

FİBRİNOLİTİK TEDAVİ

Doç. Dr. Mustafa Çetin

Normal hemostatik sürecin önemli bir parçası olan fibrinoliz, endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatörü (tissue plazminogen activator=t-PA) veya pro-urokinaz (proUK)'ın salınması ile başlatılır. Fibrinoliz olayı, vasküler hasardan hemen sonra başlamasına rağmen pıhtı lizisi ve damar rekanalizasyonu işlemi 7-10 güne kadar tamamlanamayabilir. Bu süreçte meydana gelen defektler tekrarlayıcı trombozlar veya kanamaya neden olur. Fibrinolitik sistem aktivatörleri tromboembolik olaylarda pıhtı erimesini hızlandırmak için sıklıkla kullanılır (1).

Fibrinolitik sistemi aktive etmek için en sık kullanılan strateji hastaya plazminojen aktivatörlerinin infüzyon yoluyla uygulanmasıdır. Fibrinolitik sistemin temel bileşenleri şekil-1'de özetlenmiştir. Kan pıhtısındaki fibrin liflerinin yıkımından sorumlu en büyük enzim tripsin benzeri serin proteaz olan plazmindir. Plazminin inaktif öncü molekülü olan plazminojen dolaşımında 2 µM gibi yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. İnsan vücudunda plazminojenin başlıca iki aktivatörü bulunmaktadır. Bunlar t-PA ve urokinaz-tip plazminojen aktivatörüdür (u-PA) (2, 3).

Pıhtı lizisini hızlandırmak için kullanılan farmakolojik ajanlar doğal bileşiklerden veya kimyasal türevlerden elde edilmektedir. Bu ajanlar, fibrin spesifitesi ve bazı tip komplikasyonlar açısından farklılık gösterir (Tablo-1). Örneğin, çoğu birey streptokinaz (SK) ile reaksiyona giren antistreptokok antikorlarına sahiptir ve bu antikorlar streptokinazın etkinliğini azaltarak febril reaksiyonlara neden olurlar. t-PA gibi çok sayıda fibrinolitik ajan relatif olarak fibrin spesifiktir ve fibrin varlığında plazminojeni aktive ederler. Teorik olarak bu durum selektif pıhtı erimesini mümkün kılmakla birlikte, pratikte spesifik ve nonspesifik fibrinolitik ajanların etkinliği ve toksisitesi benzerdir. Bununla birlikte, t-PA'nın eşit dozlarının maliyeti SK'dan 10 kat daha fazladır (4, 5).

Bazen sistemik fibrinoliz fibrin-spesifik ajanların klinik olarak etkili dozlarının infüzyonundan sonra oluşur. Fibrinojen düzeyleri t-PA'nın litik dozdaki infüzyonundan sonra %25 düşer. Ek olarak, hem fibrin spesifik hem de nonspesifik ajanlar vital hemostatik tıkaçlar ve patolojik trombüsler arasında ayırım yapamadığı için kanamaya neden olabilirler. Kanama riskini en aza indirmek için yakın zamanda cerrahi geçiren hastalarda, nörolojik lezyon öyküsü olan hastalarda, gastrointestinal kanama veya hipertansiyonda sistemik litik tedavi önerilmemektedir.

FİBRİNOLİTİK TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR: ENDİKASYONLAR VE KOMPLİKASYONLARI

Fibrinolitik tedavinin güncel endikasyonları tablo-2 de özetlenmiştir. Bu endikasyonlar için kullanılan ajanlar aşağıda belirtilmektedir.

PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRLERİ

A. Streptokinaz

Lancefield grup C β-hemolitik streptokoklardan üretilen, moleküler ağırlığı 47 kDA olan basit zincirli bir polipeptiddir (6). Dolaşan plazminojeni bağlayarak streptokinaz-plazminojen kompleksini oluşturur. Bu kompleks daha sonra streptokinaz-plazmin kompleksine dönüştürülür. Dolaşan streptokinaz-plazmin(ojen) kompleksinin dolaşan plazminojen üzerine etki ederek, sistemik plazminemiye ve fibrinojenin parçalanarak fibrin yıkım ürünlerinin oluşmasıyla litik sürecin başlamasına neden olur (7).

