açar. Yine bir vazokonstriktör olan AT II, NO etkisine zıt etkiler gösterir, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırır, proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) ve endotel hücreleri üzerinde vasküler hücre kaynaklı adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artışa yol açar (18). Risk faktörlerinin etkisi ile endotel disfonksiyonu, damar duvarındaki monositlerin endotele tutunması, inflamasyonun tetiklenmesi ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlamış olur (19).

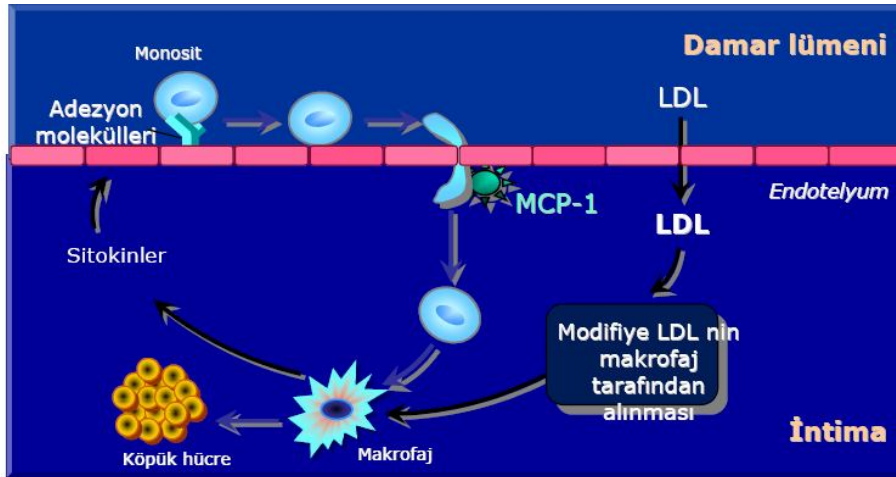


Şekil 1. Ateroskleroz nedenleri, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon

Düşük dansiteli lipoproteininin endotelde oksidasyona uğraması, aterosklerozun gelişiminde başlatıcı etkindir (20). oxLDL, LDL'nin bağlanamadığı çöpçü reseptörleri (Scavenger reseptör A) ve CD36 reseptörlerine bağlanır (21). Bu reseptörler, hücre içindeki kolesterol düzeyi tarafından regüle edilemez ve subendotel yerleşimli makrofajlar, oxLDL'yi kontrolsüz bir biçimde hücre içine alarak, köpük hücrelerini meydana getirirler (21, 22). Scavenger reseptör A (SRA) ve CD36 reseptörü bulunmayan farelerde, aterosklerozun gelişiminin yavaşladığı bildirilmiştir oxLDL, MCP-1 sekresyonunu arttırarak, daha fazla monositin endotel yüzeyine infiltrasyonuna, M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor) sekresyonu ile de daha fazla makrofaj üretilmesine böylece köpük hücre oluşumunun artmasına neden olur (23). oxLDL'nin düz kas hücrelerine migrasyonu, endotel hücreleri, makrofaj ve düz kas hücrelerinin PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) salgılanmasını uyarmaları sonucu artar (24). Köpük hücrelerinin toplanması ve düz kas hücrelerinde migrasyon ve proliferasyonun artması, intimanın kalınlaşmasına neden olur. Arteriyal lümenin daralması, vazodilatör kapasitenin daha fazla bozulmasına yol açar. oxLDL, vazokonstriktör ET-1 üretimini stimüle ederken (25), vazodilatör NO üretimini azaltır. oxLDL platelet adezyon ve agregasyonunu, endotelde NO üretimini azaltarak, PGI₂ üretimini arttırarak stimüle eder (26). Prokoagulan aktiviteyi endotel ve düz kas hücrelerinden doku faktörü (TF) sekresyonunu arttırarak sağlar (27). Ayrıca trombomodulin transkripsiyonunu azaltarak (28) ve protein C aktivasyonunu baskılayarak (29), prokoagulan aktiviteyi

arttırır. oxLDL, doku plazminojen aktivatör (tPA) sekresyonunu azaltarak ve PAI-1 sekresyonunu arttırarak fibrinolitik aktiviteyi azaltır (30). oxLDL nin, LDL den daha fazla aterojenik olmasının dört önemli nedeni vardır:

1. oxLDL, arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir. Hücresel hasar, öncelikle endotel hasarı oluşturabilir. Böylece aterosklerotik olaylar zinciri başlatılır.
2. oxLDL, arter intimasında kolesterol birikmesi sonucu down regülasyona uğramayan scavenger reseptörler aracılığıyla makrofaj içine alınır, böylece köpük hücre ve lezyon oluşumuna katılır.
3. oxLDL, monosit kemotaksisi için düz kas hücre ve endotelden salınan faktörler gibi kimyasal çekici (kemoattraktan) maddedir. Onların damar intimasına göçünü hızlandırır.
4. oxLDL, makrofajların intimadan plazmaya kaçışını önleyerek arter intimasındaki kalış sürelerini uzatır.

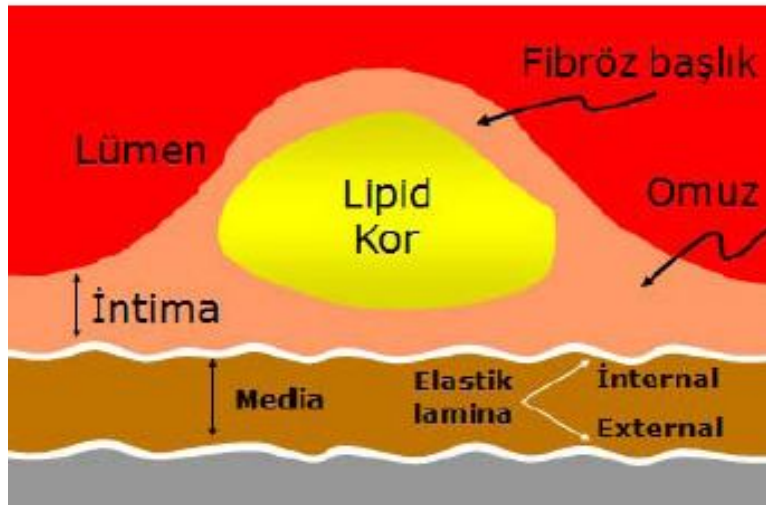


Şekil 2. Okside LDL'nin intimaya göçü ve köpük hücre oluşumu

Lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde, kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Ekstrasellüler lipidlerin bir kısmı doğrudan intimal matriks proteoglikanlarına bağlı olan LDL kaynaklıdır. Ancak lipid çekirdeğindeki kolesterol ve lipid esterleri, büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınır. Makrofajlar, LDL oksidasyonu ile oluşan lipid peroksidazlarla öldürülebilirler, ancak artık günümüzde makrofaj hücre ölümünün, apoptozis yoluyla olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (31). Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör-1 (MCSF-1) gibi büyüme faktörlerinin tükenmesi,

özellikle hücrel plaklarda büyük miktarlarda bulunan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ile birlikte, apoptozisi indükleyebilir.

Kollajen depolanması, düz kas hücre göçü ve çoğalması, çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir (32). Bu büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve ortamdaki diğer hücreler tarafından salınır. Damar duvarında trombosit, fibrin ve trombin birikimi de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Düz kas hücrelerinin subendotelyal aralığa göç etmeleri sonucunda, lipid çekirdeği, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir başlık oluşur. Proliferasyon, düz kas hücrelerinin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerce daha da uyarılmasıyla devam eder. Lipid çekirdek, fibröz başlık ile endotelyal yüzeyden ayrılmıştır. Ancak bu durum arter lümeninde daralmayla sonuçlanmıştır. Oluşan plaklar, IFN- α (interferon - α) yolu ile düz kas hücre proliferasyonunu düzenleyen T lenfositleri içerir. Plaklarda bulunan CD40 (+) T lenfositler, makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ekspresyonu, doku faktörekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar.



Şekil 3. Lipid kor oluşumu

Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, plağın zedelenebilirliğini, bir başka deyişle komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkidir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa, plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır.

Düz kas hücrelerinden salınan ekstrasellüler matriks proteinleri, başlığın direncinde rol oynarlar. Aktive olmuş inflamasyon hücreleri (makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücreleri) ise sitokinlerle düz kas hücrelerini inhibe ederler. Makrofajlardan salınan metalloproteinazlar, kollajen yıkımının baş aktörleridir (33). Bir çalışmada, duyarlı plaklardaki makrofaj yoğunluğunun, fibröz başlığın mekanik direncinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34).

Metalloproteinaz üretimi, LDL oksidasyonu ile de ilişkilidir. Makrofajlardaki okside LDL ler, metalloproteinazların üretimini 2 kat artırırken, plazma LDL düzeyine herhangi bir etkisi yoktur. Metalloproteinaz üretimi, TNF-alfa ve interlökin-1 (İL-1) ile de artar (35). Plak duyarlılığının artmasında, metalloproteinaz üretimini arttıran plazmin, klamidyası ısı şok proteini ve oksijen radikallerinin de etkileri vardır (36).

Fibröz başlık erozyonu, plak rüptürüne sebep olur ve doku faktörü salınımı ile trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu tetiklenir. Plak erozyonu, plak rüptürü olmadan koroner tromboz oluşturabilen bir diğer nedendir. Dolaşımda aktive olmuş lökositler; aktif doku faktörünü, agregasyonu ve hiperkoagülasyonu, artmış trombositlerin üzerine bırakarak, endotel bütünlüğü bozulmuş eroze plaklarda tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler, endotel altında bulunan kollajen fibrillerine kollajen reseptörleri ile yapışırlar. Trombositlerin kollajen dokuya adezyonu ile birlikte aktive olurlar ve şekil değişikliğine uğrarlar. Bu sırada trombositlerden, başta Adenozin Difosfat (ADP) olmak üzere birçok protein (fibrinojen, fibronektin, platelet factor-4, PAF, TGF-b ve PDGF) salınır. Burada ADP, diğer trombositleri de agregasyon oluşması için stimüle ederek lezyon bölgesine çağırır faktördür.

Trombositlerin salınım ve agregasyonunda önemli ajanlardan biri TXA2 dir. TXA2, potent bir trombosit agregatörü ve vazokonstrüktördür. Trombosit agregasyonu özellikle trombosit yüzeyindeki GIIb/IIIa reseptörlerini birbirine bağlayan fibrinojen ile artarak gerçekleşir. Trombositlerin bizzat kendileri, yüzeylerinde güçlü prokoagülan aktiviteler oluşturarak, tıkaçın pekişmesine katkıda bulunurlar. İzleyen süreçte, trombin ve katı fibrin oluşumu ile plak stabilize hale gelmiş olur (37).

