

# Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Geç Trombolitik Tedavi Uygulaması

Doç. Dr. Atiye ÇENGEL, Dr. Timur TİMURKAYNAK, Y. Doç. Dr. Mehmet ALKAN,  
Dr. Rıdvan YALÇIN, Dr. Oğuz CAYMAZ, Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ,  
Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Ocak 1994 ve Ağustos 1994 tarihleri arasında kanıtlanmış akut miyokard infarktüsü tanısı ile ağrının başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran toplam 60 hasta araştırmaya dahil edildi. Bunlardan 26'sı, ilk 6 saat içinde trombolitik tedavi uygulandığı için erken streptokinaz (SK) grubunu oluşturdu. 6-24 saatler arasında başvuran 16 hastaya da (12 tanesi 6-12 saat, 4 tanesi 12-24 saat) İV SK uygulanarak geç SK grubu oluşturuldu. 6-24 saatler arasında başvuran 18 hastaya ise trombolitik tedavi verilmedi ve bunlar da kontrol grubunu oluşturdu.

Bütün hastalar 500 mg aspirin ve en az 24 saat süre ile 1000 Ülsaat heparin İV tedavisi aldılar. Bütün hastalara hastaneye yatışlarının ilk haftası içinde koroner anjiyografi yapılarak infarktüsle ilgili arterin TIMI derecelendirilmesine göre açıklığı değerlendirildi. Erken SK (ESK) grubunda 21 hastada (%80.8), geç SK (GSK) grubunda ise 10 hastada (%62.5) TIMI 3 açıklık görüldü. Aradaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ( $p>0.5$ ). Kontrol grubunda ise sadece 3 hastada TIMI 3 açıklık görüldü (%16.7). Kontrol grubu ile hem erken hem de geç SK grubu arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ). Hastalarımızın çoğunluğunu 6-12 saat arasında başvuranlar oluşturduğu için sonuçlarımız özellikle bu saatler için vurgulayıcı bulundu. Erken trombolitik tedavi grubunda %75 oranında, kontrol grubunda ise %83.3 oranında infarktüsle uyumlu sol ventrikül duvarlarında hareket bozukluğu görüldü. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ( $p>0.5$ ).

**Anahtar kelimeler:** Akut miyokard infarktüsü, streptokinaz, trombolitik tedavi

Son zamanlarda akut miyokard infarktüsünün (AMİ) seyri esnasında infarktüsle ilgili arterin (İİA) açıklığının sağlanmasının tıkalı bir artere oranla prognozu çok olumlu yönde etkilediği konusunda birçok

çalışma yapılmıştır (1,2,3). Nitekim AMİ esnasında uygulanan trombolitik tedavinin de amacı damar açıklığını olabildiğince erken dönemde sağlayabilmektir. GISSI-1 ve ISIS-2 çalışmalarında ağrının başlangıcından itibaren ilk 6 saatte kullanılan trombolitik tedavinin mortaliteyi %20-30 oranında azalttığı gösterilmiştir (4,5).

Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada AMİ'li hastaların %30'unun semptomların başlamasından 6-24 saat sonra hastaneye başvurdukları görülmüştür (6). Türkiye koşullarında bu oranın daha da yüksek olacağı tahmin edilebilir. Böyle geç gelen hastalara uygulanan trombolitik tedavinin mortaliteyi azalttığı (7,8) ve yeterli damar açıklığı sağlamada plasebodan üstün olduğu konusunda (1) bazı yayınlar varsa da, geç trombolitik tedavinin yararlarının çok sınırlı olduğu ve hatta kardiyak rüptür oranını artırdığı şeklinde yayınlar da vardır (4,5,9).

Doğal olarak 6. saatten sonra uygulanacak bir trombolitik tedavinin miyokard dokusunu koruması ve infarktüs alanını sınırlaması gibi bir yararı olamaz. Bu nedenle sol ventrikül duvar hareketlerine fazla bir etkisi beklenmemektedir, ancak "açık damar" hipotezine uygun olarak ventrikülün yeniden şekillenmesini ve ventrikül dilatasyonunu önleyici ve bu şekilde mortaliteyi azaltıcı bazı yararları olabilir (1,2,3).

Bu çalışmanın amacı AMİ'de geç trombolitik tedavinin (6-24 saat arasında) infarktüsle ilgili arterde yeterli açıklık sağlamada yani "açık damar" oluşturmada ne derece etkili olduğunu erken trombolitik tedavi ve spontan fibrinolizle karşılaştırarak araştırmaktır.