Streptokinaz yaklaşık 40 yıldır çok çeşitli trombotik hastalıklarda kullanılmaktadır. Bunlar arasında başlıcaları; venöz tromboz, pulmoner emboli, periferik arter trombozu, serebral emboli, trombotik üreter obstruksiyonu ve akut miyokard infarktüsü sayılabilir (8-13). Yan etkileri arasında en sık gözlenen kanamadır. İnsidansı yaklaşık %5'dir. Bunların %20'si ölümcül seyredebilir. Bundan başka, bakteriyel kaynaklı olması nedeniyle ateş, alerjik reaksiyonlar, serum hastalığı, bronkospazm, ürtiker, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura (<%1) ve hipotansiyon (%6-8) oluşturabilir (14-17).

B. Açıl-plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi (APSAC)

Kovalent bağlı p-açıl grubu nedeniyle streptokinaz-plazmin(ojen) kompleksinden daha uzun yarı ömrü olan, 131 kDA ağırlığında bir moleküldür. Akut miyokard infarktüsündeki etkinliği streptokinaz ile eşdeğerdir. Yan etkileri streptokinaza benzemekle birlikte kanama insidansı daha yüksektir. Bunun dışında alerjik reaksiyonlar, ürtiker, bronkospazm, eritem, anafilaksi ve anjiyödem neden olabilir (18).

ENDOJEN AJANLAR

A. Ürokinaz

Endotelial hücrelerden sentezlenen 64 kDA ağırlığında bir glikoproteindir. Başlıca venöz tromboz ve pulmoner emboli olmak üzere periferik arter trombozu, serebrovasküler tromboz, anstabil anjina, akut miyokard infarktüsü ve perkutan transluminal anjioplasti sonrası oluşan yeniden tıkanma gibi çok çeşitli trombotik durumda kullanılmaktadır (19, 20).

B. Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü

68 kDA ağırlığında endotelial hücrelerden sentezlenen basit zincirli bir polipeptiddir. tPA venöz tromboz, pulmoner emboli, anstabil anjina, akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler tromboz, tromboze yapay kalp kapağı olan hastalardaki çeşitli trombotik durumlarda başarıyla kullanılmaktadır. Trombotik arteriyel hastalığı olan

hastalarda doku hasarını en aza indirebilmek, en kısa sürede litik süreci başlatılabilmek ve devam ettirilebilmek için gerekli olan tPA dozu genelde yüksektir (21).

C. Yeni Plazminojen Aktivatörleri

Bu grup ajanlardan stafilokinaz, rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü (r-tPA), ve yarasa-plazminojen aktivatörü son yıllarda denenmeye başlanan ajanlar arasındadır.

UYGULAMA YÖNTEMLERİ

Dozları ve uygulama şekilleri bir miktar farklılık gösterse de tüm fibrinolitik ajanlar için genel prensip ve komplikasyonlar aynıdır. SK ve UK bilinen en eski ve en çok çalışılmış fibrinolitik ajanlardır. SK vücut ağırlığından bağımsız olarak 250.000 Ünite yükleme dozunda verilir. Antistreptokok antikoru olan hastalarda yükleme dozunun tekrarlanması gerekebilir. UK ise 4400 U/kg yükleme dozuyla 10-30 dk'da verilir. Her iki rejimde laboratuvar olarak fibrinojende düşme, trombin zamanında uzama ve fibrinolitik aktivitenin invitro ölçüt olan eoglobulin lizis zamanında uzama ile tespit edilebilen yoğun fibrinolitik durumu tetikler. Yükleme dozunu takiben, 100.000 U streptokinaz veya 4400 U/kg/saat UK 2-72 saatte uygulanır. Litik durum UK veya SK'ın kesilmesi ve 7-10 gün heparin uygulaması ile geri döndürülebilir. Heparin aynı zamanda fibrinolitik ajan olarak da başlanabilir. Fibrinolitik tedaviye ilk tromboz veya emboli atağından hemen sonra başlanmalıdır.