1.2. C Reaktif Protein (CRP)

Çalışmalarda en çok kullanılan ve ateroskleroz patogenezinde hakkında en çok kanıta dayalı veri bulunan inflamatuvar belirteçtir. Bağışıklık sistemi proteinleri içinde pentraksin ailesine üyedir. 23 kD ağırlığında 5 alt üiteden oluşmaktadır. CRP'nin sentezi temel olarak IL6 tarafından düzenlenir, ancak IL1 ve TNF α 'nın da CRP sentezini düzenlediği düşünülmektedir. CRP sentezinin sadece karaciğerde yapıldığına dair elimizde klasik bilgiler bulunmasına rağmen, yeni bilgiler aterosklerotik lezyonlarda (düz kas hücreleri, makrofajlar), böbrekte, nöronlarda ve alveolar makrofajlarda da sentezin yapıldığını göstermektedir (38-40) Bir trigliserid deposu olarak bilinen adipöz dokunun da CRP'yi de içeren çeşitli belirteçlerin salgılanmasında rol oynadığı düşünülmektedir (41).

C reaktif proteinin serum düzeyleri herhangi bir uyarın varlığında hızla yükselir (6 saat içinde), maksimum düzeyine 48 saat içinde ulaşır, stabilizasyon sağlandıktan sonra hızla düşer. Plazma yarılanma ömrü 19 saattir. Herhangi bir akut hastalık sürecinde, serum düzeyi, bazalin 1000 katı kadar artabilir. Birçok inflamatuvar belirteçin aksine, uzun yarılanma süresinin olması, uzun süre saklanabilme özelliği, diüurnal ve mevsimsel değişkenliğinin olmaması, yaşa ve cinsiyete bağımlı olmaması gibi özellikleri nedeniyle en çok kullanılan inflamatuvar belirteçtir (42).

1.2.1. Kardiyovasküler Açından Hs-CRP

Birçok toplum tabanlı çalışma, bazal CRP düzeylerinin, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmedeki yerini ortaya koymuştur. Bugüne dek yapılan bu çalışmalar sonucunda, CRP'nin, MI, KAH, inme, periferik arter hastalığı (PAH) ve ani ölüm gibi pek çok kardiyovasküler olayı öngördürücü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalara dayanarak American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention (AHA/CDC), Framingham risk skoru %10-20 arasında olan bireylerde, CRP'nin KAH için, risk belirteci olarak kullanılmasını önermiştir. Bu öneriye göre, CRP düzeyleri <1mg/l olanlar düşük riskli, 1.0-3.0 mg/L olanlar orta riskli ve 3-10 mg/L olanlar KAH için yüksek riskli bireyler olarak kabul edilmiştir. Bu risk değerlendirmesine göre, en az 1 ay arayla yapılan 2 ölçüm aynı kategoride yer alıyorsa bunun güvenilir bir kriter olarak kullanılabileceği söylenmektedir. >10 mg/L CRP değerlerinin kardiyovasküler

riski öngörmede güvenilir olmadığı ve bunların dışlanması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle, kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılırken, hs-CRP ölçümünün yapılması ve hastanın en az 2 hafta süre içerisinde herhangi bir akut inflamatuvar durum geçirmemiş olması şartı öne sürülmüştür (43).

Tablo 2. Hs-CRP ve kardiyovasküler risk

Framingham risk skoru (%10-20)	Risk
<1.0mg/L	Düşük
1.0-3.0 mg/L	Orta
>3.0 mg/L	Yüksek

Liuzzo ve ark.'nın (44), 1994 yılında hs-CRP'nin >0, 3mg/dl değerlerinin ve artmış serum amiloid-A düzeylerinin anstabil anjina pektorisli olgulardaki prognostik değerini göstermeleri, CRP'nin akut koroner sendromlardaki prognostik değeri açısından bir kilometre taşı olarak kabul edilmektedir. CARE çalışmasında, MI geçiren hastalardan hs-CRP düzeyleri en yüksek dilimde olanların, 5 yıllık izlemde başka bir koroner olay geçirme riski %80 daha fazla bulunmuştur (45). Bu çalışmalar neticesinde, hs-CRP'nin hastaların risk sınıflamasında kullanılabileceği gündeme gelmiştir.

American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention (AHA/CDC), 2003 yılında akut koroner sendromlarda hs-CRP'nin kullanılmasına ait önerilerini yayınlamıştır (46). Bu önerilerde hs-CRP düzeylerinin, akut koroner sendromlu olgularda ölüm, miyokard infarktüsü (MI), diğer kardiyovasküler olaylar ve perkütan girişim sonrası restenozun değerlendirilmesinde, bağımsız bir gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Belki de bunlardan daha önemli olan, sağlıklı bireylerde yüksek hs-CRP düzeylerinin ilk MI ve inmeyi öngörebilmesidir.

Bugüne kadar yapılan 10 prospektif çalışmada, sağlıklı kadın ve erkeklerde, hs-CRP gelecekteki ilk MI, inme ve semptomatik PAH'ın kuvvetli bir öngördürücüsü olduğu görülmüştür.

Multiple Risk Factors Intervention Tiral (MRFIT) çalışması, 17 yıllık izlemde, erkeklerde CRP düzeyleri ile KAH mortalitesi arasında direkt bir ilişki olduğunu göstermiştir (47). Ancak bu ilişki sadece sigara içenlerde anlamlılık boyutuna ulaşmıştır.

Physicians Health Study'de ise (PHS) yine sağlıklı erkeklerde benzer bir ilişki bulunmuş ancak bu ilişki hem sigara içen hem de içmeyenlerde sabit olarak saptanmıştır (48).

Yine Helsinki Heart Study'e göre hs-CRP'si en yüksek dilimde olanlar MI ve kardiyak ölüm açısından 3 kat riskli bulunmuştur. Women's Health Study (WHS), hs-CRP'nin bayanlarda da gelecek kardiovasküler olaylar için kuvvetli bir öngördürücü olduğunu göstermiştir. Hatta hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara ve aile öyküsü gibi hiçbir risk faktörü olmayan grupta da hs-CRP yine koroner olaylarla ilişkili bulunmuştur (49). Bu çalışmadaki hs-CRP değerleri daha önce erkeklerde yapılan çalışmalardaki değerlerden daha yüksek bulunmuştur. CRP'nin cinsiyet ile ilişkili olmadığı daha önceki çalışmalarla kanıtlandığı için bu yükseklik hormon replasman tedavisine bağlanmıştır.

Physicians Health Study ve WHS verileri göstermiştir ki, hs-CRP'nin prediktif değeri, tüm geleneksel biyokimyasal belirteçlerden (Total kolesterol, HDL, LDL, lipoprotein a, homosistein, apolipoprotein) daha güçlüdür (49, 50). Yine WHS'de CRP, diğer inflamatuvar belirteçlere göre tek başına en güçlü prediktör olarak saptanmıştır. LDL-K daha az güçlü bulunmuştur. Diğer risk faktörleri (obesite, hipertansiyon, diyabet, aile öyküsü) gözönüne alınarak yapılan çok değişkenli analizde, sadece hs-CRP ve TK/HDL-K oranı bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur. Lipid parametreleri ile birlikte kullanıldığında hs-CRP'nin prediktif değeri daha da artmaktadır. Erkeklerde hs-CRP ve TK/HDL-K'e göre en yüksek dilimde olanlar, en düşükte olanlara göre 9 kat artmış koroner olay riskine sahip bulunmuştur (50). Aynı risk artışı kadınlarda 8 kat olarak saptanmıştır.

Tüm bu analizler sonucunda, lipid parametreleri ile birleştirilmiş modeller tek başına hs-CRP'ye göre daha üstün bulunmuştur (49).

Zairis ve ark.'nın (51) AMI ile başvurup, trombolitik tedavi verilen 319 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, CRP düzeyi yüksek olan grupta, ST segment rezolüsyonunun istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük olduğu ve hastane içi mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

1.3. ST Yükselmeli Myokard İnfarktüsü

ST yükselmeli myokard infarktüsü, tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Ortalama mortalitesi yaklaşık

olarak %45'dir. Son yıllarda, koroner yoğun bakım ünitelerinde yapılan modernizasyon, trombolitik tedavide kullanılan ilaçların geliştirilmesi ve kateter laboratuvarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin kullanıma girmesi ile hastalıktan ölümlerde belirgin bir azalma sağlanmış, ancak hastalık multifaktoriyel patogenezi nedeniyle halen önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmiştir (48).

Akut myokard infarktüsü, koroner plak yırtılması ya da rüptürü ile başlar. Ateromun fibröz şapkasının rüptüre olması ile subendotelyal matriks, kanla temas eder, trombositler aktive olur ve trombin sentezlenir. Meydana gelen trombin ve trombosit tıkaçı, trombüs oluşumuna yol açar. Sonuç olarak damar tamamen ya da kısmen tıkanır. Anlamlı kollateral damar yokluğunda tıkaçıcı trombüs sıklıkla STYMI gelişimine sebep olur. Hastalığın en önemli sebebi epikardiyal koroner arterlerin aterosklerotik hastalığıdır. Miyokard infarktüslerinin büyük kısmı ise, hemodinamik olarak önemli olmayan (<%60) lezyonların aktivasyonu sonucu oluşur.

1.3.1. Tanım

ESC/ACC/AHA/WHF Universal MI Tanımlama Klavuzu Tanımı (52)

1. Myokard hasarını gösteren enzimlerin tipik yükselişi (tercih edilen troponin) ve/veya kademeli düşmesi ve aşağıdaki myokardiyal iskemiyi gösteren bulgulardan en az birinin eşlik etmesi:

- a) İskemik semptomlar.
- b) İskemi belirtisi olarak EKG değişikliklerinin olması (yeni ST-T segment değişiklikleri ve ya yeni gelişen tam sol dal bloğu)
- c) EKG de patolojik Q dalgalarının gelişimi.
- d) Görüntüleme ile yeni gelişen myokardium kaybının veya duvar hareket kusurunun gösterilmesi.

2. Akut myokard infarktüsünün patolojik bulgularının varlığı

Miyokard infarktüsü tanısı için kriter 1 veya kriter 2'den herhangi birisinin varlığı yeterlidir (53).