Alındığı tarih: 25 Ekim 1994

Yazışma adresi: Doç. Dr. Atiye Çengel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06510-Beşevler-Ankara

## MATERİYEL ve METOD

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi koroner yoğun bakım ünitesine Ocak 1994 ile Ağustos 1994 tarihleri arasında akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılan hastalardan ağrının başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvurular çalışma kapsamına alındı. Bütün hastalarda akut miyokard infarktüsü tanısı tipik göğüs ağrısı, en az iki uyumlu derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST yükselmesi ve CPK-MB düzeyleri ile kanıtlandı. Kolaylık açısından bütün inferiyor, posteriyor ve sağ ventrikül miyokard infarktüsleri inferiyor, bütün anterior, anteroseptal, anterolateral ve apikal miyokard infarktüsleri anterior başlığı altında incelendi.

Etik olarak ilk 6 saat içinde başvuran ve kontrendikasyonu olmayan bütün hastalara intravenöz (İV) streptokinaz (SK) verildi. 6-24 saat arasında başvuran hastalar ise randomize olarak 2 gruba ayrıldı ve bir gruba SK uygulanırken diğer gruba uygulanmadı. Geç dönemde başvurup SK uygulanmayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. SK ve kontrol grubundaki bütün hastalara hemen 500 mg asetil asit çığnetildi ve en az 24 saat süre ile 1000 Ü/saat dozunda İV heparin verildi. Kontraendikasyon nedeni ile asetil salisilik asit ya da heparin verilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

SK, erken ve geç devredeki bütün hastalara 1.5 milyon ünite 60 dakika gidecek şekilde verildi. Bütün hastalara yatışlarının ilk haftası içinde (SK alan grupta ortalama 4.6 gün, kontrol grubunda ortalama 5.2 gün sonra) koroner anjiyografi yapılarak infarktüsle ilgili arterin TIMI derecelendirilmesine göre açıklığı (TIMI 0-3) değerlendirildi.

Koroner anjiyografiler tek bir kardiyolog tarafından ve hasta özellikleri bilinmeden, kör olarak değerlendirildi. Hem SK alan grupta, hem de kontrol grubunda koroner anjiyografi yapılmadan kaybedilen ya da çeşitli nedenlerle koroner anjiyografi yapılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel çalışmalar Fischer's exact test ile yapıldı.

## BULGULAR

İlk 6 saatte İV SK uygulanabilen ve bunu izleyen ilk hafta içinde koroner anjiyografileri yapılan hastalar erken SK grubunu oluşturdu. Bu grupta 26 hasta mevcut olup hastaların hepsi erkekti ve yaş ortalaması 51.15 idi. Bunların 13'ü akut anterior, 13'ü de akut inferiyor Mİ tanısı almıştı.

Ağrının başlangıcından itibaren 6-24 saat içinde başvurup İV SK uygulanan ve kontrol anjiyografileri yapılan hastalar geç SK grubunu oluşturdu. Bu grupta 16 hasta mevcut olup bu hastaların da hepsi erkekti ve yaş ortalamaları 53.31 idi. Hastaların 7 tanesi akut anterior Mİ, 9 tanesi ise akut inferiyor Mİ tanısı almıştı. Geç SK grubunda 12 hastaya ağrının başlangıcından itibaren 6-12 saat arasında, 4 hastaya ise 12-24 saat arasında SK uygulanmıştı. 12-24 saat arasında SK uygulanan 4 hastanın 3'ünün anjiyografisinde yeterli (TIMI-3) açıklık saptandığı için istatiki sonuçları yanıltıcı yönde etkilemeyeceği düşünüldüğünden ve bu gruptaki hastaların sayılarının azlığı nedeniyle geç SK grubu kendi arasında bu şekilde ikiye ayrılmamıştır.