r-tPA gibi bazı fibrinolitik ajanlar intravenöz olarak da uygulanabilir. 100 mg r-tPA'nın 6 saatlik infüzyonu koroner arterlerde %75 açılma sağlayabilir. Hastalar daha sonra birkaç gün heparin ile idame edilir. Benzer özellikleri olan UK'da benzer durumda uygulanabilirse de büyük klinik çalışmalarda r-tPA'nın akut tıkalı koroner arterlerin açılmasında diğer fibrinolitik ajanlara üstünlüğünün olduğu bildirilmiştir.

ANTIPLATELET TEDAVİ

Antiplatelet tedavi arteriyel vasküler hastalığı ve tromboembolisi olan hastaların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Klinik pratikte antiplatelet tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar tablo-3'de özetlenmiştir. Basit farmakolojisi nedeniyle bu ilaçlar arasında en çok çalışılan aspirindir.

ASPIRİN

Tek doz aspirin geri dönüşümsüz olarak siklooksijenaz enzimini inaktive ederek tromboksan A2 üretimini inhibe eder. Aspirin endotel hücrelerde olduğu gibi başka dokularda da siklooksijenaz enzimini inhibe etmekle birlikte, bu hücreler yeni enzim sentezi yoluyla düzelebilirler (22). Çekirdeksiz hücreler olan trombositler ise yeni enzim sentezleyememeleri nedeniyle ömürlerinin geri kalan kısmında inaktif halde

kalırlar. 160 mg/gün veya gün aşırı 320 mg aspirin trombosit üretimini ve agregasyonunu inhibe eder (23).

Anstabil anginası bulunan koroner arter hastaları myokard infarktüsü açısından yüksek risk altındadırlar. Aspirinin kronik anginanın sıklığı, şiddeti ve süresi üzerinde herhangi bir etkisi olmamakla birlikte, günlük alınan aspirin bu grup hastalarda myokard infarktüse progresyonu dramatik olarak azaltmaktadır. Günlük aspirin ilk infarktüs insidansını belirgin azaltırken, myokard infarktüsü geçirmiş hastalarda da ikinci infarktüs insidansını %25 azaltmaktadır (24).

Aspirin okluzif serebrovasküler hastalığı olan hastalarda geçici iskemik atak sıklığını azaltırken, iskemik atak geçirmiş hastalarda ikinci atak insidansını da %25 azaltmaktadır. Aspirin ayrıca hemodiyaliz ihtiyacı olup kalıcı kateter takılı kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kateterin açıklığını sağlama açısından da etkilidir (25).

DİPİRİDAMOL

Aspirin, günümüzde klinik kullanımda en etkili antiplatelet ajan olmakla birlikte, aspirin tedavisi yerine kullanılan çok sayıda ajan bulunmaktadır. Dipiridamol vazodilatör özelliği olan pirimidopirimidin türevi popüler bir Antiplatelet ajandır. Bununla birlikte tek başına verildiğinde etkinliği azdır. Aspirin-dipiridamol kombinasyonu cerrahi öncesi başlandığında, koroner bypass greft açıklığını artırırken, dipiridamol-warfarin prostetik intrakardiyak kapağı olan hastalarda serebral emboli insidansını azaltır (26). Aspirin-dipiridamol kombinasyonu -renal hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılmamakla birlikte- bazı glomerulonefrit formlarında da progresyonu yavaşlatmaktadır (27-29). Perkutan anjioplasti ve stent uygulanan hastalarda ise damar açıklığını sağlamada çok etkili bulunmamıştır. Günde 75-400 mg olarak, iki eşit doza bölünerek verilir. Etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, plazma sıklık AMP düzeylerini platelet agregasyonunu inhibe edecek düzeylere yükselterek etki ettiği düşünülmektedir.