ESC/ ACC/ AHA/ WHF 2007 Universal MI tanımlama klavuzunda klinik ile uyumlu bulgularla birlikte (52)

1. ST segment yükselmesinin olması: ardışık 2 derivasyonda, V2-V3 de erkeklerde J noktasından >0.2 mV, kadınlarda >0.15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda >0.1 mV yeni gelişen STyüksekliğinin olması
2. Yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) varlığı

2005 AHA/ ACC STYMI klavuzuna göre klinik ile uyumlu bulgularla birlikte (54)

1. Yeni gelişen ardışık 2 derivasyonda, V1-V3 derivasyonlarda 0.2 mV ve/veya diğer derivasyonlarda 0.1 mV yeni gelişen ST segment yüksekliğinin olması
2. Yeni gelişen LBBB varlığı

1.3.2. Klinik

Genellikle asemptomatik kişilerde ani ve akut ortaya çıkar. Daha çok istirahatte gelişip, bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve herhangi bir sebeple gelişen hipotansiyon tetikleyici faktör olabilir. Bazı hastalarda; dispne, yeni başlamış unstable veya stabil anginanın karakter değiştirmesi gibi olumsuz prodromal belirtiler saptanabilir. Özellikle sabah saat 06-12 arasında zirve yaptığı saptanmıştır. Sabahın erken saatlerinde plazma katekolamin ve kortizol seviyesinin yüksek olması ve trombosit agregasyonunun yine bu saatlerde artmış olarak bulunması, olayla ilişkilendirilmiştir. AMI'da ağrı değişken olabilmekle birlikte, çoğu zaman şiddetlidir ve saatlerce devam edebilir (en az 30 dk.). Genelde baskı tarzında, ezici-boğucu bir ağrıdır. Nadiren bıçak saplanır veya oyucu tarzda olabilir. Tipik olarak retrosternal ve prekordial yerleşimlidir. Boğaz, çene, ense, omuz ve kollara, skapulalara ya da epigastriyuma yayılabilir. Çoğunlukla dakikalar ya da saatler içinde en yüksek düzeye çıkabilir. Göğüs ağrısı ile birlikte soğuk terleme, ölüm korkusu hissi, dispne, bulantı, kusma, başdönmesi, presenkop ve nadiren de senkop ortaya çıkabilir (55). Hastaların %20-60 (ortalama %25) kadarında, özellikle diabetiklerde ve yaşlı hastalarda ağrısız, hasta tarafından farkedilmeyen ya da atipik prezantasyonla beraber AMI'na rastlanabilir (56).

1.3.3. Fizik Muayene

Hastaların fizik muayenesinde asıl amaç, kalp dışı ve iskemik olmayan kalp hastalıklarının tespitidir. Aynı zamanda akut miyokard infarktüsünün şiddeti, erken

ve geç dönem komplikasyonlarının tespiti, hastalığın tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşır.

Hasta genellikle huzursuz, terli ve ajitedir. Buna bağlı olarak kederli bir yüz ifadeleri vardır. Kalp hızı derin bradikardiden taşikardiye kadar değişen aralıkta olabilir. Komplike olmayan MI'larının çoğunda, kan basıncında (KB) önemli değişiklikler gözlenmezken, MI öncesi normotansif olanlarda ilk saatlerde ağrı ve ajitasyon nedeniyle KB yüksek olabileceği gibi, MI öncesi hipertansif olan hastalar MI' la birlikte normotansif hale gelebilirler. Şok bulguları da izlenebilir.

Palpasyonda atriumlara ait presistolik pulsasyon, LV disfonksiyonu gelişmesi durumunda erken diyastolde 3. kalp sesi ile senkron LV'ün öne hareketi palpe edilebilir. Anterior veya lateral duvarda diskinezi oluşmuşsa, sternum solunda 3, 4 veya 5. interkostal aralıkta anormal sistolik pulsasyon palpe edilebilir.

Tabloya sol kalp yetersizliği kliniği hakim ise, dispne, takipne ve oskültasyon ile akciğer alanlarında krepitan raller duyulabilir. Kussmaul bulgusu, sağ ventrikül miyokard infarktüsüne ait bir bulgu olarak kaydedilebilir.

Kardiyak oskültasyon ile dördüncü kalp sesi sıklıkla duyulur. Kalp yetersizliği var ise üçüncü kalp sesi de oskültasyon ile saptanabilir. Mekanik komplikasyon varlığında (papiller kas rüptürü ya da disfonksiyonu, ventriküler septal rüptür ve serbest duvar rüptürü gibi) üfürüm ve tril saptanabilir (57).

1.3.4. Elektrokardiyografi

Akut miyokard infarktüsü tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Kullanımının kolaylığı ve hızla uygulanabilir oluşunun yanında, maliyetinin düşük oluşu, EKG'yi AMI tanısında köşe taşlarından biri haline getirmiştir.

Göğüs ağrısı ile değerlendirilen her hastanın, 12 derivasyon EKG'si çekilmeli ve acil olarak değerlendirilmelidir. Yeni gelişmiş bir ST segment yükselmesi ve eşlik eden klinik, STYMI tanısı ile transmural iskemiye gösterir. 2007 ESC/ACC/AHA/WHF Universal MI tanımlamasında ST yükselmesi V2-3 derivasyonlarda erkeklerde >2 mm, kadınlarda $>1,5$ mm ve diğer derivasyonlarda >1 mm ST elevasyonun görülmesi şeklinde kabul edilmiştir (52). EKG'de ST yükselmesi görülmesi mortaliteyi artırır. En önemli mortalite belirteçleri, yeni gelişen tam sol dal bloğu ve anterior lokalizasyonda STYMI gözlenmesidir. Gerçek posterior MI (V1-4 derivasyonlarda ST çökmesi, sağ prekordial leadlerde uzun R ve sivri T dalgası ve V7-9 derivasyonlarda

ST yükselmesi) dışında, ST depresyonu durumunda fibrinolitik tedavisinin yararı yoktur, hatta kanama riskinde artışa neden olabilir (58). İnferyor MI hastalarında RV tutulumu açısından sağ derivasyonları olan V4R-V5R çekilmelidir (59).

1.3.5. Laboratuvar

1.3.5.1. Laktat dehidrogenaz

Bu enzim sitoplazmada yer alır ve iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve kırmızı kan hücrelerinde yüksek oranda bulunur. Laktat dehidrogenaz enziminin 5 izoformu vardır. LDH- 1 izoformu kalpte baskın olan formdur. LDH- 1 miyokard infarktüsü başlangıcı sonrası 8. saatte yükselmeye baslar, 3.-6.günler arasında zirve yapar, 1-2 hafta yüksek düzeylerde kalır. LDH- 1/ LDH- 2 > 1 olması MI için duyarlı ve özgüdür (60).

1.3.5.2. Kreatin Kinaz (CK) ve izoformları

Kreatin kinaz sitozolik bir enzimdir. CK-BB, CK-MB, CK-MM olmak üzere 3 izoformu bulunur. Kalpte baskın formu CK-BB'dir; ancak spesifik olan izoformu CK-MB'dir. CK-MB MI sonrası 3-12. saatler arasında yükselir; 24. saatte zirve yapar; 2-3. günde normale döner. Erken reperfüzyon "wash-out" fenomenine neden olarak, erken (12. saatten önce) ve yüksek konsantrasyonda zirveye ulaşmasına neden olur (61). Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü, CK-MB'de artışa neden olacaktır. Bu artışlar kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. Yine iskelet kası hasarına neden olan herhangi bir durum ya da hastalık varsa CK-MB yüksek düzeylere çıkabilir. Böbrek yetersizliği bulunan hastaların %20'sinde de CK-MB değerleri yüksek saptanır. Diğer bir yalancı pozitif sonuç yaratan durum, CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizmdir (62).

1.3.5.3. Kardiyak troponinler

Kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimi düzenleyen ana moleküller troponinlerdir. Troponinler, kalp kası hasarının sensitif ve spesifik belirteçleridirler. Kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin C (cTnC) olmak üzere üç farklı yapıda troponin molekülü vardır (63). Klinik sensitivitelevlerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerde ki dolaşım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır (64). Spesifitelevlerinin çok yüksek

olması, kalbe spesifik olan cTnT ve cTnI izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı CK ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır. cTnT ve cTnI, akut miyokard infarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar; 24 saatte zirve yapar ve 7-14 günde normale döner (65). Kardiyak troponinler, CK-MB'nin aksine iskelet kası hastalıklarından ve travmasından etkilenmemektedirler. Renal yetmezlikte cTnT yüksek saptanabilir. cTnI ise renal yetmezlik durumundan daha az etkilenir (66). Miyokarditte cTnI ve cTnT değerleri CK-MB'den daha sensitiftir. Özellikle miyokardit seyrinde gelişen kalp yetersizliği durumunda, ilk bir ay içinde belirgin cTnI yüksekliği izlenmektedir. Troponin değerlerinin yükseldiği diğer bir durum pulmoner embolidir ve pulmoner embolide 30 günlük mortalitenin değerlendirilmesinde cTnT veya cTnI yüksekliğinin prognostik önemi vardır. Pulmoner emboli tanısı almış hastalarda yapılan serum cTnT ölçümleri ile tedavinin ne derecede agresif yapılacağına karar verilebilir (67).

1.3.5.4. Miyogloblin

Miyogloblin düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, kalp ve iskelet kaslarında bulunur. Kardiyak spesifik değildir, fakat nekrotik miyokardiyumda CK-MB'den daha erken salınır ve 2 saat içinde dolaşımda artar. Serumdaki yüksekliği kısa sürer (24 saat). Bu nedenle nondiagnostik EKG'si olanlarda; göğüs ağrısının ilk 4-8 saatinde miyogloblin yüksekliği diğer belirleyicilerle kombine edilmedikçe, MI lehine düşünülmez (68). İlk 2-3 saatte başvuran hastalarda özellikle miyogloblin ve CK-MB izoformları MI'ın erken tanısı için en yararlı testlerdir.

1.3.6. Diğer Laboratuvar Ölçümler

1.3.6.1. Aspartat Aminotransferaz

Eskiden serum glutamik oksaloasetik asit transferaz olarak bilinen bu enzim uzun yıllardan beri AMI tanısında kullanılmaktadır. Serum düzeyleri göğüs ağrısını izleyen 8-12 saat içinde yükselir, 18-36 saatte zirveye varır ve 3-4 gün içinde normale döner. Ancak yalancı pozitif sonuçların sık olması (Primer karaciğer hastalığı, hepatik konjesyon, iskelet kası hastalığı, intramüsküler enjeksiyonlardan sonra, pulmoner embolizm ve çeşitli şok şekilleri) ve AST yükselmesi ve düşmesinin CK ile LDH arasında yer almasından dolayı AMI tanısındaki yararı önemsizdir ve artık rutin olarak kullanılmamaktadır (69).

1.3.6.2. Kan şekeri

Akut myokard infarktüsü sonrası hiperglisemi sık görülür. Hiperglisemi sadece diabetik hastalarda değil nondiabetiklerde de görülür. Kan şekerinin normale dönmesi için birkaç hafta geçmesi gerekir (70).

1.3.6.3. Hematolojik bulgular

Akut myokard infarktüsünde lökosit sayısı sıklıkla artar. Bu artış ya doku nekrozuna cevaptır ya da adrenal glukokortikoidlerin artmasına bağlıdır. Lökositoz, genellikle göğüs ağrısı başladıktan sonra 2 saat içinde meydana gelir, 2-4 günde zirveye varır ve 1 haftada normale döner. Lökosit sayısı genellikle 12.000-15.000/mm³ dir. Genelde polimorfonükleer hücrelerde artış söz konusudur. ESR, genellikle infarktüsten sonra 1. ve 2. günlerde normaldir (ateş ve lökositoz olsa bile), sonra yükselmeye başlar ve 4. ya da 5. günde zirveye varır ve birkaç hafta yüksek kalır. ESR yükselmesi, plazma alfa-2 globülin ve fibrinojen artışına sekonderdir. Fakat MI'nun büyüklüğü ya da prognozla ilgili değildir.

Hematokrit, MI'dan sonraki ilk birkaç gün içinde hemokonsantrasyon sonucu sıklıkla artar (71).