6-24 saat arasında başvurduğu halde SK uygulanmayan 18 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Bu 18 hastanın 4'ü kadın, 14'ü erkek olup yaş ortalamaları 58.9 idi. 4'ü akut anterior, 14'ü ise akut inferiyor Mİ tanısı almıştı. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Sadece TIMI-3 açıklık sağlanan hastalarda "açık

Tablo 1. Erken ve geç trombolitik tedavi uygulanan ve kontrol grubundaki hastaların özellikleri

	Erken SK		Geç SK		Kontrol	
	ant.	inf.	ant.	inf.	ant.	inf.
Yaş	51.15		53.31		58.90	
Cins (erkek %)	100%		100%		87.8%	
Lokalizasyon	ant.	inf.	ant.	inf.	ant.	inf.
İİA	13	13	7	9	4	14
LAD	13	13	7	7	4	6
Cx	6	6	6	6	4	4
RCA	7	7	3	3	8	8
Rezidüel stenoz oranı	<%70	>%70	<%70	>%70	<%70	>%70
	10	16	9	7	5	13
Hasta damar sayısı	1	13	4	4	9	9
	2	6	7	7	3	3
	3	4	2	2	6	6
	4	3	3	3	0	0
İnfarctüsle uyumlu duvar hareket bozukluğu olan hastaların oranı	%92.3		%75		%83.3	

**Tablo 2. Erken streptokinaz uygulanan ve kontrol gruplarında TIMI-3 akım varlığı**

	Erken SK	Kontrol	p
TIMI 3 akım (+)	21	3	<0.001
TIMI 3 akım (-)	5	15	
Toplam	26	18	

**Tablo 3. Geç streptokinaz uygulanan ve kontrol gruplarında TIMI-3 akım varlığı**

	Erken SK	Kontrol	p
TIMI 3 akım (+)	10	3	<0.01
TIMI 3 akım (-)	6	15	
Toplam	16	18	

damar"ın sağlanabildiği kabul edilmiş, TIMI 0,1 ve 2 açıklık yeterli açıklığın sağlanamaması olarak değerlendirilmiştir.

Buna göre erken ve geç SK grubu ile hiç SK uygulanmayan grubun İİA'deki açıklıkları Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir. Erken SK uygulanan (0-6 saat) grupta bulunan 26 hastanın 21'inde (%80.8) TIMI-3 açıklık sağlanmıştır. Geç SK grubundaki (6-24 saat) 16 hastanın ise 10'unda (%62.5) TIMI-3 açıklık görülmüştür. Her 2 grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.5$ ). Kontrol grubunu oluşturan 18 hastanın ise sadece 3'ünde (%16.7) TIMI-3 açıklık görülmüştür. Kontrol grubu ile hem erken hem de geç SK grubu arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ). Erken trombolitik tedavi grubunda %92.3 hastada, geç trombolitik tedavi grubunda %75 oranında, kontrol grubunda ise %83.3 oranında infarktüsle uyumlu sol ventrikül duvarlarında hareket bozukluğu görüldü (Tablo 1). Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ( $p>0.5$ ).

## TARTIŞMA

AMI'de erken dönemde (ilk 6 saat) uygulanan trombolitik tedavinin prognozu olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Ancak 6. saatten sonra kurtarılacak miyokard dokusunun kalmaması klinisyenleri geç tromboliz tedavisini uygulamaktan alıkoymaktadır. Yapılan sınırlı çalışmalarda geç trombolitik tedavi-

nin plaseboya oranla mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. ISIS-2 çalışmasında 6-24 saat arasında mortalitede %19 oranında azalma bildirilmiştir (5). EMERAS çalışmasında 7-12 saat arasında başvuran hastalarda %14, 13-24 saat arasında başvuranlarda ise %8 oranında bir mortalite azalması bulunmuş ve özellikle 12. saatten sonra görülen mortalite azalmasının önemsiz olduğu vurgulanmıştır (7). LATE çalışmasında ise 6-24 saat arasında uygulanan trombolitik tedavinin 35 günlük mortaliteyi %19.2 oranında azalttığı bildirilmektedir. İlk 12 saatte tedavi uygulananlarda bu oran %25'e kadar çıkmaktadır (8). Topol ve ark. geç trombolitik tedavinin sol ventrikül fonksiyonlarına bir etkisi olmayacağını gözönünde tutarak bu tedavinin damar açıklığını sağlamadaki etkisini araştırmışlar ve tedavi grubunda %65, plasebo grubunda %27 açıklık saptamışlardır (1).

Biz de çalışmamızda reperfüzyonun mortaliteyi, infarktüs büyüklüğünü sınırlamanın ötesinde, "açık damar" sağlamak yolu ile de azaltılabileceğini gözönünde bulundurarak geç trombolizin damar açıklığı üzerine olan etkisini araştırdık ve tedavi grubunda %62.5, kontrol grubunda %16.7 oranında açıklık saptadık. Sonuçlarımız Topol ve ark. sonuçları ile uyumludur.