TİKLODİPİN VE KLOPIDOGREL

Tiklodipin ve klopidoğrel, yine aspirine alternatif olarak serebrovasküler hastalığı olan hastalarda kullanılmakta ve koroner stent açıklığını sağlama açısından aspirin veya warfarine göre daha üstün bulunmaktadır (30-32). Tienopiridin türevi olan bu bileşikler, oral olarak alındıktan sonra ADP'nin tetiklediği platelet agregasyonunu inhibe ederler. Yine her iki bileşiğin deneysel olarak meydana getirilen trombozu inhibe ettiği bildirilmiş ve bazı çalışmalarda aspirinle kullanıldığında sinerjistik etki meydana getirdiği gösterilmiştir (33). Trombositler üzerine olan etkilerini aktif metabolitleri ile gösterdiği için efektif tedavinin başlangıcında gecikme olabilmektedir. Tiklodipin, oral olarak 2x250 mg/gün dozunda uygulanmakta

ve tam antiplatelet etkinliği 5-7 günde oluşmaktadır. Klopidoğrel ise 50-100 mg/gün dozunda uygulanmakta etkisi 4-7 günde ortaya çıkmaktadır. Tiklodipin pahalı bir ajandır ve ciddi yan etkileri arasında ishal, deri döküntüleri, nötropeni, trombositopeni, aplastik anemi nadirde olsa trombotik trombositopenik purpura (TTP) sayılabilir (30, 34, 35). Klopidoğrel (Plavix)'in yan etkileri tiklodipine göre daha az olmakla birlikte nadirde olsa yine TTP gibi ciddi yan etkileri bildirilmiştir (36).

TROMBOKSAN-A₂ SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

Bu grup ilaçlar arasında sayılan prostaglandin endoperoksid analogları, imidazol ve türevleri, pirimidin ve türevleri serum tromboksan B₂ düzeylerini belirgin olarak azaltmaktadır. Teorik olarak bu ajanların tromboksan A₂ düzeylerini ve PGI₂ sentezinde kullanılan PGH₂ düzeylerini de azalttığı bilinmekle birlikte inhibisyon oranının tam olmaması nedeniyle proagregatuar etkinlikleri araştırma altındadır (24, 37, 38). Bu ajanlar dışında sulotroban, ifetroban gibi tromboksan A₂ reseptör antagonistlerinin hayvan modellerinde Antiplatelet etkinliği olduğu kanıtlanmakla birlikte; pikotamid ve ridogrel gibi hem tromboksan A₂ sentezini hem de reseptörünü inhibe eden ajanların ise Antiplatelet etkinliği henüz netlik kazanmamıştır (39).

PROSTAGLANDİN I₂ VE ANALOGLARI

Prostaglandin I₂ (prostasiklin) güçlü bir vazodilatör ajan olduğu gibi ex vivo olarak platelet agregasyonunu ve trombüs oluşumunu inhibe eder. İloprost, sisaprost ve beraprost gibi Prostaglandin I₂ analogları da platelet agregasyonunu inhibe eder.

GLİKOPROTEİN IIB/IIIA RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİ

Glikoprotein IIB/IIIA reseptör fonksiyonlarını inhibe eden ajanlar plateletin tetiklediği trombozu önlemede kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında monoklonal antikolar, peptid inhibitörleri ve nonpeptid inhibitörler sayılabilir.