1.3.7. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüs Tedavisi

ST segment yükselmeli myokard infarktüsünde optimal tedavi acil olarak iskemik semptomların giderilmesi ve gelişebilecek önemli komplikasyonların önlenmesidir. Trombüs sonucu oluşan total oklüzyon ve gelişen iskemi sonrası nekroz, endokarddan epikarda doğru 30. dk dan itibaren başlayıp 6-12 saat içinde tamamlanır (54, 72, 73). Spontan lizis veya kollateral gelişimi olmadığı takdirde myokardiyal nekroz ciddi boyutlara varmakla beraber, spontan lizis gelişse bile 90. dakikada ancak %20 hastada oluşmakta ve çoğunlukla 6 saatten uzun sürmektedir. AMI sonrası myokardiyal nekrozun yaygınlığı, ölüm ve kötü prognozun temel nedenlerinden biridir (74). STYMI tanısından şüphelenilen hastalar, hastane içinde yakın takibe alınmalıdır. Tanı kesinse ve spontan lizis yetersizse antiiskemik, antitrombotik, fibrinolitik ajanlar, koroner anjiyoplasti ve cerrahi yöntemler zaman kaybedilmeden uygulanmalıdır. MI'a neden olan intrakoronar trombotik oklüzyonun bilinen en iyi tedavisi, hızlı bir şekilde koroner akımın tamamen sağlanması ve bunun korunmasıdır. Bu nedenle STYMI'da tedavide esas amaç, reperfüzyonun sağlanmasıdır.

1.3.7.1. Reperfüzyon Tedavisi ve Kriterleri

Tipik göğüs ağrısı ve ST segment yükselmesi ve ya yeni gelişmiş tam sol dal bloğu, tamamen tıkanmış epikardiyal koroner arteri gösterir. Tedavisi ise hızlı ve tamamen sağlanmış reperfüzyondur. STYMI şüphesi olan hastalarda kısa zamanda tanı konulup hastane ile iletişim kurulmalıdır. En önemli yapılması gereken tanı konulur konulmaz, kapı-iğne zamanı <30 dk olacak şekilde fibrinolitik tedavi veya kapı-balon zamanı 90 dk olacak şekilde, yılda 200 den fazla PTKA uygulayabilecek laboratora ve yılda 75 ten fazla PTKA yapıyor olan tecrübeli klinisyen ve personele sahip ve kalp cerrahisi kapasitesi olan merkezlerde primer PTKA uygulanmasıdır (75, 76).

Fibrinolitik ajanlar, 1980 ve sonrasında birçok prospektif, randomize kontrollü çalışmada açık mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında, dünya çapında geniş kullanım kazanmıştır (75, 77-79). Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü, tedaviye başlama hızı ile yakından ilişkilidir.

ST segment yükselmeli myokard infarktüsü tedavisinde primer PTKA ise, ilk kez 1982 yılında uygulanmıştır. 1986 yılında Puel ve ark. (80) girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir. 1990'lı yıllarda stentlerin uygun implantasyonu ve ikili antitrombotik tedavi sayesinde, stent trombozu sorununun büyük oranda çözülmesiyle, fibrinolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda, fibrinolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır.

Günümüzde reperfüzyon tedavisinde gold standart, perkütan koroner girişim olmasına rağmen Primer PTKA açısından semptomların başlangıcı ile reperfüzyon arasında ki zaman ve yapabilecek tecrübeli klinisyene ulaşma, kardiyak sonuçlar için en önemli belirteçlerdir. Yapılan çalışmaların metaanalizinde, kapı-balon zamanı ile 1 yıllık mortalite incelenmiş ve kapı-balon zamanında her yarım saatlik gecikmenin, 1 yıllık mortaliteyi rölatif olarak %8 arttırdığı gösterilmiştir (76, 79).

ST segment yükselmeli myokard infarktüsü hastalarında, semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 saat, trombolitik tedavinin en etkili olduğu dönem olmakla beraber 12 saat içerisinde uygulanan fibrinolitik tedavinin yararlı olduğu ve

ne kadar erken uygulanırsa mortalitedeki azalmanın o kadar belirgin olduğu gösterilmiştir (75, 77-79).

Primary Angioplasty in AMI Patients from General Community Hospitals Transported to PTCA Units vs Emergency Thrombolysis (PRAGUE-2) çalışmasında, semptomların başlangıcından itibaren 3 saat içinde başvuran hastaların bir kısmına streptokinaz, bir kısmına ise PTKA uygulanmış ve mortalite oranları benzer çıkmıştır, ancak 3 saatten sonra primer PTKA ile mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (81).

Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) çalışmasında ise, ilk 2 saatte başvuran hastalarda, hastane öncesi uygulanan t-PA tedavisinin, PTKA ile karşılaştırıldığında daha yüz güldürücü olduğu görülmüştür (82). Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI) 1 ve 2 çalışmalarında, ilk 3 saat de dahil olmak üzere, miyokardiyal salvation indeks ile iki tedavi şekli incelenmiştir. İlk 3 saat içinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak 3 saat üzerinde primer PTKA lehine anlamlı olumlu fark saptanmıştır (83). Bu çalışmadaki bulgulara benzer olarak, zaman bağımlı primer PTKA üstünlüğü, PCAT meta-analizi (84), MITRA ve MIR registrylerinde istenmeyen KVS olaylarında azalma ile gösterilmiştir (85).

Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp, plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer.

ST segment yükselmeli myokard infarktüsü tanısı alan hastalarda fibrinolitik tedavi, ölüm ve önemli kardiyovasküler sistem olaylarını anlamlı derecede azaltması, kullanımın ve ulaşımın kolay olması nedeniyle en sık kullanılan reperfüzyon tedavisidir (75, 77-79). Fakat hastalarda fibrinolitik tedavi sonrasında %35 oranında başarısızlık gözlenmektedir (78). Fibrinolitik tedavi başarısızlığı belirgin kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle KY, rekürren iskemi ve azalmış LV disfonksiyonu ile birliktelik gösterir (86). Bu durumda yeniden fibrinolitik verilebilir ancak major kanama belirgindir (80). Yapılan çalışmalarda, fibrinolitik tedavi başarısızlığı durumunda kurtarıcı PTKA ile mortalitede ve LV fonksiyonlarında belirgin düzelmeye saptanmıştır (87).

Fibrinolitik ajanlara bakıldığında, streptokinaz, dolaşımdaki plazminojeni aktive ederek, sistemik litik etki gösteren, fibrin nonspesifik bir trombolitik ajandır ve 90. dakikada damar açıklık oranı %50'dir (88-90). Alteplaz/t-PA, reteplaz/r-PA ve tenekteplaz/TNK-tPA ise fibrin spesifik ajanlardır. Sistemik litik duruma neden olmamakla birlikte, reteplaz fibrinojenin tükenmesine neden olur. 90. dakikada damar açıklık oranları %80'dir (90).

Fibrinolitik tedavi sonrası reperfüzyon değerlendirmesi, ağrıda azalma, EKG'de ST segment rezolüsyonu, kontrastlı stres ekokardiyografi, myokard perfüzyon sintigrafisi veya KAG ile akım düzeyi dikkate alınarak yapılabilir.

Ağrının tamamen kesilmesi veya başlangıcına kıyasla % 50' den daha fazla azalması, reperfüzyon lehine bir durumdur (91). Değerlendirme açısından kolay bir veri olmakla beraber, ağrının subjektif olması ve AMI'ye yaklaşımda ağrının geçirilmesinin rutin bir tedavi amacı olması nedeniyle, narkotik analjezik verilmiş olan hastalarda ağrının geçmesinin reperfüzyon kriteri olarak alınması yerine diğer reperfüzyon kriterleri ile birlikte değerlendirilmesi daha doğrudur.

ST segment gerilemesi, yükselmiş ST segmentinin belirli bir zaman dilimindeki bazale dönüşü olarak tanımlanabilir. Konuyla ilgili çalışmaların çoğunluğunda fibrinolitik tedavinin başlamasından hemen önce çekilen EKG (0. dakika EKG) ile fibrinolitik tedavinin başlangıcından 60-90 dk sonra çekilen EKG ile karşılaştırılmıştır. Fibrinolitik tedavi başlangıcından 60-90 dk sonra çekilen EKG'de %50'den fazla ST segment gerilemesi fibrinolitik tedavinin başarısını test etmede tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, ucuz ve kolay bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır. İnfarkta ilgili koroner arter açıklığının (TIMI 2-3) güvenilir bir göstergesidir, pozitif prediktif değeri %90'ın üzerindedir (78, 86, 92-94). ST segment gerilemesi ile LV fonksiyonlarında düzelme, infarkt alanının azalması, prognozun düzelmesi ve ölüm oranlarında anlamlı azalma gözlenir (78, 92-94).

Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) çalışmasında 60. dk, Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction (REACT) çalışmasında ise 90. dk EKG ile ST rezolüsyonu değerlendirilip %50 azalmaması durumunda rescue PTKA planlanmıştır (86, 93). AHA/ACC 2005 STYMI tedavi klavuzunda sınıf IIa endikasyon ile fibrinolitik tedavi başlangıcından sonra 90. dk ST rezolüsyonun

olmaması ve orta/geniş miyokardium riskte olan hastalarda rescue PTKA önerilmiştir (54). ST segment gerilemesi, ucuz olması, her yerde uygulanabilirliği, sonuçların hemen hazır olması, objektif olması gibi olumlu özellikleri üzerinde toplamıştır. Günümüze kadar en sık çalışılmış reperfüzyon kriteridir. Dezavantajları ise esas itibari ile pace ritmi ve dal bloğu bulunan hastalarda ST gerilemesinin değerlendirilememesidir (92, 93).

1.4. Klopidoğrel

Klopidoğrel trombosit P2Y12 reseptörlerinde ADP'nin etkisini inhibe ederek trombosit agregasyonunu bozan, kanama zamanını uzatan ve kan viskozitesini azaltan bir ön ilaçtır. Trombosit P2Y12 reseptörlerinin blokajı ADP'ye bağlı trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu yanında trombositlerin von Willebrand faktörü gibi diğer faktörlere bağlı aktivasyonunu da azaltır. Bu reseptörlerin inhibisyonu trombosit aktivasyonu üzerinde, ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunun inhibisyonuna göre daha geniş ve önemli etkilere sahiptir (95).

Bununla beraber trombositlerin inflamatuvar özelliklerinin ortaya konması ve trombosit ilişkili inflamatuvar yanıtın akut koroner sendromları tetiklediğinin düşünülmesi sonrası, antitrombositler tedavinin inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkileri, araştırma sebebi olmuştur.

Chew ve ark. (96) perkütan girişim öncesi, trombosit adenosin difosfat (ADP) P2Y12 reseptör antagonisti olan klopidoğrel ile tedavi edilen hastalarda hs-CRP düzeylerindeki düşüşü göstermiştir. CRP düzeylerinin incelendiği bir başka çalışmada ise perkütan girişim sonrası klopidoğrel tedavisi ile CRP düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (97).