Her ne kadar çalışma grubumuzdaki hastaların çoğunluğunu ilk 12 saatte tedavi uygulananlar oluşturmakta ise de, 12-24 saat arasında başvuran 4 hastadan 3'ünde de TIMI-3 açıklık sağlanmıştır. Yine de 12-24 saat arasında başvuranlardaki açıklığın daha fazla sayıda hasta incelenerek ayrıca değerlendirilmesi uygun olabilir. Bizim sonuçlarımızın özellikle ilk 12 saat içinde vurgulayıcı olduğunu belirtmek gerekir.

"Açık damar" hipotezi ilk kez Braunwald tarafından ortaya atılmış olup, 1138 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastane içi ve 1 aylık mortalite yeterli damar açıklığı sağlananlarda %2.5-5.2 arasında, sağlanamayanlarda %5-15 arasında bulunmuştur (10). "Açık damar" hipotezini savunanlara göre yeterli damar açıklığının sağlanması sol ventrikülün yeniden şekillenmesini (remodellingi) azaltarak, çok damar hastalığında diğer damarlar için bir kollateral kaynağı oluşturarak ve elektriksel stabiliteyi sağlayıp aritmogenezisi azaltarak yararlı etkiler göstermektedir (2,3).

Nitekim TAMI-6 çalışmasında da 6-24 saatler arasında verilen doku plazminojen aktivatörünün 6 ay sonra plaseboya oranla belirgin olarak daha az kavit dilatasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (1).

Şüphesiz ki bu damar açıklığının olabildiğince erken dönemde sağlanması daha yararlıdır. GUSTO çalışmasında da doku plazminojen aktivatörünün bu açıklığı ilk 90 dakikada sağlamada SK'dan daha üstün olduğu ve bu nedenle mortaliteyi daha fazla azalttığı bildirilmiştir (11). Ancak ülkemiz koşullarında, ilk 6 saat içinde trombolitik tedavi uygulama şansını bulamayan hastaların sayısının hiç de küçümsenmeyecek boyutlarda olduğu gözönünde tutularak 6-24 saatler arasında başvuran hastaların da İİA'lerinde yeterli açıklığı kontrol grubundan daha fazla sağlayan bir tedavinin denemesi akılcı bir yaklaşım olarak gözükmektedir.

Her ne kadar bir çalışmada geç trombolizin artmış oranda kardiyak rüptüre yol açtığı bildirilmişse de (9), diğer yayınlarda bu bulgu gözlenmemiştir (1,4,5). Bizim çalışmamızda da geç SK verilen hiçbir hastada bu tür bir komplikasyon gözlenmedi. Geç SK verilen grupta 63 yaşında bir erkek hastada trombolitik tedavi sonrası verilen heparinin 8. saatinde intraserebral kanama ortaya çıktı ve grade 5 koma gelişti. Hasta 5 gün yoğun bakımda kaldıktan sonra exitus oldu. Geç SK grubunda bu vakanın dışında hiçbir vaka kaybedilmedi. Yapılan diğer çalışmalarda da geç trombolitik tedavinin erken tedavide olduğu gibi ilk 48 saat içinde kanama riskini artırdığı bildirilmektedir (7,8). LATE çalışmasında 35 günde ortaya çıkan serebrovasküler hastalık oranı geç tedavi grubunda %1.7, plasebo grubunda ise %1.31 olarak bildirilmiştir (8).

Yapılan plasebo kontrollü çalışmalara göre trombolitik tedavi sol ventrikül fonksiyonlarını düzeltmektedir. Ancak kalbin ejeksiyon fraksiyonunda (fırlatma oranında) tedavi grubu lehine olan fark tedaviden sonra geçen süre ile orantılı olarak azalmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda damar açıklığının sağlanması ile fırlatma oranında görülen düzelme arasında da bir korelasyon olduğu, damar açıklığı sağlama oranının yüksek olduğu çalışmalarda fırlatma oranındaki düzelenin daha belirgin olduğu gözlenmiştir (12).

Ancak fırlatma oranındaki düzelme ile mortalitenin azalması arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum infarktüs alanın dışındaki sol ventrikülün hiperkinetik davranışı nedeniyle global fırlatma oranlarının yeteri kadar hassas göstergeler olmamasına bağlı olabilir. Sol ventrikül şeklinin fırlatma oranlarından daha hassas olarak sol ventrikül fonksiyonları hakkında fikir verebileceği ileri sürülmüştür.