Monoklonal Antikolar

GPIIB/IIIA'ya karşı oluşan monoklonal antikolar trombüs oluşumunu belirgin olarak inhibe etmektedir. Ayrıca, bu ajanların hayvan modellerinde tromboze koroner arterlerin reperfüzyonunu hızlandırdığı ve yeniden tıkanmayı önlediği gösterilmiştir. Bir monoklonal antikor olan c7E3 (Abciximab) glikoprotein IIB/IIIA'ya %80 oranında bağlandığında trombosit agregasyonunu inhibe etmekte ve aspirine göre trombus oluşumunu daha efektif olarak önlemektedir (40). Önerilen dozu 0.25 mg/kg bolus uygulamayı takiben 0.125 µg/kg/dk (maksimum 10µg/dk) 12 saatlik infüzyon şeklindedir. Alerjik yada anafilaktik reaksiyon gözlenmemekle birlikte nadir olarak trombositopeni yapabilir (41, 42).

Peptid Ve Nonpeptid İnhibitörler

Siklik peptid yapısındaki eptifibatid (Integrilin) angioplasti ve stent sonrası açıklığın sağlanmasında etkiliyken nonpeptid inhibitörlerden tirobifan, lamifiban, xemlofiban ve sibrabifanın etkinliği konusundaki klinik çalışmalar devam etmektedir.

Diğer Antiplatelet Ajanlar

Yukarıdaki ajanlar kadar sık olarak kullanılmamakla birlikte dekstran, sülfipirazon, n-3 yağ asitleri, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, β-blokerler, E vitamini, β-laktam antibiyotikler ve serotonin antagonistleri gibi çok sayıda ajanın trombotik etkinliği ile ilgili yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

Özet olarak, Antiplatelet tedavi kullanımı çok hızlı gelişmektedir. Bununla birlikte, aspirin koroner veya serebral trombozu olan hastalarda halen en güvenilir ajandır ve iskemik olay indansını %25 veya daha fazla azaltmaktadır. Angioplasti yapılan ve stent yerleştirilen hastalarda Integrilin akut olarak kullanıldıktan sonra 3 hafta süre ile tiklodipin veya klopidoğrel kullanılmalıdır.

REFERANSLAR

1. Collen D, Lijnen HR. Recent developments in thrombolytic therapy. Fibrinolysis Proteolysis 2000; 14: 66–72.
2. Gulba DC, Bode C, Runge MS, Huber K. Thrombolytic agents — an updated overview. Fibrinolysis Proteolysis 1998; 12: 39–58.
3. Booth NA. Regulation of fibrinolytic activity by localization of inhibitors to fibrin(ogen). Fibrinolysis Proteolysis 2000; 14: 206–213.
4. Collen D. Designing thrombolytic agents: focus on safety and efficacy. Am J Cardiol 1992; 69: 71–81.
5. White HD. Comparison of tissue plasminogen activator and streptokinase in the management of acute myocardial infarction. Chest. 1989; 95: 265–269.
6. Jackson KW, Tang J. Complete amino acid sequence of streptokinase and its homology with serine proteases. Biochemistry. 1982; 21: 6620–6625.
7. Reddy KN, Markus G. Mechanism of activation of human plasminogen by streptokinase. Presence of active center in streptokinase-plasminogen complex. J Biol Chem 1972; 247: 1683–1691.
8. Benedict CR, Mueller S, Anderson HV, Willerson JT. Thrombolytic therapy: a state of the art review. Hosp Pract 1992; 27: 61.
9. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest. 1992; 102: 408–425.
10. Goldhaber SZ. Evolving concepts in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Chest 1992; 101: 183–185.