ST segment yükselmeli myokard infarktüsü tedavisinde klopidoğrel rolü ilk kez erken koroner stent yerleştirilmesinin trombolitik tedaviye üstün olduğunun gösterilmesi ile ortaya konulmuştur (98). Elektif stent takılan hastalardaki uygulamaya benzer olarak STYMI hastalarına da stent takılması anında 300-600 mg yükleme dozları ve günlük 75 mg idame dozu stent trombozunu önlemek için verilmektedir.

Fibrinolitiklerle tedavi edilen STYMI hastalarının önemli bir kısmında, kan akımını sağlamada yetersiz kaldığı veya infarkt ile ilişkili arterin erken dönemde tekrar tıkanıdığı ve trombosit aktivasyonunun baskın patofizyolojik rolü göz önüne

alındığında, klopidogrel üzerine yapılan büyük çalışmalardan biri olan CLARITY çalışmasında, ASTYMI ile başvuran 3491 hastaya, aspirin ve fibrinolitik tedaviye ilaveten klopidogrel eklenmesinin, 30 günlük lm, MI ve tekrarlayan girişimleri %36 oranında azalttığı gösterilmiştir (99).

Yine primer olarak fibrinolitikler ve antikoagülanlarla tedavi edilen STYMI'lı 45852 hastayı kapsayan Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction (COMMIT) çalışmasında, aspirine ek olarak plasebo ve klopidogrel uygulanan hastaların klopidogrel kolunda, 1 aylık takip sonunda, primer son noktalarda %9, tek başına ölümde ise %7 anlamlı risk azalması sağlamıştır (100).

Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events (CHARISMA) çalışmasında ise, 15603 stabil kardiyovasküler hastalığı ya da yüksek risk faktörleri olan hasta grubunda, 28 aylık takipte günlük düşük doz aspirin tedavisinin yanı sıra klopidogrel veya plasebo eklenmiştir. Önceden belirlenmiş alt grup analizinde, araştırmacılar primer sonlanma noktasında ılımlı bir azalma ile kombinasyon terapisi ile tedavi edilen ispatlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda sınırda klinik anlamlılık saptamışlardır. Bunun aksine, primer nleme amaçlı kombine tedavi grubunda, tüm sebeplere bağlı ve kardiyovasküler mortalitede artışlar mevcuttu: sırasıyla %3.8' e karşı 5.4 (P=0.04) ve %2.2'ye karşı 3.9 (P=0.01). Bu sonuçlar bu düşük riskli populusyonda, iskemik kalp hastalığında koruyucu olarak aspirine ek olarak klopidogrel kullanımının önerilmesi için yeterli desteği sağlayamamıştır (101). Ancak dokümente kardiyovasküler hastalığı olan grup ayrı olarak ele alındığında bu grupta anlamlı risk azalması gözlenmiştir.

Bu çalışmaların ışığında ve klopidogrel tedavisinin muhtemel antiinflatuvar etkilerinin çeşitli çalışmalarda gösterilmesi ile kullanım endikasyonları genişlemiş, ilk olarak anstabil anjina ve ST yükselmesi olmayan MI'da rutin kullanım 'AHA/ACC' 2002 klavuzunda ve sonrasında STYMI'da rutin kullanım 2007 ACC/ AHA ve 2008 ESC klavuzlarında yerini almıştır (102-104).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Kasım 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesi (KYBÜ)' ne Akut Anterior Myokard infarktüsü tanısı konularak kabul edilen ve fibrinolitik tedavi uygulanan 150 hasta alındı.

2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Akut ST segment yükselmeli myokard infarktüsü tanısı klinik semptom ve bulguların varlığında yoğun bakıma kabul sırasında elde edilen yüzey EKG'si ve/veya kardiyak biyomarkerlar dikkate alınarak konuldu. ASTYMI kriterleri olarak en az 30 dakika süren göğüs ağrısı olması, EKG' de en az 2 komşu derivasyonda en az ≥ 1 mm ST elevasyonu olması ve ağrı başlangıcından sonra 12 saat içerisinde KYBÜ ne kabul edilmesi arandı. Tüm hastalara standart reperfüzyon tedavi protokolü [300 mg başlangıç dozundan sonra 150 mg/gün aspirin; 70 U/kg (maksimum 5000 U) intravenöz başlangıç dozundan sonra 12 U/kg/saat intravenöz fraksiyone olmayan heparin; 15 mg bolustan sonra ilk 30 dakikada 0.75 mg/kg (maksimum 50 mg), sonraki 60 dakikada ise 0.5 mg/kg (maksimum 35 mg) infüzyon t-PA] uygulandıktan sonra; ilave olarak hastaların bir bölümüne (grup 1; n: 50) 300 mg yükleme 75 mg/gün idame klopidogrel; bir bölümüne (grup 2; n: 50) 450 mg yükleme 75 mg/gün idame klopidogrel ve diğer bir bölümüne ise (grup 3; n: 50) 600 mg yükleme 75 mg/gün idame klopidogrel verildi.

2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- Trombolitik ajanlara karşı herhangi bir kontrendikasyon oluşturan olayın varlığı
- 2- İletim veya ritim bozuklukları (dal bloklular idiyoventriküler ritm v.b.)
- 3- Başarısız tromboliz veya rekürrent iskemi nedenli erken (ilk 48 saat) koroner girişim
- 4- Daha önceden herhangi bir endikasyon dahilinde klopidogrel kullanımı
- 5- Klinik kalp yetersizliği (Killip II/III) veya kardiyogenik şok bulguları
- 6- Kronik böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2.5)
- 7- Kronik karaciğer yetmezliği
- 8- Trombositopeni (<100.000 mm³)

9- Malignitesi ve kalp dışı sistemik inflamasyon yarabilecek kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldılar.

2.4. Kan Ölçümleri

Tüm hastalardan sol antekubital venden intraket yardımıyla kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında OLUMPUS AU 600 ve Bayer Advia 120 Cell CBC Counter Hematologia marka otoanalizer cihazlar ile incelendi. Örneklerden rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, lipid profilleri, üre, kreatinin), tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, lökosit) analizleri yapıldı.

İlk 24 saatlik süreçte CK ve CK-MB düzeyleri, 0.saat dahil olmak üzere her 4 satte bir ölçüldü. hs-CRP 48.saatte yüksek sensitiviteli nefelometrik metotla ölçüldü. Ölçümler her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

2.5. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi çekimleri, her derivasyon için en az 5 QRS kompleksi içerecek şekilde, 25mm/sn hızında standart 12 derivasyonda 3 kanal eş zamanlı Nihon Kohden (Tokyo-Japan) marka EKG cihazları ile yapıldı. Bazal EKG ve fibrinolitik sonrası 120.dakikaya kadar her 30 dakikada bir EKG çekimleri yapıldı. Çekilen EKG'de %50'den fazla ST segment gerilemesi başarılı reperfüzyon kriteri olarak kabul edildi.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesi, bilgisayar ortamında, Statistical Package for the Social Sciences 12.0 (SPSS 12.0, Chicago, IL, USA) paket programında yapıldı. Parametrik veriler, ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler, (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin analizlerinde, oneway ve posthoc Tukey testleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde, Chi-square testi kullanıldı. Sonuçlar, %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya ASTYMI'lı toplam 150 hasta alındı. Hastaların bir bölümüne [(n:50, yaş ortalaması 58.2±9.6, %66 erkek (n:33) , %34 kadın (n:17)] 300 mg yükleme 75 mg / gün idame, bir bölümüne[(n:50, yaş ortalaması 60.2±9.2, %82 erkek (n:41), % 18 kadın (n:9)] 450 mg yükleme 75 mg / gün idame, bir bölümüne [(n:50, yaş ortalaması 58±9.5, %78 erkek (n:39) , %22 kadın (n:11)] 600 mg yükleme 75 mg / gün idame klopidoğrel verildi.

Grupların demografik özellikleri ve bazal laboratuvar verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 3) (Tablo 4).

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=50)	Pa değeri	Pb değeri	Pc değeri
Yaş (yıl)	58.2±9.6	60.2±9.6	58±9.5	0.559	0.513	0.997
Cinsiyet (K/E)	17/33	9/41	11/39	0.068	0.617	0.181
Aile öyküsü (n, %)	20 (%40)	18 (%36)	20 (%40)	0.680	0.680	1.000
Sigara (n, %)	31 (%62)	36 (%72)	30 (%60)	0.288	0.205	0.838
HT (n, %)	28 (%56)	31 (%62)	32 (%62)	0.542	0.826	0.414
DM (n, %)	20 (%40)	10 (%20)	12 (%24)	0.029	0.629	0.086
VKİ (kg/m ²)	27.1±2.7	26.8±2.9	26.9±2.6	0.783	0.984	0.873

Pa: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki P değeri

Pb: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki P değeri

Pc: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki P değeri

Tablo 4. Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=50)	Pa değeri	Pb değeri	Pc değeri
Total kolesterol	233.6±51	217.8±50.4	231±44.3	0.239	0.339	0.975
HDL kolesterol	49.4±8.2	49.9±6.9	51.7±7.7	0.943	0.504	0.321
LDL kolesterol	154.6±38.3	141.8±37.7	150.7±36.5	0.205	0.462	0.861
Trigliserit (mg/dL)	173.4±66.4	157.6±49.2	158.5±39.3	0.297	0.995	0.342
Üre (mg/dL)	35±10.1	36.9±11.9	32.9±7.8	0.630	0.125	0.549
Glukoz (mg/dL)	150.6± 60.2	153.8±64.9	152.3±68.1	0.967	0.993	0.990
Hemoglobin (g/dL)	13.1±1.1	13.3±1.2	13.5±1.3	0.881	0.504	0.249
Hematokrit (%)	40.7±3.6	41.7±4.4	41.4±3.9	0.403	0.917	0.645
Lökosit (K/uL)	13.1±1.4	10.5±1.4	12.3±1.3	0.484	0.682	0.941
Kreatinin (mg/dL)	1±0.1	1±0.1	1±0.1	0.284	0.938	0.401

Pa: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki P değeri

Pb: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki P değeri

Pc: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki P değeri

Gruplar arasında 0, 4, 8. saatlerde CK düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmezken ($p>0.05$), 12, 16, 20 ve 24. saatlerde, Grup 3 'deki hastaların CK düzeylerindeki yükselme miktarı Grup 1 ve 2' ye göre daha düşük düzeylerdeydi. CK düzeylerindeki bu değişim Grup 1 ve Grup 3 arasında 12, 16, 20 ve 24. saatlerde istatistiksel açıdan anlamlılık kazanırken ($p<0.05$) Grup 2 ve Grup 3 arasında 12 ve 16. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştı ($p<0.05$) (Tablo 5) (Şekil 4).