Özellikle sol ventrikülün sistol sonu hacminin prognozu belirlemede en önemli ölçüt olduğu ileri sürülmektedir (12). Ancak ventrikül boşluklarının sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerini ölçen çok az sayıda çalışma bulunduğu için bu konuda kesin sonuçlara varılamamaktadır. TAMI-6 çalışmasında geç dönemde verilen trombolitik tedavinin sol ventrikül diyastol sonu hacminin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir (1).

Bizim çalışmamızda ventrikül fırlatma oranlarına ve hacimlerine grid kalibrasyonumuz olmadığı için bakılamadı. Ancak geç SK uygulanan hastalarımızın %75'inde infarktüsle uyumlu bölgelerde sol ventrikül duvar hareket bozukluğu gelişti. Kontrol grubunda %83.3 hastada bölgesel duvar hareket bozukluğu görüldü. Ancak ilginç olarak erken trombolitik tedavi uyguladığımız hastalarımızın da %92.3'ünde duvar hareket bozukluğu saptandı. Yani biz çalışma grubumuzda erken ya da geç trombolitik tedavinin bölgesel ventrikül fonksiyonlarına olumlu bir etkisini gözleyemedik. Global ventrikül fonksiyonlarını ve ventrikül hacimlerini ölçemediğimiz için bu konuda daha ayrıntılı bir yorum yapamıyoruz.

Mevcut verilerimize göre geç trombolitik tedavinin yaralarını infarktüs alanını sınırlayıcı etkisinden çok damar açıklığını sağlaması ile elde edilen ikincil kazançlara bağlı olduğunu söyleyebiliyoruz. Ancak özellikle erken trombolitik tedavi grubunda daha yüksek bir oranda bölgesel duvar hareket bozukluğu görmemiz belki de reperfüzyon hasarının neden olduğu örselenmiş (stunned) miyokard fenomeni ile açıklanabilir. Erken ve geç trombolitik tedavinin (duvar hareket bozukluğunun derecelendirilmesi yöntemi kullanılarak), sol ventrikülün bölgesel hareketlerine olan etkisinin ayrı bir çalışmada araştırılması planlanmıştır.

Çalışmamızın eksik bir tarafı, akut miyokard infarktüsünü izleyen hafta içinde koroner anjiyografi yapabildiğimiz hastaları çalışmaya dahil etmemiz olabilir. Koroner anjiyografi yapılamadan kaybedilen, erken mortalite grubuna giren hastaları baştan elediğimiz ve damar açıklığını bu yüzden yüksek bulduğumuz düşünülebilir. Ancak aynı şartlar kontrol grubu içinde söz konusu olup, kontrol grubunu da ilk hafta içinde yaşayan hastaların oluşturması, hasta seçiciliğini bir ölçüde de olsa ortadan kaldırmaktadır.

Sonuç olarak AMİ'den 6-24 saat sonra uygulanan İV SK tedavisi hastaların %62.5'inde İİA'de TIMI-3 açıklık sağlamıştır, bu oran kontrol grubunda %16.7'dir ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0.01$ ). Bu nedenle AMİ tanısı ile kliniğe kabul edilen hastalarda ağrının başlamasından sonra 6 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa dahi, 6-24 saatler arasında ve özellikle ilk 12 saatte İV streptokinaz uygulamasının, eğer bir kontraendikasyon yoksa, yararlı olacağına inanıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Topol EJ, Califf RM, Vandormael, et al: A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:2090

2. Topol EJ: Validation of the early open infarct vessel hypothesis. *Am J Cardiol* 1993; 72:40G
3. Ambrose JA: The open artery: beyond myocardial salvage. *Am J Cardiol* 1993; 72:85G
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' infarto miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397
5. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:349
6. Muller DW, Topol EJ: Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113:949
7. EMERAS Collaborative Group: Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342:767
8. LATE Study Group: Late assessment of thrombolytic efficacy study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342:759
9. Mauri F, DeBiase AM, Franzosi MG, et al: Analisi delle cause di morte intraospedaliere. *G Ital Cardiol* 1987; 17:37
10. Topol EJ: Thrombolytic intervention. Topol EJ (ed). *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders, 1990; p.76
11. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New Eng J Med* 1993; 329:673
12. Topol EJ: Thrombolytic intervention. Topol EJ (ed). *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994; p.68