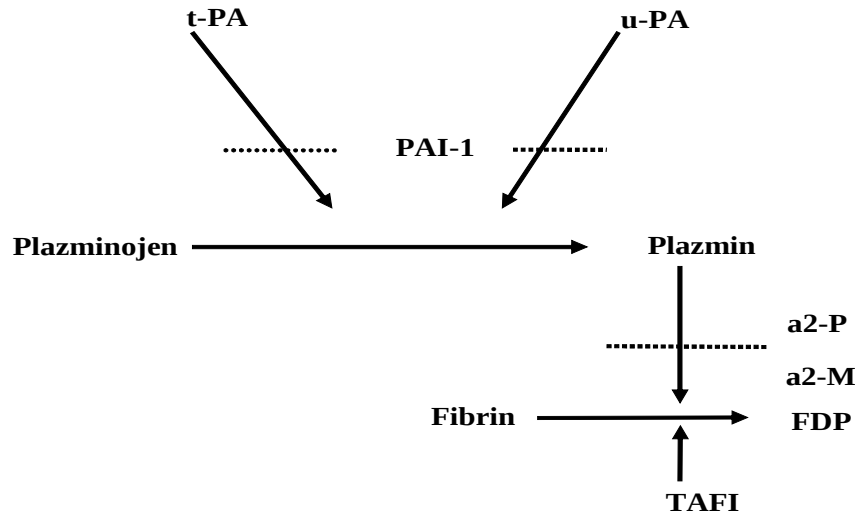
11. Collins R, Peto B, Baigent C, Sleight P. Drug therapy: aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997; 336: 846-852.
12. Waters D, Lam J, Theroux P. Newer concepts in the treatment of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1991; 68: 34-41.
13. Clagett GP, Graor RA, Salzman EW. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1992; 102: 516-528.
14. Alexopoulos D, Raine AE, Cobbe SM. Serum sickness complicating intravenous streptokinase therapy in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 1010-1012.
15. Fong JS, de Chadarevian JP, Kaplan BS. Hemolytic-uremic syndrome. Current concepts and management. *Pediatr Clin North Am.* 1982; 29: 835-856.
16. Nazari J, Davison R, Kaplan K, Fintel D. Adverse reactions to thrombolytic agents. Implications for coronary reperfusion following myocardial infarction. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1987; 2: 274-86.
17. Loscalzo J. Thrombolysis in the management of acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Drugs* 1989; 37: 191-204.
18. Vander Sande J, Bossaert L, Brochier M, Charbonnier B, Serradigmini A, Elias A, Pintens H, Lauwers MC. Thrombolytic treatment of pulmonary embolism with APSAC. *Eur Respir J* 1988; 1: 721-5.
19. Verde P, Stoppelli MP, Galeffi P, Di Nocera P, Blasi F. Identification and primary sequence of an unspliced human urokinase poly(A)⁺ RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 4727-4231.
20. Kothari SS, Varma S, Wasir HS. Thrombolytic therapy in infants and children. *Am Heart J* 1994; 127: 651-7.
21. Becker RC, Harrington R. Recombinant tissue-type plasminogen activator: current concepts and guidelines for clinical use in acute myocardial infarction. Part II. *Am Heart J* 1991; 121: 627-40.
22. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol.* 1971; 231: 235-237.
23. Roth GJ, Calverley DC. Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood.* 1994; 83: 885-898.
24. Stein B, Fuster V, Israel DH, Cohen M, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Platelet inhibitor agents in cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 813-836.
25. Shpitz B, Plotkin E, Spindel Z, Buklan G, Klein E, Bernheim J, Korzets Z. Should aspirin therapy be withheld before insertion and/or removal of a permanent peritoneal dialysis catheter? *Am Surg* 2002; 68: 762-764.
26. Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:41-56.
27. Harmankaya O, Basturk T, Ozturk Y, Karabiber N, Obek A. Effect of acetylsalicylic acid and dipyridamole in primary membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Int Urol Nephrol.* 2001; 33: 583-587.
28. Woo KT, Lee GS, Pall AA. Dipyridamole and low-dose warfarin without cyclophosphamide in the management of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 348-349.
29. Yoshikawa N, Ito H. Combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for paediatric patients with severe IgA nephropathy--is it relevant for adult patients? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1097-1099.
30. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
31. Steinhubl SR, Topol EJ. Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. 242: *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 227-231.
32. Gurbel PA, O'Connor CM, Cummings CC, Serebruany VL. Clopidogrel: the future choice for preventing platelet activation during coronary stenting? 237: *Pharmacol Res* 1999; 40: 107-111.
33. Schror K. Antiplatelet drugs. A comparative review. *Drugs.* 1995 Jul;50(1):7-28.
34. Collier BS: Platelets in cardiovascular thrombosis and thrombolysis, in *The Heart and Cardiovascular System*, 2d ed, edited by Fozzard HA, et al, p 219. Raven Pres, Ltd., New York, 1992.
35. Yeh SP, Hsueh EJ, Wu H, Wang YC. Ticlopidine-associated aplastic anemia. A case report and review of literature. *Ann Hematol* 1998; 76: 87-90.
36. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Bendror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-544.
37. Tyler HM, Saxton CA, Parry MJ. Administration to man of UK-37,248-01, a selective inhibitor of thromboxane synthetase. *Lancet* 1981; 1: 629-632.
38. FitzGerald GA, Reilly IA, Pedersen AK. The biochemical pharmacology of thromboxane synthase inhibition in man. *Circulation* 1985; 72: 1194-201.
39. Joseph JE, Machin SJ. New antiplatelet drugs. *Blood Rev* 1997; 11: 178-90.