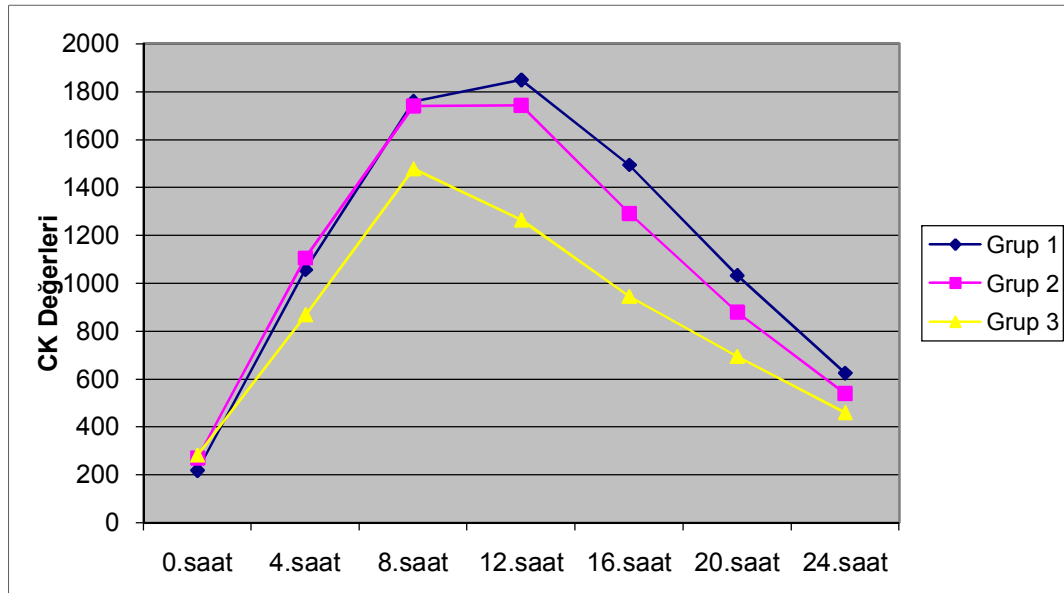
Tablo 5. Gruplar arasında 0-24. saat arası CK değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=50)	Pa değeri	Pb değeri	Pc değeri
0.saat	218.7±125.6	270.9±161.5	282±130.8	0.154	0.917	0.065
4.saat	1056.2±1133.9	1105.5±790.4	867.6±544.2	0.956	0.350	0.516
8.saat	1758.1±1032.5	1739.2±905.7	1477.6±721.1	0.994	0.313	0.264
12.saat	1848.7±946.4	1741.5±714.9	1264.9±635.6	0.770	0.007	0.001
16.saat	1493.3±804.8	1291.9±552.6	944.6±461.2	0.243	0.017	<0.001
20.saat	1032.8±535.5	878.1±365.3	693.4±351.9	0.168	0.080	<0.001
24.saat	624.1±358	538.5±208.1	459.7±264.6	0.290	0.350	0.012

Pa: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki P değeri

Pb: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki P değeri

Pc: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki P değeri



Şekil 4. Gruplar arasında 0-24 saat CK değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında 0, 4 ve 8. saatlerde CK-MB düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen; 12, 16, 20 ve 24. saatlerde Grup 3 deki hastaların CK-MB düzeyleri, Grup 1 ve Grup 2'deki hastalara göre daha düşük

seviyelerde seyretti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların bu saatlerdeki CK-MB düzeyleri ise benzerdi ($p>0.05$). Bununla beraber Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CK-MB düzeyleri 12. saatte zirve noktasına ulaşırken, Grup 3'deki hastalarda zirve değere 8. saatte ulaşıldı ve Grup 3 deki CK-MB zirve değerleri, Grup 1 ve Grup 2'e göre daha düşüktü (Tablo 6) (Şekil 5).

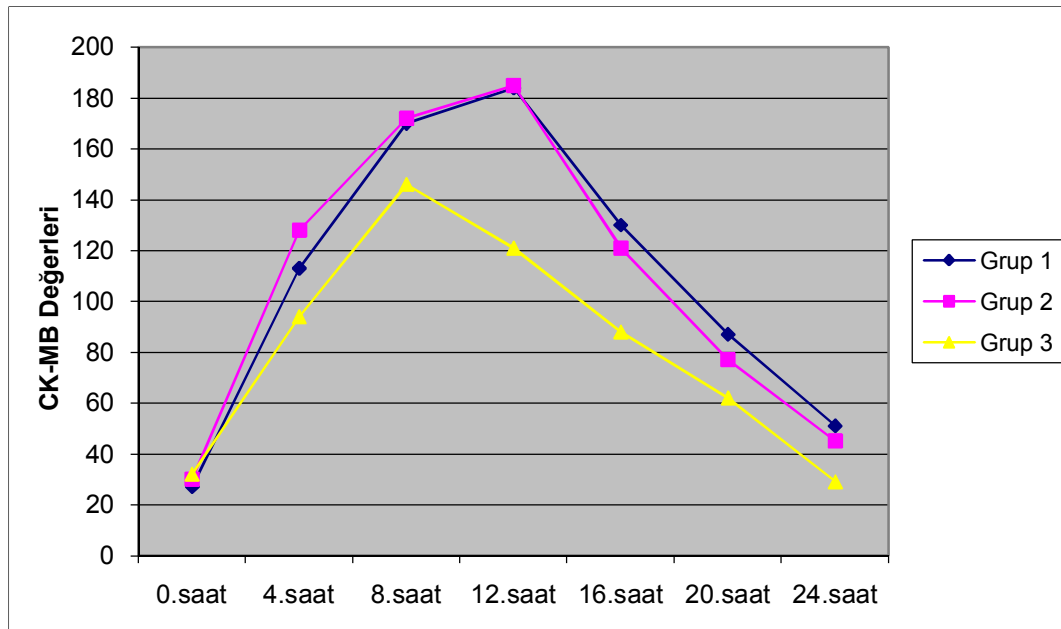
Tablo 6. Gruplar arasında 0-24. saat arası CK-MB değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=50)	Pa değeri	Pb değeri	Pc değeri
0.saat	27.3± 16.2	30.7±16.2	32.5±17	0.544	0.855	0.254
4.saat	113.5±104.7	128.4±91.8	94.9±54.8	0.668	0.133	0.530
8.saat	170.8±70.7	172.9±84.4	146.9±84.3	0.999	0.173	0.184
12.saat	184.1±122.3	185±107	121.8±66.6	0.989	0.002	0.003
16.saat	130.1±50.3	121.3±54.7	88.6±44.4	0.654	0.004	<0.001
20.saat	87.4±34.2	77.8±30.1	62±24.5	0.241	0.025	<0.001
24.saat	51.5±20.7	45.7±14.3	29.4±12.5	0.177	0.035	0.001

Pa: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki P değeri

Pb: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki P değeri

Pc: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki P değeri

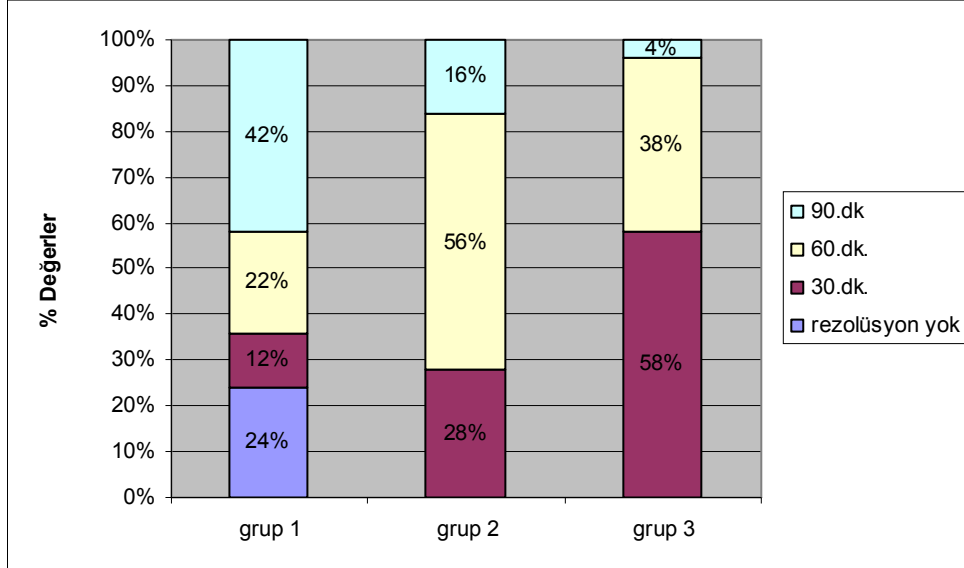


Şekil 5. Gruplar arasında 0-24 saat CK-MB değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında ST segment rezolüsyonu süreleri karşılaştırıldığında, 600 mg klopidogrel yüklenen 3. gruptaki hastaların büyük bölümünde (%58) rezolüsyon 30. dk. da meydana gelirken, Grup 2'deki hastalarda 60. dk. da, Grup 1'deki hastalarda ise 90. dk. da meydana geldi. Dolayısıyla gruplardaki hastaların ST segment rezolüsyonu gerçekleşme süreleri arasında, belirgin fark olduğu görüldü ($p<0.005$) (Tablo:7). Diğer bir değişle, en erken ST segment rezolüsyonu, 600 mg yükleme dozu yapılan Grup 3'deki hastalarda, daha sonra 450 mg yükleme yapılan Grup 2'deki hastalarda ve en sonunda ise 300 mg yükleme dozu yapılan Grup 1'deki hastalarda görüldü (Şekil 6).

Tablo 7. Gruplara göre ST segment rezolüsyonu sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=50)	P değeri
30.dk.STrezolüsyonu (n,%)	6 (%12)	14 (%28)	29 (%58)	<0.001
60.dk.STrezolüsyonu (n, %)	11 (%22)	28 (%56)	19 (%38)	<0.001
90.dkSTrezolüsyonu (n, %)	21 (%42)	8 (%16)	2 (%4)	<0.001
ST rezolüsyonu yok (n, %)	12 (%24)	0	0	<0.001



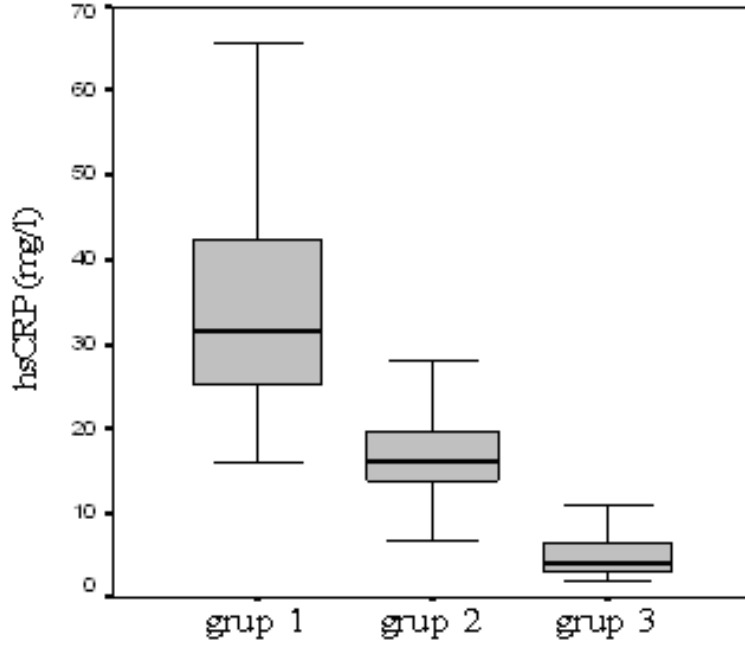
Şekil 6. Gruplara göre ST segment gerilemesi sürelerinin karşılaştırılması ($p<0.001$)

Gruplardaki hastaların 48. saatte bakılan hs-CRP düzeylerinin klopidogrel dozlarına paralel olarak değiştiği görüldü. Klopidogrel dozu arttıkça hs-CRP düzeylerinde meydana gelen artış oranları daha düşüktü (doza bağımlı ters ilişki) ve

bu farklılık her 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa yol açıyordu ($p<0.001$) (Tablo 8) (Şekil 7).

Tablo 8. Gruplara göre hs-CRP seviyelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=50)	P değeri
hs-CRP (mg/L)	34.6±11.8	16.8±5.3	5.2±3.4	<0.001*



Şekil 7. Gruplara göre hs-CRP seviyelerinin karşılaştırılması

4. TARTIŞMA

Son yıllarda ateroskleroz patogenezinin aydınlatılmasında çok önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar halen çağımızın en ölümcül ve tedavi edilmesi en güç hastalıklarının başında gelmektedir. Tanı ve tedavide kaydedilen önemli gelişmeler yanında STYMI ve komplikasyonları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen ciddi bir sorun teşkil etmektedir. STYMI, aterosklerozun komplikasyonu olarak gelişen AKS'lerin 1/3 nü oluşturur. Konjestif kalp yetmezliği ile hastaneye yatışların giderek artması ve ASTYMI'a bağlı ortalama mortalitenin yaklaşık olarak %45'lere varması, AKS'lerin önlenmesinde henüz yeteri kadar başarılı olunamadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla günümüzde dikkatler reperfüzyon stratejileri üzerinde yoğunlaşmış ve yeni stratejiler belirlenmeye çalışılmıştır.

Bu doğrultuda, çalışmamızda standart farmakolojik reperfüzyon tedavisine ek olarak, klavuzların önerdiği ilave 300 mg klopidogrel yükleme dozunun üzerine çıkılarak (450 ve 600 mg), reperfüzyon ve inflamatuvar cevapta değişiklik olup olmadığını araştırdık. Elde ettiğimiz verilerde standart reperfüzyon tedavi protokolüne ilave klopidogrel dozu arttıkça, (önerilen 300 mg 'lık dozun üzerine çıkıldıkça) reperfüzyon ve inflamatuvar süreçte iyileşme olduğunu gördük.

İnflamasyon, AKS'da trombüs oluşumunu hem lokal hem de sistemik olarak indükler. Lokal olarak; endotel hücreleri ve makrofajlardan sitokin aracılıklı doku faktörü salınımını arttırır ve indirekt yolla fibröz başlığın incilmesi ve plak yırtılmasına bağlı olarak trombüs oluşumuna neden olur. Sistemik olarak ise, IL-6 aracılığıyla hepatositlerden akut faz reaktanı salınımına yol açarak fibrinojen ve PAI-1 gibi protrombotik faktörlerin artışına yol açar (105, 106). İnflamasyon bu şekilde lokal ve sistemik olarak trombozu tetiklediği gibi, trombotik süreçte anahtar rol oynayan plateletler de inflamasyonu tetiklemekte ve arttırmaktadır. Bu şekilde inflamatuvar ve trombotik süreçler birbirini karşılıklı olarak tetiklemekte ve böylece kırılması zor bir kısır döngü oluşmaktadır.

Ateroskleroz patogenezinde hakkında en çok kanıta dayalı çalışma yapılan inflamatuvar belirteç CRP'dir. STYMI'lı hastalardaki inflamasyon alevlenmesi, eşlik eden bir klinik gözlemden ziyade, MI'm primer patojenik komponenti gibi görünmektedir. Dolayısıyla inflamasyon artışı, myokard nekrozuna

dayandırılmayacağı gibi, aterosklerozun ciddiyeti ile de ilişkilendirilmesi doğru değildir. Çünkü kronik stabil anjinası yada periferik arter hastalığı olanlarda, akut faz reaktanları ile aterosklerozun derecesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır (107).

Liuzzo ve ark.'nın (44) yaptığı bir çalışmada, troponin seviyeleri normal olan unstabil angina pektorisli hastalarda da serum CRP düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. Bu gözlem, AKS'lardaki CRP artışının myokardial nekroza ikincil gelişmediğini ortaya koymuştur.

Varyant anginalı hastalarda iskemik episodların sıklığına rağmen CRP düzeylerinde artış olmaması, AKS'lardaki bu artışın iskemik reperfüzyon hasarına da bağlı olamayacağını ispatlamıştır. İnflamasyon artışı, plak yırtılmasının bir sonucu mu yoksa sebebi midir? tartışmaları ise, bazal CRP düzeyleri düşük olan hastalarda PTKA sırasında oluşturulan plak yırtılması ile serum IL-6 ve CRP düzeylerinde artış olmaması neticesiyle sonlanmış ve inflamasyon artışının bir sonuç değil, sebep olduğunu ortaya koymuştur (108).

Ateroskleroz patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ve özellikle moleküler düzeydeki yeni bulgular, tedavi rejimlerinde de değişime sebep olmaktadır. Temelde T ve B lenfositlerden salgılandığı düşünülen CD40 ve ligandının, yapılan son çalışmalarda, %90'a yakın bölümünün aktive trombositlerden kaynaklandığı anlaşılmıştır (109). Plak yırtılması ile açığa çıkan kollajen, trombin ve ADP, trombosit aktivasyonuna yol açmakta, bunun sonucunda da aktive trombositlerden ve diğer bazı hücrelerden sCD40L salınımı ve endotel hücrelerinin yüzeyinde de CD40 ekspresyonu artmaktadır. Direkt sCD40L etkisiyle ve sCD40L-CD40 etkileşimi sonucunda çeşitli inflamatuvar ve protrombotik mediatörler salınır (110). Son yıllarda oynadığı önemli rol ortaya konan CD40 sistemi ve bu sistemin trombositlerle olan yakın ilişkisi kullanılacak antitrombositer tedavinin aynı zamanda antiinflamatuvar etkilere de sahip olmasının önemini ortaya koymuştur. Bu noktada bir trombosit ADP P2Y12 reseptör antagonisti olan klopidogrel, antitrombositer etkinliği yanında antiinflamatuvar etkinliği ile de birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur.

Literatür taramalarımızda klopidogrel ile ilgili çalışmaların çoğunluğunun koroner stent uygulanan hastalarda yapıldığını tespit ettik.

2001 yılında yayımlanan ve Non ST yükselmeli MI'lı hastalarda yapılan CURE çalışmasında ASA'ya klopidogrel eklenmesinin kardiyovasküler ölüm, MI ve inmeyi %20 oranında azalttığı bulunmuştur (111). CURE çalışmasının bir alt kolu olan PCI-CURE çalışmasında ise girişimsel tedavi planlanan hastalarda perkutan koroner girişim öncesi başlanan ve işlem sonrası devam edilen uzun süreli klopidogrel tedavisinin, erken ve geç dönemdeki majör kardiyovasküler olayları azalttığını gösterilmiştir (112).

Perkutan koroner girişim sonrasında uzun dönem aspirin ve klopidogrel kombinasyonu tedavi olarak uygulandığı CREDO çalışmasında, tek başına aspirine göre ölüm, myokard infarktüsü ve inmede %27'lik risk azalması sağlanmıştır. Bu çalışmada en fazla yarar, klopidogrel işlemden en az 6 saat önce verildiği grupta olmuştur (113). CREDO ve PCI-CURE gibi invaziv kardiyolojide klopidogrel yüklemeye dozunun etkinlik ve güvenirliliğinin kanıtlandığı çalışmalar, klopidogrel invaziv kardiyolojide karşılaştırmalı daha yüksek yüklemeye dozlarının ve klopidogrel klinik kardiyolojide antitrombotik tedavinin bir parçası olarak kullanımının araştırıldığı çeşitli çalışmalara klavuz olmuştur. Bu doğrultuda primer olarak fibrinolitikler ve antikoagülanlarla tedavi edilen STYMI'lı 45852 hastayı kapsayan COMMIT çalışmasında, aspirine ek olarak plasebo ve klopidogrel uygulanan hastaların klopidogrel kolunda, 1 aylık takip sonunda, primer son noktalarda %9, tek başına ölümden ise %7 anlamlı risk azalması sağlanmıştır (100).

Klopidogrel yüklemeye dozlarının karşılaştırıldığı antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty (ARMYDA-2) çalışmasında ise koroner stent uygulanan hastalarda 600 mg yüklemeye dozunun, ADP ile indüklenen trombosit aktivasyonunu önemli bir yan etki veya kanama olmadan, 300 mg doza göre daha erken ve daha güçlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (114). Benzer şekilde intracoronary stenting and antithrombotic regimen: choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect (ISAR-CHOICE) çalışmasında 300, 600 ve 900 mg'dan oluşan üç farklı klopidogrel yüklemeye dozunun, antitrombositik ve farmakokinetik etkileri karşılaştırılmış; 600 mg klopidogrel ile 300 mg'a göre daha yüksek plazma konsantrasyonu ve daha fazla trombosit inhibisyonu sağlanırken, dozun 600 mg'dan 900 mg'a çıkarılmasının bir fark yaratmadığı izlenmiştir (115).

Akbulut ve ark.'nın (116) AMI'de klopidogrel'in hs-CRP ve reperfüzyon üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, AMI ile başvurup trombolitik tedavi

verilen 175 hastanın bir grubuna standart reperfüzyon tedavisi, diğer grubuna ise bu tedaviye ek olarak 450 mg yükleme ve 75 mg günlük idame klopidogrel tedavisi uygulanmış ve sonuçta reperfüzyon ve hs-CRP'deki supresyon düzeyleri açısından klopidogrel uygulanan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Zairis ve ark.'nın (51) AMI ile başvurup, trombolitik tedavi verilen 319 hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada ise CRP düzeyi yüksek olan grupta ST segment rezolüsyonu insidansının istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük olduğu ve hastane içi mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 600 mg klopidogrel uygulanan 3. grupta hs-CRP düzeyi, 300 mg ve 450 mg klopidogrel yüklenen 1. ve 2. gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış olup, ST segment rezolüsyonu 600 mg klopidogrel uygulanan grupta daha erken sürede sağlandı.

Halkin ve ark.'nın (117) yaptığı bir çalışmada AMİ'de trombolitik tedavi sonrası başarılı reperfüzyon sağlanması ile zirve CK değeri, zirve değere ulaşma zamanı ve CK artış hızı arasında korelasyon olduğu, aynı şekilde CK değeri ile klinik sonuçlar arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir. Aksakal ve ark. (118) yaptığı başka bir çalışmada ise AMI geçirip perkütan koroner girişim yapılan ve başarılı reperfüzyon gerçekleşen hastalarda CK/CK-MB zirve değerine ulaşma ve düşüşe geçme süresinin reperfüzyon sağlanamayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erken sağlandığı gözlenmiştir. Biz çalışmamızda ST segment rezolüsyonunun daha erken sağlandığı 600 mg klopidogrel uygulanan 3. grupta CK-MB' nin zirve değerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük, zirve değere ulaşma süresinin daha kısa ve CKMB'nin düşüşe geçme süresinin daha erken olduğunu saptadık.