40. Coller BS. Platelet GPIIb/IIIa antagonists: the first anti-integrin receptor therapeutics. J Clin Invest. 1997;100: 57-60.

41. Chronos N, Vahanian A, Betriu A, Emanuelsson H, Goldberg S, Gulba D, van Hout BA. Use of abciximab in interventional cardiology. Eur Heart J 1998; 19: 31-39.

42. Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AA, Fox KA, Hillegass WB Jr, Pfisterer M, Vassanelli C. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. Eur Heart J 1998; 19: 40-51.

Fibrinolitik Sistem



Şekil 1 Fibrinolitik sistemin başlıca bileşenleri. Plazminojen t-PA ve u-PA tarafından aktive edilir. Plazminojen fibrinin fibrin yıkım ürünlerine parçalanmasından sorumludur. Bu görevi α -2 AP ve α -2 AM tarafından kontrol edilir. Bir karboksipeptidaz olan TAFI fibrin yüzeyinde plazminojen aktivasyonu ile etkileşir.

Tablo 1 Fibrinolitik aktivatörler

Bileşik	Kaynak	Fibrin- spesifik	Komplikasyonlar
Doku plazminojen aktivatörü (rtPA)	Rekombinant	+	Kanama
Urokinaz (UK)	Renal tübül hücre kültürleri	-	Kanama
Streptokinaz (SK)	B-hemolitik streptokoklar	-	İmmün reaksiyonlar-hipotansiyon, ateş
Açıl-SK-plazmin(ojen)	Kimyasal sentez	+/-	İmmün reaksiyonlar-hipotansiyon, ateş kanama

Tablo 2 Fibrinolitik tedavi endikasyonları

Venöz tromboz
Pulmoner Emboli
Akut myokard infarktüsü
Anstabil anjina
Angioplasti sonrası gelişen akut tıkanma
Periferik arter tromboz veya embolisi
Serebrovasküler tromboemboli
Tromboze yapay kalp kapağı
Superior vena kava sendromu
Tromboze santral venöz kateter
Tromboze hemodiyaliz şant veya kateteri
Trombotik üretral obstruksiyon
Ampiyem drenajını kolaylaştırma

**Tablo 3 Klinik Uygulamada Kullanılan
Antiplatelet İlaçlar**

Antiplatelet ajan olarak kullanılan ilaçlar

Aspirin

Tromboksan A₂ sentez inhibitörleri

Prostaglandin I₂ (prostasiklin) ve analogları

Dipiridamol

Tienopiridin türevleri (tiklodipin, klopidoğrel)

GPIIb/IIIa antagonistleri

Dextran

Sulfinpirazon

Heparin

n-3 yağ asitleri

Antiplatelet etkisi olan diğer ilaçlar

Nitratlar

Kalsiyum kanal blokerleri

B-blokerler

Serotonin antagonistleri

B-laktam antibiyotikler

Vitamin-E