Çalışmamızın birinci ve en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Sadece Akut anterior ST yükselmeli MI'lı hastaların alınması ve fibrinolitik tedavi seçeneği olarak t-PA kullanılması ve ek olarak çalışmamızın sadece 48 saatlik süreci kapsayan bir takip süresinin olması diğer önemli kısıtlılıklarıdır.

Fibrinolitik tedavi alan ASTYMI'lı hastalarda, klopidogrel yükleme dozu, hali hazırda ESC ve AHA klavuzlarına girmiş olup, 75 yaşa kadar olan hastalarda 300 mg yüklemenin ardından 75 mg günlük idame doz ve 75 yaş üzeri hastalarda ise 75 mg yükleme ardından günlük 75 mg idame dozu olarak tavsiye edilmektedir (95, 97). 3 farklı klopidogrel yükleme dozu uygulayarak yaptığımız bu çalışmada doz

arttıkça reperfüzyon ve antiinflamasyonun daha efektif bir şekilde sağlandığını gördük. Bu gözlemden yola çıkarak fibrinolitik tedavi uygulanan akut ST yükselmeli MI'lı hastalarda çalışmamızdaki maksimum doz olan 600 mg klopidogrel yüklemesinin gerek reperfüzyon gerekse inflamasyon üzerinde daha olumlu sonuçlar sağlayacağı kanısındayız. Klopidogrel'in daha yüksek uygulama dozlarının etkinliğinin anlaşılabilmesi için geniş ölçekli ve uzun dönem takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Davies MJ. Pathology of coronary atherosclerosis. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart*. 10th ed. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001; 36: 1095-1105.
3. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369-377.
4. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-2690.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-874.
6. Virchow R. *Cellular Pathology*. London: John Churchill, 1858: 342-366.
7. Rokitansky C. *The organs of circulation. A manual of pathological anatomy*. IV. Philadelphia: Blanchard&Lea, 1855; 4: 201-208
8. Osler W. *The principles and practice of medicine*. New York: Appleton, 1892: 664.
9. Anitschow N, Chaladow S. On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes 1913. *Atherosclerosis* 1983; 3: 178-182.
10. Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

11. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-295.
12. 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.
13. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 48-78.
14. Onat A (editor). TEKHARF. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı risk profili ve kalp hastalığı. 2. Baskı, İstanbul: Ohan Matb. Ltd Şti, 2000.
15. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (çeviren) s.1-2, 1. Baskı, İstanbul, AND, 2003.
16. Tokgözoğlu L. Akut koroner sendromdan infeksiyon ve inflamasyonun rolü ve klinik önemi. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2001; 4: 6-11.
17. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R, Notohamiprodjo G. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 173-178.
18. Luster AD. Chemokines: chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-448.
19. 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.
20. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through aredox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000; 102: 670-676.

21. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine* 2002; 11: 1211-1217.
22. Naito HK. Coronary artery disease and disorders of lipid metabolism. Lawrence K, Amadeo JP, Steven CK (editors). *Clinical Chemistry*. Mosby, 2003: 603-638.
23. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 5134-5138.
24. Stiko-Rahm A, Hultgardh-Nilsson A, Regnstrom J, Hamsten A, Nilsson J. Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1099-1109.
25. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Werner A, Luscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res* 1992; 70: 1191-1197.
26. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324.
27. Penn MS, Cui MZ, Winokur AL, Bethea J, Hamilton TA, DiCorleto PE, Chisolm GM. Smooth muscle cell surface tissue factor pathway activation by oxidized low-density lipoprotein requires cellular lipid peroxidation. *Blood* 2000; 96: 3056-3063.
28. Ishii H, Kizaki K, Horie S, Kazama M. Oxidized low density lipoprotein reduces thrombomodulin transcription in cultured human endothelial cells through degradation of the lipoprotein in lysosomes. *J Biol Chem* 1996; 271: 8458-8465.

29. Wilson BD, Pitas RE, Rodgers GM. Regulation of endothelial cell protein C activation by native and oxidized low density lipoprotein. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 11-17.
30. Kugiyama K, Sakamoto T, Misumi I, Sugiyama S, Ohgushi M, Ogawa H, et al. Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. *Circ Res* 1993; 73: 335-343.
31. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45-54.
32. Öngen Z. Aterotrombozun fizyopatolojisi: temel bilimlerden kliniğe aterotromboz. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi* 2004; 4: 186-91.
33. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87: 87-90.
34. Xu XP, Meisel SR, Ong HM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 1999; 99: 993-998.
35. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996; 98: 2572-2579.
36. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998; 98: 300-307.
37. Walsh PN. Platelet - coagulation interactions. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 461-471.

38. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-1932.
39. Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Matsui K, Mori T, et al. Anterolateral interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1398-1404.
40. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996; 156: 4815-4820.
41. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
42. Rosenson RS, Keonig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *J Am Cardiol* 2003; 92: 10-18.
43. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6-11.
44. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
45. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
46. Eric JT, Donald E, Robert AH, Pierre A, Robert M. Califf CG, et al. Blockade of the glycoprotein IIb/IIIa receptor to avoid vascular occlusion trial investigators: randomized, double-blind, placebo controlled international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 399- 406.

47. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial nested casecontrol study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
48. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
49. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
50. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
51. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Andrikopoulos GK, Olympios CD, et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 782-789.
52. ESC/ACC/AHA/WHF Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653.
53. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
54. Elliott MA, Daniel TA, Paul WA, Eric RB, Lee AG, Mary H, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction content. *JACC* 44; 3-4; 2004 (www.onlinejacc.org/cgi/44/3/el.pdf)
55. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. Braunwald E (editor). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 1184-1188.

56. Hill JA, Pepine CS. Silent myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1988; 39: 213-219.
57. Crawford HM. *Kardiyoloji Tanı ve Tedavi*. Erol Ç, Biberoglu K, Atalar E (Çeviren) s.53-54, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2010.
58. Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 275-283.
59. Matetzky S, Freimark D, Chouraqui P, Rabinowitz B, Rath S, Kaplinsky E, Hod H. 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.
60. Moss DW, Henderson AR, Enzymes. C.A. Burtis and E.R. Ashwood (editors). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Second Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1994: 735-896.
61. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD. Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995; 237: 59- 66.
62. Jaffe AS. *Biochemical Detection of Acute Myocardial Infarction*. 2nd ed, New York: Chapman & Hall, 1996: 136-162.
63. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-1272.
64. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001; 23: 52-65.

65. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 423-449.
66. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41: 312-317.
67. Giannitsis E, Muller BM, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
68. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 155- 158.
69. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. İkinci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 273-321.
70. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748-1754.
71. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 1996: 322-340.
72. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
73. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation. *Lancet* 2001; 358: 1533-1538.
74. Taylor GJ, Humphires JO, Mellits ED, Pitt B, Schulze RA, Griffith LS, et al. Predictors of clinical course, coronary anatomy, and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62: 960-970.

75. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 311-312.
76. 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.
77. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
78. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) Investigators: an international randomized trial comparing thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
79. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, Hoorntje JCA, Marcel AT, Hoorntje CA, et al. For the ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group: symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 991-997.
80. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez B, Lancelin B, Valeix B, et al. Endo-protheses coronariennes auto-expansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987; 8: 1311-1312.
81. Widimský P, Budesinský T, Vorác D, Groch L, Zelízko 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.

- 82.** 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.
- 83.** Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache JÜ, Dirschinger J, et al. Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis results from STOPAMI 1 and 2 trials. *The American Journal of Cardiology* 2003; 91: 341-343.
- 84.** Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger CR, Simes J, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-57.
- 85.** Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Heer T, Gottwik M, et al. For the Myocardial Infarction Registry (MIR) and Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Groups. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. *Am J Cardiol* 2001; 87: 782-785.
- 86.** Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. The Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 287-296.
- 87.** 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. *Circulation* 1994; 90: 2280-2284.
- 88.** Ribichini F, Wijns W. Acute myocardial infarction, reperfusion treatment. *Heart* 2002; 88: 298-305.

89. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-1914.
90. Sade E, Oto A. Akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 446-460.
91. Corbalan R, Prieto JC, Chavez E, Nazal 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.
92. Sutton AG, Campbell PG, Grech ED, Price D, Davies A, Hall J, 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.
93. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu 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.
94. 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; 637: 214-220.
95. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (editors). *Braunwald's Heart Disease*. 7 th ed. Philadelphia: Saunders, 2005: 1243-1279.
96. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001; 88: 672-674.

97. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 14: 201-228.
98. 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.
99. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
100. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction (COMMIT) investigators, Addition of Clopidogrel to ASA in 45852 patients with AMI. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
101. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
102. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients With ST-Elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 210-247.
103. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-1374.
104. Van de WF, Bax J, Betriu A, Blomstrom LC, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.

- 105.** Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999; 19: 1623-1629.
- 106.** Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ. Homocysteine decreases bioavailable NO by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272: 1712-1717.
- 107.** Monaco C, D'Onofrio G, Rossi E. Neutrophils are activated in acute coronary syndromes but not in severe peripheral vascular disease. *Circulation* 1994; 8: 711-732.
- 108.** Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina pectoris. *Circulation* 1998; 98: 2370-2654.
- 109.** Topol EJ. A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 123-129.
- 110.** Fichtlscherer S, Heeschen C, Zehner AM. Inflammatory markers and coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4: 124-131.
- 111.** Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events study (CURE) investigators. Effects of Clopidogrel in addition to ASA in patients with NSTEMI. *N Eng J Med* 2001; 335: 494-502.
- 112.** Mehta SR, Salim Y, Peters RJG. Effects of pretreatment with Clopidogrel and ASA followed by long term therapy in patients undergoing PCI. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
- 113.** Clopidogrel for the Reduction of Events during Observation (CREDO) investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following PCI. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.

- 114.** Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty (ARMYDA-2) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106.
- 115.** Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa MG, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the intracoronary stenting and antithrombotic regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect (ISAR-CHOICE) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-2950.
- 116.** Akbulut M, Kutlu M, Ozbay Y, Polat V, Bilen MN, Baydas A, Altas Y. Efficacy of clopidogrel on reperfusion and high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2009; 35: 2309-2325.
- 117.** Halkin A, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Rutherford BD, Esente P, et al. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 5: 951-961.
- 118.** Aksakal E, Sevimli S. The correlation between early period parameters with left ventricular ejection fraction at the end of the first month in acute myocardial infarction patients with undergoing successful primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *MJAU* 2005; 37: 25-30.

6. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Tunceli’de doğdum. İlköğretimimi Denizli’de, orta ve lise öğretimimi ise Elazığ’da tamamladım. 1999 yılında girdiğim İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2005 yılında mezun oldum. Haziran 2006 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasıma devam etmekteyim.